

BASI DI DIAGNOSTICA DI LABORATORIO · LEZIONE 4 DI 5

Enzimi di citolisi: cuore, fegato, muscolo

Transaminasi, LDH, CK, l'infarto del miocardio e i marcatori non enzimatici

Contenuti

I	Meccanismi di rilascio applicati alla citolisi	10 min
II	Le transaminasi: AST e ALT	15 min
III	Indice di De Ritis	10 min
IV	CK e LDH: marcatori muscolari e sistemici	15 min
V	Diagnostica dell'infarto del miocardio	15 min
VI	Marcatori non enzimatici e nuovi biomarcatori	25 min

SEZIONE PRIMA · 10 MINUTI

Meccanismi di rilascio applicati alla alla citolisi

Gli stessi principi di NB02-NB03, applicati per la prima volta a enzimi specifici.

Dalla teoria al caso: l'AST bicompartimentale

L'AST è l'esempio più diretto del principio "citosol = danno lieve, mitocondrio = necrosi" visto in Lezione 2: la stessa proteina esiste in due compartimenti della stessa cellula.

cAST (~60%)

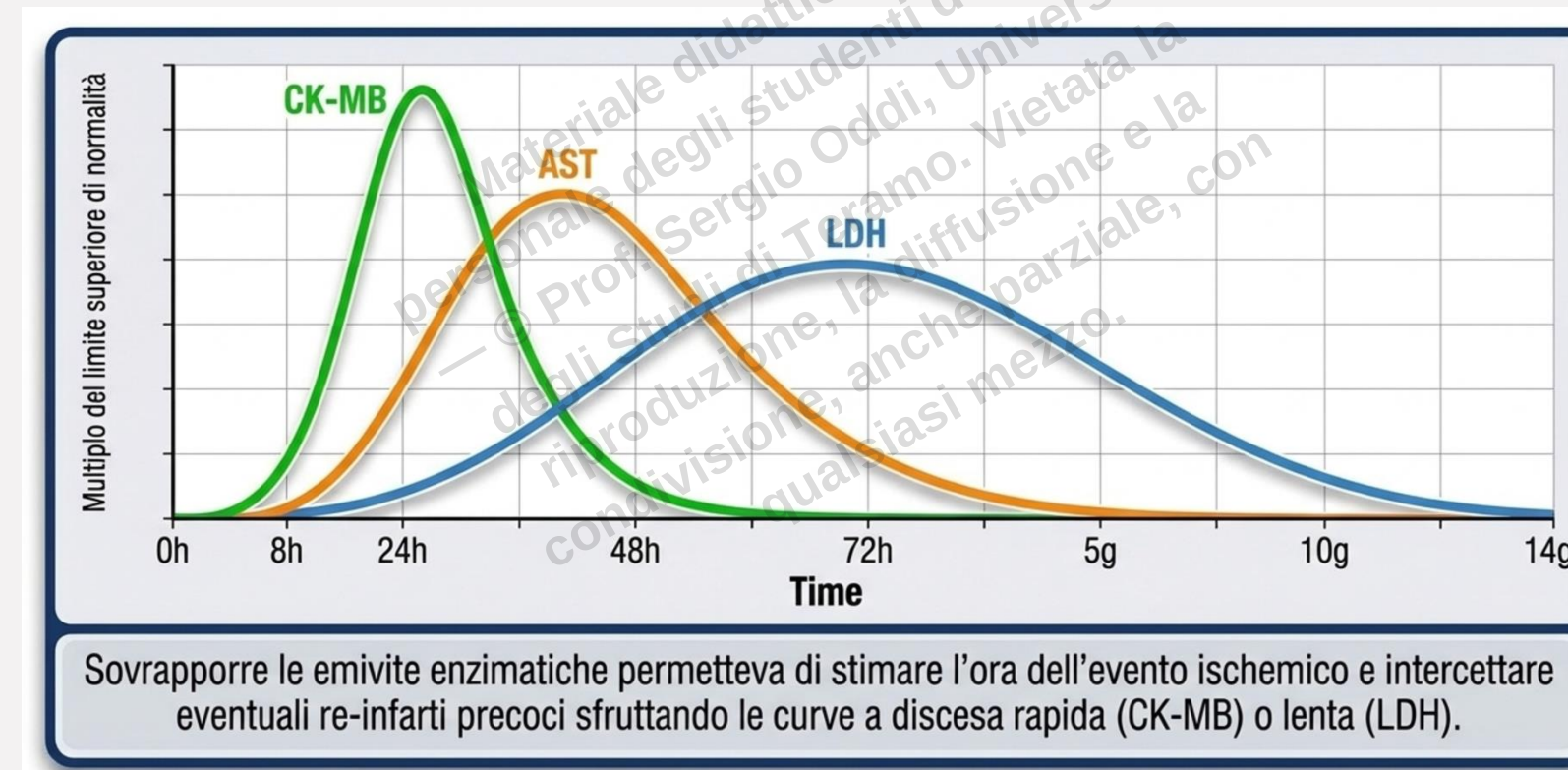
Frazione citosolica: rilasciata anche da semplice alterazione della permeabilità.

mAST (~40%)

Frazione mitocondriale: la sua uscita segnala un insulto strutturale severo.

Emivita degli enzimi CK, AST e LDH

CK < **AST** < **LDH**
emivita breve emivita intermedia emivita lunga



Fattore confondente: gli eritrociti contengono LDH a una concentrazione **150 volte** quella plasmatica: anche un'emolisi minima invalida il dosaggio di LDH e AST.



SEZIONE SECONDA · 15 MINUTI

Le transaminasi: AST e ALT

Stessa reazione, specificità d'organo che cambia radicalmente da specie a specie.



La reazione e il cofattore comune

AST (GOT)

Trasferisce il gruppo amminico dell'*aspartato* a un α -chetoacido (α -chetoglutarato).

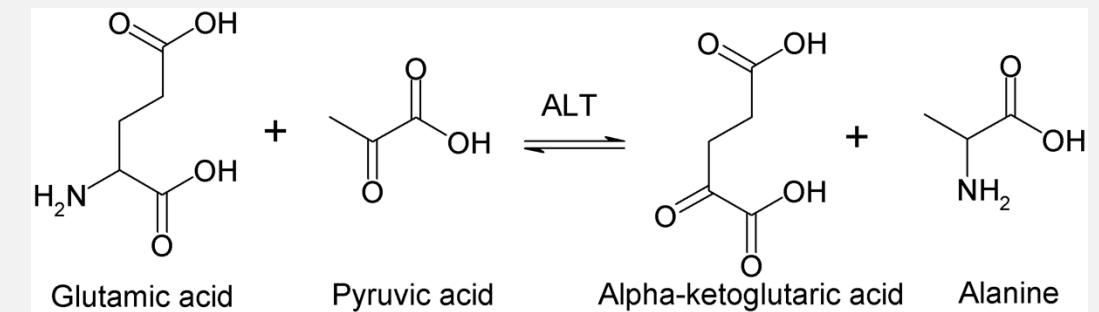
Aspartato Aminotransferasi (AST o GOT)



ALT (GPT)

Trasferisce il gruppo amminico dell'*alanina* a un α -chetoacido (α -chetoglutarato).

Alanina Aminotransferasi (ALT o GPT)



Entrambe richiedono il **piridossalfosfato** (PLP, vitamina B6) come cofattore — la sua carenza, in epatopatie gravi, sottostima proprio l'ALT.

II · TRANSAMINASI

Distribuzione tissutale e specificità di specie

ENZIMA	LOCALIZZAZIONE	CANE / GATTO	CAVALLO / BOVINO
ALT (GPT)	Citosolica	Fegato — molto specifica	Muscolo (epatociti ne sono poveri)
AST (GOT)	Citosol 60% / mitocondrio 40%	Fegato, muscolo, miocardio — aspecifica in tutte le specie	

Nel cavallo, per la diagnostica epatica si usano SDH (specifico ma labile) o GLDH (stabile, mitocondriale) — non l'ALT.

Distribuzione Tissutale Comparata

ALT (Maggiore specificità epatica)

- **Fegato:** Massima concentrazione (marker epatico primario).
- **Rene:** Livelli moderati.
- **Muscolo scheletrico:** Bassa concentrazione.
- **Cuore:** Concentrazione minima (differenza chiave con AST).

AST (Ampia distribuzione extraepatica)

- **Fegato:** Concentrazione molto elevata.
- **Cuore:** Tessuto ricco in mAST.
- **Muscolo scheletrico:** Prevalentemente cAST.
- **Eritrociti:** Solo cAST (attenzione agli artefatti da emolisi).

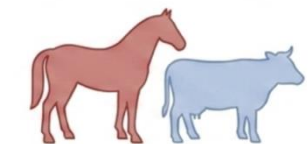
ALT/AST	Fegato	Cuore	Muscolo	Rene	Eritrociti
ALT	Dark Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue
AST	Dark Blue	Dark Red	Dark Red	Light Blue	Light Blue

Specificità di Specie in Medicina Veterinaria



Cane e Gatto

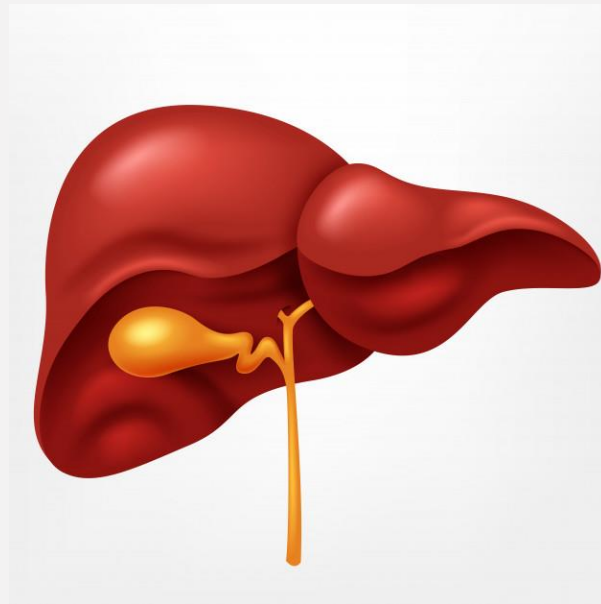
- **ALT:** È l'enzima **epatico-specifico** per eccellenza.
- **Interpretazione:** Aumenti clinici (>150-200 U/L) indicano inequivocabilmente un'**epatopatia primaria**.



Cavallo e Grandi Animali

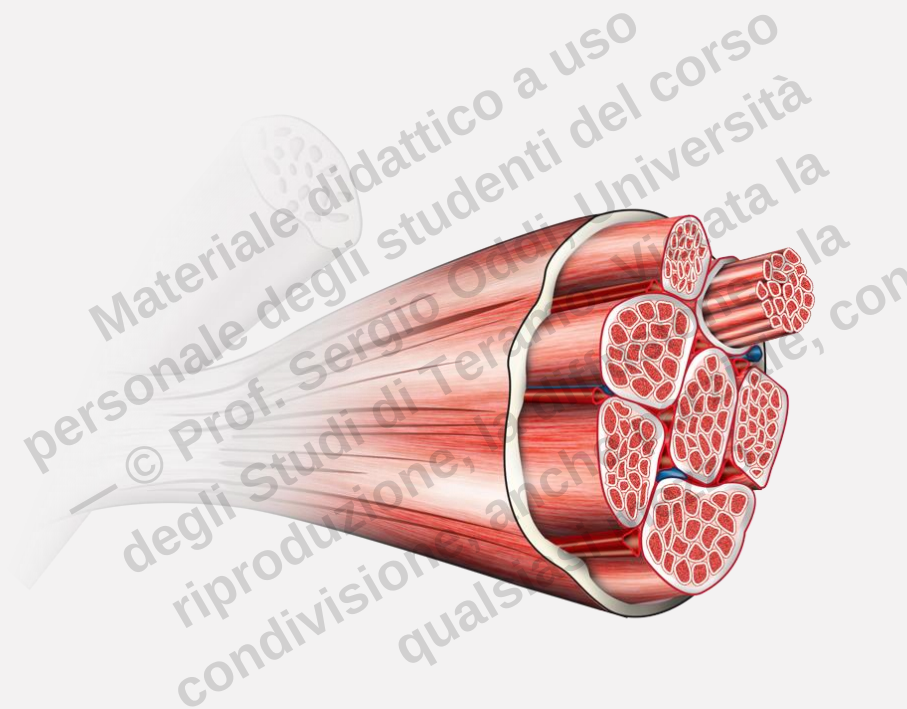
- **ALT:** Virtualmente **muscolo-specifico**. Privo di alcun valore diagnostico per le patologie epatiche.
- **AST:** Impiegata storicamente per il fegato, ma primariamente per indagare il **danno muscolare** (grazie all'emivita intermedia tra CK e LDH).
- **Caveat:** I valori fisiologici normali di AST nel cavallo sono insolitamente elevati (fino a 400-500 U/L).

Stessa proteina, bersaglio diverso



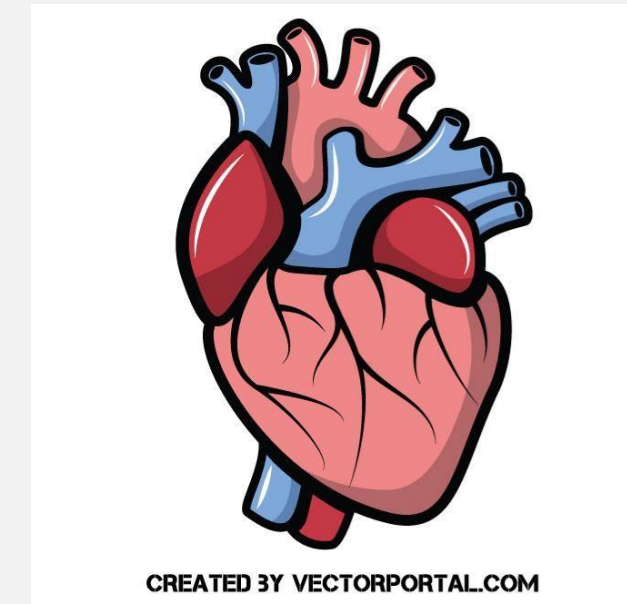
Fegato

ALT specifica in cane/gatto; SDH/GLDH nel cavallo



Muscolo

ALT nel cavallo; CK sempre come conferma d'organo



Miocardio

AST aspecifica; CK-MB e troponine in sezione V-VI

Transaminasi: pattern diagnostico nelle epatopatie

Gli enzimi di colostasi sono normali o poco aumentati

Aumenti marcati (10-100×)

Epatopatie acute o tossiche: necrosi diffusa e rapida.

Epatite Virale Acuta

- **ALT > AST** (spesso ALT >> AST).
- Incrementi da 10 a 100 volte il normale.
- Il picco enzimatico precede la comparsa dell'eventuale ittero.

Epatite Tossica / Farmacologica

- **Aumenti drammatici**, dipendenti dall'esposizione temporale.
- **Esempio:** Intossicazione da paracetamolo (valori estremi, >10.000 U/L).

Epatite Ischemica

- **Aumenti estremi e rapidissimi** (>1000-5000 U/L).
- **Cinetica a picco:** rapido incremento e rapido declino (24-72 ore).
- **Contesto:** Shock, insufficienza cardiaca, ipotensione prolungata.

Aumenti moderati

Epatopatie croniche: ALT > AST tipica di epatiti virali croniche.

Danno Epatocellulare Cronico

- **Epatite cronica:** Aumenti persistenti ma moderati (2-10x), fluttuanti nel tempo. Tipicamente ALT > AST.
- **Steatoepatite non alcolica (NASH):** Aumenti lievi-moderati (1.5-4x).
- **Cirrosi epatica:** Transaminasi paradossalmente normali o poco elevate (causa: severa riduzione della massa epatocitaria funzionale). Inversione del rapporto: AST > ALT.

Tossicosi da paracetamolo: aumenti drammatici, anche oltre 10.000 U/L.

Transaminasi extra-epatiche: cuore e muscolo

AST nel Danno Miocardico (Contesto Storico)

- **Cinetica IMA:** Aumento dopo 6-8 ore; Picco a 24-48 ore (4-10x); Normalizzazione in 4-6 giorni.
- **Stato attuale:** Sostituita dalle Troponine a causa della mancanza di specificità d'organo assoluta.

AST nelle Patologie Muscolari

- **Rabdomiolisi Severa:** Aumenti marcati di AST (> 10-20x) per abbondanza nel miocita. ALT tipicamente normale. (Sempre associata a marcati incrementi di CK).
- **Miopatie/Distrofie:** AST moderatamente aumentata (2-5x).
- **Regola Clinica:** Un aumento isolato di AST in un paziente con debolezza richiede sempre il dosaggio simultaneo della CK per escludere l'origine muscolare prima di ipotizzare un'epatopatia.

SEZIONE TERZA · 10 MINUTI

Indice di De Ritis

Un rapporto, non un valore isolato: AST/ALT.

Il rapporto AST/ALT: tre fasce di lettura

AST / ALT

< 1 (ALT > AST)

Danno epatocellulare lieve-moderato:
epatite virale acuta, steatoepatite.

> 1 (AST > ALT)

Danno più severo o cronico:
coinvolgimento mitocondriale, cirrosi.

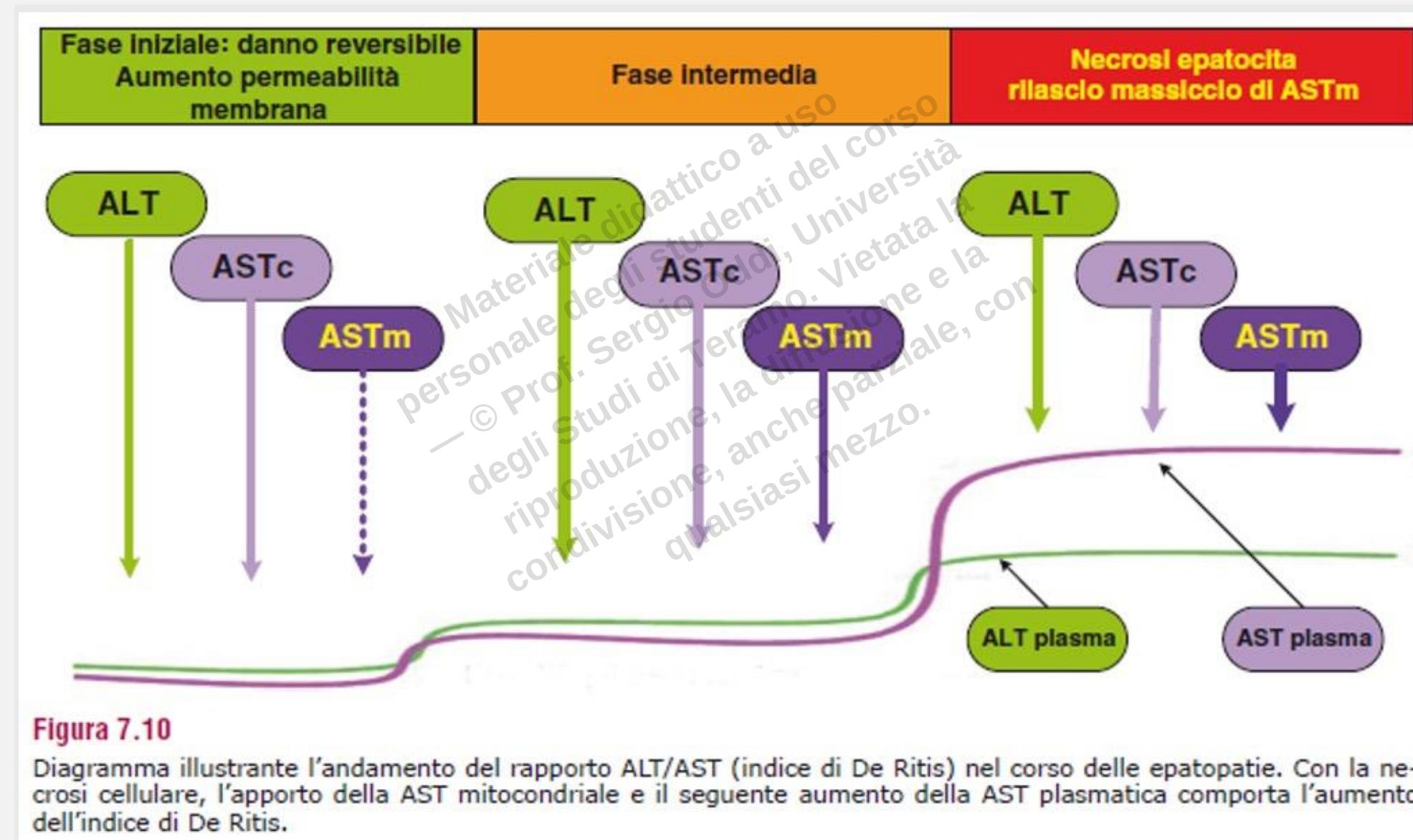
> 2–3 (AST >> ALT)

Fortemente suggestivo di danno
mitocondriale/ischemico o muscolare
severo.

Il rapporto AST/ALT quantifica la gravità del danno ultrastrutturale (rilascio mitocondriale) e orienta l'eziologia.

Rapporto AST/ALT	Interpretazione Diagnostica	Patologie Tipiche
< 1 (ALT > AST)	Danno epatocellulare lieve-moderato	Epatite virale acuta, NASH
~ 1	Pattern indeterminato	Richiede correlazione clinica
> 1	Danno cronico severo (ridotta massa/clearance)	Cirrosi
> 2	Eziologia tossico-carenziale	Epatopatia alcolica
> 2 - 3	Severo danno mitocondriale o ischemico	Epatite ischemica, severo danno muscolare primario

Perché l'AST/ALT sale: due meccanismi



Numeratore: la mAST esce solo con necrosi vera. Denominatore: la sintesi di ALT calo per carenza di piridossalfofato nelle epatopatie gravi.

SEZIONE QUARTA · 15 MINUTI

CK e LDH: marcatori muscolari e sistemici

Due cinetiche diverse che, combinate, datano una lesione.

IV

IV · CK E LDH

CK: cinetica di un enzima muscolo-specifico

Enzima muscolo-specifico per eccellenza, con emivita molto breve. Dopo un insulto acuto, l'attività torna ai valori basali in **24-48 ore** — ma solo se il danno è cessato.

Una CK che non scende dopo 48 ore indica un danno muscolare ancora attivo, non un errore analitico.

LDH: marcatore sistemico aspecifico

LDH-1/LDH-2 prevalgono in miocardio ed eritrociti; LDH-5 in muscolo scheletrico e fegato.

In oncologia, livelli elevati correlano con l'aggressività di linfomi e leucemie — utile proprio perché aspecifico.

ONCOLOGIA: Marcatore di Turnover Cellulare



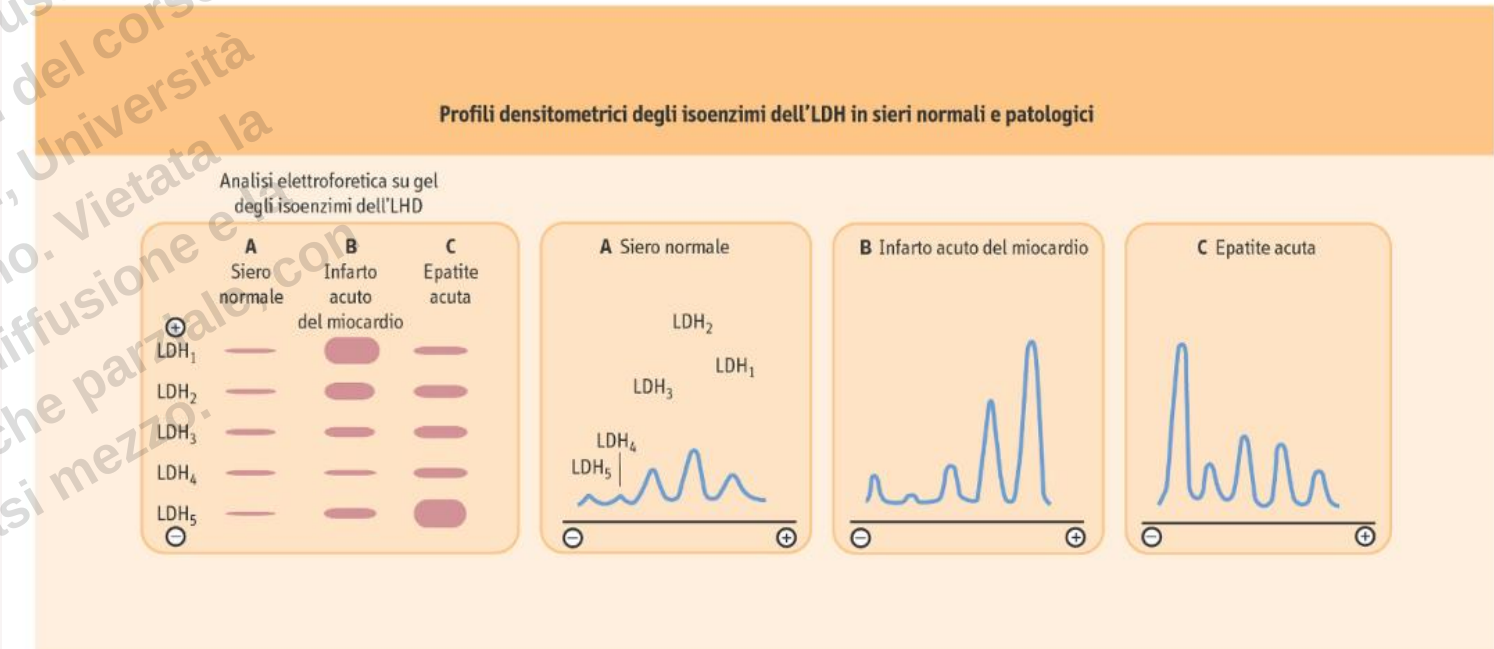
Non diagnostica il tumore, ma l'**aggressività** e la **massa**.
Imprescindibile nei linfomi, leucemie e tumori germinali.
Ha **forte valore prognostico**.



EPATO-MUSCOLARE (Frazione LDH-5)



Aumenta nelle **epatiti acute** e **cirrosi**.
Nel muscolo, si affianca alla **CK** per valutare l'entità del **danno cronico** in **miositi** e **distrofie**.

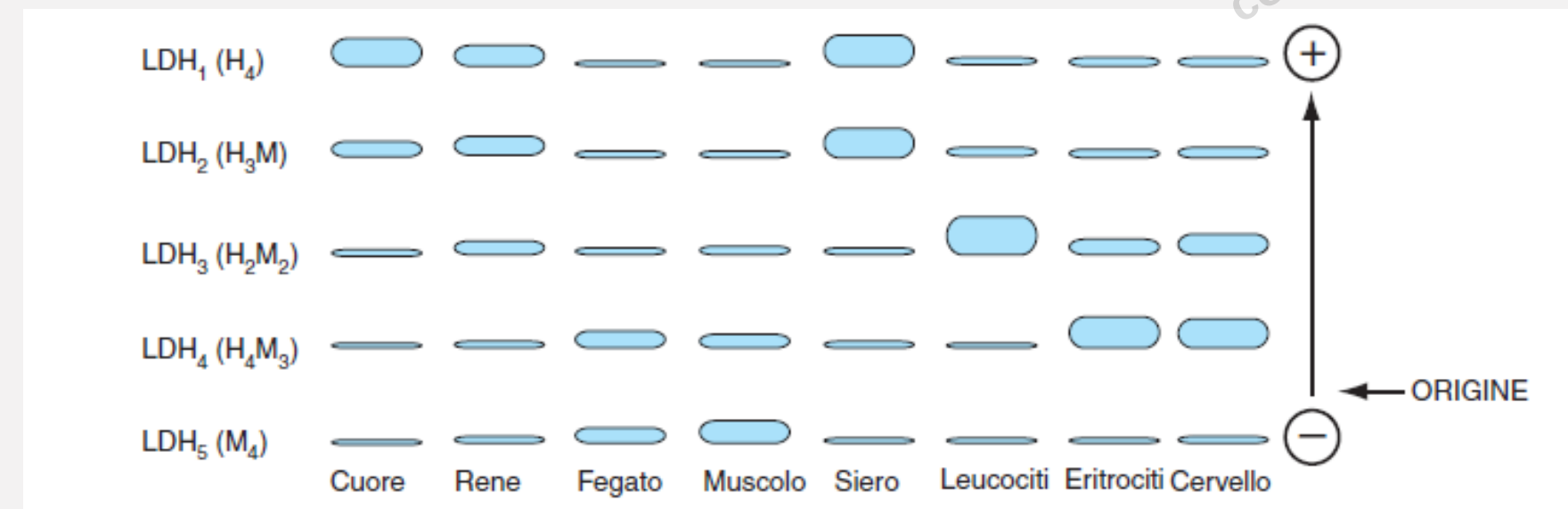


Biochimica per le discipline biomediche

Copyright 2006 Casa Editrice Ambrosiana

Datate la lesione muscolare: CK-3 vs LDH-5

CK-3	LDH-5	INTERPRETAZIONE
molto alta	normale	Danno acuto al muscolo recentissimo, poche ore
alta	alta	Danno muscolare attivo e persistente
normale	alta	• Lesione muscolare di giorni prima, fase acuta risolta • Valutata insieme a ALT/AST per escludere il coinvolgimento del fegato



L'Isoenzima LDH-5 (Fegato e Muscolo)

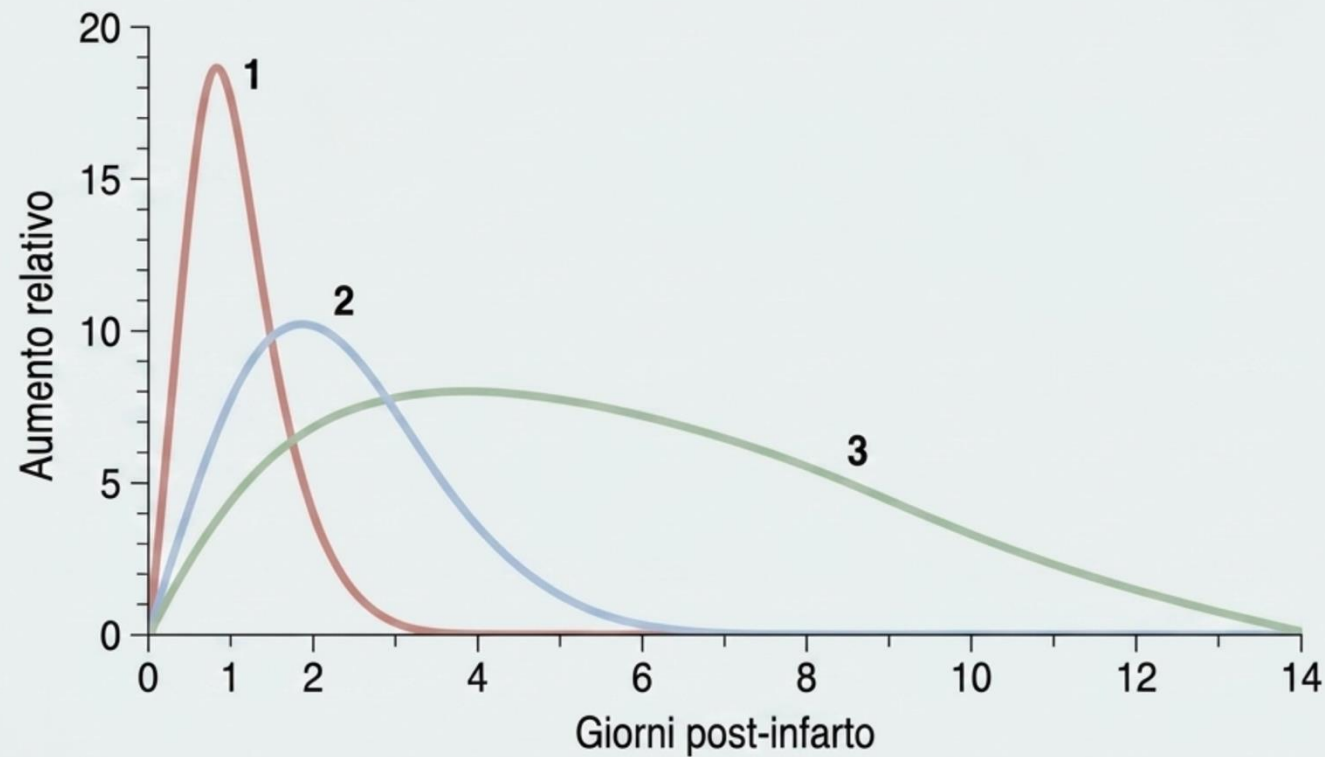
- **Fegato:** Aumenta in epatite acuta, cirrosi e congestione. Incremento meno marcato e meno specifico rispetto ad ALT/AST.
- **Muscolo:** Rilasciato in rabdomiolisi, miositi e distrofie. Utilizzato clinicamente in combinazione con la CK per valutare l'estensione del danno.

SEZIONE QUINTA · 15 MINUTI

Diagnostica dell'infarto del miocardio

La sequenza enzimatica classica — cultura clinica indispensabile, oggi superata dalle troponine.

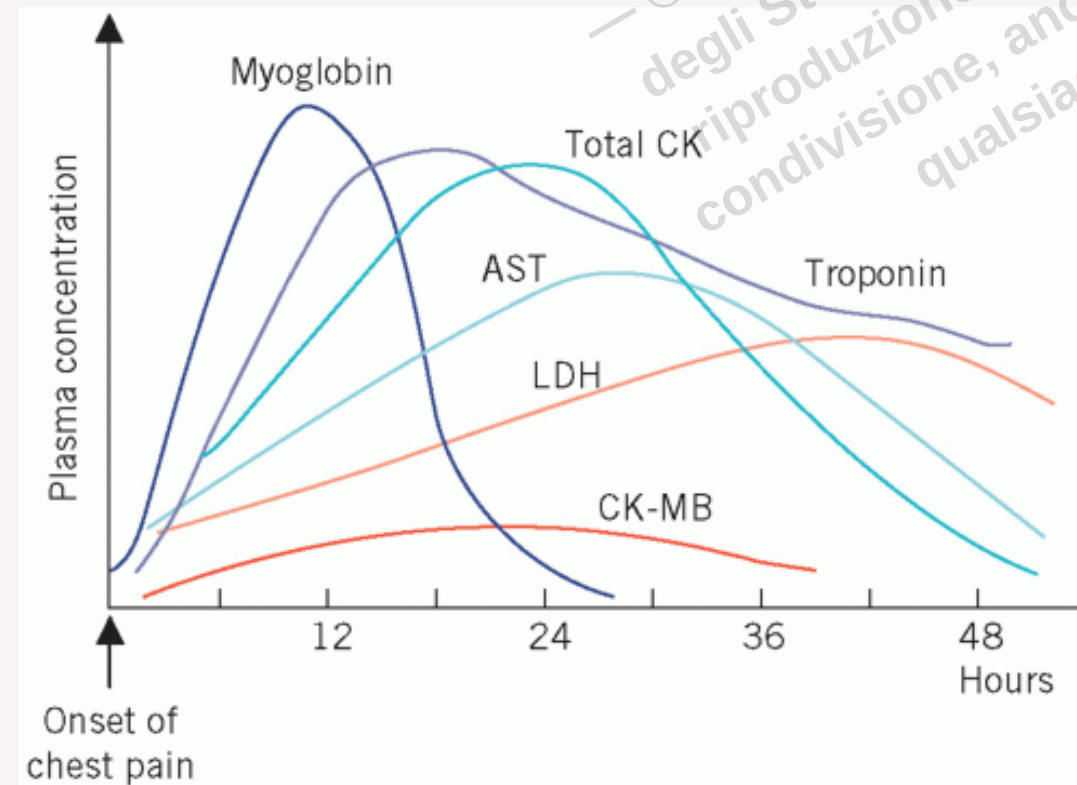
Cinetica Comparata degli Enzimi di Citolisi Cardiaca



CK-MB (La Linea Veloce)
Picco: 12-24h.
Ritorno: 2-3 giorni.
Storicamente ideale per diagnosticare i re-infarti precoci.

AST (La Linea Intermedia)
Picco: 24-48h.
Ritorno: 4-6 giorni.

LDH (La Linea Lenta)
Picco: 48h.
Ritorno: 10-14 giorni.
Storicamente ideale per la diagnosi tardiva di infarti misconosciuti.



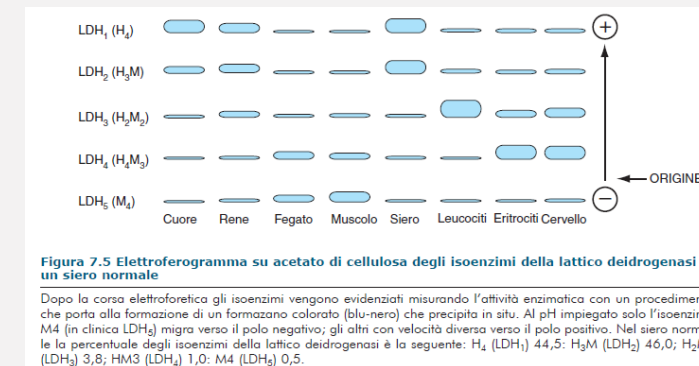
V · IMA

La sequenza storica classica

CK-MB (60 kDa) — esordio: a 3-6 h, picco: 12-24 h

AST (108 kDa) — esordio: 6-8 h, picco 24-48 h

LDH (140 kDa) — esordio: 8-12 h, con flip LDH-1>LDH-2 (nel siero normale: LDH-1 < LDH-2)



Mioglobina e troponina, in questo stesso grafico, sono i marcatori non enzimatici che vedremo per intero in sezione VI.

V · IMA

CK-MB in dettaglio

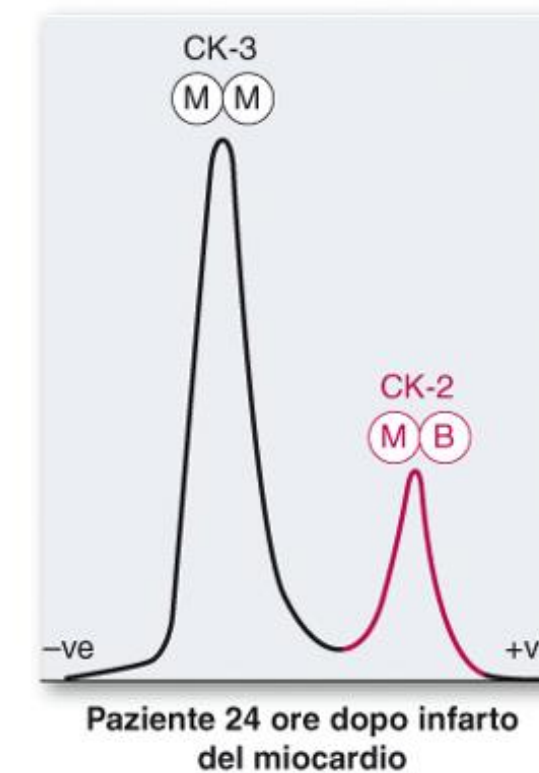
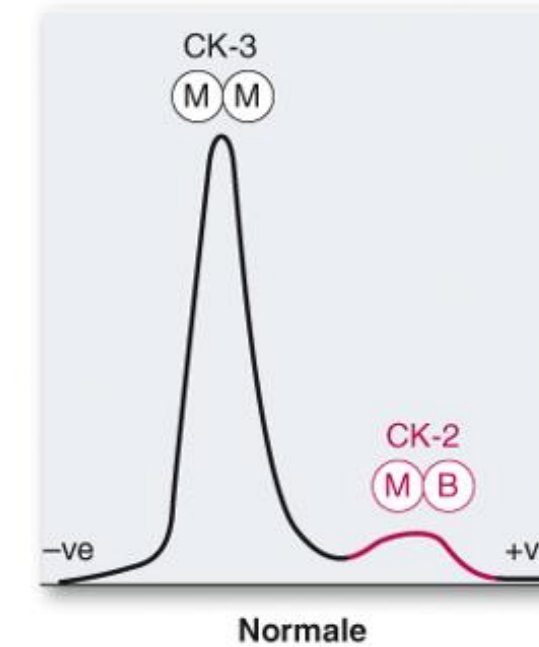
Criterio storico: diagnostica se la CK-MB supera il **6%** della CK totale, o **25 U/L** in assoluto.

Il valore assoluto da solo non basta: tracce di CK-MB esistono anche nel muscolo scheletrico.

Tabella 7.17
Creatina chinasi - isoenzimi nei tessuti (da Lang H, 1981)

Tessuto	CK totale (U/g)	CK-3 (MM)%	CK-2 (MB)%	CK-1 (BB)%
Muscolo Scheletrico	2500	98.9	1.1	0.06
Cervello	555	0	2.7	97.3
Miocardio	473	78.7	20.0	1.3
Retto	267	1.2	0	98.8
Rene	32	2.8	0	97.2
Prostata	114	6	0	94
Utero	115	2.3	0	97.4

Isozimi di creatina
chinasi nel sangue



M. Lieberman **Marks Biochimica medica** Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

V · IMA

Nota per la medicina veterinaria

L'impiego della CK-MB è estremamente limitato negli animali; le patologie cardiache croniche veterinarie raramente producono variazioni enzimatiche rilevabili.

La causa: la breve emivita degli enzimi e la natura meno esplosiva del danno miocardico miocardico rispetto all'infarto umano.

SEZIONE SESTA · 25 MINUTI

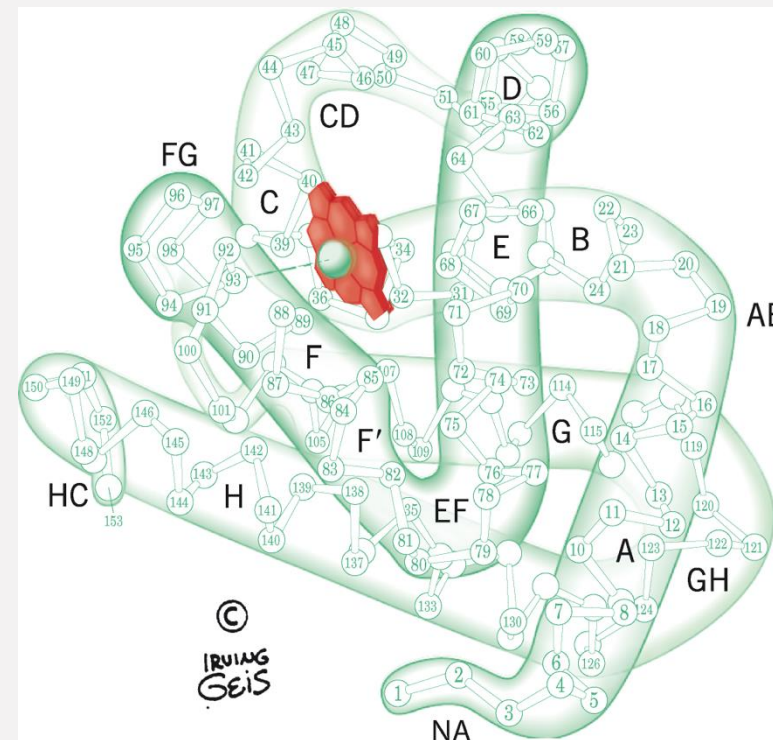
Marcatori non enzimatici e nuovi biomarcatori

Mioglobina e troponine: quando la proteina, non l'enzima, è il segnale.

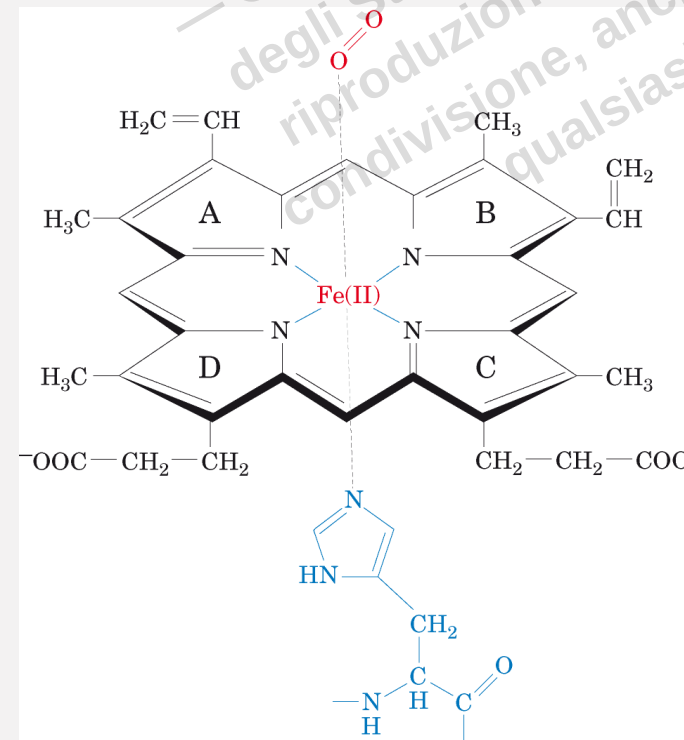
Mioglobina: struttura e origine

Piccola proteina citoplasmatica (17 kDa) legante l'ossigeno, non un enzima: presente sia nel muscolo scheletrico che nel miocardio.

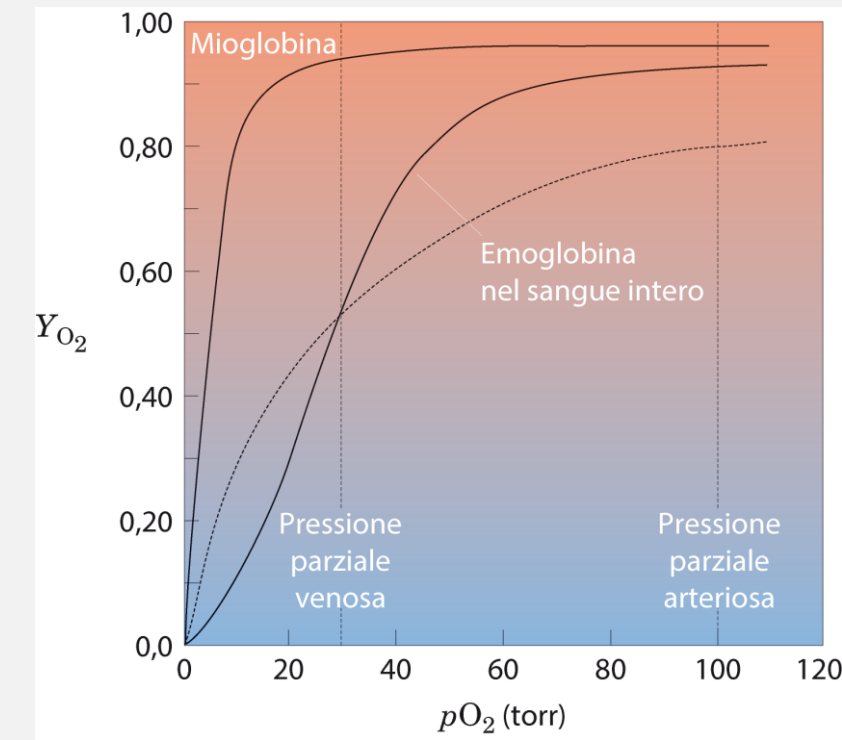
Il suo basso peso molecolare la rende il primo biomarcatore a comparire nel plasma dopo un danno muscolare — ma proprio la sua doppia origine (cardiaca e scheletrica) è il suo limite maggiore.



Mioglobina di capodoglio



Riserva intracellulare di O₂



Curva di legame O₂ Mb vs Hb

Mioglobina: cinetica di rilascio

Comparsa: 1-3 h

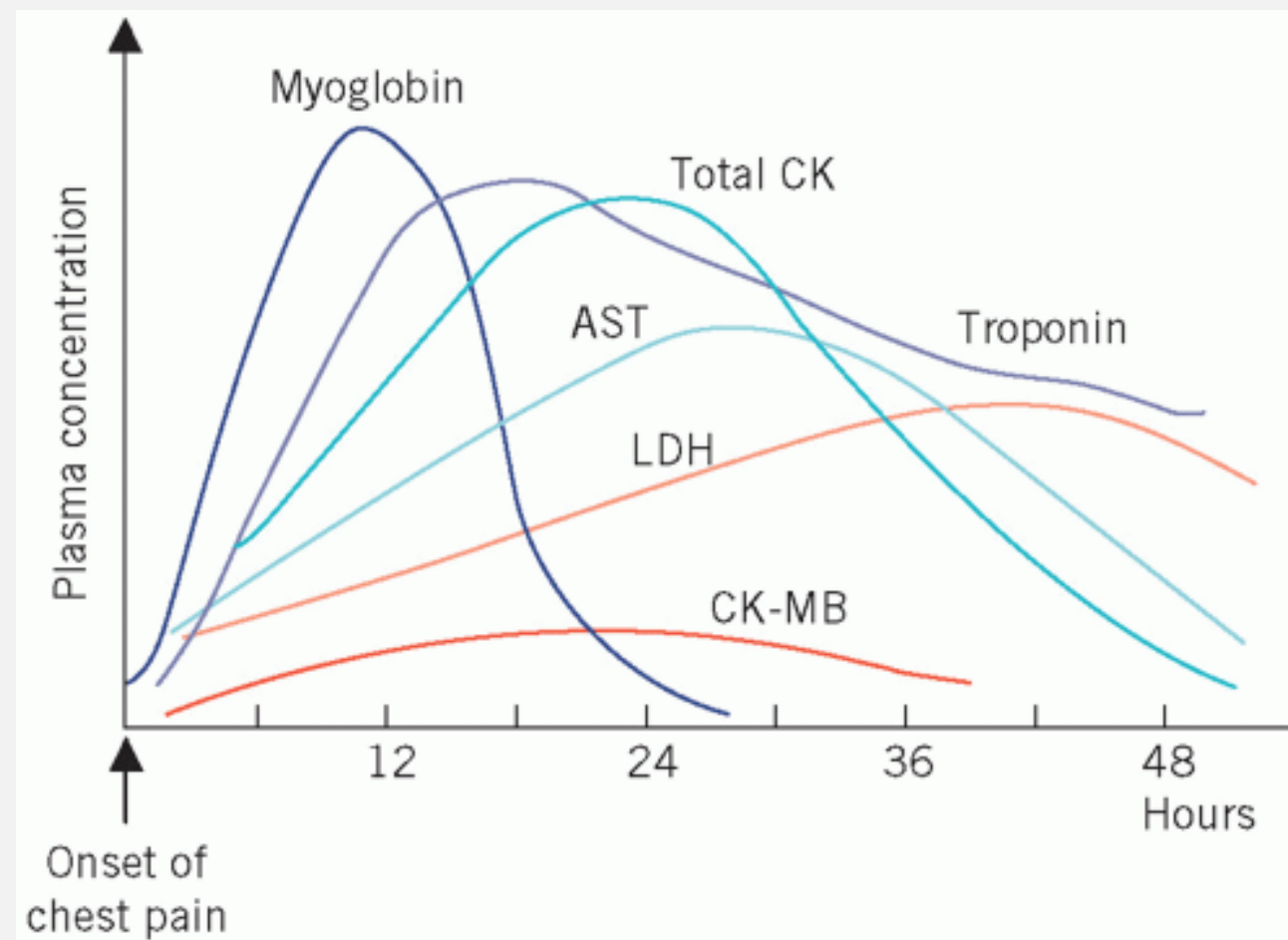
Il basso peso molecolare la rende il marcatore più precoce tra quelli visti finora.

Picco: 6-12 h

Più precoce del picco di CK-MB, AST e LDH visti in sezione V.

Emivita: 2-4 h

Rapida clearance renale: declina quasi altrettanto rapidamente quanto compare.



Mb (17 kDa) — comparsa: 1-3 h, picco: 6-12 h, ritorno: 24 h

Mioglobina: sensibilità alta, specificità bassa

Vantaggio

Sensibilità elevata: utile per *escludere* un danno muscolare acuto nelle primissime ore.

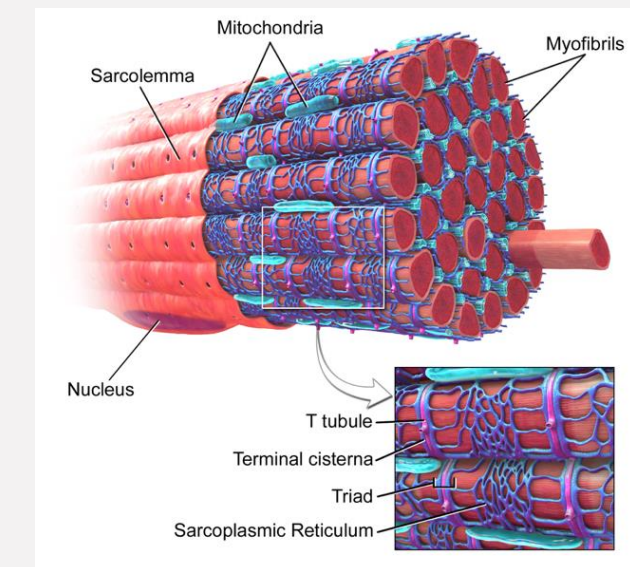
Limite

Bassa specificità: non distingue miocardio da muscolo scheletrico; sale anche per insufficienza renale.

Da qui la sua utilità clinica reale: un test di esclusione precoce, non un test di conferma.

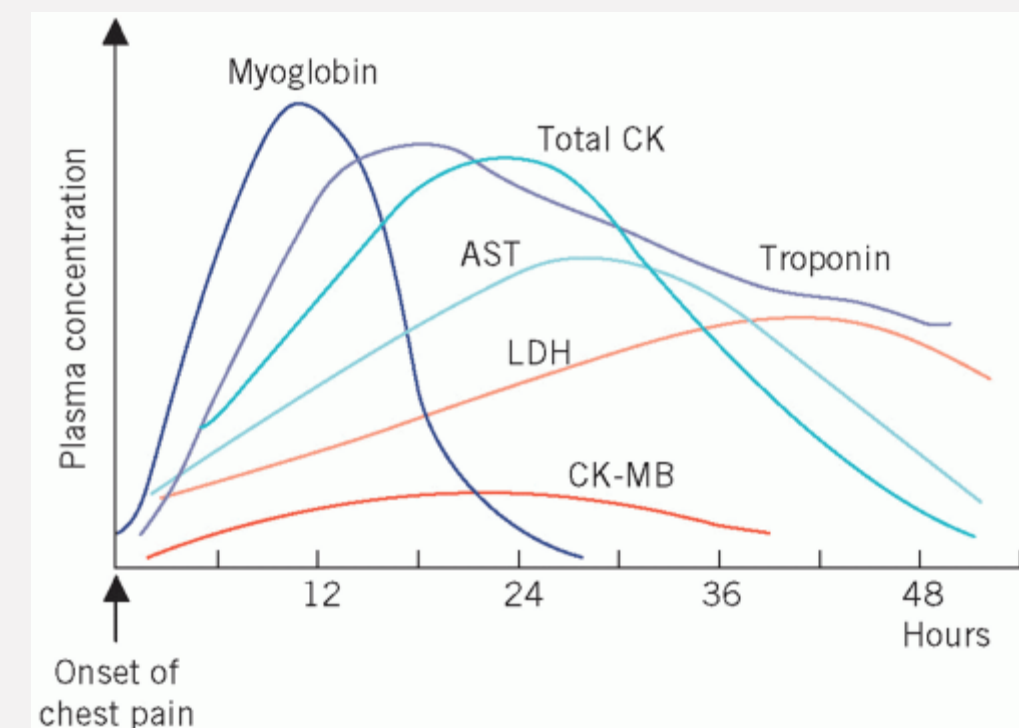
VI · NON ENZIMATICI

Troponine: il gold standard cardiaco



cTnI (24 kDa) e **cTnT (35 kDa)** non sono enzimi: sono proteine del complesso contrattile, con isoforme cardiache codificate da geni distinti da quelle scheletriche (troponina I cardiaca; gene: TNNT3; troponina T cardiaca; gene: TNNT2).

Specificità cardiaca assoluta, finestra diagnostica fino a 7-14
7-14 giorni: hanno sostituito quasi ogni altro marcatore
nell'uomo.



VI · NON ENZIMATICI

Troponine ad alta sensibilità: il rule-out precoce

I saggi **hs-cTn** rilevano concentrazioni molto più basse delle troponine convenzionali, permettendo diagnosi entro **1-3 ore** dall'esordio dei sintomi.

Sensibilità superiore anche per le micro-lesioni, non solo per l'infarto conclamato.

Marcatori pre-necrotici: copeptina e H-FABP

Copeptina – rilasciata dall'ipotalamo

Frammento della pro-vasopressina: riflette lo stress endogeno immediato, non specifico del miocardio.

H-FABP (14-15 kDa) – specifica del cardiocita

Piccola proteina citosolica di legame per gli acidi grassi: rilasciata entro 30-60 minuti – il marcatore più precoce disponibile.

La ricerca clinica punta oggi a marcatori capaci di segnalare lo stress cellulare e l'ischemia prima della necrosi tissutale.

Copeptina

- Frammento C-terminale della pro-vasopressina.
- Marcatore di severo stress endogeno e instabilità emodinamica (non di necrosi diretta).
- Utilizzo: In combinazione con hs-cTn al tempo zero per l'esclusione sicura e rapidissima (rapid rule-out) in Pronto Soccorso.

H-FABP (Heart-type Fatty Acid-Binding Protein)

- Piccola proteina citosolica, trasportatore di acidi grassi liberi.
- Vantaggio: Non essendo legata alle miofibrille ed essendo di basso peso molecolare, ha un rilascio ultra-precoce in circolo (entro 30-60 minuti dall'ischemia).
- Il marcatore più promettente per la golden hour ischemica.

Confronto cinetico di tutti i marcatori

MARCATORE	COMPARSA	FINESTRA
H-FABP	30-60 min	breve
Mioglobina (Mb)	1-3 h	breve (emivita 2-4 h)
hs-cTn	1-3 h	7-14 giorni
CK-MB	3-6 h	picco 12-24 h
AST	6-8 h	picco 24-48 h
LDH	8-12 h	tardivo, persistente

VI · NON ENZIMATICI

Verso Lezione 5

Abbiamo coperto cuore, fegato e muscolo attraverso transaminasi, LDH, CK e i loro marcatori satellite.

Ultima lezione: fosfatasi, colestasi, pancreas, colinesterasi — e la lettura integrata di integrata di tutti i profili enzimatici.

SINTESI

Punti chiave

- 01** L'ALT è epatospecifica nel cane e nel gatto, ma muscolare nel cavallo: la specie cambia l'interpretazione.
- 02** Un campione emolizzato è inutilizzabile per LDH e AST: gli eritrociti ne contengono 150 volte il plasma.
- 03** CK e LDH combinati datano una lesione muscolare, grazie alle loro emivite diverse.
- 04** Mioglobina: sensibile ma non specifica.
Troponina: oggi il gold standard cardiaco, non un enzima.