

U. S. L. « VALDICHIANA » ZONA 31
PRESIDIO OSPEDALIERO DI TORRITA DI SIENA (SIENA)
DIVISIONE DI CHIRURGIA GENERALE E SERVIZIO DI LABORATORIO
ANALISI CHIMICO-CLINICHE E MICROBIOLOGICHE

Direttore: PROF. G. RICCO

G. RICCO M. SEBASTIANI V. LEONE A. CONSOLI C. SCAPELLATO*

ANALISI DI ALCUNE MODIFICAZIONI ENZIMATICHE
IN CORSO DI CANCRO SECONDARIO DEL FEGATO

Estratto da

Archivio ed Atti della Società Medico-Chirurgica di Messina

Anno XXVI fascicolo I 1982



G. RICCO M. SEBASTIANI V. LEONE A. CONSOLI C. SCAPELLATO*

ANALISI DI ALCUNE MODIFICAZIONI ENZIMATICHE IN CORSO DI CANCRO SECONDARIO DEL FEGATO

L'esistenza di metastasi in un soggetto affetto da neoplasia rappresenta una controindicazione all'intervento chirurgico radicale. Pertanto essendo il fegato uno degli organi più frequentemente interessato da localizzazioni secondarie ed allo stesso tempo, consentendo esso una valutazione abbastanza precisa circa eventuali lesioni a suo carico, abbiamo voluto analizzare le variazioni di alcuni parametri enzimatici connessi alla funzionalità epatica, di facile valutazione anche in laboratori di piccoli ospedali, in caso di neoplasie epatiche secondarie.

Abbiamo considerato le transaminasi glutammico-piruvica (SGPT) e glutammico-ossalacetica (SGOT) che, pur essendo enzimi a diffusione ubiquitaria, presentano una maggiore concentrazione nel fegato. Così, la SGPT, enzima intracellulare citoplasmatico che catalizza il trasferimento dell'alfa-amino gruppo dall'alanina all'acido alfachetoglutarico, dando luogo alla formazione di acido piruvico ed acido glutammico (la reazione può decorrere in senso inverso), pur essendo presente nel

cuore, nel rene, nel pancreas, ed in piccola parte negli eritrociti, si trova in maggiore concentrazione nell'epatocita. La SGOT, enzima intracellulare citoplasmatico e mitocondriale, che catalizza il trasferimento dell'alfa-amino gruppo dall'acido aspartico all'acido alfa-chetoglutarico (la reazione è reversibile), è presente in piccola parte nel muscolo scheletrico, nel rene, nel pancreas, nel polmone, nel cervello, e negli eritrociti, ed in maggior concentrazione nel fegato e nel cuore. Risulta perciò evidente come le due transaminasi rappresentino dei parametri di citolisi a livello epatico, che se considerati in correlazione con altri enzimi, possono indicarci la presenza, la fase, ed il grado di lesione epatocitaria.

Si è poi considerata la fosfatasi alcalina (FA), fosfomonoesterasi che catalizza l'idrolisi di diversi monoesteri dell'acido fosforico. Tale enzima, endocellulare citoplasmatico, è presente nell'osteocita, nell'epatocita, nella parete duodenale e nella ghiandola mammaria. Comunque la FA sierica è per la quasi totalità di origine ossea e sem-

* Assistente responsabile del Laboratorio Analisi.

bra che venga escreta attraverso gli epatociti nei canalicoli biliari e quindi, attraverso le vie biliari, nel lume intestinale. Si comprende perciò come nella necrosi epatocitaria la concentrazione sierica di FA aumenti solo lievemente, per la diminuita capacità escretoria, mentre raggiunga livelli sierici elevati nei processi ostruttivi a carico delle vie biliari, a motivo del suo riassorbimento in circolo.

Abbiamo poi valutato le variazioni della γ -glutamyltranspeptidasi (γ GT), enzima che catalizza il trasferimento del gruppo gamma-glutamico ad un gamma-glutamylpeptide o ad altro peptide o L-aminoacido. L'enzima, presente probabilmente in due forme, l'una nelle particelle microsomiali, l'altra solubile nel citoplasma, si presenta in alte concentrazioni nel rene ed in concentrazioni minori nel pancreas, nel fegato, nella ghiandola mammaria, ed ancora in minor misura nella milza, nell'intestino e nel S.N.C. Le elevazioni sieriche della γ GT in corso di lesioni epatocitarie acute sembrano di scarsa rilevanza, mentre si osserva un suo incremento nella stasi biliare intra ed extraepatica, presentando rispetto alla FA una maggiore sensibilità ed un più

precoce e duraturo innalzamento.

Infine si è valutata la variazione della glutamicodeidrogenasi (GLDH), enzima che catalizza la reazione di deidrogenazione dell'alfa-chetoglutarato con formazione di glutamato. Questo enzima è di fondamentale importanza nella diagnosi di epatopatie, sia perchè la sua concentrazione negli altri organi è irrisoria rispetto a quella epatica (tanto che lo si considera enzima epato-specifico), sia perchè è localizzato esclusivamente a livello mitocondriale. Da ciò ne consegue che per avere un incremento sierico di GLDH occorre che si siano verificate nel fegato gravi lesioni necrotiche. Poichè l'elevazione della GLDH risulta meno evidente rispetto a quella delle transaminasi, le quali sono quasi completamente di origine citoplasmatica e, solo in parte di origine mitocondriale (le SGOT), ne consegue che occorre correlare le variazioni della GLDH con gli altri enzimi epatici.

Oltre alle variazioni dei suddetti enzimi, abbiamo voluto analizzare il rapporto (SGOT+SGPT)/GLDH e γ GT/SGOT, proposti da Schmidt (1975) quale indice diagnostico di metastasi epatica.

MATERIALI E METODI

Sono stati presi in esame 20 pazienti (12 uomini ed 8 donne), di età compresa tra i 31 e gli 86 anni, affetti da neoplasia addominale. Tali pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, a seconda della presenza o meno di metastasi epatiche :

Gruppo A : 10 soggetti affetti da neoplasia con metastasi epatiche (5 neoplasie gastriche, 4 del colon, 1 della papilla);

Gruppo B : 10 soggetti affetti da neoplasia senza metastasi epatiche (6

neoplasie del colon e 4 dello stomaco).

L'accertamento della presenza o meno di metastasi epatiche si è praticato o mediante T.A.C. o mediante laparotomia. Tutti i pazienti considerati non presentavano concomitanti o antecedenti affezioni epatobiliari o pancreatiche. Sono stati inoltre esclusi soggetti con malattie cardiovascolari i quali, potendo presentare alterati valori di GLDH e transaminasi, avrebbero falsato le indagini, nonché pazienti con malattie ossee, i cui valori di FA potevano interferire con i dati in esame.

Eguualmente sono stati esclusi gli etilisti cronici che notoriamente presentano alterazioni a carico della γ GT. Nei suddetti pazienti abbiamo valutato le variazioni rispetto ai valori normali, i quali per gli enzimi da noi considerati sono: SGOT < 18 U/l; SGPT < 22 U/l; γ GT < 28 U/l; FA < 170 U/l; GLDH < 4 U/l.

Su tali variazioni sono state calcolate le medie, l'errore standard (E.S.) e la significatività della differenza delle medie con il metodo del «t» di Student.

RISULTATI E DISCUSSIONE

I risultati ottenuti sono riassunti nella fig. 1 e nella tab. 1.

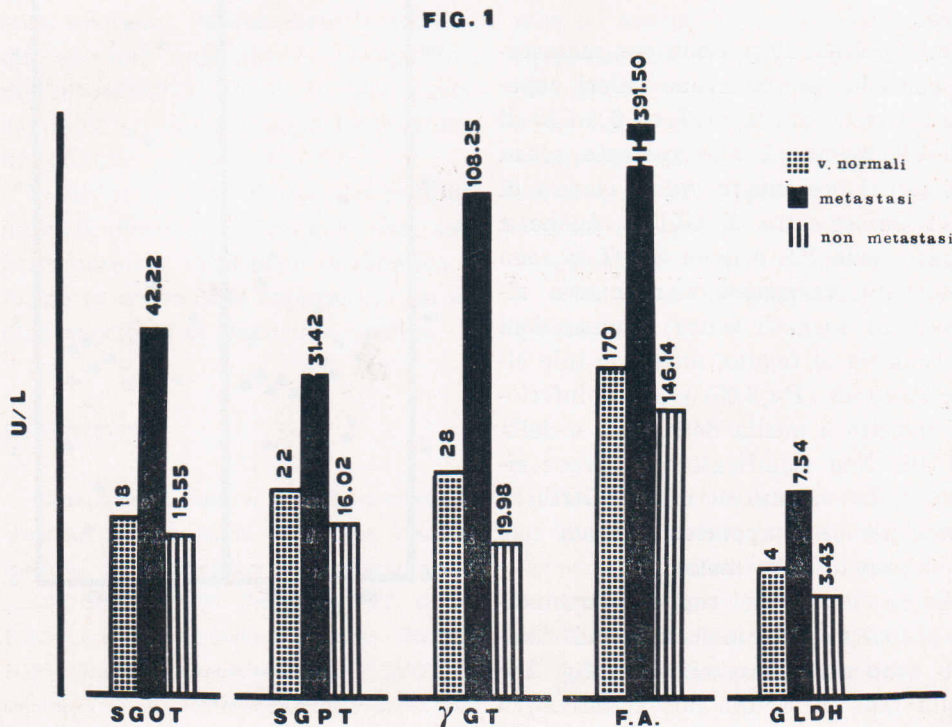


TABELLA I

	SGOT	SGPT	F. A.	γ GT	GLDH
senza metastasi	15.55 \pm 2.00	16.02 \pm 3.09	146.14 \pm 8.72	19.98 \pm 2.92	3.43 \pm 0.29
P	n. s.	< 0.05	< 0.05	< 0.025	< 0.025
con metastasi	42.22 \pm 13.80	31.42 \pm 6.01	391.50 \pm 112.30	108.25 \pm 35.80	7.54 \pm 1.65

Dall'analisi dei dati risulta evidente come le variazioni maggiormente significative si sono avute a carico della γ GT e della GLDH ($P < 0,025$), ciò in accordo con altri autori (Orlowski 1961, 1963; Aronsen 1970; Rutembury 1963).

Infatti 9 dei 10 pazienti con metastasi epatiche presentavano valori superiori alla norma di γ GT ed 8 su 10 di GLDH, mentre 1 solo paziente senza metastasi presentava valori elevati di γ GT ed un altro di GLDH. Anche a carico della FA e della SGPT si sono osservate variazioni significative rispetto ai soggetti senza localizzazioni secondarie al fegato, anche se tale significatività ($P < 0,05$) è stata inferiore rispetto a quella della γ GT e della GLDH. Non significativa è invece risultata la variazione della SGOT, la quale per altro appariva alterata solo in 5 pazienti con metastasi.

Circa l'analisi dei rapporti enzimatici proposti da Schmidt, ed i cui risultati sono stati riassunti nella fig. 2 e nella tab. II, risulta non significativo

il rapporto (SGOT + SGPT)/GLDH, mentre altamente significativo è quello γ GT/SGOT ($P < 0,005$).

FIG. 2

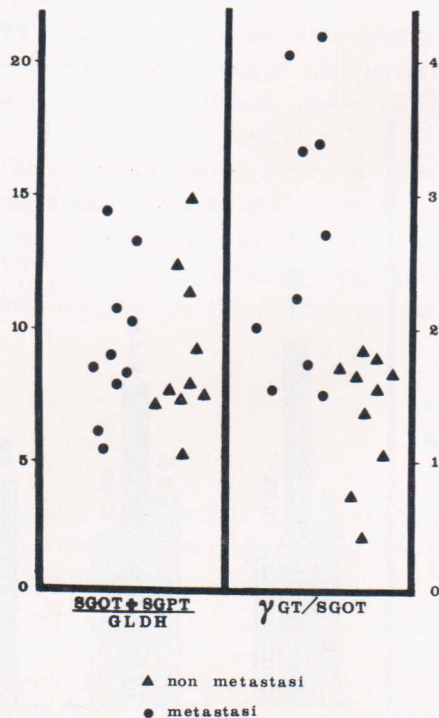


TABELLA II

	$\frac{\text{SGOT}+\text{SGPT}}{\text{GLDH}}$	$\gamma\text{GT}/\text{SGOT}$
senza metastasi	9.14 ± 0.93	1.36 ± 1.15
P	N. S.	< 0.005
con metastasi	9.33 ± 0.89	2.70 ± 0.33

La non significatività del primo rapporto secondo noi è diretta conseguenza delle scarse alterazioni delle transaminasi riscontrabili in corso di metastasi epatiche. Al contrario la validità del secondo rapporto è conseguenza dell'attendibilità attribuita alle variazioni della γGT in corso di localizzazioni epatiche secondarie.

In definitiva dall'analisi dei risultati ottenuti possiamo affermare che, sebbene nessuna variazione enzimatica o rapporto enzimatico rappresenti un indice specifico di metastasi epatica, la

valutazione di detti parametri, i quali presentano il vantaggio di essere di rapida e semplice esecuzione anche in piccoli centri, correlata al quadro clinico ed anamnestico del paziente, può rappresentare il primo approccio come test di screening nel paziente neoplastico nel porre diagnosi di sospetta metastatizzazione epatica, ed orientare verso una più approfondita indagine diagnostica, ponendo l'indicazione alla esecuzione di metodiche più specifiche e sofisticate (arteriografia, ecotomografia, T.A.C.).

RIASSUNTO

Sono state studiate in 20 pazienti affetti da neoplasia addominale, di cui 10 con metastasi epatiche, le modificazioni dei seguenti enzimi serici: SGOT, SGPT, FA, gamma-GT, GLDH. Inoltre è stato analizzato il rapporto (SGOT + SGPT)/GLDH e il rapporto gamma-GT/SGOT. La significatività della differenza delle medie è stata

valutata con il metodo del « t » di Student.

Gli Autori traggono la conclusione che le alterazioni del profilo enzimatico epatico e dei due suddetti rapporti costituiscono un test di semplice e rapida esecuzione nel porre diagnosi di sospetta metastatizzazione epatica.

SUMMARY

The variations of the serum enzymes SGOT, SGPT, AP, gamma-GT, GLDH have been studied in 20 patients, 10 of which with metastatic liver tumor. The ratio (SGOT+SGPT)/GLDH and the ratio gamma-GT/SGOT have been calculated too. The results have been evaluated

with the « t » method.

The A.A. conclude that the variations of the hepatic enzymes profile and of the two ratio is a simple test to assist in the diagnosis of metastatic liver tumor.

BIBLIOGRAFIA

- Aronsen K. F., Nosslin B., Pihl B.: The value of gamma-GT as a screen test for liver tumor. *Acta Chir. Scand.*, 136:17, 1970.
- Baden H., Andersen B., Augustenberg G., Hanel H. R.: Diagnostic value of gamma-GT and alkaline phosphatase in liver metastases. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 133:769, 1971.
- Beck P. R., Belfield A., Spooner R. J., Blumgart L. H., Wood C. B.: Serum enzymes in the diagnosis of hepatic metastatic carcinoma. *Clin. Chem.*, 24:839, 1978.
- Buffet C., Rossini C., Labayle D., Etienne J. P., Francoual J.: Intérêt du dosage de la gamma-glutamyltranspeptidase pour le dépistage des métastases hépatiques. *Nouv. Presse Méd.*, 6:3440, 1977.
- Cagianelli M., Ceccarelli M., Messina F., Tognarelli S., Mioni V.: Considerazioni sul significato della ricerca polienzimatica negli itteri da ostruzione delle vie biliari extraepatiche e nel cancro secondario del fegato. *Gior. It. Ric. Clin. Ter.*, vol. 2:34, 1981.
- Korsten C. B., Persijn J. P., Van Der Slik W.: The application of the serum gamma-GT the 5-nucleatidase assay in cancer patients: a comparative study. *Z. Klin. Chem. und Klin. Biochem.*, 12:166, 1974.
- Orlowski M.: A note on the occurrence of gamma-glutamyl-transpeptidase in human serum. *Clin. Chim. Acta*, 6:430, 1961.
- Orlowski M.: The role of gamma-glutamyl-transpeptidase in the internal disease clinic. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 11:1, 1963.
- Plomteux G., Toulet J.: Enzymogrammes du cancer secondaire du foie. *Sem Hôp. Paris*, 50:1931, 1974.
- Schmidt E.: Glutamic Dehydrogenase. In: *Bergmeyer H. U.: Methoden der enzymatischen analyse*. Chemie, Weinheim, 1970, p. 572.
- Schmidt E. e F. W.: *Kleine Enzym-Fibel* - Boehringer Mannheim GmbH, 1975.