

616.36

T 94
s

Adela Țurcanu

**HEPATOPATII
NON-VIRALE
REFLECȚII ȘI PERCEPȚII**

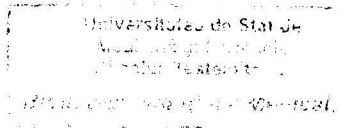
676.36
71.021

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Adela Țurcanu

**HEPATOPATII NON-VIRALE
REFLECȚII ȘI PERCEPȚII**

740230



sl.2

Chișinău 2016

CZU 616.36-07-08(075)

Ț 94

În colaborare cu:

Lucia Andrieș – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef laborator de Alergologie și Imunologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Cristina Mambet – doctor, specialist hematologie și medicină de laborator, consultant științific Synevo

Recenzenți:

Eugen Tcaciuc – doctor în medicină, conferențiar universitar, șef Disciplină Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Vladimir Cazacov – doctor habilitat în medicină, conferențiar universitar, șef Clinică Chirurgie nr.2, USMF „Nicolae Testemițanu”

Ilustrator: *Cătălina Țurcanu*

Tehnoredactare: *Ana Țurcanu*

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Țurcanu, Adela.

Hepatopatii non-virale : Reflecții și percepții / Adela Țurcanu ; în colab. cu: Andrieș Lucia, Cristina Mambet. – Chișinău : S. n., 2016 (Tipografia-Sirius). – 228 p.

Referințe bibliogr. la sfârșitul art. – 150 ex.

ISBN 978-9975-57-211-8.

616.36-07-08(075)

Ț 94

“Vă iubesc”
dedicație familiei

Cu aleasă stimă și respect aduc mulțumiri Mentorului Meu,
Doamnei Profesor *Vlada-Tatiana Dumbrava*,
pentru Inspirație, Omenie și Profesionalism desăvârșit.

CUPRINS

BOLI HEPATICE AUTOIMUNE

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.1	22
HEPATITA AUTOIMUNĂ. RECOMANDĂRI PRACTICE	34
OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.2	42
COLANGITA (CIROZA) BILIARĂ PRIMITIVĂ. RECOMANDĂRI PRACTICE	48
OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.3	52
COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMITIVĂ. RECOMANDĂRI PRACTICE	58
OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.4	62
OVERLAP- SINDROM SAU SINDROMUL SECVENȚIAL. RECOMANDĂRI PRACTICE	68
AUTOANTICORPI ÎN AFECȚIUNI HEPATICE. <i>Cristina Mambet</i>	71

BOLI HEPATICE EREDITARE

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.5	92
OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.6	102
BOALA WILSON. RECOMANDĂRI PRACTICE.	108
OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.7	113
HEMOCROMATOZA EREDITARĂ. RECOMANDĂRI PRACTICE	121

BOLI HEPATICE TOXICE

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.8	128
HEPATOPATIA MEDICAMENTOS – INDUSĂ. RECOMANDĂRI PRACTICE	134
OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.9	139
PATOLOGIA HEPATICA INDUSĂ DE ALCOOL. RECOMANDĂRI PRACTICE	146

HEPATOPATIA VASCULARĂ

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.10	151
SINDROMUL BUDD-CHIARI. RECOMANDĂRI PRACTICE	159
OBSERVAȚIA CLINICĂ NR.11	163
FICATUL ȘI PATOLOGIA CARDIACĂ. RECOMANDĂRI PRACTICE.	169
TROMBOZA DE VENĂ PORTĂ. RECOMANDĂRI PRACTICE.....	173

BOLI HEPATO-BILIARE

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.12	178
COLANGITA (ANGIOCOLITA). RECOMANDĂRI PRACTICE.....	185

BOLI HEPATICE ȘI IMUNODEFICIENȚA PRIMARĂ

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.13	192
OBSERVAȚIA CLINICĂ NR.14.....	202
IMUNODEFICIENȚA PRIMARĂ ȘI BOLILE HEPATICE. RECOMANDĂRI PRACTICE. <i>Lucia Andrieș, Adela Țurcanu.</i>	210
IMUNODEFICIENȚA COMUNĂ VARIABILĂ ȘI BOLILE HEPATICE. RECOMANDĂRI PRACTICE. <i>Adela Țurcanu, Lucia Andrieș</i>	213
OBSERVAȚIE CLINICĂ Nr.15.....	221

Abrevieri

AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (<i>American Association for the Study of the Liver Diseases</i>)
ADN	acid dezoxiribonucleic
AgHBe	antigenul e al virusului hepatic B (<i>hepatitis B e antigen</i>)
AgHBs	antigenul superficial (s) al virusului hepatic B (<i>hepatitis B s antigen</i>)
ALT	Alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitocondriali (<i>antimitochondrial antibodies</i>)
ANA	anticorpi antinucleari (<i>antinuclear antibodies</i>)
pANCA	anticorpii perinucleari anti-citoplasmă neutrofilelor
anti CMV	anticorpi anticitomegalovirus
anti-HBc	anticorpi către antigenul HBc
anti-HBc IgM	anticorpi către antigenul HBc
anti-Hbe	anticorpi către antigenul Hbe
anti-HBs	anticorpi către antigenul HBs
anti-VHC	anticorpi către virusul hepatic C
anti-VHC IgM	anticorpi către virusul hepatic C
anti-HSV 1,2	anticorpi anti-Herpes virus tipurile 1, 2
anti-LKM	anticorpi antimicrozomali (<i>antibodies to liver/kidney microsome</i>)
anti-SLA/LP	anticorpii antigen hepatic solubil/ ficat-pncreas
anti-LC1	aticorpi citosol hepatic tip 1
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatic D
anti-VHD IgM	anticorpi către virusul hepatic D
APASL	Societatea Asiatică de Studiu al Ficatului
ARN	acid ribonucleic
AST	Aspartataminotransferază
ECG	Electrocardiogramă
EASL	Societatea Europeană de Studiu al Ficatului

EIA	analiză imunoenzimatică (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EMA	anticorpii anti-endomisiali
FA	fosfatază alcalină
FEGDS	Fibroesofagogastroduodenoscopie
GGTP	Gamaglutamiltranspeptidază
HCC	carcinom hepatocelular (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
IFN	Interferon
IgA	imunoglobulina A
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
INR	International Normalized Ratio
LDL-colesterol	colesterol al lipoproteinelor cu densitate joasă (<i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
PBH	puncție-biopsie hepatică
PCR	reacție de polimerizare în lanț (<i>polymerase chain reaction</i>)
RIBA	analiză prin imunoblot recombinant (<i>recombinant immunoblot assay</i>)
RMN	rezonanță magnetică nucleară
SMA	anticorpi antifibră musculară netedă (<i>smooth muscle antibodies</i>)
s/c	Subcutanat
TC	tomografie computerizată
USG	Ultrasonografie
VHB	virusul hepatic B (<i>hepatitis B virus</i>)
VHC	virusul hepatic C (<i>hepatitis C virus</i>)
VHD	virusul hepatic D (<i>hepatitis D virus</i>)
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos

“Fiindcă suntem unii cu carnea cea pătimitoare, care din cauza păcatului a fost condamnată la pieire și pentru aceasta este supusă bolilor, ni s-a dat ajutorul medical, care ajută cât se poate pe bolnavi”.

(Sf. Vasile cel Mare)

Reflecții....

Adevărul începe acolo unde lucrurilor li se spun pe nume, așa spune un proverb chinezesc. Multora dintre noi, doctorii ne este dificil să mărturisim despre un deficit în cunoașterea sau înțelegerea unei boli sau unei stări. Totuși, noi suntem gata, oriunde și oricând să răspundem la orice întrebare a pacientului, deși uneori răspunsul nu poate fi argumentat nici de nivelul științific medical actual. Cu atât mai mult, că rămân o serie de incertitudini atât pentru noi, doctorii cât și pentru pacienți. De ce examenul morfologic depistează ciroză hepatică, iar ulterior la acelaș pacient un alt examen histopatologic nu relevă ciroză? De ce în unele cazuri ciroza evoluează spre cancer, iar în altele – nu? De ce la unii bolnavi se tratează infecția cu virusul B sau C, iar la alții – nu este eficacitate terapeutică? De ce la unii bolnavi se detectează steatoză hepatică, fără fondal de obezitate sau diabet zaharat? Care nivel al hiperferitinemiei este considerat patognomic pentru hemocromatoza juvenilă? De ce unii pacienți cu abuz medicamentos dezvoltă hepatita medicamentoasă, iar alții nu? Sunt o serie de întrebări, care circulă și sunt la baza diverselor studii de analiză clinico-patogenetică, precum și epidemiologice din întreaga lume.

Spectrul activității gastroenterologului este mult mai mare decât l-am punctat anterior, în dependență de solicitări și impuneri, dar și de calitatea actului medical. La fiecare medic-specialist se constată o anumită regularitate a diagnosticelor omise, aplicându-se conceptul „*recunoaștem numai ceea ce știm*”.

Concepțiile noi și atitudinea revoluționară în știință este acceptată greu. Mai ales știind că tot ce este nou echivoc reprezintă refuzul a tot ce este vechi, ale postulatelor care le știm și cu care ne-am deprins. Deace-

ea este importantă atitudinea critică asupra celor vechi, bine cunoscute criterii cât și a celor noi, pentru a preveni acceptarea irealului. Totuși, atenția sporită către situațiile controversate sau discutabile, este responsabilă pentru un constructivism înalt în medicina generală.

Chiar, dacă sunt evidente progresele în știința medicală pe durata ultimelor decenii, la baza medicului practician rămâne constanta în timp comunicarea cu pacientul, relevată prin colectarea anamnezei, cea mai fidelă metodă de orientare a diagnosticului clinic. Este binecunoscut ca la baza oricărei practici medicale se află diagnosticul, care presupune interconexiunea dintre mai multe elemente, cum ar fi: examinarea, reflectarea, diferențierea, cunoașterea exactă și definitivarea corectă (formularea cărturară, argumentată).

Paradoxal este că lipsa unor viziuni comune asupra etiologiei sau patogenezei bolii poate fi considerată situație obișnuită, atunci în ceea ce privește, nomenclatura, abordările metodologice către terminologia medicală, clasificarea și alte aspecte științifico-practice sunt în dependență de viziunea diferitor școli și nu întotdeauna sunt argumentate.

Multiple discuții sunt în jurul tratamentului bolnavilor gastroenterologici, ce implică atitudini diametral opuse atât către recomandările nutritive, fizioterapeutice cât și către legițile administrării medicamentelor. Unele metode terapeutice sunt considerate axiomatice în unele țări, iar în altele sunt vizate ca erori medicale.

Țin să punctez câteva aspecte despre hepatoprotectoare (preparate recomandate practic în toate cazurile clinice reflectate în scrierea respectivă), sunt preparatele utilizate din timpuri stravechi în bolile hepatice de diversă etiologie. Aceste medicamente formează o entitate terapeutică nedefinită echivoc, care cuprinde un grup de medicamente cu acțiune de restabilire a homeostazei hepatice, prin normalizarea activității funcționale și stimularea proceselor reparatorii-regenerative hepatocitare. Hepatoprotectoarele, indiferent de clasa din care fac parte, întrunesc niște principii generale benefice cum ar fi: acțiune pe veriga patogenetică a afecțiunilor hepatice, încetinesc progresia bolii, conținut de componente naturale, sau negative: lipsa acțiunii etiotope, hotarele

prescrierii nedefinitivate clar, bază de dovezi științifice slabă, farmacocinetică dificil de elucidat complet. Deși sunt pe larg utilizate, cuprind o gamă largă, totuși în medicina bazată pe dovezi stârnesc controverse. Înaintez câteva reflecții în cartea respectivă pentru câteva hepatoprotec-toare, care s-au impus prin eficiență în practica medicală (Fosfolipidele esențiale, Ademetionina, Acidul ursodeoxicolic ș.a.).

Posibilitățile teoretico-științifice și practice medicale variază în mod constant. Totodată, modificărilor în timp sunt supuse și afecțiunile hepatică, manifestările clinice, fazele evolutive, precum și consecințelor acestor boli. Recunoscut fiind caracterul cronic, sau mai bine zis primar-cronic al majorității bolilor digestive, datorat factorilor care-l favorizează cum ar fi: factorul genetic, debutul în copilărie a mai multor boli și ignorarea recomandărilor medicale (după ameliorare subiectivă a pacientului), totuși cronicitatea afecțiunii digestive nu semnifică incurabilitatea, dar bolnavul va fi tratat cronic (și nu vorbim numai de administrarea de medicamente, care poate fi sistată în unele boli după ce s-a atins efectul scontat, dar ne referim și la regimul nutritiv, modul de viață).

Formularea diagnosticului clinic în afecțiunile digestive, ca și în oricare tip de afecțiuni (pulmonare, cardiovasculare, osteoarticulare și altele) presupune faptul că în gândirea medicală există deja gata conceptele bolilor respective. Deși fiecare bolnav prezintă tabloul său de boală hepatică, în care specificul manifestărilor clinice și al condițiilor etiopatogenetice realizează o individualitate, totuși pe baza unor caractere specifice comune, cazurile clinice pot fi grupate în anumite grupuri (boli autoimune, boli colestatice, boli vasculare, boli metabolice ale ficatului), care reprezintă concepte generice de boli. A diagnostica presupune tocmai cunoașterea acestor cadre, concepte de boală, plasând cazul individual de boală hepatică în unul dintre ele.

Diagnosticul bolilor hepatice, în special celor de genезă non-virală, trebuie să fie diferențial, ceea ce înseamnă excluderea bolilor cu simptomatologie asemănătoare, iar precizarea diagnosticului de afecțiune hepatică presupune un parcurs din două etape: prima fiind analiza manifestărilor prezentate de bolnav (culese din anamneză, examen clinic și

paraclinic), iar a doua cuprinde interpretarea și sinteza datelor obținute, pe baza unui raționament.

Oricât de corecte și complete ar fi examenul clinic și raționamentul, există și posibilitatea erorilor de diagnostic. Dar, dacă există erori inevitabile, nu pot fi permise *erorile prin ignoranță și mai ales cele prin neglijență*.

Punctul de plecare în tratamentul oricărei boli este diagnosticul clinic precis și complet. Pot fi identificate, uneori *erori de conduită terapeutică*, ca consecința *erorilor de diagnostic*.

De la vechiul aforism „*medicina este o artă care vindecă uneori, ușurează adesea și consolează totdeauna*”, drumul parcurs a fost mare, datorită marilor descoperiri științifice cu utilitate și aplicabilitate practică din ultimele secole.

Iar o valoare multiplă în evoluția hepatologiei (de altfel, și în alte ramuri ale medicinei) este atribuită examenelor paraclinice, fiind revelatoare când afecțiunea este ascunsă, subclinică sau incipientă, alteleori confirmatoare precizând forma etiologică și morfologică a bolii. Evident, că în selectarea paraclinicului în bolile hepatice trebuie aplicat un raționament clinic metodic și rațional, nu haotic sau la întâmplare sau “ca să fie”, astfel, testele de laborator solicitate să fie axate pe anumite explorări prioritare în raport cu sugestiile clinice. De altfel, este clară importanța reală a explorărilor paraclinice în evaluarea unui pacient hepatic, aplicându-le justificat (nici mitizându-le ca valoare absolută, dar nici minimizându-le) în acțiunile de diagnostic, de orientare în evoluția bolii și în tratamentul afecțiunilor hepato-biliare.

*“Când mergem la doctor nu trebuie să uităm
că fără Dumnezeu nu ne putem vindeca.
Cel ce se predă mesteșugului vindecării trebuie să se daruiască
lui Dumnezeu și Dumnezeu îi va trimite ajutor.
Mesteșugul vindecării nu este o piedică în calea evlaviei,
dar trebuie să-l practici cu frică de Dumnezeu”.*
(Sfinții Varsanufie și Ioan)

De la începuturi....

Din timpurile imemorabile, chiar din timpul comunei primitive, se cunoaște existența unor practici medicale. E greu de precizat dacă acestea reprezentau ritualuri sau practici terapeutice, dar este clar că vindecătorul cumula funcția de medic sau chirurg. Practica milenară a arătat oamenilor că unele afecțiuni puteau fi tratate cu instrumente (extracția dintelui, fractura), iar durerea provocată de afecțiunile organelor interne, putea fi calmată prin utilizarea unor remedii căutate în lumea animală, vegetală sau printre minerale.

Una din cele mai reprezentative figuri în medicina precoce (înaintea erei noastre), denumit și „părintele medicinei”, rămâne Hipocrate – un medic generos, înțelept și uman, ce consolidează recomandările practicii sale medicale în cunoscutul *Jurământul lui Hipocrate*, după secole de-a rândul de către medici înainte de a începe practica medicală. Redăm mai jos acest jurământ în varianta integrală, pentru a fi analizat atât de medicii actuali cât și de pacienții prea-cunoscători (care operează în special, cu varianta prescurtată „comodă” a Jurământului respectiv).

„Jur pe Apollo, medicul, pe Asklepios, pe Hygeea și pe Panacheia și, luând în considerație ca martori pe toți zeii și zeițele, mă angajez să duc la îndeplinire, după puterile și judecata mea, acest jurământ și angajament scris.

Jur să socotesc ca pe egalul părinților mei pe acela care m-a învățat arta medicinei: să împart cu el bunurile mele și să-i asigur toate nevoile în caz de lipsă; să consider pe copiii lui ca pe proprii mei frați și, dacă doresc să studieze această artă, să îi învăț fără înțelegere scrisă și fără plată; să împărtășesc preceptele generale, lecțiile prin viu grai

și tot restul doctrinei copiilor mei, copiilor maestrului meu și tuturor discipolilor care s-au înrolat și au depus jurământ să slujească legea medicală, și nu alta.

Voi dispune, după puterea și judecata mea, ca regimul dietetic să fie folosit în folosul bolnavilor și nu în dezavantajul sau spre răul lor. Și nu voi da oricine mi-ar cere acest lucru, un drog ucigător și nici nu voi lua inițiativă ca să sugerez vreodată așa ceva. De asemenea nu voi provoca unei femei avortul niciodată. Prin probitate și castitate, imi voi menține curate viața și profesiunea mea.

Nu voi face incizie perineală la calculoși, lăsând această practică profesioniștilor. În orice casă va trebui să intru, voi merge acolo numai spre binele bolnavilor, evitând orice stricăciune voluntară sau act de corupere și cu, deosebire, orice raporturi venale, cu femei sau bărbați, fie ei oameni liberi sau sclavi.

Toate cele ce în decursul sau în afara exercițiului artei mele aș putea vedea sau auzi, privind viața semenilor mei, și care nu trebuie divulgate, le voi reține pentru mine, socotind că toate acestea au dreptul la cel mai deplin secret.

Dacă voi îndeplini până la capăt acest jurământ și îl voi onora tot timpul, să imi fie permis să mă bucur de toate plăcerile vieții și ale artei, cinstit fiind pentru totdeauna de către oameni. Dacă îl voi viola și voi deveni sperjur, să mi se întâmple tocmai contrariul.”

Acest Jurământ este controversat în timp, din motive lesne de înțeles. Astfel, scris în perioada de până la Hristos, când oamenii se închinau zeilor greci, devine în timp un Jurământ păgânesc pentru creștini.

În mare parte fiind înlăturarate careva fragmente din Jurământul lui Hipocrate și datorită prezenței în interiorul acestui text a unor pasaje legate de integritate morală, confidențialitate, priorități, relația cu breasla medicală face acest Jurământ actual și un reper moral în practica medicală. Astfel, în mai multe țări (dar nu în toate țările din lume) este păstrat Jurământul în versiunea emisă în 1948 în Geneva.

În 1948, Geneva de către Asociația Medicală Mondială a fost emisă și acceptată versiunea redactată și actualizată a Jurământului lui Hipocrate:

“Odata admis printre membrii profesiei de medic:

Mă angajez solemn să-mi consacru viața în slujba umanității. Voi păstra profesorilor mei respectul și recunoștința care le sunt datorate. Voi exercita profesiunea cu conștiința și demnitate. Sănătatea pacienților va fi pentru mine obligație sacră. Voi păstra secretele încredințate de pacienți, chiar și după decesul acestora. Voi menține prin toate mijloacele onoarea și nobila tradiție a profesiei de medic. Colegii mei vor fi frații mei. Nu voi îngădui să se interpună între datoria mea și pacient considerații de naționalitate, rasă, religie, partid sau stare socială. Voi păstra respectul deplin pentru viața umană de la începuturile sale chiar sub amenințare și nu voi utiliza cunostintele mele medicale contrar legilor umanității. Fac acest jurământ în mod solemn, liber, pe onoare!”

Totuși, Doctoria Duhovnicească, fiind cea mai înaltă medicină, își dovedește în timp supremația, fiind la căpătâiul tuturor bolnavilor și servind succesul în tămăduirea celor mai incurabile boli. Iar medicii creștini sunt chemați să slujească omul în integritatea sa de persoană cu trup și suflet și nu doar un trup bolnav sau nu o boală. Astfel, spre binele bolnavului și vindecarea lui cu celeritate, acesta va fi îndrumat în a urma și un tratament sufletesc.

Sfântul Ermolae l-a întrebat iarăși: „Ce fel de învățătură te învață pe tine dascălul tău?” Tânărul a răspuns: „Învăătura lui Asclipie, a lui Hipocrate și a lui Galen, pentru că așa voiește tatăl meu. Dar și dascălul meu zice că de voi învăța acele învățături, voi putea, cu înlesnire, să tămăduiesc toate bolile oamenilor”. Atunci Sfântul Ermolae, luând pricină spre vorba cea de folos, a început a semăna în inima tânărului, ca într-un pământ bun, sămânța cea bună a cuvintelor lui Dumnezeu. Deci i-a zis: „Crede-mă pe mine, bunule tânăr, că învățăturile și meșteșugurile lui Asclipie, Hipocrate și Galen sunt mici și puțin pot să ajute celor ce lucrează cu ele. Încă și zeei, pe care îi cinstesc împăratul Maximian, tatăl tău și ceilalți elini, sunt deșești, fiind povești și înșelăciuni ale celor cu minte puțină. Iar adevărat și Atotputernic Dumnezeu este Unul Iisus Hristos, în Care de vei crede,

apoi numai cu chemarea Preacinstiului Lui nume, vei putea tămădui toate bolile. Pentru că Acela orbii a luminat, leproșii a curățit, morților le-a dăruit viață, iar pe diavolii care sunt cinstiți de elini, i-a izgonit din oameni cu un cuvânt. Căci precum nu este cu putință a număra stelele cerului, nisipul mării și picăturile de ploaie, tot așa nu se pot spune nici minunile și mărirea lui Dumnezeu. El este și acum ajutător tare robilor Săi, că mângâie pe cei mâhniți, tămăduiește pe cei bolnavi, izbăvește din primejdii și scoate din toate răutățile potrivnice, neașteptând să fie rugat de cineva; ci întâmpinând mai înainte de rugăciune și chiar de pornirea inimii. El dă celor ce-L iubesc pe El putere să facă unele ca acestea, încă le dăruiește și mai mari faceri de minuni, iar la urmă le dă lor desăvârșit viață fără de sfârșit, întru slava cea veșnică a împărăției cerurilor”.

Sfântul Pantelimon (intru totul molostiv) era doctor nu numai de răni, ci și de sărăciile omenești, căci toți primeau de la dânsul milostenie îndestulată și, cu îndurările lui, săracii se îmbogățeau. Iar întru leacuri îi ajuta lui darul lui Dumnezeu, căci i se dăduse de sus darul tămăduirilor, și nu atâta tămăduia cu doctoriile cele cumpărate, pe cât cu chemarea numelui lui Iisus Hristos.

“Viața Marelui Mucenic și Tămăduitor Sfântul Pantelimon”

Pe lângă Marele Mucenic Sfântul Pantelimon, în cărțile duhovnicești sunt amintiți și alți *Doctori* creștini, bineplăcuții lui Dumnezeu și făcătorii de minuni cum ar fi *Cosma și Damian din Arabia, Cosma și Damian din Asia Mică, Chir și Ioan, Trifon, Iulian, Talaleu, Cosma și Damian din Roma, Ermolae, Anichit și Fotie, Diomid, Luca, Mohie, Samson, Nectarie, Modest, Arhiepiscopul Crimeii* etc. Din acestea citim că, după porunca *Evangheliei*, unii dintre acești Mari Sfinți au cutreierat orașele și satele, propovăduind pe Hristos și vindecând pe cei bolnavi. Din iubire fierbinte față de Dumnezeu și față de semeni, ei nu luau niciodată plată pentru serviciile lor, respectând porunca Mântuitorului Hristos Care a spus: „În dar ați luat, în dar să dați” (Mt. 10, 8). Ca urmare a acestor minunate fapte, lumea i-a supranumit „*Doctori fără de arginți*”.

Sfânta Scriptură în scrierile sale face referire și la respectul datorat

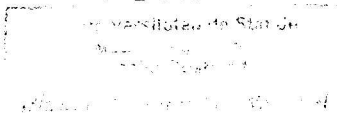
medicilor. Astfel, în cartea Înțelepciunii lui Iisus Sirah (cap. 38, 1) stă scris:

„Cinstește pe doctor cu cinstea ce i se cuvine, că și pe el l-a făcut Domnul”; „Și doctorului dă-i loc că și pe el l-a făcut Domnul și să nu se depărteze de la tine, căci și de el ai trebuință. Că este vreme când și în mâinile lui este miros de bună mireasmă” (Is. Sir. 38, 12-13). Este o misiune mare, de maximă importanță, nobilă și sfântă aceea de a fi medic, de a ajuta la menținerea vieții și la sporirea ei, de a alina durerea și de a tămădui suferința. Sfântul Vasile cel Mare, unul dintre marii luminători ai Bisericii, numește medicina „artă”, care ni s-a dat de către Dumnezeu, spre ajutor, căci ea ajută, atât cât se poate, pe bolnavi: „Fiecare artă ne-a fost dată de Dumnezeu ca ajutor pentru natura noastră slabă”. Acelaș Sfânt spune: Toți cei care vă îndeletniciți cu medicina știți că chemarea voastră înseamnă grija față de om. Și mi se pare că cel care pune știința aceasta înaintea tuturor celorlalte îndeletniciri, cărora își poate închina omul râvna, și-a găsit judecata cuvenită și nu s-a depărtat de ceea ce trebuie crezut; în schimb e tot atât de adevărat că de lucrul cel mai prețios dintre toate, care este viața, îți vine greu să fugi ca de ceva dureros atunci când nu poți reda cuiva sănătatea”. (Epistola 189, PSB, 12, p. 183).

Hristos Doctorul, care a venit printre oameni pentru a vindeca bolile sufletești, n-a ezitat niciodată să-i ușureze de bolile și neputințele lor trupești pe cei ce-L rugau. El n-a văzut în ele o durere necesară și a dat pildă în ce privește atitudinea pe care se cuvine să o adoptăm împotriva lor.

El nu ezita niciodată să se prezinte oamenilor ca doctor: „Nu cei sănătoși au trebuință de doctor, ci cei bolnavi”. (Mc. II, 12: Lc. VII, 31).

740230



“Dacă, pe de o parte, este lucru nesocotit să-și pună cineva toată nădejdea de însănătoșire numai în mâinile doctorilor, pe de altă parte, este încăpățănare să fugi complet de orice foloase pe care le poate aduce medicina”.

(Sf. Vasile cel Mare)

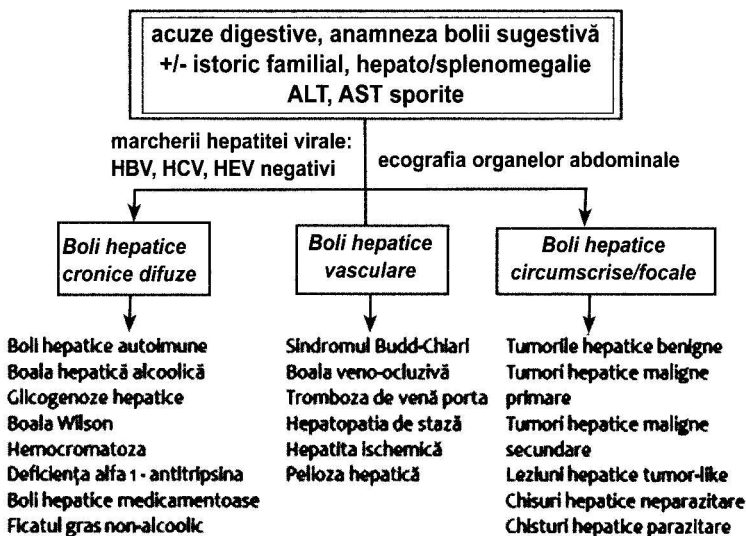
Inițiere....

Această scriere a fost concepută ca o recomandare practică pentru participanții actului medical de divers nivel, începând cu studenții mediciști, rezidenții de diversă specialitate, precum și medicii specialiști și non-specialiști, poate chiar și pentru pacienți. Astfel, descrierea unor cazuri clinice, care întrunesc elementele de semiologie cu cele investigaționale de performanță, precum și analiza detaliată prin prezentarea și a unor subtilități necesare de a fi considerate în practica de zi cu zi, fundamentate de recomandările clinice de diagnostic și tratament internaționale (corelate cu ghidurile de performanță europene EASL, americane AASLD și asiatice APASL) vor constitui un reper important în formarea oricărui medic, indiferent de specialitate. În această publicație au fost selectate cele mai reprezentative cazuri din experiența proprie, dificil de diagnosticat (poate chiar omise) la una din etapele medicale, dar diagnosticul precoce al cărora oferă șansa de supraviețuire mai mare prin instituirea unui tratament adecvat la momentul potrivit.

Scrierea respectivă face referire către bolile hepatice non-virale, care pe fondalul patologiei hepatice virale s-au șters din peisajul medical, dar totodată rămânând o problemă de amploare prin mortalitatea în creștere. O parte din bolile hepatice non-virale sunt considerate boli rare, și sunt atribuite în special celor genetice. Dar, trebuie să recunoaștem că dacă toate bolile genetice sunt rare, totuși nu toate bolile rare sunt genetice. Se consideră că bolile rare sunt cele definite prin afectarea în prevalența redusă și anume circa 1-2 persoane la 2000 de subiecți în Europa, și 1-2 cazuri la 100000 în SUA.

Bolile hepatice non-virale sunt boli hepatice difuze care încadrează: bolile ereditare hepatice (glicogenozele, hemocromatoza ereditară, boala Wilson), bolile hepatice autoimune, bolile hepatice toxice și medicamentoase, afecțiunile hepatice alcoolice; sunt bolile hepatice vasculare și hepatopatia circumscriasă sau focală. Diagnosticarea acestor boli, de obicei se efectuează după excluderea cauzelor infecțioase, adică hepatitei virale B, C, D, E, totodată ținem să menționăm ca hepatopatia virală se poate asocia cu alte boli hepatice, care trebuie luate în considerație la pacienții suspecți. În algoritmul propus (mai jos) sunt menționate aceste afecțiuni hepatice non-virale, care trebuie luate în considerație în evaluarea pacientului cu hepatomegalie sau/și cu citoliză.

Algoritmul de diagnostic al hepatopatiei non-virale



Afecțiunile hepatice non-virale rămân nediate diagnosticate, posibil din cauza că afecțiunea nu este conștientizată sau cunoscută, situație care poate duce la un diagnostic greșit sau întârziat, sau timpul insuficient pentru o consultație amănunțită a pacientului. Alt obstacol în nediate

gnosticarea acestor boli poate fi considerat și comunicarea ineficientă în rândul personalului unităților medicale, între medici și pacienți sau familiile lor și între medici și consultanții specializați, precum și atitudinea descurajatoare a medicilor, care consideră că boala este prea costisitoare sau prea complicat de tratat, ori că nu există terapii eficiente.

Iar, în condițiile unei tehnicizări excesive a mijloacelor de explorare, precum și al reducerii contactului direct medic-pacient, când asistăm la scăderea caracterului umanitar al actului medical pe prim plan se impune calitatea deciziei diagnostice și câștigarea complianței pacientului, ca obiective generale ale medicului practician. Or, în practica medicală, orientarea strict științifică este insuficientă, pentru că fiecare întâlnire medic-pacient ridică aspecte noi, problemele pacientului fiind de fiecare data altele, care nu respectă tabloul clasic, deaceia abordarea combinată dintre teorie și practică, înaintată în publicația respectivă va influența activitatea integrativă a medicului specialist gastroenterolog/hepatolog.

Scopul acestei lucrări este de a pune la îndemâna participanților actului medical un material clar, concis și în acelaș timp susceptibil de a fi o carte de consultat, un ghid de acțiune, un ajutor scris pentru îndeplinirea în condiții cât mai bune a sarcinii grele ce au de îndeplinit – diagnosticarea precoce și tratamentul adecvat al pacienților hepatici.

Cartea propusă, menținând interrelația dintre teorie și practică, este concepută ca un sprijin pentru specialiști, care sunt lipsiți de timpul suficient necesar pentru a consulta noianul de monografii pe specialitate, care apar tot mai des.

Fără îndoială manualul de față are numeroase lipsuri, astfel încât voi fi recunoscătoare cititorilor ce le vor semnala. Și totuși, cu toate lipsurile sale, sper că lucrarea de față își va îndeplini pentru câțiva ani rolul său instructiv și informational.

BOLI HEPATICE AUTOIMUNE

Exemplificare:

- **Hepatita autoimună**
- **Colangita biliară primară**
- **Colangita sclerozantă primitivă**
- **Colangita autoimună IgG4**
- **Overlap-sindromul și sindromul secvențial autoimun**

“Spuneti-i pacientului că deși nădejdea și credința lui sunt tari, nu trebuie să disprețuiască ajutorul doctorului.

Dumnezeu este Creatorul tuturor oamenilor și lucrurilor: nu numai al pacientului, ci și al doctorului, al înțelepciunii acestuia, al plantelor medicinale și al puterii vindecătoare”.

(Sf. Macarie cel Mare)

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.1

Pacienta P. Alina, născută în Republica Moldova, cu vârsta de 21 ani, se adresează la consultatie (anul 2014) cu următoare acuze: astenie fizica, discomfort în hipocondriul drept, periodic prurit cutanat.

Anamnezis morbi: Debutul bolii a fost în copilărie (din primele zile de la naștere) cu icter, pruritul cutanat, masă ponderală scăzută. De mai multe ori a fost spitalizată, fiind suspectate diverse maladii: sindromul Jilber (la vârsta de 1 an), boala Wilson (la vârsta de 4-5 ani), colangita sclerozantă primitivă (vârsta de 12 ani), sindromul Allagile (vârsta de 13-14 ani), hepatita cronică, geneză neidentificată cu hipertensie portală (la vârsta de 18 ani),

Evaluare de caz

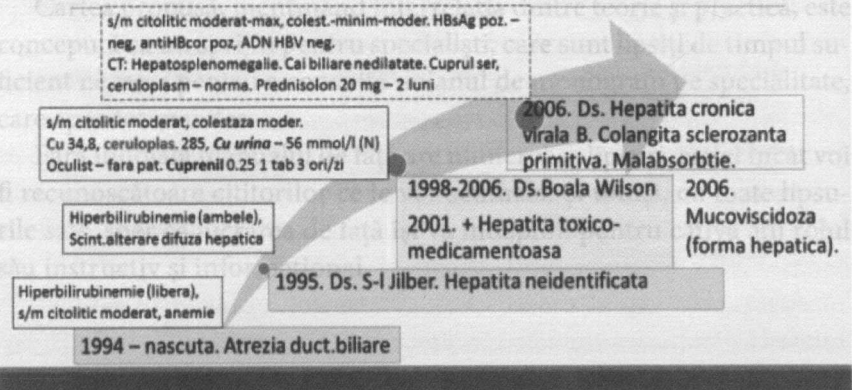


Fig. 1. Evaluare de caz (observația clinică nr.1/ anamnezis morbi).

În datele de laborator anterioare ne atrage atenția sporirea activității aminotransaminazelor ALT, AST mai mult de 5-7 valori normale (începînd cu vârsta de 6 ani – până în prezent) asociate cu o coleastă moderată pe fondal de icter, prurit neînsemnat și deficit ponderal. Au mai fost efectuate și investigațiile repetat USG; CTA org interne.

Pe întreaga perioadă de suferință pacienta administreaza diverse medicamente, fără efect de lungă durată.

Evaluare de caz. Continuare



S-I Alagille - insuficiența ducturilor biliare i/hepatice asociată cu 5 elemente:

1. Coleastă
2. Afecțiune cardiacă
3. Abnormalități scheletale
4. Afecțare renală
5. Facies caracteristică

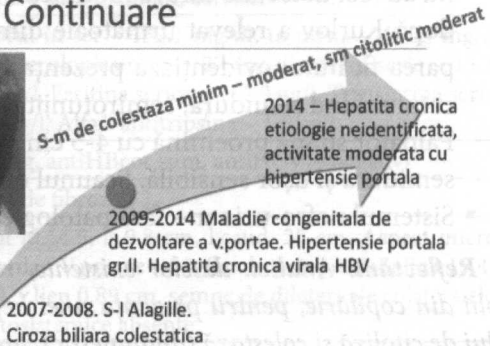


Fig 2. Evaluare de caz (observație clinică Nr.1/ anamnezis morbi – continuare)

Statutul social și medical:

- Născută prematur, fiind primul copil al familiei. S-a dezvoltat fizic și psihic conform vârstei. Momentan își face studiile la o universitate din țară.
- La vârsta de 10-11 ani a fost supusă intervenției chirurgicale pe contul stenozei a.pulmonare (dilatare cu balon).
- Membrii familiei nu au suferit de careva boli hepatice.
- Nu fumează, nu consumă băuturi alcoolice.

Examenul obiectiv:

- Tegumente palide, curate, turgor cutanat păstrat. Constituție normostenică. Edeme periferice absente. Mucoasele vizibile curate. Ganglionii periferici nu se palpează măriti.

- Sistemul respirator: Palpator și percutor nu sunt detectate careva modificări patologice. Auscultativ – murmur vezicular pe întreaga arie pulmonară. FR 19 r/min.
- Sistemul cardiovascular: Auscultativ – zgomotele cardiace ritmice, clare. FCC – 74 b/min, TA 120/70 mmHg.
- Sistemul digestiv. Limba umedă, cu depuneri albicioase. Abdomenul moale, indolor la palparea superficială. La palparea profundă nu au fost detectate careva modificări patologice. Percuția ficatului după Kurlov a relevat următoarele dimensiuni: 14x13x11 cm, palparea ficatului evidențiază prezența hepatomegaliei, marginea ficatului fiind semidură, semirotonjită, suprafața regulată, indoloră. Palpator splina proemină cu 4-5 cm sub rebordul costal stâng, este semidură și ușor sensibilă. Scaunul obișnuit, odată pe zi.
- Sistemul nefro-urinar – fără patologie.

Reflectăm: *Analiza datelor existente, relevante pentru un debut al bolii din copilărie, pentru prezența unei hepatopatii cronice pe fondalul s-lui de citoliză și coleastăză (anamnestic), prezența hepato-splenomegaliei (examen obiectiv), orientează spre un diagnostic preventiv de:*

Afecțiune hepatică cronică (ereditară?), de geneză neprecizată cu semne de hipertensie portală.

La etapa primară este nevoie de confirmat prezența afecțiunii hepatice cronice și de stabilit stadiul, activitatea și etiologia procesului hepatic.

Planul de investigație recomandat (de I-a etapă):

- Analiza generală de sânge. Analiza generală de urină.
- Teste biochimice hepatice (evaluarea activității hepatopatiei).
- Markerii hepatitei virale: HBV (HbsAg, antiHBs, antiHBcor, HbeAg, antiHBe); HCV (AntiHCV) – pentru evaluarea etiologiei hepatice.
- Cuprul în urină și ser, ceruloplasmina, alfa1-antitripsina (excluderea sau confirmarea unei hepatopatii ereditare, având în vedere debutul bolii din copilărie).
- Fibrotest/Fibromax – pentru evaluarea gradului de fibroză hepatică.

- USG a organelor interne, Dopler a sistemului portal.
- Fibroesofagogastroduodenoscopia.

Tabel 1. Rezultatele investigațiilor paraclinice (observația clinică Nr.1)

Analiza generală de sânge	Fără modificări patologice
Teste biochimice hepatice	ALT 220 U/l, AST 188 U/l, FA 168 U/l, gGTP – 283 g/l, albumina – 34 g/l, protrombina – 100%, bilirubina totală – 11.2 mcmol/l, colesterol – 4.2
Cuprul urină, ser; Ferul seric, alfa1-antitripsina	Cuprul în ser – 132.1 mg/dl, în urină – 48.25 mg/24 ore, Ceruloplasmina – 27 mg/dl, Fierul seric – 15.36 mmol/l, Feritina serică – 112.9 ng/l, Transferina serică – 2.8 g/l, Alfa1-antitripsina – 1.61 g/l
Marcherii hepatitei virale	HbsAg, antiHbcor sum, antiHCV – negativi
Fibrotest	Grad de fibroză F3
USG a organelor interne+ Dopler a sistemului portal	Ficat ld.14.5, ls.9.8 cm, l.caud. 25 cm. Aspect microgranular. V.portae 1.27, flux hepatopetal. Splina 15.4 x 63.0. v.lien 0.89 cm, semne de dilatare ale colateralelor portosistemice absente
FEGDS cu biopsie la necesitate	Gastropatie erozivă, duodenită eritematoasă, reflux duodeno-gastral. Biopsie pentru H.pylori – negativ.

Reflectăm: Având aceste rezultate, unde este relevantă citoliza (predomină activitatea ALT), colestaza (din contul gGTP și fosfatazei alcaline), în prezența unei protrombine normale, precum și testele care exclud geneza virală sau ereditară (boala Wilson, deficitul de alfa1-antitripsină, hemocromatoza juvenilă), și lipsa semnelor pentru hipertensiunea portală, gradul de fibroză F3 (evaluat la Fibrotest), la această etapă putem formula diagnosticul:

Hepatita cronică, geneză neidentificată, activitate maximală, grad de fibroză F3.

În următoarea etapă vom identifica etiologia hepatitei, ulterior selectând terapia adecvată.

Genul feminin al pacientei, precum și debutul în copilărie, prezența citolizei și colestazei pe durata mai multor ani, totodată excluzând hepatita virală, boala Wilson, hemocromatoza, deficitul de alfa1-antitripsină,

sugerăm evaluarea acestei paciente pentru hepatita autoimună (poate debuta în copilărie), colangita biliară primară (nu este descrisă la copii), colangita sclerozantă primară (poate să se dezvolte în copilărie atât la băieți, cât și la fete) și glicogenoza hepatică. Astfel, vom recomanda investigațiile defnitorii, de etapa a doua.

Plan de investigații de a II-a etapă:

- Autoanticorpii: ANA, antiLKM, AMA, pANCA
- IgA, IgG, IgM
- RMN în regim colangiografic
- Biopsie hepatică cu examen histopatologic

Rezultatele obținute:

- ANA (imunofluorescență) > 1:80, AMA (ELISA) – pozitiv, antiDNA – negativ, antiLKM-negativ
- IgA – 280 mg/dl, IgM – 200 mg/dl, IgG 2200 mg/dl (sporirea IgG)
- **RMN în regim colangiografic:** Vizualizarea căilor biliare extrahepatice: DHC – 5.5 mm (2D), coledoc – 5.3 mm (2D), ducturile lobare cert nu se vizualizează (plan coronarian MRCP), ductul pancreatic Wirsung – preampular și intraglandular – sub 3 mm. Colecist piriform cu curbură în regiunea colului, pereți îngroșați, 4.2/2.2 cm, alitiazic. Ficat mărit în volum, structură neomogenă, cu sectoare difuze de fibroză. Splenomegalie 16/8.9 cm, cu evidențierea structurii trabeculare.
- **Biopsia hepatică:** fragmentul de țesut hepatic prezintă modificări de fibroza hepatică în stadiu moderat, cu infiltrație limfoplasmocitară periportală, aspecte focale de hepatită de interfață, fibroză periportală semnificativă.

Reflectăm: Corelând ultimele date obținute (ANA 1:80), hipergamaglobulinemia (IgG > 1.2 norme), infiltrat limfoplasmocitar și aspect de hepatită de interfață (în examenul histopatologic al bioptatului hepatic) cu datele anamnestice, clinice și paraclinice anterioare putem susține diagnosticul clinic de: **Hepatita autoimună tip I (variante seropozitivă: ANA 1:80), cu activitate maximală, grad de fibroză F3.**

ICS Laboratorul Medical Synevo SRL

Laborator Chisinau
str. N. Testemitanu 37, Chisinau

Telefon: 373 22 856 990

Tel./fax: 373 22 856 969

Site: www.synevo.md F01-PG-15 v.1.0/mar2015



Inregistrat la:

Chisinau - Testemitanu 29

Telefon: 022 856994

Fax:

Adresa: str. Testemitanu 29



Duplicat

Cnp Invalid

Nume pacient:

Prenume pacient:

Data nasterii: 05/09/1994

CNP:

Varsta: 21 ani 2 luni

Sex: F

MRN:

Adresa:

Data recoltării: 11/11/2015 12:04

Buletin de rezultate



Cod de bare: 5000440317

Data inregistrării: 11/11/2015

Numar cerere: 50000835678

Recoltat: Internal

Punct de recoltare:

Adresa:

Data rezultat: 23/11/2015

Valori in afara limitelor admise
pentru varsta si sexul respectiv

Biochimie

LC Alaninaminotransferaza (GPT/ALAT/ALT)

Ser / metoda cinetica IFCC fara piridoxal fosfat

65

U/L

< 31

LC Aspartataminotransferaza (GOT/ASAT/AST)

Ser / metoda cinetica IFCC fara piridoxal fosfat

39

U/L

< 32

LC Bilirubina indirecta

Ser / test calculat

4.8

μmol/L

≤ 17.1

LC Bilirubina directa

Ser / metoda colorimetrica (diaz)

9.5

μmol/L

≤ 5.1

LC Bilirubina totala

Ser / metoda colorimetrica (diaz)

14.3

μmol/L

Adulti: <20.5

Copii > 1 luna: < 17.1

Nu sunt disponibile valori de referinta
pentru prima luna de viata.

LC Fosfataza alcalina

Ser / metoda colorimetrica (IFCC)

211

U/L

35 - 104

LC Gama - glutamiltransferaza

(Glutamyltranspeptidaza)

Ser / metoda enzimatica colorimetrica (Szasz)

97

U/L

< 40

Imunochimie

*RO_CI Anticorpi - mitocondrii (AMA)

Ser / ELISA

Anti-M2

15.44

AU/mL

≤20 : Negativ

20.1-24.9 : Echivoc

≥25 : Pozitiv

*COEFICIENTUL DE SATURATIE A TRANSFERINEL

*RO_CI Coeficientul de saturatie a transferinel

24

%

15 - 45

LC Sideremie

Ser / metoda colorimetrica

19.31

μmol/L

6.6 - 25.9

*LC Transferina

Respectand confidentialitatea pacientilor sai, SYNEVO nu solicita acte oficiale de identificare personale. Prin umara, SYNEVO nu-si asuma raspundabilitatea asupra corectitudinii informatiilor declarate de pacient. Este interzisa reproducerea partiala sau totala a buletinului de analize medicale. Registrul de evenimente a operatorilor de date personale nr. inregistrare 958

ICS Laboratorul Medical Synevo SRL

Laborator Chisinau

str. N. Testemitanu 37, Chisinau

Telefon: 373 22 856 990

Tel./fax: 373 22 856 969

Site: www.synevo.md F01-PG-15 v.1.0/mar2015


synevo

SERVICII MEDICALE DE LABORATOR

Inregistrat la:

Chisinau - Testemitanu 29

Telefon: 022 856994

Fax:

Adresa: str. Testemitanu 29

www.ics.gov.md
ANALIZE MEDICALESR EN ISO 15189:2013
CERTIFICAT DE ACREDITARE
IN LM 70003**Duplicat****Cnp Invalid**

Nume pacient:

Prenume pacient:

Data nasterii: 05/09/1994

CNP:

Varsta: 21 ani 2 luni

Sex: F

MRN:

Adresa:

Data recoltarii: 11/11/2015 12:04

Buletin de rezultate

Cod de bare: 5000440317
 Data inregistrarii: 11/11/2015
 Numar cerere: 50000835678
 Recolat: Internal
 Punct de recoltare:
 Adresa:
 Data rezultat:23/11/2015

 Valori in afara limitelor admise
 pentru varsta si sexul respectiv

Denumire	Rezultat	UM	Interval de referinta
*LC Transferina			
Ser / metoda imunoturbidimetrica			
Transferina	3.2	g/L	2 - 3.6

Medic de laborator

 LC - Laborator Chisinau, str. Testemitanu nr.37, Chisinau
 RO_CH - Laborator Central RO, str. Chiajna, Industriilor nr.25, Bucuresti
Rezultatele se vor interpreta in context clinic de catre medicul trimitator.

*Examinarile marcate nu sunt acoperite de acreditarea RENAR

Opiniile si interpretarile continute de prezentul raport nu sunt acoperite de acreditarea RENAR.

Svetlana CARAGIA

Dr. St. Biol. medic laborator

categoriei departament

În acest caz criteriile de diagnostic pozitiv pentru hepatita autoimună au fost:

- Sexul feminin
- Sporirea ALT/AST mai mult de 7 norme
- Sporirea gamaglobulinelor mai mult de 1.2 norme
- Prezența autoanticorpilor: ANA 1:80
- Paternul histopatologic: hepatită de interfață, infiltrare cu limfoplas-mocitare

Evaluarea diagnosticului clinic implică discuții, în ceea ce privește ti-trul redus ANA (1:80), știind că titrul înalt $> 1:160$, certifică natura imu-nă a bolii hepatice. Totodată, titrul redus 1:40, 1:80 nu exclud diagnos-ticul de hepatita autoimună la bolnavii cu alte modificări ale hepatitei autoimune, cum ar fi paternul histopatologic.

Aproximativ 10-15% dintre bolnavii cu hepatita autoimună nu au marcheri serologici la internare, dar prezintă alte criterii specifice bolii he-patice autoimune – formele de „hepatita autoimună anticorpi negativă”.

Atragem atenția că:

- ANA în divers titru (mediu 1:40) poate fi identificat și în alte situații: sănătoși – 4-26%, în sarcină – 10%, neoplazii – 30%, infecții – 50%.
- metoda de elecție pentru determinarea titrului ANA este imuno-fluorescența, prin alte metode (ELISA) pot fi determinate rezulta-te fals-negative, astfel o categorie de bolnavi (circa 10%) nu vor fi diagnosticați.
- titrul ANA se poate modifica pe durata bolii, fiind înregistrată și dispariția acestor autoanticorpi după terapia cu prednisolon.
- în unele cazuri, nivelul sporit al autoanticorpilor ANA poate fi de-terminat mai târziu de la debutul bolii.
- la 20% dintre pacienții cu hepatita autoimună, pot fi detectați auto-anticorpii antimitocondriali (AMA) în titrul redus (este caracteris-tic și pentru cazul prezentat), de obicei sunt rezultate fals-negative (se dezvoltă reacții încrucișate datorate mimetismului molecular).

În acest caz, a fost necesar de diferențiat hepatita autoimună de alte boli hepatice autoimune, în special cu:

- *colangita (ciroză) biliară primară*, care se întâlnește mai frecvent la femei a 3-a decadă de viață (în copilărie practic nu se dezvoltă), în prezența anticorpilor antimitocondriali, fracția M2 (AMA-M2 – pozitiv), iar histologic – patern pentru colangiopatie non-supurativă;
- *colangita sclerozantă primitivă*, care se poate dezvolta și în copilărie atât la fetițe cit și la băieței (mai frecvent la bărbații tineri), în prezența anticorpilor perinucleari anticitoplasma neutrofilelor (pANCA) și patern imagistic de neregularități ale tractului biliar extra- și intrahepatic.

Deasemenea, în cazul nostru ar fi necesar de diferențiat hepatita autoimună tip I de:

- *hepatita autoimună tip II*, care se caracterizează prin prezența anticorpilor antimicrosomali hepatici hepatici-renali tip 1 (antiLKM1) și posibila asociere cu endocrinopatii autoimune, cu debut în copilărie.
- *hepatita autoimună tip III*, caracterizată de prezența anticorpilor anti-actină, anticorpilor antigen hepatic solubil/ficat-pancreas (antiSLA/LP) și/sau anticitosol hepatic tip 1 (antiLC 1), în prezența similarităților clinice cu hepatita autoimună tipul I.

Conduita terapeutică

Odată, definitivat diagnosticul clinic, a fost inițiată terapia adecvată, știind că terapia standard în această afecțiune este imunosupresia, în două variante: Prednisolon sau Azatioprina.

- Am inițiat terapia cu Prednisolon 60 mg/zi timp de 1 săptămână, cu scăderea progresivă a dozei până la doza de 15 mg/zi. Reevaluarea pacientei a fost după 1 lună, apoi fiecare 3 luni pe durata primului an.

Durata terapiei (deobicei, pe întreaga durată a vieții) va fi în concordanță cu ameliorarea clinico-biologică și eventual histologică a bolii.

- Am recomandat pacientei scăderea treptată a Prednisolonului până la eventuala sistare. Pacienta este monitorizată, inclusiv și pentru surprinderea recăderilor. Periodic se dozează aminotransferazele, bilirubina și gamaglobulinele. Dacă are loc agravarea parametrilor clinici, paraclinici și histologici alături de apariția icterului, a encefalopatiei hepatice sau a ascitei, asociate unei complianțe bune la tratament, înseamnă că suntem în situația unui eșec terapeutic, caz în care fie mărim doza de Prednisolon, fie adăugăm Azatioprină.
- Pacienta este evaluată pentru efectele adverse ale Prednisolonului, dintre care amintim:
 - Diabet zaharat
 - Osteopenia simptomatică
 - Creșterea în greutate
 - Cushingoidul
 - Hipertensiune arterială
 - Citopenie progresivă
 - Labilitate emoțională

În cazul apariției acestor fenomene, vom pleda pentru reducerea sau eliminarea medicamentului în funcție de intensitatea reacțiilor adverse sau menținerea medicamentului tolerat în doze ajustate.

- Monitorizată pe durata a 2 ani s-a observat o evoluție clinico-biologică satisfăcătoare, momentan doza de menținere fiind Prednisolon 10 mg per zi. Azatioprina nu a fost adăugată, având în vedere suportarea satisfăcătoare a prednisolonului, iar efectele adverse nu s-au evidențiat, cu excepția unui cușingoid minim.
- Periodic se efectuează titrul autoanticorpilor ANA (totuși, ei sunt mai mult ca un indice de boală) și IgG (este relevantă ca indiciu de răspuns terapeutic).

De menționat că corticoterapia induce rezoluția clinică, biochimică și histologică la majoritatea bolnavilor.

Comentarii:

Acest caz ne relevă, debutul acut al patologiei hepatice în copilărie la o pacientă de gen feminin, cu predominarea citolizei și colestazei pe fondalul hepatosplenomegaliei, în absența markerilor virali pentru hepatita B, C, cu evoluție progresivă spre apariția de hipertensiune portală în adolescență.

Aceste momente ne sugerează chiar de la debutul bolii câteva maladii hepatice, care se dezvoltă mai frecvent la copil (în special la fetițe), cum ar fi: hepatita autoimună, boala Wilson, colangita sclerozantă primitivă și bolile hepatice virale.

- Boala Wilson a fost suspectată (chiar inițiindu-se terapia cu D-penicilamina) pe baza modificării nivelului cuprului seric și reducerii ceruloplasminei, fără confirmarea testului genetic. Dar este cunoscut, că metabolismul cuprului poate fi alterat și în prezența altor boli hepatice: oricare boli hepatice severe, boli hepatice colestatice.
- Colangita sclerozantă primitivă poate debuta în perioada copilăriei, recomandabil ca la toți copiii cu simptomatcă hepatică neexplicabilă, în special asociată cu sindrom de colestază este obligator de efectuat RMN în regim colangiografic. În cazul nostru a fost efectuată CT organelor abdominale, care nu a evidențiat modificări de ducturi biliare intra-și extrahepatice, precum și predominarea citolizei (colestaza minima-moderată, din contul bilirubinemiei, fără sporiri de fosfataza alcalină sau gGTP) au fost contr-argumente pentru această maladie.
- Hepatita autoimună nu a fost suspectată, posibil din cauza lipsei autoanticorpilor (în cartela de ambulator s-au identificat câteva teste pentru aprecierea titrului autoanticorpilor ANA, antiDNA, antiLKM1), testarea cărora a fost efectuată prin metoda ELISA (această metodă nu este recomandată în evaluarea ANA, antiLKM1), care poate furniza date fals-negative, totodată sunt situații când hepatita autoimună poate debuta în lipsa nivelului sporit de ANA, antiLKM1 (acești autoanticorpi pot apărea ulterior).

- Să nu uităm în evaluarea pacientului și despre așa-numitele sindroame HAI-like, când se pot detecta divers titru de autoanticorpi ANA (de obicei, mai redus de 1:80) la alte categorii de pacienți, și anume: steatohepatita nonalcoolică, hepatita virală C sau B, hepatopatii induse de medicamente sau de terapia naturistă.

Standard-ul de aur în acest caz ar fi fost biopsia hepatică, care nu a fost efectuată la momentul debutului bolii (a fost constatat refuzul părinților). Clar, că biopsia hepatica ar fi indispensabilă la pacienții cu suspecție la hepatita autoimună seronegativă, fără de care s-ar omite diagnosticul ce va conduce către pierderea pacientului.

Peste aproximativ 10 ani de la debutul bolii, a fost stabilit diagnosticul clinic, cu regret în stadiul de fibroză hepatica avansată. Este binecunoscut ca aproximativ 50% dintre bolnavi au deja fibroză de divers grad la momentul stabilirii diagnosticului de hepatită autoimună, iar la 20 % este detectată ciroza, ceea ce indică că patologia rămâne nerecunoscută timp îndelungat (cazul nostru nu este excepție).

HEPATITA AUTOIMUNĂ. RECOMANDĂRI PRACTICE

Ca bază pentru aceste recomandări au fost luate ghidurile internaționale recente și reactualizate, cum ar fi: EASL, AASLD și altele reflectate în referințele bibliografice.

Recomandări practice de diagnostic:

1. Hepatita autoimună trebuie considerată la oricare pacient cu afecțiune hepatică cronică, în special asociată cu hipergamaglobulinemia.
2. Diagnosticul prompt și precoce este crucial pentru hepatita autoimună (hepatita autoimună netratată este însoțită de mortalitate înaltă).
3. Aproximativ o treime dintre adulți și o doime dintre copii au ciroză la prima prezentare pentru hepatita autoimună (boala este asimptomatică și timp îndelungat nu este recunoscută).
4. Hepatita autoimună se poate prezenta cu debut acut a bolii nediagnosticate anterior, fără modificări histologice sugestive pentru afecțiune cronică.
5. Hepatita autoimună se poate asocia cu un spectru variat de boli autoimune.
6. Toți copiii suspecți pentru hepatita autoimună trebuie investigați prin RMN-colangiografie, pentru a exclude colangita sclerozantă primitivă.
7. Pacienții cu hepatită autoimună în stadiul de ciroză hepatică trebuie monitorizați ecografic (și alfa-fetoproteina) la fiecare 6 luni, pentru screeningul cancerului hepatocelular.
8. Hepatita autoimună este un diagnostic clinic, în particular bazat pe: prezența autoanticorpilor și hipergamaglobulinemiei, definitivat de examenul histopatologic tipic și compatibil.
9. Prezența nivelului sporit de IgG, în special în absența cirozei hepatice, reprezintă trăsătura distinctivă a hepatitei autoimune. Sporirea selectivă a nivelului IgG, în absența sporirii IgA și IgM, element sugestiv pentru hepatita autoimună.

10. Valoarea normală pentru IgG sau gama-globulinelor nu exclude prezența hepatitei autoimune (de menționat, că valoarea Ig G se reduce pe durata sau post-tratament).
11. Auto-anticorpilor non-organici specifici circulanți sunt prezenți la majoritatea pacienților cu hepatita autoimună. Profilul autoanticorpilor este utilizat în clasificarea hepatitei autoimune:
 - AIH tip I (ANA pozitiv cu/fără SMA pozitiv),
 - AIH tip II (LKM1 pozitiv, LKM3 pozitiv cu sau fără LC1 pozitiv),
 - AIH III (SLA/LP pozitiv).
12. De menționat, că autoanticorpilor pot fi prezenți și în alte situații clinice, fapt ce necesită a fi luat în considerație la evaluarea pacientului. Astfel, *autoanticorpilor ANA (antinucleari) pot fi identificați în următoarele condiții: hepatita autoimună, colangita biliară primară, colangita sclerozantă primitivă, hepatita indusă – medicamentos, hepatita cronică virală C, hepatita cronică virală B, steatohepatita non-alcoolică. Autoanticorpilor SMA (antimusculatură netedă) pot fi detectați în hepatita autoimună, hepatita virală C, colangita biliară primară, hepatita medicamentoasă. Autoanticorpilor LKM1 (antimicrosomal ficat/rinichi tip1) pot fi decelați în hepatita autoimună tip 2, hepatita cronică virală C. Autoanticorpilor LC1 (anticitosol hepatic tip 1) pot fi identificați hepatita autoimună tip 2, hepatita cronică virală C. Autoanticorpilor SLA (anti-antigen hepatic solubile) pot fi determinați în hepatita autoimună, hepatita cronică virală C.*
13. Testarea prin imunofluorescență indirectă a autoanticorpilor ANA, SMA, LKM și LC1 este metoda specifică și preferabilă, în timp ce alte metode pot prezenta și rezultate fals-negative (astfel, pierzându-se din vedere 10-15% dintre pacienții cu hepatita autoimună). ELISA este utilă în detectarea autoanticorpilor SLA/LP, AMA.
14. Demonstrarea histologică a hepatitei autoimune este recomandabilă pentru diagnosticul hepatitei autoimune și constituie parte obligatorie a work-up-ului de diagnostic.
15. Modificările morfologice nu sunt strict specifice în hepatita auto-

imună, dar prezintă elemente patognomice sugestive: hepatita de interfață, necroza periportală, hepatocite rozetate și emperipolexis hepatocitar.

- În analiza histomorfologică obligator va fi descris gradul de activitate și stadiul de afectare hepatică.
 - Necroza pericentrală poate fi prezentă în debutul acut al hepatitei autoimune și a hepatitei medicamentos-induse imperceptibile.
16. Scorul simplificat al Grupului Internațional de Studiu al Hepatitei Autoimune din 2008 este util în practica clinică, iar scorul elaborat în 1999 este aplicabil în cazurile atipice de boală (tabel 2).
 17. Adulții cu hepatita autoimună și coleastăză biochimică necesită RMN colangiografie pentru recunoașterea colangitei sclerozante primitive.
 18. Hepatita autoimună poate coexista cu alte boli autoimune, cum ar fi colangita biliară primară și colangita sclerozantă primitivă.
 19. Managementul hepatitei autoimune include recunoașterea manifestărilor extra-hepatice, și asocierea altor boli autoimune și depistarea precoce a complicațiilor asociate terapiei de bază.
 20. Practic, toți pacienții cu hepatită autoimună trebuie tratați, doza-jul medicamentului trebuie să fie adaptat gradului de activitate a bolii hepatice. Numai pacienții cu remisiune spontană nu necesită tratament, dar rămân sub monitorizare fiecare 3-6 luni.

Tabel 2. Sistemul de scorificarea al hepatitei autoimune pentru adultul atipic (aprobat în 1999)

Categorie	Factor	Scor
Genul	Feminin	+2
	Masculin	0
Rportul FA/AST (or ALT)	>3	-2
	<3	+2
Gama-globulinele sau IgG (de câte ori sunt peste limita superioară a normalului)	>2	+3
	1.5-2.0	+2
	1.0-1.5	+1
	<1.0	0

ANA, SMA or antiLKM1	>1:80 1:80 1:40 >1:40	+3 +2 +1 0
AMA	Pozitiv	-4
Marcheri virali de infecție activă	Negativ Pozitiv	+3 -3
Medicammente hepatotoxice	Da Nu	-4 +1
Alcool	>60 gr/zi <60 gr/zi	+2 -2
Boli autoimune concomitente	Orice boala nonhepatică de natură autoimuna	+2
Alți autoanticorpi	antiSLA/LP, actina. pANCA	+2
Caracteristici histologice	Hepatită de interfață Celule plasmocitare Rozete Nici una de mai sus Modificări structurale ale duc-turilor biliare Caracteristici atipice	+3 +1 +1 -5 -3 -3
HLA	DR3 sau DR4	+1
Răspunsul la tratament	Remisiune Remisiune cu scădere	+2 +3
Scor pretratament Diagnostic cert Diagnostic probabil	>15 10-15	
Scor posttratament Diagnostic cert Diagnostic probabil	>17 12-17	

Explicații:

- definirea hepatitei autoimune după calcularea acestui scor este posibilă dacă pacientul întrunește minim 15 puncte pretratament și minim 17 puncte post tratament,
- iar probabilitatea existenței HAI se definește printr-un scor între 10-15 puncte pretratament și 12-17 puncte post-tratament.

Tabel 3. Scorul simplificat pentru definirea hepatitei autoimune

Parametru	Discriminator	Scor
ANA or SMA	>1:40 >1:80	+1 +2
sau LKM sau SLA/LP	>1:40 oricare titru	+2 +2
IgG sau gama-globulinele (de câte ori sunt sub limita superioară a normalului)	>limita normalului >1.1 de limita normalului	+1 +2
Tabloul histologic	Compatibil cu hepatita autoimună** Tipic pentru hepatita autoimună* Atipic	+1 +2 0
Absența markerilor serologici pentru hepatita virală	Nu Da	0 +2

Explicații:

- hepatita autoimună definită - când scorul va fi >7 puncte
- hepatita autoimună probabilă 6 -7 puncte

*tablou histologic tipic cu hepatita autoimună, va conține fiecare din următoarele: hepatita de interfață, infiltrate limfocitar și limfoplasmocitar, în tractul portal cu expresie spre lobul, empiropolesis (penetrarea active a unei cellule în altă celulă mai mare), rosete hepatice.

**tablou histologic compatibil, va evidenția hepatita cronică cu infiltrare limfocitară, fără careve din semnele tipice (descries mai sus).

Recomandări terapeutice în hepatita autoimună

1. Tratamentul hepatitei autoimune are ca obiectiv obținerea rezoluției biochimice și histologice, rezultate direcționate spre prevenirea progresiei și dezvoltării complicațiilor.
2. Prima linie de tratament în hepatita autoimună este:
 - terapia cu Prednisolon - ca medicament de inițiere, ulterior (peste două săptămâni) asociat cu Azatioprină.

- Doza inițială de Prednisolon este 0.5-1.0 mg/kg/zi. Dozele mai mari pot induce remisunea mai rapid, cu prețul efectelor adverse steroid-dependente mai mari.
- 3. Azatioprina trebuie inițiată (regulamentar și ideal peste 2 săptămâni de la inițierea Prednizolonului) când valoarea bilirubinei totale nu este mai mare de 6 mg/dl (100 mmol/l). Doza inițială a Azatioprinei este de 50 mg/zi, cu creștere în funcție de efectele toxice și obținerea răspunsului, ajungând la doza de menținere de 1-2 mg/kg/zi.
- 4. Terapia hepatitei autoimune trebuie să fie ghidată de răspuns, iar regimul terapeutic necesită a fi individualizat.
- 5. Eșecul răspunsului adecvat dictează reconsiderarea diagnosticului clinic sau re-evaluarea aderenței către tratament.
- 6. La pacienții cu răspuns sub-optimal, necătând la reconfirmarea diagnosticului clinic, dozajul Prednisolonului și Azatioprinei necesită a fi mărit, sau este nevoie de introdus medicamentele de alternativă.
- 7. Pacienții cu hepatită autoimună acută severă trebuie tratați (cât mai precoce) cu Prednisolon forma intravenoasă în doza mai mare de 1 mg/kg/zi. Lipsa de ameliorare în 7 zile dictează evaluarea pacientului spre transplant hepatic de urgență.
- 8. Remisia biochimică este definită de normalizarea transaminazelor și nivelului IgG.
- 9. Remisia histologică este exprimată prin normalizarea tabloului histologic sau prezența hepatitei minime (scorul hepatitei autoimune mai mic de 4).
- 10. Terapia imunosupresivă trebuie continuată cel puțin 2-3 ani după normalizarea transaminazelor și IgG.
- 11. Pacienții care prezintă remisie biochimică mai mult de 2 ani necesită biopsie hepatică anterior suspendării tratamentului. La pacienții cu activitate histologică (scor mai mare de 3) se prelungeste terapia imunosupresivă.
- 12. Pacienții care au obținut remisie și tratamentul imunosupresiv este

- suspendat, necesită o monitorizare activă pentru recunoașterea precoce a unui eventual relaps (care se poate manifesta prin sporirea IgG, ulterior creșterea activității transaminazelor).
13. Detectarea precoce a relaps-ului sau acutizării hepatitei autoimune necesită tratamentul cu doze înalte de steroizi (similar dozelor de inducție).
 14. Pacienții care au administrat imunosupresie adecvată și au suferit relaps, după suspendarea terapiei, precum și cei care pe fondalul imunosupresiei de menținere adecvate dezvoltă stări de acutizare trebuie să păstreze tratamentul permanent.
 15. Pacienților cu hepatită autoimună cu activitate moderată sau cu intoleranță la Azatioprină, se va recomanda monoterapia cu Prednizolon – ca terapie de menținere.
 16. La ceilalți pacienți, monoterapia cu Azatioprină va fi considerată ca terapie de menținere.
 17. Terapia de menținere necesită a fi adaptată pentru susținerea remisiei stabile, exprimată prin normalizarea IgG și activității transaminazelor.
 18. Anterior inițierii terapiei cu Prednizolon tuturor pacienților este recomandabil de evaluat densitatea osoasă. Toți pacienții care administrează steroizi trebuie să suplimenteze tratamentul cu vitamin D și suplimente de calciu.
 19. Pacienții cu hepatită autoimună care administrează doze înalte de steroizi (>20 mg/zi), tratamentul trebuie optimizat prin asocierea cu Azatioprină (2 mg/kg/zi) sau de inițiat terapia alternativă.
 20. Terapia de linia a II-a în hepatita autoimună vizează: Ciclosporina sau Tacrolimus, Infleximab, Metotrexat or Ciclofosfamida. Acest tratament va fi inițiat doar în centrele specializate.
 21. În prezența intoleranței la Azatioprină la pacienții cu hepatită autoimună poate fi recomandat Mycophenolate.

Concluzie: Hepatita autoimună este o maladie care poate fi diagnosticată precoce, precum și tratată complet, dar aceste deziderate sunt în corelație directă cu profesionalismul medical și aderența pacientului.

Heterogenitatea și complexitatea hepatitei autoimune necesită crearea de centre specializate în diagnostic și servicii terapeutice adecvate. Mortalitatea prin hepatita autoimună este în creștere datorită mai multor factori, dintre care: omiterea sau întârzierea diagnosticării acestei maladii, efectelor adverse ale tratamentului, răspunsului insuficient terapeutic, managementului sărac și complianței reduse al pacientului.

Referințe bibliografice:

1. AASLD Practice Guidelines Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis by Mann's et.al. Hepatology 2010, 1-18
2. APASL Guidelines for Acute-on-chronic Liver Failure by Shiv Kumar Sarin, Chandan Kumar Kedarisetty, Zaigham Abbas, Deepak Amarapurkar, Chhagan Bihari, Albert C. Chan, Yogesh Kumar Chawla et.al. Hepatol Int 2014; 8: 453-471
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology 2015, vol.63, 971-1004
4. Czaja AJ Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Clin Liver Dis 2015, 19(1):57-59.
5. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD et al. Primary sclerosing cholangitis. Lancet 2013; 382: 1587 – 99
6. Liberal, R., Grant, C.R., Longhi, M.S. et al, Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. Autoimmun Rev. 2014; 13: 435-440.
7. Manns MP, Czaja AJ, Gorhan JD, Krawit EL, Mieli-Vergani J, Vergani D et.al Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Guidline. Hepatology 2010, 51(6):2193-213
8. Marina G. Silveira Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease. J Clinic Cell Immunol 2013 4:4, 1-9
9. Ulrich Beuers M., Eric Gershwin, Robert G. Gish, Pietro Invernizzi, et.al Changing nomenclature for PBC: from cirrhosis to cholangitis. Journal of Hepatology 2015, volum 63, issue 5, 1285-1287
10. Wang Q, Yang F, Miao Q, Krawit El, Gershwin Me, Ma X The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. J Autoimmun 2016, 66:98-107.
11. Vierling John M. Autoimmune Hepatitis and Overlap Syndromes: Diagnoses and Management. J Clin Gastro and Hepatol 2015, ol 13, Issue 12, p.2088-2108.

“Pentru aceasta, toate din această lume trebuie să le privim ca pe niște umbre trecătoare și să nu ne lipim inima de nimic, deoarece cele văzute sunt trecătoare, iar cele nevăzute sunt veșnice”

(Sf. Ioan Gura de Aur)

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.2

Pacienta P. Ana, cu vârsta de 32 ani, născută în Republica Moldova se adresează pentru consult medical (anl 2013) cu următoarele acuze: astenie fizică, periodic discomfort în hipocondriul drept, dureri lombare bilaterale.

Anamnesis morbi: Se consideră bolnavă de 6-7 ani, cu simptomatologie renală: hematuria, dureri lombare, edeme periferice. A fost consultată de nefrolog, stabilit diagnosticul de boală renală cronică, pentru care periodic urmează tratament. Din aceea perioadă, la pacientă se constată sporirea izolată a AST (>2 valori normale). Pe durata a 5 ani pacienta periodic face infecții urinare, pentru care urmează antibioticoterapie. Evaluată anual se observă sporirea AST, periodic asociată cu elevarea fosfatazei alcaline – circa 1.5 norme, profilul virusologic hepatic negativ, profilul imunologic (ANA, AMA, antiLKM) negativ, pe fondalul unei hepatomegalii minore. Cu 4 luni anterior adresării curente, după administrarea de cefalosporine (infecție urinară) pacienta dezvoltă o hepatită medicamentos-indusă, varianta hepatocelulară, activitate înaltă (aminotransaminaze > 7-8 norme) asociată cu anemie hemolitică severă, insuficiență renală acută. După un tratament intensiv de 4 săptămîni, starea s-a ameliorat evident. Recent, un examen biochimic repetat relevă sporirea moderată a activității AST și o sporire nesemnificativă a fosfatazei alcaline și gGTP, pentru care și se adresează la consult medical.

Statut social și medical

- Pacienta este căsătorită, mamă a doi copii sănătoși (nașterile au fost pe cale naturală fără complicații).
- Anamneza eredocolaterală nu este agravată.

- Nu a fost în contact cu bolnavi de hepatita virală B, C. Hemotransfuzii nu au fost efectuate. Nu a călătorit recent în țări endemice pentru hepatita virală sau alte infecții.
- Anamneza alergologică: sunt evidențiate reacții alergice la unele medicamente (cefalosporine, soluții alcoolice).
- Nu fumează, neagă consumul abuziv de alcool.

Examenul obiectiv

- Tegumentele palide, uscate. Turgorul cutanat este păstrat. Constituție normostenică. IMC- 20.
- Ganglionii limfatici periferici nu au fost detectați măriți.
- Sistemul pulmonar – fără particularități patologice. FR 18 r/min.
- Sistemul cardiovascular – fără particularități patologice. FCC 74 b/min. TA 110/65 mmHg.
- Sistemul digestiv: Limba umedă curată. Abdomenul este suplu, indolor la palpare. Percutor ficatul se determină la dimensiunile: 10x9x9 cm, palpator marginea ficatului se identifică cu 1-1.5 cm sub rebordul costal drept, consistență moale, indolor. Percutor splina: 6x4 cm.
- Sistemul nefro-urinar: topotamentul bilateral – slab pozitiv. Micții libere, indolare.

Reflectăm: Prezența persistentă a sporirii activității AST (pe durata a 5 ani), necâtând la faptul ca această enzimă hepatică poate spori neînsemnat și în alte afecțiuni: renale, pancreatice, colecistopatii, cardiace, musculare, dar fiind asociată cu eleverea tranzitorie de fosfataza alcalină, gGTP și în asociere cu hepatomegalie non-virală, detectată la examenul obiectiv ne orientează diagnosticul către o **Patologie hepatică cronică non-virală**.

Recomandăm investigațiile paraclinice pentru stabilirea gradului suferinței hepatice și determinării etiologiei, totodată excluzând deja cauza virală și alcoolică (anamneză negativă pentru abuz de alcool).

Planul de investigație (de I-ă etapă):

- Hemoleucograma, urograma.
- Reticulocite, Hemoglobina liberă.

- Testele biochimice hepatice și renale.
- Autoanticorpții: ANA (imunofluorescența), ASMA, SLA/LP, AMA-M2, antiLKM
- USG organelor interne, eventual cu Dopler duplex a sistemului portal.
- FEGD-scopia
- Fibromax/Fibroscan

Tabel 4. Rezultatele investigațiilor obținute (caz clinic nr.2)

Hemoleucograma	Anemie (Hb 98 g/l), în rest fără careva modificări
Teste biochimice hepatice	ALT 35 U/l, AST 76 U/l, FA 167 U/l, gGTP 56 U/l, alte teste, precum: bilirubina totală, protrombina, proteina generală, albumina, urea, creatinina, glucoza, colesterol, reticulocyte, acid uric – în limitele valorilor normale.
Anticorpții autoimuni:	ANA, SLA/LP, antiLKM – în limitele valorilor normale de referință, AMA-M2 – pozitivi.
IgA, IgM, IgG	În limitele normalului
USG a organelor interne	Hepatomegalie minoră
FEGD-scopia	Gastroduodenită eritematoasă. Biopsie pentru H.pylori – negative

Astfel, conform rezultatelor obținute s-a observat sporirea AST (moderată), pe fondalul unui sindrom de colestază minimal, din contul sporirii ne semnificative a fosfatazei alcaline și gGTP.

Iar în evaluarea imunologică, pentru prima dată se evidențiază pozitivitatea AMA-M2 (remarcăm că anterior a fost efectuată repetat (pe durata a 4 ani) testarea autoanticorpilor: ANA, AMA, antiLKM, care au fost în limitele valorilor normale.

Aceste date paraclinice (pozitivitatea pentru AMA-M2) semnaleză (fiind înalt specifice) **Ciroza (mai nou, denumită colangita) biliară primară, posibil stadiul incipient.**

Pentru definitivarea diagnosticului clinic a fost recomandată **biopsia hepatică** (materialul histologic a fost descris de morfopatologi din țara noastră, precum și de peste hotarele țării).

- **Biopsia hepatică** – la nivelul unui spațiu portal se prezintă un marcat infiltrat inflamator granulomatos alcătuit din numeroase histiocite epitelioide, cu distribuție densă în jurul ductului biliar, cu arii de distrucție a epitelului ductal biliar, frecvente limfocite asociate, extinse zonal perportal interlobular cu aspect focal de hepatită de interfață. Concluzie: ciroză biliară primitivă stadiul II (inflamație/hepatită periportală).

Laborator Central
Str. Industriilor, Nr.25, Comuna Chiajna, Jud. Ilfov
Tel.: 021 407 07 00;
Fax: 021 316 21 60
Site: www.synevo.ro



Laborator Synevo Chiajna
Str. Industriilor nr. 25,
Com. Chiajna, Jud. Ilfov
Telefon: 021 407 07 00
Fax: 021 316 21 60



F05 - PO - 01 - HIS v.1.0 / august 2012

Raport Patologic nr. 2809

Pacient:
CNP: —
Data nașterii: 28/03/1977
Vârsta: 37 ani
Sex: F
Proba/e: lame HE nr. 3x26717

Cod de bare: —
Cod de cerere: —
Data primirii piesei/probei: 05/01/2015
Data redactării raportului: 07/01/2015

Diagnostic clinic preoperator: —

Diagnostic histopatologic de trimitere: —

Raport patologic descriptiv (3 preparate histopatologice permanente nr. 26717: 2x HE și 1x Van Gieson)

Două preparate histopatologice colorate HE, incluzând țesut biopsic hepatic ce prezintă la nivelul unui spațiu port marcat infiltrat inflamator granulomatos alcătuit din numeroase histiocite epitelioide, cu distribuție densă în jurul ductului biliar, cu arii de distrucție a epitelului ductal biliar; frecvente limfocite asociate, extinse zonal periportal intralobular, cu aspecte focale de hepatită de interfață. Restul țesutului hepatic prezintă în rare spații porte minim infiltrat inflamator limfocitar; frecvente hepatocite cu depozite fin granulare, intracitoplasmice, de pigment brun-gălbui (posibil lipofuscină sau hemosiderină).

Un preparat histopatologic colorat Van Gieson, în care nu se evidențiază fibroză portală; leziunile de inflamație granulomatoasă nu sunt prezente pe secțiunile de la nivelul colorației Van Gieson.

Concluzie: Aspectul histopatologic, coroborat cu datele clinice (valori pozitive ale anticorpilor antimitocondriali), poate fi interpretat în contextul diagnosticului de ciroză biliară primitivă stadiul II (de inflamație/hepatită periportală).

Diagnosticul clinic definitiv: **Hepatopatie colestatică: Colangita (ciroza) biliară primitivă, stadiul de inflamație periportală (stadiul II/III).**

Stabilindu-se acest diagnostic, am inițiat terapia clasică pentru co-

langita biliară primară, care este constituită de Acidul ursodeoxicolic 15 mg/kg/zi pe o durată indefinită.

Pacienta este sub monitorizare, evaluându-se la fiecare 3-6 luni prin examen biochimic (transaminaze, fosfatază alcalină și gGTP, alfa-fetoproteina), imunologic (nivelul IgM, titrul autoanticorpilor AMA-M2).

Totodată, având în vedere prezența hepatitei de interfață în materialul histologic, semn caracteristic pentru hepatita autoimună (testarea autoanticorpilor ANA, LKM, SLA/LP), pacienta este monitorizată și pentru hepatita autoimună, având risc de dezvoltarea a overlap-ului autoimun (colangita biliară primară asociată cu hepatita autoimună).

Comentarii:

Analizând acest caz, putem menționa evoluția asimptomatică a maladiei asociată cu profilul biochimic scund, care implică întârzierea stabilirii diagnosticului sau chiar omiterea acestei boli în stadiile inițiale. Diagnosticul de colangită biliară primară trebuie de avut în vedere la femeile din decada a III-a, cu prurit cutanat, fatigabilitate, icter, scădere ponderală, steatoree și uneori hiperpigmentare. Acesta ar fi tabloul clasic de colangită biliară primară, fiind descrisă de Adisson încă în 1851. Pe perioada evoluției, tabloul clinic al bolilor se modifică, ceea ce s-a înregistrat și în cazul nostru. Astfel, criteriile definitive pentru pacienta noastră: au fost apariția autoanticorpilor AMA-M2 (cei mai specifici autoanticorpi pentru această maladie) și tabloul histopatologic relevant, pe fondal tabloului clinic sărac. În ultimii ani se evidențiază o tendință de sporire a frecvenței colangitei biliare primare, fiind înregistrată în mare parte la femei, dar și la bărbați, totodată vârsta debutului acestei boli este mai mica, adică maladia mai frecvent se înregistrează la tineri (aceste date contravin datelor mai vechi). De aceea fiecare pacient care prezintă coleastă de divers grad: minim sau maxim, este necesar de a fi evaluat pentru colangita biliară primară. În cazul nostru, am dovedit o fidelitate, stabilitate și perseverență în evaluarea pacientei pe durata mai multor ani, până am definitivat diagnosticul final. Iar odată stabilită boala, a fost clară și abordarea ulterioară a acestei paciente. Definitivarea acestui diagnostic clinic a impus abordarea terapiei cu acid ur-

sodeoxicolic, fiind pe moment unicul preparat recomandat la această categorie de pacienți.

Acidul ursodeoxicolic (aprobat în 1997 de FDA), fiind unica opțiune terapeutică timp de circa 20 ani, scade acumularea de acid colic și cheno-deoxicolic, scade absorbția intestinală de acizi biliari și posedă acțiune de protecție a cholangiocitelor de citotoxicitatea acizilor biliari hidrofobi, stimularea secreției hepatobiliare și protecția hepatocitelor de apoptoza biliar-indusă. Aceste proprietăți ale acidului ursodeoxicolic îl plasează ca preparat de elecție în colangita biliară primară.

Totuși, studiile recente promovează medicamente noi în terapia acestor pacienți, cum ar fi **Acidul obeticolic**, agonist al receptorilor X farnesoid (FXR). Astfel, în 27 mai 2016 a fost aprobat de FDA, USA (Food and Drug Administration, USA) medicamentul **Ocaliva** (acidul obeticolic) în terapia pacienților cu colangita biliară primară, care nu tolerează (10% dintre pacienți nu tolerează UDCA) sau sunt non-responsivi (40% dintre pacienți nu răspund la terapia cu UDCA) la terapia cu acid ursodeoxicolic. Acidul obeticolic sporește fluxul biliar hepatic și supresează producerea de acizi biliari hepatici, astfel reducând expunerea către nivelul toxic al acizii biliari. Dar, acest preparat înregistrează unele efecte adverse: pruritul cutanat, astenia, arthralgia, constipația ș.a.

Deci, spre regret pacienții cu colangită biliară primară nu au un arsenal bogat de medicamente, care le-ar ameliora calitatea vieții, practic administrând pe parcursul ultimilor ani doar acidul ursodeoxicolic, cu sau fără combinația cu Prednisolon. Noile preparate apărute necesită evaluare în timp, deseori fiind și foarte costisitoare.

COLANGITA (CIROZA) BILIARĂ PRIMITIVĂ. RECOMANDĂRI PRACTICE

*Redenumirea recentă din **Ciroza biliară primară în Colangita biliară primară** reflectă de fapt, evoluția lentă a acestei maladii, cu debut de afectare doar a ducturilor biliare intrahepatice, și dezvoltare de ciroză hepatică în stadiile tardive ale bolii. Această redenumire, înaintată de Asociațiile pacienților cu boli hepatice din Marea Britanie, Germania, SUA a fost susținută și aprobată în mai 2016 de Societățile profesionale medicale europene (EASL), americane (AASLD) și asiatice (APASL).*

Recomandări de diagnostic:

1. Istoricul detaliat și examenul fizic sunt esențiale în stabilirea diagnosticului de colangita biliară primară.
 2. Diagnosticul de colangita biliară primitivă este suspectat la un pacient adult, prezentând sporirea inexplicabilă a fosfatazei alcaline în prezența AMA în titrul mai mare de 1:40 cu/fără AMA-M2 pozitiv.
 3. Autoanticorpii AMA pot fi detectați anterior afectării ducturilor biliare, precum și în lipsa colestazei biochimice evidente. Sunt evidențiate 9 subtipuri ale autoanticorpilor antimitocondriali: începând cu AMA – M1 și finisând cu AMA-M9, iar sensibili în diagnosticul colangitei biliare primare sunt 4 subtipuri: AMA-M2, M4, M8 și M9.
- AMA-M2 – un test patognomic pentru colangita biliară primară, detectat cel mai frecvent, chiar din stadiile timpurii (asimptomatice) și indică o evoluție progresivă a bolii, cu dezvoltare de consecințe grave în timp,
 - AMA-M4 – se identifică numai la persoanele pozitive și pentru AMA-M2, de obicei care sunt în stadiul de hepatita activă cronică sau ciroză și indică evoluție progresivă;
 - AMA-M8 – detectat în stadiul de hepatita cronică activă, la persoanele simptomatice, doar în prezența fracției M2, indică evoluția progresivă;

- AMA-M9 – se determină atât la pacienții cu AMA-M2 pozitiv, cât și în variant AMA-M2 negativă, se identifică în stadiul timpuriu al bolii și indică o evoluție lentă benignă a bolii.
4. La pacienții cu colangită biliară primară pot fi identificați și alți autoanticorpi, în titru mic: ANA, antiDNA, ASMA. Și totuși, coexistența dintre AMA și titrul sporit al ANA, antiDNA va orienta evaluarea pacienților în contextul overlapului dintre hepatita autoimună și colangita biliară primară.
 5. Colestaza intrahepatică la adult, în funcție de segmentul afectat este separată în următoarele tipuri (trebuie suspectate și evaluate la fiecare pacient cu modificări de colestază):
 - colestază colangiocelulară: colangita (ciroza) biliară primitivă, colangita sclerozantă primitivă, colangiopatia IgG4, ductopenia idiopatică a adultului, fibroza chistică, colestaza toxico-medica-mentoasă, colangita secundară;
 - colestază hepatocelulară: hepatita virală, ciroza hepatica, steato-hepatita alcoolică or non-alcoolică.
 6. Colestaza intrahepatică la copil este identificată în următoarele condiții:
 - boli metabolice: deficiența alfa1-antitripsinei, fibroza chistică, galactozemia, glicogenozele, tirozinemia;
 - paucitatea ducturilor biliare: sindromul Alagille, colangita sclerozantă primitivă;
 - alte boli: infecții bacteriene și virale; medicamentoase; nutriție parenerală, hepatita idiopatică neonatală, ciroza hepatica.
 7. Ecografia organelor abdominale este metodă non-invazivă de primă etapă în aprecierea diferențială a colestazei extrahepatice de cea intrahepatică.
 8. Testarea autoanticorpilor specifici serici: antimitocondriali (AMA), este obligatorie la adulții cu suspjecție de colestază intrahepatică.
 9. Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică reprezintă metoda obligatorie (de etapa II) în evaluarea unui pacient cu colestază inexplicabilă.
 10. Ultrasonografia endoscopică este ca metodă alternativă colangio-

pancreatografiei prin RMN în evaluarea obstrucției tractului biliar distal.

11. Colangiopancreatografia endoscopică este rezervată cazurilor speciale. Dacă necesitatea manoperei terapeutice nu este anticipată, colangiografia prin RMN rămâne preferabilă versus colangiopancreatografia endoscopică, care este asociată cu morbiditate și mortalitate sporită.
12. Biopsia hepatică trebuie considerată la pacienții cu coleastăză intrahepatică etiologic nedeterminată în absența AMA (AMA va fi negativ).
13. Biopsia hepatică nu este esențială pentru diagnosticul etiologic la pacienții cu tablou tipic clinic, biochimic și imunologic, dar este utilă în evaluarea severității și gradului de afectare hepatică.
14. Biopsia hepatică poate fi utilă în prezența disproporționalității dintre sporirea transaminazelor serice și/sau nivelului IgG, în identificarea proceselor adiționale or alternative.
15. Testarea genetică pentru ABCB4 (genă ce codifică pompa de export fosfolipidic canalicular) se recomandă la pacienții AMA negativi, iar tablou histologic este compatibil cu ciroza biliară primară sau colangita sclerozantă primitivă.
16. Pacienții cu AMA pozitiv și teste biochimice normale, trebuie monitorizați anual biochimic și imunologic.

Recomandări terapeutice în colangita biliară primară:

1. Pacienții cu colangita biliară primară, simptomatici și asimptomatici trebuie tratați cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) 13-15 mg/kg/zi, pe o durată prelungită.
2. Efectul favorabil al UDCA a fost observat la pacienții cu colangită biliară primară în stadiile inițiale, precum și la cei cu răspuns biochimic satisfăcător (evaluat după un an de terapie).
3. Răspunsul biochimic satisfăcător, evaluat peste un an de terapie cu UDCA este definit prin criteriile Paris (bilirubina serică <1 mg/dl (17 mmol/l), fosfataza alcalină <3 valori normale, AST < 2 valori normale sau descreșterea lor cu 40%) sau prin criteriile Barcelona.

4. UDCA acționează prin mecanisme multiple: scade acumularea de acid colic și chenodeoxicolic, inhibă absorbția intestinală de acizi biliari, crește excreția canaliculară a acizilor biliari, stabilizarea membranei hepatocitare.
5. Asocierea UDCA cu alte medicamente nu a dus la sporirea eficienței terapeutice.
6. Managementul terapeutic în pruritul cutanat va include:
 - la prima etapă se recomandă sequestranți de acizi biliari (colesteramină, colestepol, colesevalam),
 - de linia a II-a (în cazul neeficacității primelor preparate) este rifampicina,
 - de linia III – antagoniștii opioizi orali: naltrexone, nalmefene,
 - și de linia a IV-a sunt inhibitorii selectivi ai captării serotoninei: sertraline.
7. Corticoizii pe termen scurt, în special în formele asociate cu citoliză înaltă dovedit a fi favorabili.
8. Transplantul hepatic este considerat la pacienții cu afecțiune severă sau ciroză hepatică.

Referințe bibliografice:

1. AASLD Practice Guidelines Primary Biliary Cirrhosis by Lindor et.al. Hepatology 2009, 291-308.
2. AASLD Practice Guidelines Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis by Chapman et.al. Hepatology 2010, 661-678.
3. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing cholangitis by Keith D. Lindor, Kris V.Kowdley, M.Edwin Harrison in Am J Gastroenterol 2015; 110:646-659.
4. APASL Guidelines for Acute-on-chronic Liver Failure by Shiv Kumar Sarin, Chandan Kumar Kedarisetty, Zaigham Abbas, Deepak Amarapurkar, Chhagan Bihari, Albert C. Chan, Yogesh Kumar Chawla et.al. Hepatol Int 2014; 8: 453-471.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology, 2009, vol 51, 237-267
6. Canacado El, Harriz M. The importance of autoantibody detection in primary biliary cirrhosis. Front Immunol, 2015, 23:6:309.
7. Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis. 2014, 34 (3): 334-340.
8. Ulrich Beuers M., Eric Gershwin, Robert G. Gish, Pietro Invernizzi, et.al Changing nomenclature for PBC: from cirrhosis to cholangitis. Journal of Hepatology 2015, volum 63, issue 5, 1285-1287.

*“Cei ce se smeresc pentru greșelile lor păstrează virtuțile
ce le au; ceilalți, trufindu-se cu binele ce-l află în ei,
îl pierd, și se pierd pe sine”.*
(Sf. Grigorie Teologul)

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.3

Pacientul B. Sergiu, vârsta de 28 de ani, născut și locuitor al Republicii Moldova (centrul țării) s-a adresat la consultație (anul 2010) cu următoarele acuze: astenie fizică, periodic prurit cutanat, discomfort în hipocondriul drept, artalgii ale articulațiilor miinii.

Anamnesis morbi: Debutul simptomaticei a fost treptat, fiind precedat de o infecție pseudo-gripală (remisă în 3 zile). La examinările medicale a fost depistată hepatomegalie moderată cu splenomegalie minimă, sindrom de citoliză minim și un sindrom de colestază evident, din contul gGTP. Marcherii serologici virali au evidențiat prezența antiHbcor sumar pozitiv, HbsAg negativ, HbeAg negativ, AntiHCV negativ, alfa-fetoproteina în limitele normalului. Urmare a acestor rezultate a fost considerat diagnosticul clinic de Hepatita cronică etiologie mixtă: toxico-medicamentoasă și virală (infecția ocultă cu HBV) și pacientului i s-a recomandat terapie cu hepatoprotectoare, dezintoxicante, suplimente cu aminoacizi, consult repetat peste 3 luni. Starea pacientului s-a ameliorat, pacientul a plecat peste hotarele țării (la munca), revenind peste doi ani, adresându-se la consultație cu acuzele sus-numite.

Statut social și medical

- Născut în familie completă, al II-lea copil, celibitar, profesie programator.
- Se consideră persoană practic – sănătoasă (nu a suportat careva boli, pînă la momentul actual).
- Anamneza eredocolaterală: tată-l pacientului a decedat la vîrstă tînără de cancer hepatic.
- Nu fumează, consumă periodic băuturi alcoolice în cantități minore.

Examen obiectiv:

- Tegumentele cu nuanță subicterică, uscate, sclere- subicterice. Normostenic, IMC 26. Pe spate sunt prezente leziuni de grătaj neînsemnate. Edeme periferice nu se vizualizează. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează măriți.
- Sistemul pulmonar – fără particularități patologice. Auscultativ – murmur vezicular pe întreaga arie pulmonară. FR 18 r/min.
- Sistemul cardiovascular: Zgomotele cardiace ritmice, clare. FCC 68 b/min. TA 125/80 mmHg.
- Sistemul digestiv: Limba umedă cu depuneri albicioase. Abdomenul suplu, sensibil la palpare în hipocondriul drept. Ficatul percutor (metoda Curlov) s-a determinat la dimensiunile: 15x13x13 cm, palpator – proemină cu 5-6 cm sub rebordul costal drept, marginea ascuțită, suprafața netedă, consistență semi-dură, ușor sensibil. Splina percutor relevă dimensiunile: 10x7 cm, palpator predominant cu 2-3 cm sub rebordul costal stâng, semidură, indolore.
- Scaunul 1-2 ori per zi, terciform.
- Sistemul nefro-urinar: Topotamentul bilateral negativ. Micții libere, indolore.
- Sistemul osteo-articular: tumefierea neînsemnată a articulațiilor interfalangiene proximale.

Reflectăm: Manifestările clinice (prezența sindromului dispeptic, icteric, dolor abdominal și hepatosplenomegalia), precum și anamneza bolii suprapusă pe anamneză eredocolaterală agravată, impune un demers evaluator considerând ipoteza diagnostică (la etapa respectivă) a unei **hepatopatii cronice, etiologie nedeterminată.**

Contextul clinic prezent al pacientului descris, suspect pentru o afecțiune hepatică cronică justifică investigarea acestuia în vederea stabilirii gradului de alterare a funcționalității ficatului, precum și determinării etiologice a afecțiunii.

La această etapă (**Investigații de prima etapă**) au fost recomandate următoarele investigații:

- Analiza generală de sânge.
- Analiza generală de urină
- Testele biochimice hepatice
- ADN HBV cantitativ
- Profilul imunologic: IgG, IgA, IgM; precum și ANA, AMA, ANCA, antiDNA
- Alfa-fetoproteina
- USG organelor interne+Dopler duplex sistemului portal
- FEGD-scopia
- Evaluarea gradului de fibroză hepatică: Fibroscan or/sau Fibromax

Rezultatele obținute relevă următoarele:

- ✓ Hemograma și urograma fără particularități patologice
- ✓ Prezența citolizei: ALT 101 U/l, AST 189 U/l;
- ✓ Prezența colestazei: bilirubina totală – 30 mkmol/l (fracția directă predominantă), FA 205 U/l, gGTP 278 U/l, colesterol 6.9 mmol/l;
- ✓ Sindromul hepatopriv constată doar hipoalbuminemie nesemnificativă (albumina 30 g/l) în prezența protrombinei normale (101%).
- ✓ Alte teste precum: amilaza, lipaza, glucoza, creatinina, uree – în limitele valorilor normale.
- ✓ ADN HBV cantitativ – negativ, alfa-fetoproteina – 6.9 ng/ml.
- ✓ Profilul imunologic atestă creșteri ale IgG și IgM, iar autoanticorpii evaluați: ANA, AMA, antiLKM, antiDNA – negativi. ANCA-nu a fost efectuată pe moment.
- ✓ La examnul ecografic a fost vizualizată hepatosplenomegalie moderată fără semne de hipertensie portală, vezica biliară și căile biliare extrahepatice, pancreasul – fără modificări patologice.
- ✓ Evaluarea endoscopică a tubului digestiv superior a relevat duodenopatie eritematoasă, reflux duodeno-gastral.

Reflectăm: Astfel, rezultatele investigațiilor paraclinice obținute ne confirmă prezența unei hepatite cronice, cu sindrom de colestază și citoliză moderată în prezența unei hipergamaglobulinopatii (IgG și IgM

sporite). Totuși, etiologic hepatopatia cronică nu a fost identificată (a fost exclusă etiologia toxică (nu consumă băuturi alcoolice în cantități sporite, precum și administrarea unor medicamente cu potențial hepatotoxic), în absența marcherilor serologici ai hepatitei virale (prezența doar a antiHB-cor sumar nu argumentează citoliza și colestaza prezentă) și negativitatea autoanticorpilor specifici.

Deci, necătând la multitudinea investigațiilor efectuate, vom continua demersul investigațional de probare etiologică a diagnosticului.

Având în vedere predominarea sindromului de colestază (prin fosfatază alcalină și gGTP) în prezența IgG și IgM sporite, la un pacient de sex masculin, de vârstă tânără va redirecționa evaluarea spre diferențierea următoarelor afecțiuni: **Colangita sclerozantă primitivă de Colangita (ciroza) biliară primară.**

S-au recomandat următoarele investigații (**Investigații de a doua etapă**):

- RMN în regim colangiografic
- pANCA
- Biopsia hepatică

Rezultatele obținute au remarcat următoarele:

- ✓ pANCA – negativ
- ✓ **Colangiopancreatografia prin RMN.** Vezica biliară mărită în dimensiuni, conturului nete, fără defecte de umplere, perții sunt ușor îngroșați. Ductul cistic ușor dilatat, cu inflexiune ușoară în raport cu vezica biliare. Ducturile biliare intrahepatice cu dilatări și stenozaări focale. Ductul hepatic comun și coledocul sunt de poziție și lungime normală, în regiunea distală a coledocului se determină zonă de stenoză. Ductul pancreatic – de poziție, calibru și lungime nemodificată, cu structură internă omogenă și contururi nete pînă la 0.2 cm. Se mai apreciază hepatomegalie, din contul lobului drept. V.portae 1.2 cm, splenomegalie minoră, v.leinală 0.9 cm. Concluzie: Tabloul este sugestiv pentru colangita sclerozantă primitivă.

- ✓ **Biopsia hepatică** – nu a fost efectuată (din motive tehnice). Trebuie menționat că în ciuda aserțiunii asupra valorii capital-probatorii a acesteia în bolile hepatice, în colangita sclerozantă primitivă, biopsia hepatică nu este necesară pentru confirmarea diagnosticului clinic (în condițiile unui examen colangiografic concludent), doar ar permite stadializarea bolii.

În final, raportate manifestările clinice la vârstă, sex și tangențiate pe rezultatele paraclinice (colestază, IgG sporit), fundamentate de tabloul colangiografic definitivăm diagnosticul clinic de: **Colangită sclerozantă primitivă, forma clasică, varianta seronegativă (pANCA negativ)**.

Tratamentul acestui pacient s-a recomandat pe întreaga viață, cu:

- ✓ Acidul ursodeoxicolic 20-25 mg/kg corp pe zi
- ✓ Vitaminele liposolubile
- ✓ Aminoacizi
- ✓ Suplimente cu calciu
- ✓ Enterosorbenți

Evoluția bolii: Pacientul este monitorizat și evaluat de 1-2 ori pe an. Evoluția a fost stabilă, până în anul 2014, când au apărut semne de decompensare hepatică. A fost stabilită **ciroza hepatică**, ca complicație a colangitei sclerozante primitive. Pacientul a fost introdus în lista de așteptare pentru transplant hepatic (peste hotarele țării). În 2016, februarie – a fost efectuat transplantul hepatic, cu succes.

Commentarii:

Cazul respectiv descrie profilul clasic pentru colangita sclerozantă primitivă, cum ar fi bărbatul tânăr, cu prurit cutanat, hepatomegalie și colestază din contul fosfatazei alcaline și gGTP, în absența markerilor pentru hepatita virală. Chiar de la debutul bolii, era necesar de evaluat mult mai amănunțit acest pacient în vederea diagnosticului corect, care fiind odată stabilit, în stadiile timpurii ar impune o tactică terapeutică precoce și ar întârzia progresia bolii.

În evaluarea acestui pacient, un rol decisiv au fost rezultatele colangiografiei prin RMN, investigație ușor de efectuat și la nivel prespitali-

cesc, iarăși fiind omisă la prima adresare. Astfel, menționăm că fiecare bolnav cu semne de colestază necesită a fi evaluat pentru o hepatopatie colestatică, cum ar fi colangita biliară primară sau colangita sclerozantă primitivă. O metodă sensibilă și aplicabilă, de primă etapă ar fi RMN în regim colangiografic care ar confirma sau infirma afectarea ducturilor biliare extra- și intrahepatice. În cazul când RMN nu va vizualiza ceva abnormalități ale tractului biliar se va recomanda biopsia hepatică. Totuși, evoluția bolii a fost, cu regret progresivă și în cazul nostru deja peste 4 ani, de la prima adresare se instalează ciroza hepatică, iar încă peste 2 ani starea se decompensează hepatic, fiind motiv pentru transplantul de ficat efectuat peste hotarele țării noastre. Clar, că acest caz elucidează unele erori medicale în stabilirea diagnosticului clinic la nivel de asistență primară și secundară, cred totuși că nu sunt din ignoranță sau neglijență medicală.

COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMITIVĂ. RECOMANDĂRI PRACTICE.

Recomandări practice de diagnostic:

1. Simptomatologia clinică caracteristică pentru colangita sclerozantă primitivă cuprinde: pruritul difuz, durere (de diversă intensitate în hipocondriul drept, scădere ponderală, periodică febră, astenie fizică marcată la un pacient (de obicei la un bărbat) tânăr (vârsta medie). Totuși, practic 50% dintre pacienți sunt asimptomatici.
2. Diagnosticul de colangită sclerozantă primitivă este orientat către pacienții cu parametrii de colestază biochimică inexplicabilă și manifestări specifice imagistice ale ducturilor biliare intra-și extra-hepatice (evaluate prin RMN colangiografie), iar cauzele de colangită secundară sunt excluse.
3. Fosfataza alcalină va fi sporită la majoritatea pacienților (pe fondul unei citolize minore), dar o fosfatază alcalină normală, nu va exclude evaluarea pacientului pentru colangita sclerozantă primitivă într-un context clinic suspect.
4. pANCA poate fi detectat la pacienții cu colangita sclerozantă primitivă, dar nu reprezintă un autoanticorp specific și nu este recomandat ca test de screening de rutină.
5. Biopsia hepatică nu este esențială pentru diagnosticul de colangită sclerozantă primitivă, dar este utilă în evaluarea gradului de activitate și stadiul fibrozei hepatice.
6. Biopsia hepatică se recomandă de efectuat în colangita sclerozantă primitivă a ducturilor mici când RMN colangiografic este normal.
7. Biopsia hepatică poate fi utilă în prezența disproporționalității dintre transaminazele sporite și/sau nivelul crescut de IgG, întru identificarea altor procese adiționale sau alternative.
8. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică poate fi considerată în următoarele situații:
 - când tabloul imagistic prin RMN colangiografie este inconcludent la pacienții cu boală inflamatorie intestinală, cu RMN colangiogra-

fic normal, dar cu suspecție clinică pentru colangita sclerozantă primitivă.

9. Pacienților cu diagnosticul definitiv de colangită sclerozantă primitivă, fără boală inflamatorie știută se recomandă de efectuat colonoscopia totală cu biopsii, precum și monitorizarea cu repetarea anuală a colonoscopiei. Deasemnenea, pacienții cu boli inflamatorii intestinale este recomandabil să fie evaluați periodic pentru colangita sclerozantă primitivă (markerii biochimici de colestază, RMN regim colangiografic).

Evoluția colangitei sclerozante primitive

Apariție frecventă în copilărie, atât la băieții cât și la fetițe.

În 50 - 75% cazuri se asociază cu boli inflamatorii intestinale, mai frecvent colita ulcerativă

La 10-20% dintre pacienți se dezvoltă colangiocarcinomul, iar la 9% cancer colorectal (în 10 ani de evoluție).

Colestaza intra/
si extrahepatica

Ciroza hepatica
colestatica

Colangiocarcinom

La adulți, mai frecvent vîrstă 20-40 ani, în special bărbați.
Bărbați : femei – 4: 1

La 80% dintre pacienți se detectă pANCA (nonspecifică), pot fi detectați și în colita ulcerativă fara CSP.

CSP la adult trebuie diferențiată cu colangiopatia autoimuna Ig4 și colangita sclerozanta secundara

Figura 3. Momente evolutive în colangita sclerozantă primitivă.

10. Colangita sclerozantă primitivă se asociază într-un procentaj major (80%) cu boala inflamatorie intestinală (mai frecvent cu colita ulcerativă, ma rar cu Boala Cronh și colita nederminată). De obicei, colita ulcerativă precedează apariția colangitei.
11. Pacienților cu colangită sclerozantă primitivă stabilită se recomandă anual de efectuat ultrasonografia organelor abdominale pentru identificarea modificărilor vezicii biliare și ficatului (adenocarcinomul vezicii biliare, prezența formațiunilor tumorale în vezica bi-

liare > 1 cm necesită colecistectomie, colangiocarcinomul, cancer pancreatic).

Recomandări de tratament în colangita sclerozantă primitivă.

1. Acidul ursodeoxicolic (15-20 mg/kg per zi) ameliorează indicii biochimici (descrește activitatea ALT, AST) și markerii surogat ai prognosticului, dar nu determină beneficii în supraviețuirea pacientului cu colangita sclerozantă primitivă.
2. Sunt opinii sugestive, dar cu evidență limitată despre rolul acidului ursodeoxicolic în prevenirea cancerului colorectal la pacienții cu colangita sclerozantă primitivă. Acidul ursodeoxicolic este recomandat particular, la pacienții cu colangită sclerozantă primitivă și risc înalt pentru cancer colorectal: cu istoric familial de cancer colorectal, neoplazie colorectală anterioară, colită extensivă de durată.
3. Corticoizii și alte imunosupresive nu sunt recomandate la adulții cu colangita sclerozantă primitivă, cu excepția situațiilor de overlap (colangita sclerozantă primitivă și hepatita autoimună).
4. Stricturile dominante ale ducturilor biliare cu colestază evidentă se recomandă a fi tratate cu dilatare biliară. Inserția stendului biliar este recomandată în cazurile de rezultate nesatisfăcătoare a dilatării și drenajului biliar. În această situație este recomandată antiotocoterapia profilactică.
 - Stricturile dominante ale ducturilor biliare sunt definite ca stenoze < 1.5 mm în diametru al ductului biliar comun și < 1 mm al ductului hepatic drept și/sau stâng.
 - Decompresia obstrucției biliare poate preveni alterarea ulterioară hepatică și duce la regresia fibrozei hepatice.
5. Transplantul hepatic este recomandat în stadiul tardiv al colangitei sclerozante primitive și este considerat la pacienții cu evidență de displazie colangiocitară or colangită bacteriană recurentă severă. Colonectomia pentru colita avansată sau displazia de colon, anterior efectuării transplantului de ficat previne recurența colangitei sclerozante primitive.

Referințe bibliografice:

1. AASLD Practice Guidelines Primary Biliary Cirrhosis by Lindor et.al. *Hepatology* 2009, 291-308
2. AASLD Practice Guidelines Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis by Chapman et.al. *Hepatology* 2010, 661-678.
3. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing cholangitis by Keith D. Lindor, Kris V.Kowdley, M.Edwin Harrison in *Am J Gastroenterol* 2015; 110:646–659
4. APASL Guidelines for Acute-on-chronic Liver Failure by Shiv Kumar Sarin, Chandan Kumar Kedarisetty, Zaigham Abbas, Deepak Amarapurkar, Chhagan Bihari, Albert C. Chan, Yogesh Kumar Chawla et.al. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 2009, vol 51, 237-267
6. Canacado El, Harriz M. The importance of autoantibody detection in primary biliary cirrhosis. *Front Immunol*, 2015, 23:6:309
7. Hirschfield G, Karlsen TH , Lindor KD et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382: 1587 – 99
8. Liberal, R., Grant, C.R., Longhi, M.S. et al, Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 435–440.
9. Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2014, 34 (3): 334-340.
10. Ulrich Beuers M., Eric Gershwin, Robert G. Gish, Pietro Invernizzi, et.al Changing nomenclature for PBC: from cirrhosis to cholangitis. *Journal of Hepatology* 2015, volum 63, issue 5, 1285-1287

“Nu te ridica la înălțime, ca să nu cazi în adâncime”
(Sf. Grigorie Teologul)

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.4

Pacientul P. Igor, vârsta de 38 ani, născut și locuitor a Republicii Moldova (regiunea centrală), s-a adresat la consultație (2015) cu următoarele acuze: discomfort în hipocondriul drept, astenie fizică marcată, scădere ponderală involuntară (3 kg/ lună), artralгии.

Anamnesis morbi: Debutul bolii a fost insidios în urmă cu 1 an, acuzând durere în etajul superior abdominal, senzație de plenitudine gastrică, astenie fizică accentuată progresiv. După un examen medical s-a decelat hepato-splenomegalia, iar paraclinic a fost identificat citoliză (ALT, AST > 3 valori normale) și coleastăză (bilirubina 30 mcmol/l, fosfataza alcalină 190 U/l, gGTP 257 U/l). Profilul marcherilor serologici virali a fost negativ (HbsAg, antiHBcor sum, antiHCV – negativi). Sub terapia cu hepatoprotectoare (a fost stabilit diagnosticul de hepatita cronică neidentificată), starea pacientului devine cu o usoară ameliorare subiectivă. Revine în atenție, peste aproximativ 1 an, când apar acuzele sus-numite.

Statut social și medical

- Căsătorit, 1 copil practic sănătos, lucrător de oficiu.
- În antecedente – apendectomie.
- Anamneza eredocolaterală – neagravată.
- Nu fumează, consum de băuturi alcoolice periodic, în cantități moderate (1-2 ori per săptămână, cantități reduse).

Examenul obiectiv relevă:

- Tegumente palide, cu usoară nuanță icterică, hiperpigmentări pe spate. Sclere subicterice. Edeme periferice absente. Ganglionii limfatici periferici – nu se apreciază măriți. IMC 27 (supraponderal).
- Sistemul respirator – fără particularități patologice. Auscultativ – murmur vezicular. FR 20 r/min.

- Sistemul cardiovascular: Auscultativ se apreciază zgomotele cardiace ritmice, clare. FCC 76 b/min. TA 160/90 mmHg.
- Sistemul digestiv: Limba umedă, cu depuneri albicioase. Abdomenul mărit în volum din contul țesutului adipos (circumferința abdominală 102 cm), sensibil la palpare în hipocondriul drept și epigastru. Percutor ficatul se determină la dimensiunile: 13 x 10 x 10 cm., palpator marginea ficatului proiemină cu 2 cm sub rebordul costal drept, semirotonjită, suprafața netedă, consistență semidură, ușor sensibilă. Percutor splina: 9 x 6 cm. Scaunul este oformat, odata pe zi.
- Sistemul nefro-urinar: Topotamentul bilateral negativ. Mictii libere, indolore.
- Sistemul osteoarticular: careva deformări osteoarticulare vizibile nu se identifică.

Reflecțăm: *Anamneza (debut insidios, hepatomegalia, citoliza, colestaza și lipsa marcherilor virali) și examenul obiectiv (subicter sclero-tegumentar, hepato-splenomegalie moderată) ne orientează diagnosticul către o patologie hepatică cronică non-virală.*

Totodată, remarcăm lipsa abuzului de băuturi alcoolice, precum și administrării medicamentelor cu potențial hepatotoxic, astfel, excluzând cauza de hepatopatie alcoolică sau medicamentos-indusă.

În vederea stabilirii gradului suferinței hepatice și determinării etiologiei acesteia se recomandă următoarele investigații (de I-ă etapă):

- ✓ Analiza generală de sânge. Analiza generală de urină.
- ✓ Teste biochimice hepatice
- ✓ Profilul imunologic: IgA, IgM, IgG; autoanticorpii: ANA, AMA, antiDNA, anti LKM, ANCA
- ✓ Cuprul în urină, ceruloplasmina, ferul seric, feritina
- ✓ Alfa-fetoproteina
- ✓ USG a organelor interne
- ✓ FEGDS-copia
- ✓ Evaluarea fibrozei hepatice: Fibromax sau Fibrotest

Tabel 5. Rezultatele obținute (*observație clinică nr. 4*)

Hemograma, urograma	În limitele valorilor normale
Teste biochimice hepatice	ALT 321 U/l, AST 298 U/l, bilirubina totală 33 mkmol/l (fracția directă: 14), FA 290 U/l, gGTP 301 U/l, colesterol 6.3 mmol/l, glucoza, uree, creatinină, protrombina, albumina – în limitele valorilor normale.
Cuprul în urină/ ceruloplasmă	54 mcg/24 ore / 20 mcg/dl
Fierul seric/ feritina	30 mkmol/l / 250 ng/ml
Alfa-fetoproteina	4.4 ng/ml
Profilul imunologic	IgA 1.13 g/l, IgG 17 g/l, IgM 3.2 g/l
Autoanticorpii:	ANA 1/320, AMA-M2 92.8 AU/ml, anti LKM1 2.8 U/ml, ASMA 3.13 Au/ml
USG a organelor interne	Hepato-splenomegalie, steatoză hepatică, v.portae 1.3, v.lienală 1.0 cm, formațiune tumorală (1.8 cm) în hepar.
FEGD-scopia	Gastropatie eritematoasă. Biopsie H.Pylori – negativ.
Fibroscan	Grad de fibroză – 6.6 kPa (F1 Metavir), grad de steatoză hepatică S3.

Reflectăm: Rezultatele obținute ne relevă prezența citolizei marcante și o coleastă semnificativă, în special pe baza fosfatazei alcaline și gGTP, asociate cu un profil imunologic perturbat (exprimat prin hiperaglobulinopatie (IgG, IgM sporite) și nivel sporit al autoanticorpilor ANA, AMA (autoanticori specifici bolilor autoimune hepatice).

Astfel, acest cadru de manifestări clinico-paraclinice ne orientează diagnosticul clinic către: **Boală autoimună hepatică: Hepatita autoimună tip I (ANA 1/320) sau Colangită (ciroză) biliară primară (AMA-M2 pozitiv). Formațiune tumorală hepar?**

În cazul descris se impune analiza a două boli autoimune, mai rar întâlnite la bărbați, cum ar fi hepatita autoimună și ciroza biliară primară. În evaluarea paraclinică sunt criteriile certe atât pentru hepatita autoimună (sindromul de citoliză marcant, hiper IgG și ANA 1/320), cât și pentru ciroza biliară primară (sindromul de coleastă semnificativ, în

special din contul FA și gGTP, hiperIgM, precum și autoanticorpilor AMA-M2), deaceia punctul final în diagnostic va fi atribuit biopsiei hepatice.

ICS Laboratorul Medical Synevo SRL
Laborator Chisinau
str. N. Testemitanu 37, Chisinau

Telefon: 373 22 856 990

Tel/fax: 373 22 856 969

Site: www.synevo.md F01-PG-15 v.1 0/mar2015



Inregistrat la:

Chisinau - Testemitanu 29

Telefon: 022 856994

Fax:

Adresa: str. Testemitanu 29



Duplicat

Cnp invalid

Nume pacient:

Data nasterii: 19/01/1977

CNP:

Varsta: 38 ani 5 luni

Sex: M

MRN:

Adresa:

Data recoltării: 15/07/2015 11:31

Buletin de rezultate



Cod de bare: 5000383151

Data inregistrării: 15/07/2015

Numar cerere: 50000724396

Recoltat: Internat

Punct de recoltare:

Adresa:

Data rezultatului: 26/07/2015

Valori în afara limitelor admise
pentru varsta și sexul respectiv

Imunochimie

Anti-corpuri - fibra musculara neteda (ASMA)

Ser / ELISA

Anti-actina

3.13

UI/ml

< 20 : Negativ
20-30 : Stab pozitiv
> 30 : Pozitiv

Anti-corpuri anti-LKM1

Ser / ELISA

2.6

UI/ml

<4 UI/ml : negativ
4-5 UI/ml : echivoc
>5 UI/ml : pozitiv

Anti-corpuri - mitocondrii (AMA)

Ser / ELISA

Anti-M2

92.8

UI/ml

≤20 : Negativ
20.1-24.9 : Echivoc
>=25 : Pozitiv

Anti-corpuri antinucleari (imunofluorescenta)

ANA

1/320

Titru

<1/100

Comentariu

Aspect imunofluorescent de tip citoplasmatic.

Pentru diferențierea ANA se recomandă efectuarea profilului de boli hepatice autoimune bol.

Medic de laborator

LC Laborator Chisinau, str. N. Testemitanu, nr. 37, Chisinau;
RO_CH Laborator Center RO, ex Chisinau, Institutul nr. 25, Buzdugan

Rezultatele se vor interpreta în context clinic de către medicul orientator.

*Examinările marcate nu sunt acoperite de acreditarea RENAR.

Opiniile și interpretările conținute de prezentul raport nu sunt acoperite de acreditarea RENAR.

Alexandra MURTEAU

Medic de laborator

Respectând confidențialitatea pacienților săi, SYNEVO nu solicită acte oficiale de identificare personală. Prin urmare, SYNEVO nu-și asumă responsabilitatea asupra corectitudinii informațiilor declarate de pacienți. Este interzisă reproducerea parțială sau totală a buletinelor de analiză medicale. Registrul de evidență a operatorilor de date personale (v) înregistrarea SGG

Pagina 1 din 1

Totul bta: 14-Sep-2016

În etapa ulterioară a fost recomandată tomografia computerizată a organelor abdominale, pentru evaluarea formațiunii tumorale hepatice depistate ecografic (în prezența nivelului normal de afla-fetoproteină), precum și biopsia hepatică.

- ✓ **CT a organelor abdominale** cu contrast a relevat: hepato-splenomegalie, hemangiom capilar în S7. Adenopatie intraabdominală (hilar hepatic – 1.2 cm, porto-caval până la 1.2 cm, mezenteriali până la 1.1 cm).
- ✓ **Biopsia hepatică** nr. 2x50x reprezintă: *dezorganizarea parțială a structurii lobulare, hepatocite hipertrofiată, steatoză hepatică microveziculară (5%), infiltrații limfocitare periportale moderate difuze, intralobulare-moderate, hepatită de interfață, sectoare de necroză hepatocitară și colestază moderată intraductală și intracelulară, hiperplazie ductală minimală cu fibroză moderată periductală, formare de structuri limfoide mici periductal, grad de fibroză – F1.*

Comportând un caracter relevant, rezultatul examenului histopatologic descris asociat nivelului sporit de ANA, AMA-M2 (precum și IgG, IgM sporite) este confirmativ pentru diagnosticul de:

Overlap-sindrom: Colangita (ciroza) biliară primară asociată cu hepatita autoimună tip I, activitate înaltă, grad de fibroză F1.

Conduită terapeutică:

Pacientului s-a inițiat terapia cu corticosteroizi: Prednison 60 mg per os (cu ulterioară scădere a dozei, dependentă de activitatea transaminazelor) asociat cu Acid ursodeoxicolic 20 mg/kg corp per zi, precum și gastroprotectoare, preparate de calciu. Pacientul este monitorizat fiecare 3 luni. Starea biochimică este cu ameliorare.

Commentarii:

Situația descrisă în acest compartiment elucidează problema patologiei combinate autoimune, care se întâlnește tot mai frecvent în ultimii ani. Astfel, descriem un bărbat în decada a III de viață, fiind diagnosticat primar cu o hepatită cronică non-virală, fără stabilirea etiologiei finale. Cu regret, aceste omiteri în definitivarea etiologică a diagnosticului sunt frecvente. Era posibil, chiar de la prima adresare de suspectat o patologie hepatică colestatică, și cred că ar fi fost cea mai bună abordare evaluarea imunogramei celulare și autoanticorpilor, precum și tomografiei organelor interne, sau mai bine RMN în regim colangiografic (pentru a

evidenția ducturile biliare intra- și extrahepatice), ulterior acest bolnav putea fi trimis pentru evaluarea specializată și anume pentru biopsie hepatică. Investigațiile amintite, omise la primă întâlnire medic-pacient, sunt simplu de efectuat la etapa extraspitalicească, fiind și acoperite de CNAS (ce este important în condițiile de astăzi). Astfel, aceste erori de diagnostic au lipsit pacientul de tratament adecvat cel puțin 1 an, iar maladia a progresat, creând dizabilitatea acestui bolnav.

Așa numitele sindroame de overlap-autoimun se întâlnesc mai frecvent pentru hepatita autoimună asociată cu colangita biliară primară sau hepatita autoimună asociată cu colangita sclerozantă primitivă, sau hepatita autoimună asociată cu hepatita cronică virală C. Pentru a stabili un diagnostic de overlap sindrom este necesar ca să fie prezente 2-3 criterii pentru o boală și 2-3 criteii pentru altă boală. Astfel, în cazul nostru au fost detectate 3 criteii pentru hepatita autoimună tip I (ALT mai mare de 5 valori normale, Ig G sporită, și elemente histologice caracteristice) și pentru colangita biliară primară (fosfataza alcalină sporită mai mult de 3 valori normale, titrul AMA-M2 sporit și elemente histologice caracteristice). Definitivat acest diagnostic a impus necesitatea terapiei cu corticosteroizii (Prednisolon) asociați cu acidul ursodeoxicolic. Terapia respectivă a indus o ameliorare biochimică a pacientului, la moment aflându-se sub doze de menținere cu prednisolon.

OVERLAP- SINDROM SAU SINDROMUL SECVENȚIAL. RECOMANDĂRI PRACTICE.

Noțiune: Termenul de *overlap-sindrom* descrie entitățile clinico-patologice care prezintă un patern mixt – colestatic și hepatocitolitic, în ceea ce privește tabloul clinic și biologic, profilul serologic și caracteristicile histopatologice. Ele mai sunt denumite “variant syndromes” și se refera la pacienții cu *Hepatită Autoimună* care însă prezintă și caracteristici de *Colangită biliară primitivă* sau *Colangită sclerozantă primitivă* sau invers, pacienți care prezintă criteriile de încadrare în diagnosticul de afecțiune hepatică colestatică dar au aspecte sugestive pentru hepatită autoimună. Nu s-a realizat încă o standardizare a criteriilor de diagnostic al sindroamelor de overlap autoimune hepatice. Posibilitatea prezentei unui sindrom de overlap trebuie luata în considerare încă de la diagnosticarea unui pacient cu o afecțiune autoimuna hepatica.

Ovelap-sindrom: Hepatita autoimună și Colangita (ciroza) biliară primară. Recomandări de diagnostic.

1. Manifestările clinice, biochimice, serologice și/sau histologice reminiscente pentru hepatita autoimună și colangita biliară primară, ce evoluează simultan sau consecutiv pot fi recunoscute ca **overlap-sindrom**.
2. Adițional sindromului-overlap se poate identifica și **sindromul – secvențial** sau consecutiv, ce se caracterizează prin tranziția hepatitei autoimune în colangita biliară primară sau vice-versa.
3. Criteriile de diagnostic pentru overlapul: hepatita autoimună și colangită biliară primară vor fi constituite din asocierea elementelor caracteristice fiecărei boli separat:

• **Criterii pentru hepatita autoimună:**

- Activitatea ALT sau AST > de 5 valori normale;
- IgG sau g-globuline > 2 valori normale, sau autoanticorpii ASMA vor fi pozitivi
- Biopsia hepatică: necroză piecemeal periportală și periseptală moderată sau severă

• Criterii pentru colangita (ciroza) biliară primară:

- Fosfataza alcalină > 2 valori normale sau gGTP > 5 valori normale
- Autoanticorpii AMA > 1:40
- Biopsia hepatică relevă: leziuni floride ale ducturilor biliare.

Pentru definirea overlap-ului sunt necesare câte cel puțin 2 criterii din ambele categorii, dintre care obligator sa fie prezent tabloul histologic clasic pentru hepatita autoimună.

4. Tratamentul combinat dintre acidul ursodeoxicolic și corticosteroizi este recomandat ca opțiune terapeutică pentru pacienții cu overlap-ul dintre hepatita autoimună și colangita biliară primară.
5. Opțiune terapeutică alternativă la pacienții cu overlap, predominând manifestările de colangită biliară primară, este inițierea terapiei cu acidul ursodeoxicolic (3 luni), ulterior dacă nu este ameliorare biochimică combinăm cu corticosteroizii.
6. În cazul overlapului, cu predominarea hepatitei autoimune, se inițiază terapia cu imunosupresante, iar la u răspuns biochimic inefficient se adaugă acidul ursodeoxicolic.

Overlap-sindrom: Hepatita autoimună și Colangita sclerozantă primitivă. Recomandări de diagnostic.

1. Asocierea dintre colangita sclerozantă primitivă și hepatita autoimună mai frecvent este întâlnită la copii, adolescenți și tineri (implicând ambele sexe).
2. Acest overlap include manifestările clinice, biochimice, serologice și histologice pentru hepatita autoimună asociate cu tabloul colangiografic tipic pentru colangita sclerozantă primitivă.
3. Tratamentul medical este constituit din acidul ursodeoxicolic și imunosupresive. Transplantul hepatic este o opțiune pentru pacienții dificil de tratat, în special în stadiile de ciroză hepatică.

Referințe bibliografice:

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2015, vol. 63, 971-1004.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 2009, vol 51, 237-267.
3. Canacado El, Harriz M. The importance of autoantibody detection in primary biliary cirrhosis. *Front Immunol*, 2015, 23:6:309.
4. Czaja AJ Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2015, 19(1):57-59.
5. Kirsten Muri Boberg, Roger W. Chapman, Gideon M. Hirschfield, Ansgar W.Lohse, Michael P. Manns, Erik Schrumpf Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. Position Paper J of *Hepatology* 2011 vol.54, 374-375.
6. Liberal, R., Grant, C.R., Longhi, M.S. et al, Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 435-440.
7. Manns MP, Czaja AJ, Gorhan JD, Krawit EL, Mieli-Vergani J, Vergani D et.al Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Guideline. Hepatology* 2010, 51(6):2193-213.
8. Marina G. Silveira Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease. *J Clinic Cell Immunol* 2013 4:4, 1-9.
9. Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2014, 34 (3): 334-340.
10. Wang Q, Yang F, Miao Q, Krawit EL, Gershwin Me, Ma X The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2016, 66:98-107.
11. Vierling John M. Autoimmune Hepatitis and Overlap Syndromes: Diagnoses and Management. *J Clin Gastro and Hepatol* 2015, ol 13, Issue 12, p.2088-2108.

AUTOANTICORPI ÎN AFECȚIUNI HEPATICE

Cristina Mambet

În afecțiunile hepatice este detectată o paletă diversă de autoanticorpi, iar o parte din aceștia prezintă utilitate în diagnosticul bolilor hepatice autoimune – hepatita autoimună, colangita biliară primitivă și colangita sclerozantă primitivă – în care mecanismul patogenetic principal este reprezentat de reacțiile imunologice declanșate împotriva antigenelor gazdei. Aceste autoantigene sunt implicate în procese celulare esențiale cum ar fi replicarea și transcrierea ADN-ului sau procesarea ARN-ului.

Autoanticorpii din bolile hepatice pot fi clasificați în două categorii: fără specificitate de organ și specifici pentru țesutul hepatic. Pe lângă utilitatea în diagnosticul și clasificarea bolilor hepatice autoimune, anumiți anticorpi pot deține rol în evaluarea activității bolii și estimarea prognosticului.

Tehnica cea mai utilizată în scop de screening este imunofluorescența indirectă utilizând ca substrat secțiuni tisulare obținute de la rozătoare; în funcție de rezultate se poate recurge într-o etapă ulterioară la metode imunoenzimatică prin care se detectează anticorpi îndreptați asupra unor determinanți antigenici specifici. Mai nou, tehnicile imunoblot ce permit detectarea simultană a unor paneluri de anticorpi împotriva unor antigene recombinante pot reprezenta în anumite cazuri o alternativă eficientă de screening.

Pe de altă parte, prezența de autoanticorpi nu este înregistrată numai în bolile hepatice autoimune ci și în afecțiuni ale ficatului de etiologii diverse: hepatite virale, medicamentoase, boala hepatică alcoolică sau steatoza hepatică non-alcoolică. Nu în ultimul rând, terapia cu interferon în hepatita cronică cu virus C poate declanșa producția unor anticorpi ce pot avea impact asupra evoluției bolii. Cunoașterea acestor date este esențială pentru interpretarea rezultatelor și stabilirea unui diagnostic corect.

În cele ce urmează vor fi prezentați pe scurt principali autoanticorpi asociați cu cele trei tipuri de boli hepatice autoimune precum și cu sindroamele overlap de hepatită autoimună.

I. AUTOANTICORPI ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ

În hepatita autoimună prezența autoanticorpilor reprezintă unul de criteriile clasice de diagnostic al bolii. Autoanticorpicii sunt detectați în majoritatea cazurilor de hepatită autoimună; numai în 5-10% din cazuri diagnosticul este stabilit în absența acestora.

Titrul anticorpilor prezintă importanță în calcularea scorului de diagnostic, contribuind alături de celelalte criterii la stabilirea unui diagnostic probabil sau definitiv de hepatită autoimună. Un titru scăzut nu exclude întotdeauna o hepatită autoimună, după cum nici titrurile înalte nu sunt în toate cazurile suficiente pentru stabilirea diagnosticului. Uneori este necesar ca testarea să fie repetată pentru detectarea autoanticorpilor și stabilirea diagnosticului corect.

Profilul autoanticorpilor este esențial pentru clasificarea hepatitei autoimune. Astfel, anticorpicii anti-mușchi neted (ASMA) și anticorpicii antinucleari (ANA) sunt considerați markeri serologici pentru hepatita autoimună de tip 1, în timp ce anticorpicii anti-LKM1 și anti-LC1 sunt asociați cu hepatita autoimună de tip 2. Anticorpicii anti-SLA/LP au fost considerați inițial un marker pentru a treia formă de hepatită autoimună, însă această entitate este controversată, fiind încadrată mai degrabă ca o variantă a tipului 1 de boală. Determinarea celor 5 autoanticorpici este adesea suficientă în practică pentru stabilirea diagnosticului, însă uneori este necesar să se recurgă la detectarea unor anticorpi non-standard, cum ar fi anticorpicii p-ANCA atipici, pentru a reduce numărul cazurilor de hepatită autoimună considerată seronegativă.

Hepatita autoimună trebuie suspectată la toți pacienții cu hepatită acută sau cronică de etiologie neprecizată, inclusiv în cazul disfuncției grefei după transplantul hepatic. Tabloul clasic de hepatită autoimună poate fi absent sau mai puțin evident în formele fulminante de boală; de asemenea, anticorpicii ANA sunt nedetectabili sau slabi pozitivi la 29-39% din pacienții care prezintă un debut fulminant al bolii.

Un alt aspect important este acela că în 25-34% din cazuri hepatita autoimună este asimptomatică și că testarea autoanticorpilor trebuie

luată în considerare în prezența unor modificări ușoare, recent depistate, ale activității enzimelor hepatice. Întârzierea diagnosticului și în consecință a tratamentului adecvat poate conduce la scăderea ratei de supraviețuire la 10 ani, comparativ cu fomele severe de hepatită autoimună tratate corespunzător.

O formă neobișnuită de hepatită autoimună a fost descrisă la 10-18% din pacienții care prezintă un sindrom multiorganic (engl. autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectoderma dystrophy, APECED) caracterizat prin candidiază mucocutanată cronică, distrofie ectodermală și distrucție tisulară autoimună a diferitelor glande endocrine (hipoparatiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipogonadism). Această formă de hepatită autoimună asociază un profil caracteristic de autoanticorpi.

Rolul autoanticorpilor în patogeniza hepatitei autoimune este încă controversat. De asemenea, nu există o corelație clară între activitatea sau prognosticul bolii și titrurile de anticorpi. Totuși, anumiți autoanticorpi, cum ar fi anti-LKM1, anti-actină F, anti-LC1 și anti-SLA/LP pot oferi indicii asupra evoluției și a particularităților clinice.

Anticorpii antinucleari (engl. antinuclear antibodies, ANA) au fost primii autoanticorpi detectați în hepatita autoimună și reprezintă markerul cu prevalența cea mai mare (80%) în această boală. Spre deosebire de afecțiunile reumatismale, țintele antigenice ale ANA în hepatita autoimună sunt heterogene, fiind reprezentate de histone (în special histona H1), complexe ribonucleoproteice (predominant antigenul Ro/SSA), ADN mono- sau dublu catenar, centromeri, cromatină, lamine A și B, ciclină A. La aproximativ 46% din pacienți au fost descrise reactivități nucleare multiple. Până în prezent nu a fost identificat și validat un antigen nuclear specific pentru hepatita autoimună dar dezvoltarea vertiginosă a tehnicilor imunologice ce utilizează antigene recombinante ar putea conduce la o definiție mai precisă a epitopilor țintă pentru ANA, a specificității acestora pentru diagnostic, precum și a posibilului rol patogen în hepatita autoimună de tip 1. Un rezultat promițător este descoperirea recentă a unor noi epitopi imunodominanți ai antigenului Ro52, diferiți față de cei descriși în sindromul Sjögren, ce au fost asociați

în mod specific cu hepatita autoimună, însă relevanța lor clinică și patogenică trebuie confirmată prin studii viitoare.

ANA se corelează în general cu forme de boală mai puțin agresive.

ANA sunt detectați prin tehnica imunofluorescenței indirecte pe secțiuni de rinichi, ficat și stomac provenite de la rozătoare și pe substratul Hep2 (engl. human epithelial type 2 cells). Pot fi obținute diverse aspecte ale fluorescenței, cele mai frecvente fiind cel omogen (60% din cazuri) și cel pătat/granular (15-25% din cazuri). Aspectul în imunofluorescență înregistrează de asemenea variații mari la același pacient în cursul evoluției bolii sau a tratamentului. Deși linia celulară Hep2 izolată inițial de la un carcinom laringian uman se caracterizează prin nucleii proeminenți și poate fi folosită pentru definirea clară a aspectului nuclear în imunofluorescența indirectă, Grupul Internațional pentru studiul hepatitei autoimune nu recomandă utilizarea acestui substrat în scop de screening datorită ratei înalte de pozitivitate la diluții mici atât în populația adultă cât și în cea pediatrică. Astfel, linia Hep2 va fi utilizată doar după obținerea unor rezultate pozitive pe secțiunile tisulare.

Adesea, ANA se pot asocia cu ASMA, dar și cu anticorpilor anti-LKM1, anti-LC1 sau anti-SLA/LP. Din acest motiv, uneori tipul de hepatită autoimună este dificil de stabilit.

ANA nu sunt specifici pentru hepatita autoimună, aceștia fiind detectați atât în afecțiuni reumatismale (lupus eritematos sistemic, sindrom Sjögren, scleroza sistemică) cât și în afecțiuni hepatice de alte etiologii, cum ar fi hepatitele virale, hepatitele induse medicamentos, boala hepatică alcoolică sau steatoza hepatică non-alcoolică.

Anticorpilor anti-mușchi neted (engl. anti-smooth muscle antibodies, ASMA) se asociază cu afecțiuni autoimune ale ficatului și căilor biliare. Prevalența ASMA în hepatita autoimună de tip 1 este de aproximativ 70%, pe când în ciroza biliară primitivă este de 20-30%. Epitopii țintă pentru acești autoanticorpi sunt reprezentați de actină (86% din cazuri) dar și de alte componente ale citoscheletului cum ar fi tubulina, vimentina, desmina, troponina și tropomiozina (14% din cazuri).

În hepatita autoimună de tip 1, principala țintă antigenică pentru ASMA este forma filamentoasă a actinei (actina F). Prezența anticorpilor anti-actină este relevantă în special la pacienții pediatrici, unde pot fi singurul marker al bolii (chiar în titruri mici). Studiile efectuate au arătat că acest tip de anticorpi este asociat cu un debut al bolii la o vârstă mai tânără, haplotipul HLA-A1-B8-DR3, o frecvență mai mare a eșecului terapeutic și a mortalității prin boală hepatică și cu necesitatea efectuării precoce a transplantului hepatic, în comparație cu pacienții care sunt diagnosticați cu hepatită autoimună tip 1, dar nu prezintă anticorpi anti-actină.

În cursul terapiei imunosupresoare, se constată dispariția ASMA la majoritatea pacienților, cu toate acestea statusul serologic nu poate avea valoare predictivă asupra ratei de recăderi la întreruperea corticoterapiei. Mai mult, atât titrul inițial al anticorpilor cât și dinamica lor în cursul bolii nu reprezintă markeri de prognostic pentru hepatita autoimună de tip 1.

În concluzie, ASMA nu sunt implicați în patogenia bolii și de aceea determinarea lor are mai mult valoare diagnostică decât prognostică.

ASMA pot fi evidențiați prin tehnica imunofluorescenței indirecte ce utilizează ca substrat secțiuni tisulare de șobolan (stomac, ficat, rinichi), în cazul unui rezultat pozitiv fiind vizualizat țesutul muscular neted conținut în tunica medie a peretelui arterial. Pe secțiunile de stomac se pot observa în plus lamina proprie și musculara mucoasei. Aspectul cel mai caracteristic pentru hepatita autoimună este obținut pe secțiunile de rinichi unde poate fi detectată concomitent o fluorescență vasculară, glomerulară și tubulară (VGF), ce corespunde prezenței de anticorpi anti-actină F. ASMA prezintă relevanță diagnostică dacă sunt prezenți în titruri $\geq 1/40$. Titrurile $> 1/80$ se asociază cu activitate a bolii, atât din punct vedere al testelor de laborator cât și histopatologic. Anticorpilor anti-actină F dau un aspect microfilamentar tipic în imunofluorescența indirectă dacă se utilizează ca substrat culturi de fibroblaste. Cel mai frecvent însă, acești anticorpi sunt determinați prin metoda ELISA rezultatele pozitive fiind corelate strâns cu aspectul VGF obținut prin

imunofluorescență. Deși prezintă avantajul cuantificării, acest test nu trebuie utilizat izolat pentru screening-ul hepatitei autoimune deoarece poate fi omis diagnosticul la pacienții ce prezintă anticorpi îndreptați față de componentele non-actină ale citoscheletului.

La fel ca și ANA, ASMA nu sunt în totalitate specifici pentru hepatita autoimună, prezența lor fiind înregistrată la 20-40% dintre pacienții cu boală hepatică alcoolică, steatoză hepatică non-alcoolică, hepatită virală cronică B sau C, ciroză biliară primitivă sau colangită sclerozantă primitivă. ASMA pot apărea în titruri scăzute la 3-18% din indivizii sănătoși. Deși anticorpul anti-actină F prezintă specificitate mai mare pentru hepatita autoimună comparativ cu ASMA, aceștia pot fi întâlniți și în infecții virale, boli de colagen, boala celiacă, boala Crohn, tiroidita autoimună, diabet.

Performanța diagnostică a ASMA se îmbunătățește dacă sunt prezenți concomitent și ANA.

Anticorpul anti-SLA (engl. soluble liver antigen) au fost descriși în 1987 ca fiind îndreptați împotriva unei proteine din citosol care se găsește în concentrații crescute în țesutul hepatic și renal. **Anti-LP** (engl. liver-pancreas) au fost descriși înaintea anti-SLA (1981), de către un grup diferit de cercetători, ca având reactivitate față de o proteină solubilă dintr-un lizat omogen de ficat și pancreas. Ulterior s-a demonstrat că anti-SLA și anti-LP sunt identici (**anti SLA/LP**) și că antigenul țintă este reprezentat de o proteină citosolică de 50 kDa ce este implicată în biosinteza seleno-proteinelor. Este vorba de O-fosfoseril-ARNt: seleciteinil-ARNt sintaza, denumită internațional SepSecS, care catalizează ultima etapă în sinteza seleno-cisteinei.

Anti-SLA/LP sunt detectați izolat sau împreună cu ANA și/sau ASMA la pacienții cu hepatită autoimună tip 1, având o prevalență de 15-30% și fiind asociați cu o evoluție mai severă a bolii, cu necesitatea unui perioade mai îndelungate de tratament pentru suprimarea activității inflamatorii, cu o rată de recăderi mai mare la întreruperea corticoterapiei, cu o frecvență mai mare a transplantului hepatic precum și cu o mortalitate mai ridicată prin insuficiență hepatică. Din per-

spectiva clinică, determinarea acestor anticorpi este utilă în principal la pacienții care nu prezintă markerii clasici de boală, contribuind semnificativ la reducerea numărului de cazuri de hepatită criptogenică sau de hepatită autoimună cu autoanticorpi negativi.

A fost înregistrată o variație semnificativă a prevalenței anti-SLA/LP în diverse grupuri etnice, sugerând existența unor factori genetici predispozanți. Astfel, acești autoanticorpi au fost asociați cu HLA A1-B8 în populația germană și cu HLA DRB*0301 în Marea Britanie și USA.

Depistarea țintei antigenice a dus la dezvoltarea unor tehnici ELISA și imunoblot ce sunt capabile să detecteze cu sensibilitate și specificitate ridicată anti-SLA/LP.

În plus, a fost identificată o corelație semnificativă între serurile ce prezintă anti-SLA/LP și anti-Ro-52, în sensul că pacienții anti-SLA/LP și anti-Ro-52 pozitivi au o activitate crescută a bolii hepatice și o evoluție mai severă. Se presupune că prognosticul nefavorabil asociat cu anti-SLA/LP s-ar datora prezenței concomitente a antiRo-52.

Anticorpii anti-LKM1 (engl. liver-kidney microsomal antibodies) sunt îndreptați împotriva antigenelor microzomale hepatice și renale și reprezintă un marker serologic pentru hepatita autoimună tip 2, cea mai frecventă formă de hepatită autoimună juvenilă. Pe secțiunile tisulare animale de ficat și rinichi anti-LKM1 dau o fluorescență a citoplasmei hepatocitelor și respectiv a celulelor tubilor renali proximali (porțiunea P3). Astfel, pot fi diferențiați de AMA care conferă fluorescență atât tubilor renali proximali cât și celor distali.

Antigenul țintă pentru anti-LKM1 este reprezentat de citocromul p450 2D6 (CYP2D6) de 50 kDa, antigen microsomal din reticulul endoplasmic ce include enzime (monooxigenaze) implicate în prima fază de metabolizare a xenobioticelor. Epitopii imunodominanți sunt situați între aminoacizii 263-270 ai CYP2D6. Expresia acestui antigen la suprafața hepatocitelor ar putea sugera rolul patogenic al acestor anticorpi. Identificarea țintei moleculare a condus la dezvoltarea unor metode imunoenzimatică și imunoblot ce utilizează antigen înalt purificate sau recombinante și detectează cu acuratețe ridicată anti-LKM1.

Anti-LKM1 sunt întâlniți la aproximativ 3% din adulții cu hepatită autoimună, 14-38% din copiii cu hepatită autoimună și în 90% din cazurile de hepatită autoimună de tip 2, fiind un marker cu specificitate înaltă pentru această formă de boală. Sunt considerate clinic relevante titrurile de anticorpi $\geq 1/40$. Prezența anticorpilor este asociată cu o evoluție mai severă, iar titrurile acestora pot fi utilizate în monitorizarea activității bolii și a răspunsului la tratament.

Anti-LKM1 sunt prezenți în 30-70% din cazurile de hepatită autoimună tip 2 având serologie pozitivă pentru anticorpii anti-LC1. Ocazional, a fost demonstrată prezența simultană de anti-LKM1 și ANA.

Surprinzător, până la 10% din pacienții având hepatită cronică cu virus C dezvoltă, independent de genotipul implicat, anti-LKM1 direcționați împotriva aceluiași antigen ca și în hepatita autoimună de tip 2, sugerând existența unui mecanism de reactivitate încrucișată, deși răspunsul autoanticorpilor față de epitopii imunodominanți este diferit. La pacienții italieni cu hepatită cronică C a fost identificată o predispoziție genetică – alela HLA DR7 – pentru apariția anti-LKM1. Determinarea anti-LKM1 este recomandată tuturor pacienților cu hepatită cronică C aflați sub tratament cu interferon alfa, deoarece în prezența unor rezultate pozitive există riscul ca această terapie să demaște sau să inducă o hepatită autoimună.

Anti-LC1 (engl. anti-liver cytosol type 1 antibodies) apar în hepatita autoimună de tip 2, fiind detectați la 30-70% din serurile LKM1 pozitive. În aproximativ 10% din cazuri, anti-LC1 constituie singurul autoanticorp detectat, contribuind astfel la clasificarea hepatitei autoimune seronegative. Anti-LC1 este un anticorp cu specificitate de organ ce conferă o fluorescență citoplasmatică omogenă a hepatocitelor periportale, cu respectarea celulelor din jurul venelor centrolobulare; pe secțiunile de rinichi nu se obține fluorescență pentru tubii renali proximali. Prezența concomitentă a anti-LKM1 poate obscura detectarea anti-LC1 prin imunofluorescență indirectă fiind necesar să se recurgă la metode ELISA sau imunoblot.

Anti-LC1 recunosc ca antigen țintă formiminotransferaza-ciclodea-

minaza, o enzimă implicată în metabolismul folaților ce este înalt exprimată în țesutul hepatic; titrurile se corelează cu activitatea bolii.

Anti-LC1 au fost raportați și la 12-33% din pacienții cu hepatită cronică C și anti-LKM1 pozitivi.

Alți anticorpi asociați cu hepatita autoimună

Anticorpul p-ANCA atipic (engl. atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies) sunt

detectați, adesea în titruri crescute, la 50-92% din pacienții cu hepatită autoimună, reprezentând un

instrument util pentru diagnostic mai ales în situația în care ceilalți autoanticorpi sunt absenți.

Anticorpul anti-citoplasmă neutrofile (ANCA) reprezintă o clasă heterogenă de autoanticorpi îndreptați asupra antigenelor din citoplasma granulocitelor neutrofile (țintele moleculare fiind enzimele conținute în granulațiile azurofile sau primare ale neutrofilelor) și monocitelor, ce sunt evidențiați în principal la pacienții cu vasculită sistemică.

Utilizând ca substrat neutrofile fixate cu etanol, la examenul prin imunofluorescență indirectă au fost descrise 3 aspecte: citoplasmatic (c-ANCA), perinuclear (p-ANCA) și perinuclear atipic (p-ANCA atipic sau x-ANCA). Anticorpul p-ANCA atipic sunt definiți printr-o fluorescență perinucleară neomogenă și, spre deosebire de aspectul p-ANCA tipic, atunci când pentru fixarea neutrofilelor se utilizează formalină în loc de etanol nu se obține fluorescență. Prezența lor a fost raportată în hepatita autoimună, colangita sclerozantă primitivă, ciroza biliară primitivă, colita ulceroasă, sindromul Felty, hepatita cronică cu virus C și hepatita autoimună indusă de minociclină.

Antigenul țintă primar este reprezentat de izotipul 5 al β -tubulinei, o proteină de 50 kDa localizată pe fața internă a anvelopei nucleare. Marea majoritate a pacienților cu hepatită autoimună și anticorpi ANCA prezintă un aspect p-ANCA atipic în imunofluorescența indirectă, iar 88% din aceștia demonstrează o reactivitate față de izotipul 5 al β -tubulinei. În plus, anticorpul p-ANCA din hepatita autoimună

reacționează încrucișat cu un precursor al proteinei bacteriene FtsZ în aproximativ 82% din cazuri. Prezența acestei reactivități duale a condus la ipoteza conform căreia microorganismele intestinale declanșează un răspuns imun ce generează inflamație a ficatului la persoanele cu predispoziție genetică.

Anticorpul p-ANCA atipic este absent în hepatita autoimună asociată cu anti-LKM1. Titrurile acestor autoanticorpi nu se corelează cu rezultatele testelor de laborator ce reflectă activitatea bolii (nivelurile serice de ALT, AST, γ -globuline). Deși implicațiile prognostice ale anticorpilor p-ANCA atipici în hepatita autoimună nu au fost încă stabilite, unele date indică asocierea acestora cu dezvoltarea cirozei și cu recădere după întreruperea corticoterapiei.

Anticorpul anti-receptor pentru asialoglicoproteine (engl. anti-asialoglycoprotein receptor antibodies, anti-ASGPR) sunt prezenți la 67-88% din pacienții cu hepatită autoimună și pot coexista cu anticorpul ANA, ASMA și anti-LKM1. ASGFR, denumit și lectina hepatică, este o glicoproteină transmembranară de tip II ce se exprimă constitutiv pe membrana hepatocitelor, reprezentând astfel un autoantigen specific ficatului.

Valoarea diagnostică a anti-ASGPR este limitată de faptul că aceștia nu sunt specifici pentru hepatita autoimună, fiind detectați și în hepatita acută A (57%), hepatita acută B (35%), ciroza biliară primitivă (14-100%), hepatita cronică cu virus C (14%), boala hepatică alcoolică (8%) și hepatita cronică cu virus B (7%). Totuși, acest marker serologic poate fi util în investigarea pacienților cu suspiciune de hepatită autoimună și rezultat negativ la testarea anticorpilor standard.

Anti-ASGPR pot dispărea în cursul corticoterapiei, negativarea acestora fiind asociată cu rezoluția modificărilor histologice. Pe de altă parte, persistența acestor autoanticorpi sub corticoterapie este asociată cu o rată mai mare de recădere la întreruperea tratamentului. Din această perspectivă, anti-ASGPR ar putea fi utilizați ca marker serologic de monitorizare a eficienței tratamentului.

Anticorpul anti-LKM3 sunt detectați izolat sau împreună cu an-

ti-LKM1 la 5-10% din pacienții cu hepatită autoimună de tip 2. Ținta antigenică este reprezentată de uridin-difosfat glucuronoziltransferaza. Anti-LKM3 au fost raportați inițial în hepatita cronică D (13-15% din cazuri).

Anticorpul anti-D-3 fosfoglicerat dehidrogenază (engl. D-3-phosphoglycerate

dehydrogenase autoantibodies anti-PGDH) au fost detectați în studiul condus de Xiang D et al la 80%

din pacienții cu hepatită autoimună netratată și la 61% dintre cei care au primit corticoterapie. Titritul

acestor autoanticorpi a înregistrat scăderi semnificative sub terapia cortizonică. Implicarea anti-PGDH

în patogenia hepatitei autoimune rămâne să fie evaluată în studii ulterioare.

Autoanticorpii din hepatita autoimună asociată cu APECED sunt îndreptați împotriva

complexului enzimatic al citocromului P450, antigenele țintă fiind reprezentate de CYP1A1, CYP1A2,

CYP2A6 și CYP2B6. Dintre aceștia, anti-CYP1A2, denumiți anterior anticorpi anti-microzomali hepatici (engl. anti-liver microsomal antibodies, anti-LM) constituie un marker specific pentru hepatita APECED.

În tabelul 1 sunt prezentați principalii autoanticorpi din hepatita autoimună, țintele lor antigenice, tehnicile prin care sunt detectați, performanța lor diagnostică și prognostică, precum și limitele acestora.

II. AUTOANTICORPI ÎN COLANGITA (CIROZA) BILIARĂ PRIMITIVĂ

Detectarea autoanticorpilor în ciroza biliară primitivă are atât valoare diagnostică cât și prognostică.

Prezența anticorpilor antimitocondriali este patognomică pentru această afecțiune, aceștia fiind detectați în >90% din cazuri, în timp ce în populația generală prevalența acestora este foarte scăzută (între 0.6 și

DENUMIRE AUTOANTI-CORP	ȚINTELE ANTIGENICE	TEHNICI DE DETECȚIE	PERFORMANȚĂ DIAGNOSTICĂ ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ ȘI IMPLICAȚII PROGNOSTICE	LIMITE
ANA	Histone (în special histona H1), complexe ribonucleoproteice (predominant anti-genul Ro/SSA), ADN mono- sau dublu catenar, centromeri, cromatină, lamine A și B, ciclină A.	Imunofluorescență indirectă (aspect omogen sau pătat/granular) ELISA, imunoblot (anti-histone, anti-Ro)	Valoare diagnostică pentru tipul 1 de hepatită autoimună (markerul cel mai prevalent – 80%) Acuratețe diagnostică 56% când sunt detectați izolat și 74% când se asociază cu ASMA Markeri pentru o formă de boală mai puțin agresivă	Nu prezintă specificitate de organ sau de boală fiind detectați atât în afecțiuni reumatismale cât și în boli hepatice de etiologii diverse (hepatite virale, hepatite induse medicamentos, boala hepatică alcoolică sau steatoza hepatică non-alcoolică)
ASMA	Actina F (86%) și alte componente ale cito-scheletului: tubulina, vimentina, desmina, tropomina și troponina (14%).	Imunofluorescență indirectă pe secțiuni tisulare de șobolan (stomac, ficat, rinichi) ELISA (anticorpi anti-actină F)	Valoare diagnostică pentru tipul 1 de hepatită autoimună (prevalență 70%) Acuratețe diagnostică 61% când sunt detectați izolat și 74% când se asociază cu ANA Titru inițial al ASMA cât și dinamica lor în cursul bolii nu reprezintă markeri de prognostic Anti-actină F sunt asociați cu un debut al bolii la o vârstă mai tânără, haplotipul HLA-A1-B8-DR3, o frecvență mai mare a eșecului terapeutic și a mortalității prin boală hepatică și cu necesitatea efectuării precoce a transplantului hepatic	Nu prezintă specificitate de organ sau de boală fiind detectați la 20-40% dintre pacienții cu boală hepatică alcoolică, steatoză hepatică non-alcoolică, hepatită virală cronică B sau C, ciroză biliară primitivă, colangită sclerozantă primitivă precum și la 3-18% din indivizii sănătoși.
ANTI-SLA/ LP	SepSecS (O-fosfoseril-ARNt; selecteizil-ARNt sintaza)	ELISA și imunoblot	Valoare diagnostică pentru tipul 1 de hepatită autoimună (prevalență 15-30%) Sensibilitate 11%, specificitate 99% Implicații prognostice: evoluție mai severă a bolii, necesitatea unui perioade	

			mai îndelungate de tratament pentru suprimarea activității inflamatorii, rată de recăderi mai mare la întreruperea coterapiei, frecvență mai mare a transplantului hepatic precum și o mortalitate mai ridicată prin insuficiență hepatică Corelație strânsă cu anti-Ro52		Pot fi detectați la pacienții cu hepatită cronică cu virus C (<10% din cazuri)
Anti-LKM1	Citocromul p450 2D6 (CYP2D6)	Imunofluorescență indirectă pe secțiunile tisulare animale de ficat și rinichi ELISA și imunoblot	Valoare diagnostică pentru tipul 2 de hepatită autoimună (prevalență 90%) Sunt depistați mai frecvent în populația pediatrică Se asociază cu o evoluție mai severă a bolii și cu o rată mai mare recăderi Titrurile pot fi utilizate în monitorizarea activității bolii și a răspunsului la tratament		Au fost raportați și la 12-33% din pacienții cu hepatită cronică C și anti-LKM1 pozitivi.
Anti-LC1	Formiminotransferaza-ciclodeaminaza	Imunofluorescență indirectă (atunci când anti-LKM1 sunt negativi) ELISA și imunoblot	Valoare diagnostică pentru tipul 2 de hepatită autoimună Se asociază cu anti-LKM1 în 30-70% din cazuri Pot reprezenta singurul marker al bolii (10% din cazuri) Pot avea implicații prognostice		Pot fi detectați și în colangita sclerozantă primitivă, ciroza biliară primitivă, colita ulceroasă, sindromul Felty, hepatita cronică cu virus C și hepatita autoimună indusă de minociclină.
Anticorpul p-ANCA atipici	Izotipul 5 al β -tubulinei, o proteină de 50 kDa localizată pe fața internă a anvelopei nucleare.	Imunofluorescență indirectă utilizând ca substrat neutrofile fixate cu etanol (fluorescență perinucleară neomogenă)	Valoare diagnostică pentru tipul 1 de hepatită autoimună (prevalență 50-92%) mai ales în situațiile în care sunt absenții anticorpilor clasici Implicații prognostice incerte		

1%). În plus, seropozitivitatea pentru AMA la persoane asimptomatice constituie un factor predictiv semnificativ pentru dezvoltarea în viitor a cirozei biliare primitive.

Anticorpii antinucleari sunt de asemenea prezenți la aproximativ 30-50% din pacienții cu ciroză biliară primitivă. Dintre aceștia, anticorpii anti-gp210 și anti-centromer se remarcă prin relevanța lor prognostică.

Nu în ultimul rând, pentru a sublinia și mai mult patogenia autoimună a acestei boli, trebuie precizat ca au fost detectați peste 60 de autoanticorpi la pacienții cu ciroză biliară primitivă, unii dintre aceștia fiind considerați anterior drept markeri specifici pentru alte afecțiuni autoimune.

Anticorpii anti-mitochondriali (engl. antimitochondrial antibodies, AMA) reprezintă markerul serologic cel mai specific pentru ciroza biliară primitivă. Clasic, 10-15% din cazurile de boală erau încadrate ca fiind AMA negative, însă odată cu dezvoltarea tehnicilor bazate pe antigene recombinante procentul de pacienți cu rezultat negativ la testarea AMA s-a redus semnificativ.

Deși AMA prezintă o valoare predictivă înaltă pentru dezvoltarea cirozei biliare primitive la persoanele aparent sănătoase, acești anticorpi nu oferă informații prognostice referitoare la evoluția clinică a bolii.

Conform majorității studiilor, titrurile AMA nu sunt influențate de tratament. În cazuri rare, pacienții tratați cu acid ursodeoxicolic în stadii precoce de boală au prezentat o negativare AMA.

La 90-95% din pacienți ținta antigenică a acestor anticorpi este reprezentată de subunitatea E2 a complexului piruvat-dehidrogenazei (engl. pyruvate dehydrogenase complex E2 subunit, PDC-E2). În plus, în 50-80% din cazuri se constată o reactivitate AMA față de subunitatea E2 a BCOADH (engl. branched-chain 2-oxoacid dehydrogenase) și în 20-60% din cazuri față de subunitatea E2 a complexului 2-oxoglutarat dehidrogenazei (OGDH). Alte ținte antigenice mai puțin frecvente sunt reprezentate de subunitățile E1a și E3 PDC de legare a proteinelor. Aceste complexe enzimatică sunt localizate în exclusivitate în matricea mitocondrială și catalizează decarboxilarea oxidativă a substraturii

lor 2-oxo-acide. Studii mai vechi au arătat că celulele epiteliului biliar prezintă o caracteristică unică, aceea că, în cursul apoptozei pot genera epitopi PDC-E2 ce stimulează direct și specific sistemul imun împotriva antigenelor mitocondriale, la persoanele cu susceptibilitate genetică. Date experimentale recente au demonstrat însă că serul pacienților cu ciroză biliară primitivă și AMA pozitivi prezintă reactivitate față de o serie de subunități E2 ale PDC modificate de xenobiotice, fenomen care nu se observă la persoanele sănătoase. Aceste date sugerează că anumiți compuși chimici din mediu pot induce o scădere a toleranței imune față de autoantigenele mitocondriale.

Metoda clasică de detectare AMA este imunofluorescența indirectă ce utilizează ca substrat secțiuni nefixate de rinichi și stomac obținute de la rozătoare. Aspectul caracteristic dat de acești anticorpi este fluorescența regiunii corticale și în mod specific a regiunii medularei renale împreună cu cea a tubilor proximali, distali și colectori. Se observă de obicei și o fluorescență a celulelor parietale gastrice. Descoperirea țintelor antigenice AMA a condus la dezvoltarea de tehnici ELISA și imunoblot pentru evidențierea anticorpilor direcționați împotriva antigenelor mitocondriale. Anticorpii anti-PDC-E2 au fost denumiți și anti-M2, însă această nomenclatură se bazează pe o clasificare AMA ce este controversată. Prin tehnica imunoblot mai fi pot fi detectați și anticorpii **anti-M2-3E** (anti-BPO, anti-MIT3) ce sunt îndreptați împotriva unei proteine rezultate din fuziunea celor 3 subunități E2 a BCOADH (branched-chain 2-oxoacid dehydrogenase), a piruvat dehidrogenazei (PDH) precum și a oxoglutarat dehidrogenazei (OGDH). Deoarece 4-13% din serurile pacienților cu ciroză biliară primitivă recunosc doar antigenul BCOADH-E2 utilizarea testului anti-M2-3E poate crește sensibilitatea de detecție a bolii în comparație cu testele clasice anti-M2 (PDC-E2).

Deși prezența AMA este înalt sugestivă pentru ciroza biliară primitivă, autoanticorpii au o specificitate de doar 90% pentru diagnosticul acestei afecțiuni, putând fi întâlniți și în hepatita autoimună (5% din cazuri), la anumiți pacienți cu hepatită cronică virală C, la membrii familiilor în care au fost depistate cazuri de ciroză biliară primitivă, precum

și la pacienți cu afecțiuni reumatologice și valori normale ale fosfatazei alcaline.

Anticorprii antinucleari sunt detectați relativ frecvent la pacienții cu ciroza biliară primitivă, fiind caracteristice două aspecte în imunofluorescența indirectă:

- aspect de puncte nucleare (engl. multiple nuclear dots): fluorescență punctiformă (aproximativ 10 puncte/nucleu) care apare în nucleoplasmă separat de nucleoli. În acest caz, țintele moleculare ale ANA sunt reprezentate de sp100, sp140 și proteina leucemiei acute promielocitare (promyelocytic leukemia protein, PML). **Anti-sp100** au o specificitate de 94% pentru ciroza biliară primitivă, având valoare diagnostică în special la pacienții AMA negativi. Cu toate acestea, mai pot fi întâlniți și în alte boli autoimune cum ar fi lupusul eritematos sistemic și scleroza sistemică.

- aspect de membrană/anelopă nucleară: fluorescență fină inelară a anvelopei nucleare cu scăderea intensității fluorescenței în nucleoplasmă, antigenele țintă fiind gp210, p62 și receptorul laminei B. Gp210 este o proteină integrală a porului nuclear ce este recunoscută de anticorprii specifici la aproximativ 25% din pacienții cu ciroză biliară primitivă. **Anti-Gp210** au un rol prognostic în sensul că se asociază cu un risc mai mare de insuficiență hepatică terminală, iar din punct de vedere histologic cu un grad mai mare de severitate a hepatitei de interfață, a inflamației lobulare și a reactivității ductale. Dispariția acestor anticorprii în cursul tratamentului constituie un semn de prognostic favorabil.

O altă categorie de ANA, cu specificitate mai mică pentru ciroza biliară primitivă, dar care pot fi detectați la 10-30% dintre pacienții cu această afecțiune sunt anticorprii îndreptați împotriva proteinelor centromerului (**CENP A**, **CENP B**). Într-un studiu de cohortă retrospectiv multicentric s-a arătat că pozitivitatea anti-centromer reprezintă un factor de risc semnificativ pentru dezvoltarea hipertensiunii portale. Pe de altă parte, anti-centromer sunt frecvent depistați la pacienții cu o formă limitată de sclerodermie (sindromul CREST). La pacienții cu ciroză biliară primitivă fără această afecțiune reactivitatea anticorpriilor

DENUMIRE AUTOANTICORP	ȚINTELE ANTIGENICE	TEHNICI DE DETECȚIE	PERFORMANȚĂ DIAGNOSTICĂ ÎN COLANGITĂ BILIARĂ PRIMITIVĂ ȘI IMPLICAȚII PROGNOSTICE	LIMITE
AMA	PDC-E2 (90-95%), BCOADH -E2 (50-80%), OGDH-E2 (20-60%)	Imunofluorescență indirectă, ELISA, imunoblot	Valoare diagnostică (prevalență 90-95%)s	Pot fi detectați și în hepatita autoimună (5%), hepatita cronică virală C, la membrii familiilor în care au fost depistate cazuri de ciroză biliară primitivă, precum și la pacienți cu afecțiuni reumatologice și valori normale ale fosfatazei alcaline.
Anti-sp100	Sp100, sp140 și proteina leucemiei acute promielocitare (PML)	Imunofluorescență indirectă (aspect de puncte nucleare), ELISA, imunoblot	Valoare diagnostică în special la pacienții AMA negativi (prevalență 30-50%, specificitate 94%)	Pot fi întâlniți și în alte boli autoimune (lupus eritematos sistemic, scleroză sistemică)
Anti-gp210	Gp-210 (o proteină integrală a porului nuclear)	Imunofluorescență indirectă (aspect de membrană/anvelopă nucleară), ELISA, imunoblot	Prevalență 30-50% Valoare prognostică (insuficiență hepatică terminală)	
Anti-centromer	Proteinele centromerului (CENP A, CENP B)	Imunofluorescență indirectă (fluorescență sub formă de spoturi fine la cei 2 poli ce corespund fusului mitotic), ELISA, imunoblot	Prevalență 10-30% Valoare prognostică (hipertensiune portală)	Marker serologic pentru sindromul CREST, o formă limitată de sclerodermie (prevalență 70-90%)

anti-centromer ar putea constitui un marker preclinic pentru boala reumatismală.

La pacienții cu ciroză biliară primitivă pot fi depistați autoanticorpi și față de alți constituenți nucleari, cum ar fi: ADN dublu și monocatenar, histone, Scl-70, Sm, Ro, La, histone, U1RNP, Jo-1. Dintre aceștia se remarcă **anti-Ro-52** ce sunt detectați în aproximativ 28% din cazurile de ciroză biliară primitivă, fiind asociați cu modificări histologice mai avansate, niveluri IgM și ale bilirubinei serice mai crescute în comparație cu pacienții fără anti-Ro-52.

În tabelul 2 sunt prezentați principalii autoanticorpi asociați cu ciroza biliară primitivă

III. AUTOANTICORPI ÎN COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMITIVĂ

Prezența autoanticorpilor în colangita sclerozantă primitivă, respectiv a anticorpilor p-ANCA atipici și ANA, constituie un argument important pentru patogenia autoimună a acestei afecțiuni. Astfel, p-ANCA atipici sunt detectați la peste 80% din pacienții cu această afecțiune, aparținând predominant clasei IgG.

Izotipul 5 al β -tubulinei reprezintă ținta antigenică recent identificată a anticorpilor p-ANCA atipici. Asemănarea din punct de vedere molecular a acestui autoantigen cu proteina bacteriană FtsZ ce este prezentă în aproape toate microorganismele florei intestinale și cu care reacționează încrucișat p-ANCA atipici stă la baza ipotezei conform căreia anticorpii generați de infecții bacteriene atacă structuri proprii ca urmare a mimetismului molecular. Colangiocitele sunt celulele împotriva cărora se îndreaptă atacul imun, deoarece în serul pacienților având colangită sclerozantă au fost depistați autoanticorpi față de antigenele de pe suprafața celulelor epiteliului biliar într-un număr mai mare comparativ cu serul pacienților având ciroză biliară primitivă, hepatită autoimună și lotul martor. Legarea anticorpilor de antigenele colangiocitelor activează calea de semnalizare ERK1/2 și supraexpresia recep-

torilor toll-like, ceea ce va induce producția de citokine/chemokine care promovează recrutarea de celule inflamatorii, având drept consecință declanșarea și propagarea procesului inflamator.

Având în vedere faptul că anti-pANCA atipici pot fi întâlniți și în hepatita autoimună și că nu există de asemenea o corelație cu activitatea bolii, pANCA atipici prezintă utilitate limitată în diagnosticul și monitorizarea colangitei sclerozante primitive.

IV. AUTOANTICORPI ÎN SINDROAMELE OVERLAP DE HEPATITĂ AUTOIMUNĂ

Sindroamele overlap de hepatită autoimună sunt condiții hibrid în care pacienții cu hepatită autoimună exprimă semne de ciroză biliară primitivă (7-13%), colangită sclerozantă primitivă (6-11%) sau un sindrom colestatic fără alte caracteristici diagnostice (5-11%). Elementul comun al acestor fenotipuri atipice este componenta colestatică și lipsa unui răspuns adecvat la corticoterapia convențională.

Din punct de vedere serologic, anticorpilor antimitocondriali se asociază cu cei din hepatita autoimună în sindroamele overlap hepatită autoimună-ciroză biliară primitivă, în timp ce aceștia sunt absenți în sindroamele overlap hepatită autoimună – colangită sclerozantă primitivă și hepatită autoimună – sindrom colestatic neîncadrabil.

Bibliografie

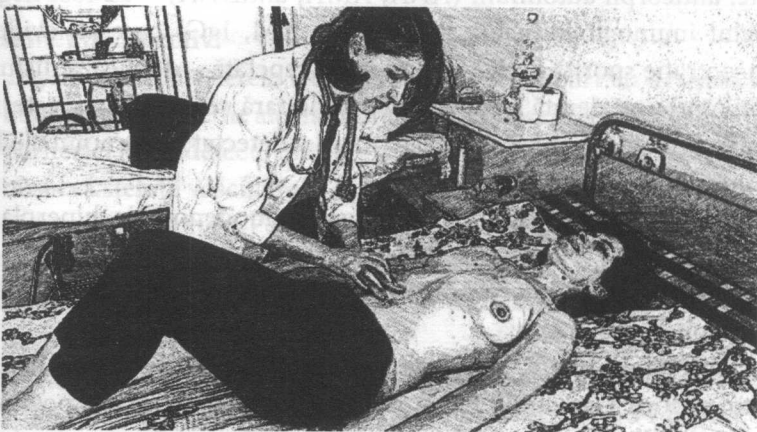
1. Cancado EL, Abrantes-Lemos CP, Terrabuio DR. The importance of autoantibody detection in autoimmune hepatitis. *Front Immunol.* 2015 May 13;6:222.
2. Cancado EL, Harriz M. The Importance of Autoantibody Detection in Primary Biliary Cirrhosis. *Front Immunol.* 2015 Jun 23;6:309.
3. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver.* 2016 Mar;10(2):177-203.
4. Czaja AJ. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol.* 2013 Jul;27(7):417-23.
5. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 7;21(1):60-83.

6. Himoto T, Nishioka M. Autoantibodies in liver disease: important clues for the diagnosis, disease activity and prognosis. *Auto Immun Highlights*. 2013 Feb 22;4(2):39-53.
7. Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Update on Autoimmune Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2015 Mar;3(1):42-52.
8. Lleo A, Maroni L, Glaser S, Alpini G, Marzioni M. Role of cholangiocytes in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014 Aug;34(3):273-84.
9. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR. Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment. *Hepat Res Treat*. 2011;2011:390916.
10. Maggiore G, Nastasio S, Sciveres M. Juvenile autoimmune hepatitis: Spectrum of the disease. *World J Hepatol*. 2014 Jul 27;6(7):464-76.
11. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):2193-213.
12. Pollheimer MJ, Halilbasic E, Fickert P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Dec;25(6):783-95.
13. Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 7;21(25):7683-708.
14. Xiang D, Xia Q, Chen D, Feng X, Zhao Y, Liu Y, Liao H, Liu Y, Li N, Yan H. Detection of D-3-phosphoglycerate dehydrogenase autoantibodies in patients with autoimmune hepatitis: Clinical significance evaluation. *Hepatol Res*. 2011 Sep;41(9):867-76.
15. Yamagiwa S, Kamimura H, Takamura M, Aoyagi Y. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: recent progress in research on the pathogenetic and clinical significance. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 14;20(10):2606-12.

BOLI HEPATICE EREDITARE

Exemplificare:

- **Boala Wilson**
- **Hemocromatoza ereditară**
- **Glicogenoza hepatică**
- **Deficitul de alfa 1- antitripsina**



*“Mai bine o bună neștiință, decât o rea știință”
(Sf. Antonie cel Mare)*

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.5

Pacienta D. Emilia, vârsta de 28 de ani, născută în Republica Moldova (nordul țării), spitalizată (anul 2015) cu următoarele acuze: mărirea abdomenului în volum, scăderea poftei de mâncare, xerostomia, icter sclero-tegumentar, gingivoragii, astenie fizică marcată, vertijie, labilitate emoțională, tuse uscată, dispnee mixtă, insomnia.

Anamnesis morbi: Se consideră bolnavă din copilărie, fiind frecvent spitalizată cu infecții recurente ale căilor respiratorii, intestinale, ulterior de la vârsta de 5-6 ani se detectă hepatomegalia pe fondalul unui sindrom citolitic și colestatic moderat. Fiind suspectată o hepatopatie au fost testați markerii virali pentru hepatita B și C, care au fost negativi. Pe durata bolii, până la vârsta de 10 ani au fost evaluate mai multe teste: anticorpii autoimuni (ANA, AMA, antiDNA) – au fost negativi, nivelul imunoglobulinelor serice (IgA, IgM, IgG) care au evidențiat concentrație sporită de IgM, spirometria repetată – decelează disfuncție ventilatorie moderată, radiografia pulmonară repetată – caracteristică pentru bronșită cronică, în unele cazuri a detectat pneumonii ale lobului inferior și mediu.

FEGDS-copia relevantă pentru gastroduodenopatie hiperplastică, granulomatoasă (biopsii nu au fost efectuate).

USG organelor interne releva hepatosplenomegalie, modificări de ecogenitate pancreatică.

La vârsta de 10 ani, a fost efectuat testul sudorii și biopsia hepatică. Testul sudorii a constituit 8.9 mmol/l – a fost evaluat ca test pozitiv.

Biopsia hepatică a evidențiat: steatoză hepatică macroveziculară (80%), necroza focală și pe alocuri infiltrație limfo-histiocitară periportal, microfocare de formare a țesutului conjunctiv intralobular. La vârsta

de 10 ani a fost stabilit diagnosticul clinic de *Mucoviscidoză forma mixtă: gastro-hepato-pulmonară. Ciroză hepatică, compensată*. Până la vârsta de 17-18 ani pacienta este monitorizată medical, aflându-se în stare generală de gravitate medie, stabilă. Au fost repetați marcherii virali hepatici (HBsAg, antiHBcor, antiHCV) care au fost negativi. Pe întreaga perioadă s-a aflat pe terapia cu beta-blocante, enzime pancreatice, diuretice, aminoacizi, hepatoprotectoare, periodic – antibioticoterapie (pneumonii, bronșite repetate).

Recent, starea se agravează cu apariția sindromului edematos, encefalopatiei, sindromului astenic progresiv.

Statut social și medical

- Născută la termen în familie completă, fiind al II-lea copil în familie. S-a dezvoltat fizic și psihic conform vârstei.
- A negat consumul de alcool și administrarea medicamentelor cu potențial hepatotoxic.
- Anamneza eredocolaterală relevă decesul de ciroză hepatică a unei rude apropiate (sora bunicii la vârsta de 40 ani).

Examenul obiectiv:

- Tegumentele și sclerele icterice, uscate, pe alocuri cu desquamări. Sunt prezente edeme ale membrelor inferioare. Ganglionii limfatici periferici nu se detectă măriți. În zona decolteului și pe antebrațe se observă steluțe vasculare.
- Sistemul respirator: Percutor – sunet pulmonar normal, submatitate în lobul inferior pe dreapta. Auscultativ – murmur vezicular diminuat, raluri buloase mici în lobul inferior pe dreapta, raluri uscate difuze. FR 20 r/min.
- Sistemul cardiovascular: Zgomotele cardiace ritmice, tahicardice, suflu sistolic la apex și pe artera pulmonară. FCC 94 b/min. TA 100/60 mmHG.
- Sistemul digestiv: Limba uscată, cu depuneri albicioase. Abdomenul marit în volum din contul lichidului ascitic, lipsa “caput medu-

sa”, indolor la palpare. Palpator marginea ficatului se determină cu 2-3 cm sub rebordul costal drept, cu predominarea lobului sting, consistență dura, suprafața neregulată, sensibil. Splina nu a fost posibil de determinat din cauza ascitei.

- Sistemul nefro-urinar: Topotamentul bilateral negativ. Diureza pozitivă. *Urme* indolore.

Corelând datele subiective (*sindromul dispetic, sindromul edematos, sindromul icteric, sindromul hemoragipar*), cu datele anamnestice (*debutul în copilărie, evoluția progresivă a bolii, prezenta hepat-splenomegaliei în prezența sindromului de citoliză și colestază, steatoza macroveziculară și fibroza hepatică stabilită prin biopsie hepatică*), anamneza eredito-laterală agravată de ciroză hepatică, cu datele obiective (*ascită, icter sclerote-gumentar, steluțe vasculare, hepatomegalie*) susținem diagnosticul clinic de **Ciroză hepatică, etiologie neidentificată (posibil ereditară)**.

După ce am exclus deja cauza virală (prin absența markerilor serologici hepatici), și cauza toxic-nutrițională prin negarea consumului de alcool, precum și a unor eventuale medicamente hepatotoxice, vom continua investigarea pe linie imunologică.

Astfel, la această etapă recomandăm următoarele investigații:

- Analiza general de sânge. Analiza general de urină
- Teste biochimice hepatice
- **Autoanticorpii:** ANA, antiLKM, ASMA, AMA, antiDNA
- Fierul seric, feritina, transferina, ceruloplasmina, cuprul urinar și seric, de alfa1-antitripsina
- IgA, IgG, IgM, crioglobuline
- Testul sudorii
- FEGDS-copia cu biopsie duoden, stomac la necesitate
- USG a organelor interne cu Dopler duplex a sistemului portal
- Biopsie hepatică

Laborator Chisinau

str. N. Testemitanu 37, Chisinau

Telefon: 373 22 856 990

Tel/fax: 373 22 856 969

Site: www.synevo.md Cod doc: F01-PG-12 v1.1/Fet

**synevo**

SERVICIILE MEDICALE DE LABORATOR

REGISTRARILE NR.

Chisinau - Testemitanu 29

Telefon: 022 856994; 856995

Fax:

Adresa: str. Testemitanu 29

SERVICIUL NAȚIONAL
CERTIFICAT DE Acreditare
nr. LM 709/2012**Buletin de rezultate****Cnp Invalid**

Nume pacient:

Prenume pacient:

Data nasterii: 28/08/1989

CNP:

Varsta: 25 ani 8 luni

Sex: F

MRN:

Adresa:

Data recoltarii: 11/05/2015 9:28

Cod de bare: 5000351906

Data inregistrarii: 11/05/2015

Numar cerere: 50000661088

Recolat: Internal

Punct de recoltare:

Adresa:

Data rezultat: 21/05/2015

Valori in afara limitelor admise
pentru varsta si sexul respectiv

Denumire	Rezultat	UM	Interval de referinta
Biochimie			
NO_cAlfa 1 antitripsina - AAT			
Ser / metoda imunoturbidimetrica	1.76	g/L	0.9 - 2
NO_cCeruloplasmina			
Ser / metoda imunoturbidimetrica	19	mg/dL	16 - 45
LC Lipaza			
Ser / metoda enzimatica colorimetrica	138	U/L	≤ 60
Toxicologie			
NO_cCupru in urina			
Urina 24h / Spectrometrie cu absorbtie atomica			
Cupru in urina din 24h	5830	μg/24h	10 - 60
Cu/creat	5121	/g creatini	< 50
Coefficientul de saturatie a transferinei			
NO_cCoefficients de saturatie a transferinei			
	67.43	%	15 - 45
LC Sideremie			
Ser / metoda colorimetrica	35.58	μmol/L	6.6 - 29.9
NO_cTransferina			
Ser / chimie umeda			
Transferina	2.1	g/L	2 - 3.6

Comentarii: Volumul de urina din 24h declarat de pacient este de 2500 ml.

Medic de laborator

LC - Laborator Chisinau, str. Str. Testemitanu nr 37, Chisinau
RO_CH - Laborator Central RO, str. Chisina, Industriilor nr 25, Bucuresti

Rezultatele se vor interpreta in context clinic de catre medicul trimittator

Svetlana CARAGIA
Medic de laborator

Tabel 6. Rezultatele investigațiilor de laborator (*observ. clinic 5*)

Analiza generală de sânge	Hb 87, er 3.19, leuc. 2.4, limf 13, monocyte 6, tromb 141, VSH 13
Teste biochimice hepatice	ALT 37.2 U/ml, AST 107.6 U/ml, bilirubina tot 211.9 (directă 69.9, indirectă - 142 mmol/l), FA 22.5, gGTP 198, albumina 24.5 g/l, proteina tot 54.2 g/l, prtrombina 33%, INR 2.12, colesterol 1.8, glucoza 3.8 mmol/l, uree 7.2, creatinina 99, amilaza pancreatică - 36, lipaza - 138
Ionograma	Clor 111, Calciu 2.36, Natriu 133, Kaliu 3.9
Testul sudorii (Macroduct), a fost efectuat când s-a redus ascita, pacienta anterior a suspendat spironolactona.	8 mmol/l (în limitele valorii de referință)
IgA/M/G	3.67/3.49/17.62 g/l
Analiza sputei	Streptococul virid., K. oxitoca pozitivi, sensibili la Amoxiclav
Autoanticorpii: ANA/antiDNA/AMA	Negative
Alfa I antitripsina	1.76 g/l
Cuprul în urină/ ceruloplasmina	5830 mg/dl/ 19 mg/dl
Transferina serică/coeficientul de transferină CST)	2.1 g/l, CST - 67.43

Table 7. Rezultatele investigațiilor instrumentale (*observ. clinic 5*)

USG a organelor interne+ Doppler duplex a sistemului portal	Ficatul: ld 118 mm, lst.72 mm, caudat 22 mm, contur net, iregulat, boselat, structură microgranulară. V.portae 13.3, flux hepatopetal, splina 174x68 mm, aria 95 cm ² , v. lien 8.9 mm, lainspir 12.2 mm, flux hepatopetal. Semne de dilatări ale colateralelor porto-sistemice prezente: v.omentogastrice, v.splenorenale. Lichid liber în cantitate mare.
--	--

R-scopia stomac, esofag	Esofagită, gastroduodenită. reflux duodeno-gastrol. Nu sunt evidențiate varice esofagiene
Ecocardiografia	Dilatare ușoară a atriului stâng, drept, ventriculului drept. Semne de hipertensie pulmonară moderată. Funcția de pompa este bună
Spirografia	Dereglări moderate de tip retrictiv a funcției ventilației pulmonare
Rgrafia pulmonară	Pneumonie în lob inferior drept
FEGDS-copia, Biopsia hepatică nu s-au efectuat din cauza sindromului hepatopriv semnificativ (protrombine 33).	

Reevaluarea cazului respectiv luând în vedere și rezultatele de laborator și cele instrumentale, exteriorizează câteva incertitudini, și anume:

- Testul sudorii repetat negativ – va exclude mucoviscidoza?
- Nivelul cuprului în urină sporit circa de 9 ori versus valorile de referință, pe fondalul unei ceruloplasmine normale – suspectăm boala Wilson?
- Concomitent cupruuriei sporite se decelează coeficientul de saturare a transferinei >45 – relevant pentru hemocromatoza ereditară.
- Cum se explică tabloul de steatoză hepatică macroveziculară (detectată la biopsia hepatică) la o fetiță de 10 ani?
- Lipsa bioptatului hepatic repetat, pentru evaluarea etiologică a procesului hepatic va înfluența definitiv de clinic.

Este binecunoscut, ca sensibilitatea testului sudorii este de 95-98% pentru stabilirea diagnosticului de mucoviscidoză. Dar, uneori acest test poate fi interpretat eronat, datorită unor erori tehnice sau erori în interpretare, precum și în prezența unor condiții medicale.

Rezultatele false ale testului sudorii

- **Rezultate fals-pozitive ale testului sudorii** pot fi întâlnite în: anorexia nervosa, dermatita atopică, displazie ectodermală, sindromul de colestază, deficiența de gluco-6-fosfat dehidrogenaza, glicogenoza tip 1, hipogamaglobulinemie, mucopolysaccharidoza tip 1, diabetul insipid, malnutriția proteică, hiponatriemia.
- **Rezultatele false-negative ale testului sudorii** vor fi înregistrate în sindromul edematos, utilizarea mineralocorticoizilor.

F.N.P. Deleu Emilia --

Anul nasterii 28.08.1989

Data investigatiei 08.05.2015

Doppler duplex color al sistemului portal

Ficat. Lobul drept 118 mm. **Lobul stang** 71 mm. **Lob caudat** 22 mm

Contur net, iregular **boselat**. Structura neomogena micro-macrogranulara . Ecogenitate moderatsporita difuz neuniform.

Focare hipoeoice parahilare absent **Vena porta** 13.3 mm. flux hepatopetal

Vene hepatice 5-6 mm, permeabile cu flux trifazic , comprimate de catre parenchimul hepatic .

Cai biliare intrahepatice nedilate.

Colecist. Localizare obisnuita. Volum normal, diametrul 27 mm.

Forma dururat, durura in regiune colului.

Pereti cu grosime 5-6 mm. Contur dublu.

Structura parietal omogen, liniar.Continut transonic, omogen sludje biliar .Spatiu pericolecistic nemodificat.

Coledoc 3.7 mm. Aspect obisnuit.

Pancreas. Dimensiuni: **Cefal** 23 mm. **Corp** 18 mm. **Coadă** 24 mm.

Contur net, regulat. Ecogenitate moderat sporita difuz neuniform. Structura neomogenamicrogranulara .

Ductul Wirsung nedilatat. Spatiu peripancreatic nemodificat.

Splina. Dimensiuni 174 x 68 mm. Aria 95 (norma 45 cm²).Structura omogena.

Vena lienalis 8.9 mm, la inspir profund 12.2 mm, complianta respiratorie redusa . Flux hepatopetal.

V. mezenterica superioara - compresibilitate exprimat redusa .

Cavitatea abdominala: cu aspect obisnuit. *In grosare difuza a peretilor stomacali pina la 9-10 mm*

Lichid in cantitate mare in cavitatea abdominala cu continut ecodens .

Semne de tromboza absente. Semne de dilatari ale colateralelor portosistemice prezente : v.omentogastrice de 3-4 mm , splenorenale de 3- 4 mm .

Indice de congestie 0.12 exprimat majorat

Raport spleno-portal 44 % moderat majorat

Indice vascular portal 7 exprimat diminuat

Indicele hipertensiunii portale 2.4 exprimat majorat

Imaginea 1. Parametrii Doppler duplex color al sistemului portal al pacienetei D. Emilia (*observație clinică nr. 5*).

În cazul respectiv s-au înregistrat abnormalități în metabolismul cuprului. Este bine știut că, nivelul cuprului urinar sporit reprezintă un test de sensibilitate pentru boala Wilson. De obicei, cupruria se asociază cu nivelul redus de cupru în ser și reducerea ceruloplasminei, dar pot fi și situații când cuprul în ser să nu fie modificat. Astfel, rezultatele obținute în cazul descris ne sugerează ideea despre posibila evoluție a bolii Wilson, care a debutat în copilărie cu forma hepatică (tabloul histopatologic a evidențiat steatoză hepatică, care este descrisă și ca primă manifestare în această boala).

Totuși, pentru definitivarea diagnosticului clinic se recomandă consultația geneticianului și testarea genetică.

Recomandări de etapa a II-a:

- Consultația geneticianului (Mucoviscidoză? Boala Wilson?)
- Testare genetică (determinarea mutațiilor genei ATP7B)
- Consultația oculistului (inelul Kayser-Fleischer)
- Consultația neurologului (determinarea manifestărilor neurologice)
- Biopsia hepatică (cu dozarea cuprului hepatic)

Rezultatele obținute:

- Consultația geneticianului (IȘMPO, Centrul mamei și copilului) – a fost exclusă Mucoviscidoza. A fost stabilit diagnosticul de Boala Wilson, forma hepato-neurologică.
- S-a recomandat diagnosticul molecular (care este puțin accesibil datorită dimensiunilor mari ale genei, diversității mutațiilor și faptului că majoritatea pacienților sunt heterozigoți compuși).
- Consultația oculistului: Miopie gradul II. Inelul Kayser nu a fost detectat.
- Consultația neurologului: Encefalopatie mixtă.
- Biopsia hepatică nu a fost efectuată.

Diagnosticul clinic final: **Ciroză hepatică, activă, decompensată, stadiul Child-Pugh C expresie a bolii Wilson, forma hepato-neurologică, cu posibilă implicare multiorganică (pancreas, cord, sistemul**

osteoarticular, rinichi, sistemul hematopoietic). Bronhopneumonie în lobul inferior pe dreapta.

Criteriile în susținerea bolii Wilson au fost:

- Boala a debutat în copilărie, după vârsta de 6 ani, manifestată prin simptome hepatice, neurologice.
- Manifestările hepatice au precedat cele neurologice.
- Evolutiv boala Wilson încadrează la tineri predilect forma hepatică, iar la cei vârstnici – forma neurologică
- Elevarea nivelului de cupru în urină, mai mult de 8-9 limite ale valorilor normale – test foarte sugestiv pentru boala Wilson.
- Lipsa inelului Kayser-Fleischner nu exclude boala Wilson, doar în 40% cazuri acest inel poate fi prezent în forma hepatică și 90% – în forma neurologică.
- Evoluția leziunilor hepatice de la steatoză la ciroză este caracteristică bolii Wilson.

Conduită terapeutică: Pe fondalul terapiei simptomatice (antibiototerapie, beta-blocanți, aminoacizi, albumină, plasma proaspăt congelată, hepatoprotectorii) starea pacientei s-a ameliorat. S-a recomandat terapia cu chelatori: D-pencilamina. Pacienta a refuzat terapia cu chelatori.

Pacienta a fost inclusă în lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Comentarii:

Boala Wilson este o patologie ereditară, întâlnită tot mai frecvent în ultimii ani, cu debutul în copilărie sau adolescență și este datorată perturbării metabolismului Cuprului ca urmare a mutațiilor genetice la nivel de gena ATP7B. În cazul descris se observă dificultatea diagnosticării acestei patologii, prin omiterea suspectării de către specialiștii de asistență primară, precum și confundării cu alte maladii de către specialiștii de asistență secundară sau terțiară. De recunoscut, ca deseori eroarea în diagnostic este provocată și de obstacolele și erorile în evaluarea paraclinică (de laborator și instrumental) dependent în mare măsură

de profesionalismul personalului medical implicat în acest act medical, precum și metodele aplicate (mai noi, mai vechi; cu specificitate înaltă sau redusă și altele). Spre exemplu în acest caz au fost mai multe elemente care au jucat rolul hotărâtor în stabilirea diagnosticului eronat, aceste momente subtile nu au fost luate în considerație în cadru de ansamblu al pacientei, cum ar fi: testul sudorii (s-au omis perceperea și interpretarea testului fals-pozitiv), prezența steatozei hepatice la biopsie (nu s-au evaluat afecțiunile care provoacă steatoză hepatică secundară mai ales la copii), precum și alte aspecte. În cazul descris, se atenționează încă odată rolul medicului de familie în diagnosticarea acestor pacienți, fiind cel care are contact direct și frecvent cu pacientul, asigurând suportul medical și înțelegerea corectă a bolii, precum și îndrumarea pacientului și familiei acestuia spre medicul serviciile specializate de diagnostic și tratament. Actualmente, avem posibilitatea de a apela la servicii de laborator performante, având la îndemână laborator SYNEVO ofertant și de calitate Centru Investigațional), care ne oferă posibilitatea de a conforma noastre clinice. Astfel, neconștientizarea afecțiunii respective (boala Wilson) sau accesul limitat la serviciile medicale suplimentare a direcționat specialiștii spre un diagnostic greșit și întârziat, ceea ce a favorizat progresia maladiei respective. Iar în acest stadiu al bolii a fost recomandat ca metodă terapeutică eficientă (ce necesită cât mai curând să fie aplicată) transplantul de ficat.

*“Nu-i nimic mai bun decât să-ții cunoști
neputința și necunostința”
(Sf. Petru Damaschin)*

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.6

Pacienta M. Maria, vârsta 20 ani, născută în Republica Moldova (zona centrală) se adresează (anul 2009) cu următoarele acuze: grețuri matinale, xerostomia, scădere ponderală, discomfort în ambii hipocondri, gingivoragii, epistaxis, edeme periferice, artalgii, amenoree (de 7 luni).

Anamnesis morbi: Debutul boli este menționat în copilărie, la vârsta de 12 ani, când apare icter sclero-tegmentar, fiind identificată o hepatomegalie în absența markerilor pentru hepatita (VHA, VHB, VHC negative). După tratament starea se ameliorează și pacienta nu se adresează la medic pînă la vârsta de 17 ani. În această perioadă pacienta se adresează la consultație medicală prezentând dificultate la înghițire (disfagie) pentru alimente solide, insomnia, cefalee, labilitate emoțională. La un examen general este depistat sindrom de citoliză, coleastă și hepatopriv evident în prezența unei hepatosplenomegalii moderate. Au fost repetați markerii virali: HBsAg, antiHBcor sum, antiHCV care au fost negativi, astfel excluzându-se etiologia virală. Totodată, fiind negat consumul de alcool și administrarea medicamentelor hepatotoxice au servit ca repere pentru excluderea etiologiei alcoolice sau medicamento-induse. Pacienta se spitalizează în clinică specializată pentru evaluare de diagnostic și conduită terapeutică adecvată.

Statutul social și medical

- Născută la termen, în familie completă, fiind al II-lea copil din cei trei. S-a dezvoltat fizic și psihic în conformitate cu vârsta. Nu lucrează momentan, celibatară.
- În antecedente: apendectomie (la 14 ani).
- Anamneza eredocolaterală agravată: nepoata mamei – a decedat la vârsta de 30 de ani, cauza fiind – ciroza hepatică.
- Nu fumează, nu consumă băuturi alcoolice.

Examenul obiectiv:

- Tegumentele palide, uscate, edem al feței, edeme ale gambelor. Pe torace, brațe se observă multiple steluțe vasculare. Ganglionii limfatici periferici nu se determină măriți.
- Sistemul respirator fără particularități. FR 19 r/min.
- Sistemul cardiovascular. Auscultativ se determină zgomote cardiace ritmice, tahicardic, suflu sistolic la apex. FCC 96 b/min. TA 100/60 mmHg.
- Sistemul digestiv: Limba umedă, cu depuneri albicioase. Abdomenul moale, ușor mărit în volum din contul lichidului ascitic (fiind detectat prin metoda prin combinarea percuției cu auscultația abdominală), sensibil la palpare în hipocondriul drept și stâng. Percutor ficatul se determină cu dimensiunile: 14x11x9 cm, palpator marginea ficatului proemină cu 3-4 cm sub rebordul costal drept, de consistență crescută, margine ascuțită, suprafață neregulată. Splina proemină cu 5-6 cm sub rebordul costal sting, sensibilă. Scaun regulat, oformat.
- Sistemul nefro-urinar: Topotamentul bilateral pozitiv. Diureza pozitivă.

Raportat acestui complex de manifestări clinice (sindromul dispeptic, hemoragipar, edematos, hepatosplenomegalia) în lipsa etiologiei virale, abuzului de alcool sau medicamente cu eventual potențial hepatotoxic, precum și asociat cu debutul maladiei în copilărie, pe fondalul unei anamneze agravate la această etapă este sugestiv diagnosticul: Afecțiune hepatică cronică, etiologie non-virală (posibil ereditară) cu evoluție în ciroză hepatică.

În acest context clinic sunt relevante recomandările diagnostice de laborator și instrumental, pentru evaluarea eiologiei și gradului de afectare hepatică.

Plan de investigații (de primă etapă):

- Analiza generală a sângelui, analiza general a urinei.
- Testele biochimice hepatice.
- Anticorpii autoimuni: ANA, antiLKM, ASMA, AMA, CIC, crio-globuline.
- IgA, IgM, IgG.

- Cuprul în ser și urină, ceruloplasmina, feritina serică, transferina, coeficientul de saturație a transferinei.
- FEGDS-copia cu biosia mucoasei gastrice la necesitate.
- USG a organelor interne + Dopler duplex a sistemului portal.
- Biopsia hepatică.

Tabel 8. Rezultatele de laborator (*observația clinică 6*)

Analiza generală a sângelui	Hb 98 g/l, er. 4.5x10 ¹² /l, leucocite 7.36x10 ⁹ /l, trombocite 154x10 ³ /l, segm 37%, VSH 17 mm/h
Teste biochimice hepatice	Protrombina 53.9%, INR 1.67, ALT 139 U/l, AST 210 U/l, bilirubina totală 18.2 mmol/l, albumina 35 g/l, proteina totală 64 g/l, FA 168, gGTP 211, creatinina 70, acidul uric 37, glucoza 4.7, colesterol 3.2
Anticorprii autoimuni	ANA, antiDNA, antiLKM, AMA – în limitele normalului
Cuprul în ser/urină/ceruloplasmina	42.2 mg/dl / 919.5 mg/24 ore / 12 mg/dl
Fierul seric/transferina/feritina serică	12.4/2.5/60 g/l

Se evidențiază: anemia; s-m hepatopriv; citoliza modernă; colestaza (FA, gGTP)

Tabel 9. Rezultatele investigațiilor instrumentale (*observația clinică 6*)

USG organelor interne + Dopler a sistemului portal	Ficat: ld 16.8, lst. 8.2 cm, v.portae 0.99, splina 16.55x7.8, v.lien 0.65 cm. Pancreas 1.8 cm x 1.15 cm x 1.67 cm, pancreas neomogen.
FEGDS	Bulbită hiperplastică foliculară. Duodenită erozivă. Gastrită antrală. Biopsie H. pylori – negative
Biopsie hepatică	Nu a fost efectuată, din cauza dereglărilor semnificative în sistemul de coagulare

În relație cu manifestările clinice și debutul maladiei, determinările diagnostice au relevat sporirea valorii cuprului în urină asociat cu reducerea ceruloplasminei și nivelului cuprului seric, putem să tranșăm diagnosticul clinic de:

ICS Laboratorul Medical Synevo
Laborator Chisinau
str. N. Testemitanu 37, Chisinau

Telefon: 373 22 856 990
Tel./fax: 373 22 856 969

Site: www.synevo.md Cod doc: F01-PG-12 v1.1/Fel



synevo
SERVICIILE MEDICALE DE LABORATOR

Inregistrat la:

Chisinau - Testemitanu 29

Telefon: 022 856994; 856995

Fax:

Adresa: str. Testemitanu 29

MEMBRU GRUP
ANALIZE MEDICALE



SR EN ISO 15189:2007
CERTIFICAT DE ACREDITARE
IN LIMBII ROMÂNĂ

Duplicat

Cnp Invalid

Nume pacient:

Prenume pacient

Data nasterii: 17/11/1993

CNP:

Varsta: 20 ani 10 luni

Sex: F

MRN:

Adresa:

Data recoltării: 26/09/2014 9:17

Buletin de rezultate



Cod de bare: 5000249076

Data inregistrării: 26/09/2014

Numar cerere: 50000461060

Recoltat: Internal

Punct de recoltare:

Adresa:

Data rezultat: 09/10/2014

Valori in afara limitelor admise
pentru varsta si sexul respectiv



Denumire	Rezultat	UM	Interval de referinta
Biochimie			
*RO_cCeruloplasmina			
Ser / metoda imunoturbidimetrica	12	mg/dL	20 - 60
Toxicologie			
*RO_cCupru in plasma			
Plasma EDTA / Spectrometrie cu absorbție atomică			
Cupru in plasma	42.2	µg/dL	76 - 152
*RO_cCupru in urina			
Urina 24h / Spectrometrie cu absorbție atomică			
Cupru in urina din 24h	919.5	µg/24h	10 - 60
Cu/creat	956.9	/g creatinini	< 50
*RO_cZinc in urina			
Urina 24h / Spectrometrie cu absorbție atomică			
Zinc in urina din 24h	236.1	µg/24h	150 - 1200

Comentarii: Volumul de urina din 24h declarat de pacient este de 3000 ml.

Medic de laborator

RO_CH - Laborator Central RO, str. Chayna, Industriilor nr.25, Bucuresti

Rezultatele se vor interpreta in context clinic de catre medicul trimitator.

* Examinările marcate nu sunt acoperite de acreditarea RENAR

Opiniile și interpretările continute de prezentul raport nu sunt acoperite de acreditarea RENAR.

Svetlana CARAGIA
Dr. St. Medic medic laborator
categorizata expertizant 09.10.2014

Boala Wilson, forma hepatică. Ciroză hepatică, activă, subcompensată, st. Child-Pugh A.

Odată stabilit diagnosticul clinic este recomandabil evaluarea ulterioară pentru definitivarea diagnosticului clinic.

- Biopsia hepatică.

Cu referire la relevanța explorării histopatologice trebuie menționat că, în ciuda aserțiunii asupra valorii diagnostice a acesteia în bolile hepatice, în microscopia optică diagnosticul de boală Wilson comportă adesea dificultăți iar uneori nu poate fi afirmat decât prin interpretarea seriată de specimene bioptice prelevate dinamic. La pacientul asimptomatic se poate detecta steatoza hepatică microveziculară de divers grad, la cei simptomatici – sunt prezente diverse leziuni hepatice non-specifice (divers grad de necroză, fibroză, proliferarea celuleor Kupfer, proliferare ductală biliară).

- Tomografia computerizată cerebrală.

La pacienta examinată s-au exclus careva modificări semnificative la nivelul structurilor cerebrale.

- Testarea genetică.

Evaluarea genetică este limitată la nivel clinic, dat fiind faptul că au fost identificate peste 300 mutații ale genei ATP7B și majoritatea pacienților sunt heterozigoți cu mutații diferite ale aceleiași alele, motiv pentru care analiza directă a mutațiilor este obișnuit neprofitabilă.

- Rezultatul testării genetice:

La pacienta M.Maria, testarea genetică a fost efectuată la Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și de Genetică Medicală, fiind identificată mutația pH1069Q a genei ATP7B.

- A fost efectuată consultația geneticianului, care a confirmat diagnosticul de **boala Wilson**.

Stabilirea acestui diagnostic clinic impune abordarea unei terapii adecvate.

Conduita terapeutică:

Tratamentul dietetic al pacientei vizează restricționarea consumului alimentelor cu un conținut bogat în Cu (preparate de ficat, fructelor de mare (lobster, în special), ciocolatei, alunelor, ciupercilor, legumelor și apei potabile pentru care sunt identificate concentrații înalte de Cu.

Terapia medicamentoasă a fost inițiată cu D-penicilamină, doza inițială fiind 500 mg/zi, ulterior ajungând la doza de 1000 mg/zi, asociată cu vitamin B6, vitamin E, hepatoprotectoare.

Pacienta este monitorizată la fiecare 3-6 luni (în primul an evaluarea a fost la fiecare 2-3 luni). Starea pacientei este compensată clinico-biologic. Terapia cu D-penicilamină rămîne pe întreaga viață.

Pacienta a fost inclusă în lista de așteptare pentru transplantul hepatic.

Comentarii:

Cazul respectiv invocă debutul asimptomatic al bolii Wilson, manifestat în copilărie printr-o hepatomegalie, relevând omiterea definitivării diagnosticului de către medicul primar, astfel maladia respectivă a evoluat progresiv și pacienta revine în atenția medicilor deja în stadiile ireversibile a bolii, în ciroză hepatică. Totodată, acest caz poate fi considerat și ca un algoritm de diagnostic pentru stabilirea bolii Wilson, fiind propuse și evaluate toate etapele pentru diagnosticarea acestei maladii. Astfel, a fost menționat rolul anamnezei bolii și celei eredo-colaterale în ansamblu cu examenul obiectiv – fiind prima etapă de orientare spre un diagnostic preventiv, ulterior fiind completat cu analiza rezultatelor investigațiilor paraclinice (menționându-se și stările de result – fals), constituind etapa a II-a în evaluare și suplimentată cu recomandările de etapa III (vor fi sugerate doar în cunoștință de cauză), mai sofisticate și cu rol definitiv. În acest context, evaluarea pacientei descrise (care nu reprezintă un caz separat în practica noastră medicală) poate fi considerat și ca exemplu de conduită terapeutică pentru boala Wilson, forma hepatică. Astfel, este descrisă terapia de inițiere și menținere a bolii Wilson, forma hepatică (în ciroză hepatică) cu D-penicilamină, precum și evaluarea parametrilor obligatori pe fondalul terapiei, care vor dicta dosajul și durata administrării acestui medicament, sau înlocuirea cu alt preparat medicamentos. Deasemenea, s-a atras atenția și asupra terapiei complementare (necesare) în această maladie, cum ar fi vitaminoterapia, hepatoprotectoarele (selectate-patogenetic correct).

Totuși, fiind depistată maladia în stadiile tardive impune evaluarea pacientei pentru transplantul hepatic, metoda cea mai efectivă pentru acest stadiu al bolii. Astfel, pacienta a fost introdusă în lista de așteptare pentru transplant hepatic.

BOALA WILSON. RECOMANDĂRI PRACTICE

Noțiune: Boala Wilson reprezintă o entitate clinico-biologică corelată tulburărilor metabolismului cuprului cu afectarea excreției biliare, cu acumulare prioritară la nivelul ficatului dar și altor țesuturi și organe (sistem nervos, cornee, rinichi, cord, sistem osos), patogenetic subsecvente exprimării unui defect genetic (gena ATP7B) cu transmitere autosomal recesivă. Incidența globală a bolii Wilson este estimată la 10-30 milioane de cazuri. Manifestată ca boală hepatică, afecțiunea este diagnosticată în copilărie și adolescență, îndeosebi în intervalul 10-13 ani, exprimarea psiho-neurologică caracterizând ca vârstă de debut intervalul 19-20 ani. Incidența dominantă a cazurilor cu debut fulminant se detectează la sexul feminin (4:1).

Recomandări de diagnostic în boala Wilson.

1. Boala Wilson trebuie considerate la orice individ cu abnormalități hepatice identificate cu sau fără modificări neurologice asociate, de geneză neclară.
2. Manifestată ca boală hepatică, afecțiunea este diagnosticată în perimetrul copilăriei și adolescenței, îndeosebi în intervalul 10-13 ani, exprimarea psiho-neurologică caracterizând ca vârstă de debut intervalul 19-20 ani. Totuși, vârsta singular nu poate considerate ca bază de excludere a bolii Wilson.
3. Manifestările hepatice, neuropsihice și inelul Keyser-Fleischer se constituie ca repere clinice fundamentale în recunoașterea bolii Wilson.
4. Manifestările hepatice în boala Wilson au o exprimare larg variabilă, într-o dimensiune între alterări biochimice fără corespondent simptomatic și manifestările insuficienței hepatice acute cu evoluție fulminantă. Astfel, în boala Wilson, pot fi identificate: hepatomegalia izolată, splenomegalia izolată, steatoză hepatică, citoliză persistentă, hepatita acută, hepatită cronică, hepatita like-autoimună, ciroză hepatică (compensată sau decompensată), insuficiență hepatică fulminantă.

5. Manifestările hepatice nu apar niciodată înaintea vârstei de 3-5 ani, relevându-se în primele decenii de viață
6. Manifestările neurologice (tremurături, mișcări involuntare, dizartrie, distonie, convulsii, sindromul pseudobulbar ș.a.) prezente în mare parte și la vârsta copilăriei, sunt exprimate de obicei, mai târziu decât cele hepatice, adesea în al treilea deceniu de viață.
7. Inelul Keyser-Fleisher trebuie evaluat cu ajutorul lampei cu fantă și gonioscopic, examene ce vor optimiza constatarea inelului (pericornean), prezent în aproape 40-50% dintre cazurile cu manifestări hepatice și la peste 95% din cazurile cu manifestări neurologice.
8. Absența inelului Keyser-Fleisher nu exclude diagnosticul de boala Wilson, mai ales la acei cu manifestări neurologice evidente.
 - Totodată, trebuie de luat în vedere că inelul Keyser-Fleischer poate să apară de asemenea și în afecțiuni hepatice cronice colestatice: atrezia biliară parțială, colangita biliară primitivă, colangita sclerozantă primitivă și unele cazuri de ciroze criptogenetice.
9. Examenul neurologic și evaluarea imagistică cerebrală (preferabil RMN cerebrală) trebuie considerate prioritare, ca parte obligatorie pentru pacienții cu boala Wilson, anterior tratamentului.
10. Nivelul redus de ceruloplasmină (sub 20 mg/dl), trebuie luat în considerație pentru diagnosticul de boala Wilson. Valorile ceruloplasminei de limită necesită evaluarea ulterioară pentru boala Wilson, iar valorile normale nu exclude această boală.
 - Menționăm faptul că, valori scăzute ale ceruloplasminei serice pot fi regăsite și în condiții patologice cu pierderi proteice renale sau intestinale precum și în evoluția altor afecțiuni hepatice severe de etiologie diversă.
11. Determinarea valorii cuprului urinar/24 ore este obligatorie în identificarea bolii Wilson, astfel valori > 100 ug/24 ore sunt considerate cu valoare diagnostică în context simptomatic sugestiv, 40 ug/24 ore acceptându-se ca limită superioară pentru intervalul

de referință cu valoare diagnostică. Aprecierea Cuprului urinar în condițiile tratamentului cu D-penicillamină, (standardizată) pentru copii (500 mg D-penicillamină administrată la început și 12 ore, pe durata de recoltare de 24 de ore a urinei), iar valoarea obținută > 1600 ug Cu/24 ore este calificată cu semnificație diagnostică.

12. Aprecierea conținutului de Cupru în țesutul hepatic uscat este justificată în cazurile indecise (incadrabile în contextual clinic) și la pacienții tineri. Valori > 250 ug/g au valoare diagnostică, iar cele < 40 ug/g, la subiecți netratați, exclud diagnosticul de boală Wilson.
13. Biopsia hepatica prin explorarea histopatologică nu este relevantă pentru boala Wilson.
14. Testarea genetică este recomandabilă în boala Wilson, identificând mutațiile genei ATP7B (caracterul homozigot sau heterozigot, sau absența modificărilor).
15. Evoluția particularizată a bolii Wilson impune **recomandarea** investigațiilor bolii Wilson în toate cazurile de:
 - hepatită autoimună încadrată la vârsta copilăriei și cele de vârstă adultă cu răspuns necorespunzător la corticoterapie.
 - steatoză hepatică, poate exprima prima încadrare diagnostică a bolii Wilson (histologic fiind documentată steatoza sau steatohepatită nonalcoolică).
 - în prezența manifestărilor de insuficiență hepatică fulminantă asociind hemoliză intravasculară Coombs-negativă, sindrom citolitic necorelat severității clinice și nivel scăzut al fosfatazei alcaline, cu raport fosfatază alcalină/bilirubină < 2 .

Recomandări terapeutice în boala Wilson

1. Terapia bolii Wilson este constituită din tratamentul dietetic și cel farmacologic (agenții chelatori și preparatele ce blochează absorbția cuprului la nivelul tubului digestiv).
2. Regimul dietetic în boala Wilson implică limitarea diferențiată stadiilor evolutive ale bolii a consumului de preparate de ficat,

- fructelor de mare (lobster, în special), ciocolatei, alunelor, ciupercilor, legumelor și apei potabile pentru care sunt identificate concentrații înalte de Cu.
3. Tratamentul initial al pacientului simptomatic se recomandă de efectuat cu agenții chelatori: D-penicilamina sau Trientina.
 4. La pacientul adult D-penicilamina se recomandă în varianta dozelor progresive, începând cu 250-500 mg/zi și creșteri săptămânale cu 250 mg până la maximum 1500 mg/zi, administrate în 2-4 prize. Dozele de întreținere obișnuite sunt de 750-1000 mg/zi, în două prize. Pentru pacientul pediatric, dozele indicate sunt de 20 mg/Kgcorp/zi, în 2-3 prize. În toate situațiile administrarea prizei este optim indicată cu o oră înainte sau la 2 ore după mese. Tratamentul cu D-penicilamină se supraveghează prin determinarea Cu urinar și se adaptează pentru o eliminare eficace de 200-500 ug/zi.
 5. Trientina este indicată în tratamentul bolii Wilson pentru cazurile de intoleranță la D-penicilamină sau la cele cu risc evaluat major pentru efecte secundare (istoric de boală renală, splenomegalie, boli autoimune). Trientina are mai puține efecte adverse. Dozele standard sunt de 750-1500 mg/zi, în 2-3 prize, similare dozelor de întreținere. Semonitorizează prin determinarea valorii cuprului urinar eliminarea eficace circa 200-500 ug/zi).
 6. Sărurile de zinc (acetatul de zinc este preferabil, ca alternative poate fi sulfatul și gluconatul de zinc) sunt recomandate ca tratamente de primă linie la asimptomatici, sau tratament de întreținere la simptomatici. Dozele terapeutice zilnice sunt echivalente la 150 mg de zinc elemental, administrate în 3 prize. La bolnavul pediatric (masa corporală < 50 kg) doza zilnică este de 75 mg în 3 prize. Eficiența terapeutică este apreciată pe criterii clinice și bi-chimice și este sugerată de eliminări urinare ale Cu < 75 ug/ 24 ore.
 7. Pe durata sarcinii, tratamentul trebuie continuat, o reducere a dozelor de agenți chelatori operată în ultimul trimestru de sarcină.

8. Transplantul hepatic este indicat în insuficiența hepatică fulminantă și cazurile de boala hepatică severă refractare la terapia chelatoare.

Referințe bibliografice:

1. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and treatment of Wilson Disease: Update by Roberts and Schilsky, *Hepatology*, 2008, 2088-2111
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology* 2012, vol.56, 671-685
3. Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease: our patients deserve better. *Expert Opin Orphan Drug* 2014;2(12):1245-810.
4. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*. 2015;14(1):103-13.
5. Czlonkowska A, Litwin T, Karlinski M, et al. D-penicillamine versus zinc sulfate s first-line therapy for Wilson's Diseases. *Eur J Neurol* 2014;21(4):599-606
6. Deutsch, M., Emmanuel, T., Koskinas, J. Autoimmune hepatitis or Wilson's disease, a clinical dilemma. *Hepat Mon*. 2013;13:e7872
7. Kalita J, Kumar V, Chandra S, et al. Worsening of Wilson disease following penicillamine therapy. *Eur Neurol* 2014;71(3-4):126-31
8. Kanwar P, Kowdley KV. Metal storage disorders: Wilson disease and hemochromatosis. *Med Clin N Am* 2014;98(1):87-102.
9. Li WJ, Chen C, You ZF, Yang RM, Wang XP. Current drug managements of Wilson's disease: from West to East. *Curr Neuropharmacol*. 2015 Nov 30
10. Purchase R. The treatment of Wilson's disease, a rare genetic disorder of copper metabolism. *Sci Prog* 2013; 96(Pt 1):19-32
11. Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol*. 2015 Dec 18. 7 (29):2859-70
12. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schäfer M, Teufel U, Wiegand F, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Aug. 11(8):1028-1035

*“Tot ce am săvârșit fără rugăciune și ascultare,
ne este pe urmă vătămător și fără preț”.*
(Sf. Marcu Ascetul)

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.7

Pacienta N. Nadeja, vârsta 66 ani, născută și locuitoare a Republicii Moldova, se adresează la consult (2013) cu următoarele acuze: astenie fizică evidentă, scăderea memoriei, dispnee mixtă la efort fizic minim, discomfort în ambii hipocondri, grețuri, periodic prurit cutanat nesemnificativ, edeme a membrilor inferioare.

Anamnesis morbi: Se consideră bolnavă de 10 -11 ani, adresându-se la consult medical cu sindrom asteno-neurotic, sindrom dispeptic, artralгии, cardialгии. La examenul paraclinic s-a depistat anemie, citoliză, marcherii pozitivi pentru VHC (antiVHC, ARN HCV calitativ – pozitivi). Se recomandă tratament cu hepatoprotectoare, starea cu ameliorare. Pe durata a 7 ani, pacienta periodic este examinată (biochimic – se menține citoliză moderată, colestaza minima), urmând terapia cu hepatoprotectoare, aminoacizi. Peste 7-8 ani de la debutul bolii starea se agravează cu apariția unui sindrom asteno-neurotic evident, parestezii a membrilor inferioare, artralгии, dispnee mixtă, palpitații, scăderea poftei de mâncare, scadere ponderală evidentă, pacienta este spitalizată în secție specializată. La examenul clinico-paraclinice s-a evidențiat anemie severă (Hb-51 g/l, er.-1.8x10¹²/l, leuc. 2 x 10⁹/l, VSH 11 mm/h), în prezența Fierului seric normal (30 mg/dl), citoliză și colestază moderată, hipoproteinemie și protrombină redusă – 70%. A fost consultată de hematolog, care a stabilit Anemia megaloblastică (a fost efectuată puncția sternală). Alte investigații: USG organelor interne, FEGD-sco-pia, evaluarea marcherilor virală au fost sugestivi pentru hepatita cronică virală C, fără semne de hipertensiune portală. După terapia efectuată (transfuzii cu masa eritrocitară, viamina B12, aminoacizi ș.a) starea s-a ameliorat. Revine în atenție peste 2 ani cu acuzele sus-numite.

Statut social și medical

- Este căsătorită, 1 copil.
- Profesia: Lucrător medical (activează și în prezent).
- Anamneza alergologică negativă.
- Anamneza eredocolaterală: mama pacientei a decedat la vârstă tânără, posibil de ciroză hepatică (pacienta a menționat ascita și piele de culoare întunecată la mamă).
- Comorbidități: Cardiopatie ischemică, HTA de la vârsta de 50 ani, nefrolitiază de la vârsta de 40 ani.
- Nu fumează, nu consum alcool.

Examen obiectiv:

- Tegumente de culoarea “bronz”, uscate, cu desquamări pe alocuri, turgorul cutanat – scăzut, IMC 18. Se observă edem al feței, gambelor. Ganglionii limfatici periferici nu sunt detectați măriți.
- Sistemul respirator: Auscultativ – murmur vezicular diminuat, raleuri uscate difuze, FR 17 r/min.
- Sistemul cardiovascular: Matitatea relativă a cordului deplasată spre dreapta. Auscultativ – zgomotele cardiace ritmice, atenuate la apex, suflu sistolic pe aorta. TA 160/100 mmHg FCC 88 b/m.
- Sistemul digestiv: Limba uscată, cu amprente dentare, depuneri albicioase. Abdomenul suplu, sensibil la palpare în mezogastru și hipocondriul sting. Percutor, ficatul se identifică la dimensiunile: 15x11x8 cm, palpator marginea ficatului proemină cu 3-4 cm sub rebordul costal drept, suprafața netedă, consistență semidură, indolor. Percutor splina se apreciază la dimensiunile: 13x10 cm, palpator se determină sub rebordul costal stâng cu 3-4 cm, semidură, sensibilă. Scaunul odată pe zi, oformat.
- Sistemul nefro-urinar: Topotamentul bilateral pozitiv. Mictiții frecvente, reduse cantitativ.
- Sistemul osteoarticular: articulațiile interfalangiene distale, radiocarpene sunt dureroase, ușor tumefiate.

Coroborând datele subiective (sindromul dispeptic, algic, edematos) cu cele anamnestice (evoluție progresivă, cu debut de la vârsta de 50 ani, prezența antiVHC), precum și examenul obiectiv (hepatosplenomegalia), totodată excluzând hepatita alcoolică sau drog-indusă, înaintăm ca diagnostic de etapă: **Hepatita cronică virală C, cu semne de hipertensiune portală. Cardiopatie ischemică. Angor pectoral de effort CF II, IC II NYHA. HTA gr II, risc înalt. Artropatie cronică? Boală cronică renală?**

La această etapă totuși, ne atrag atenția câteva suspiciuni medicale:

- Culoarea “bronz” a tegumentelor (sindrom paraneoplastic? Hemocromatoză?).
- Polimorbidități asociate: ficat, cord, rinichi, articulații (pluripatologie cu punct comun?).

Planul de investigații de primă etapă:

- Analiza generală de sânge. Analiza generală de urină
- Teste biochimice hepatice și renale (pentru evaluarea activității procesului hepatic)
- ARN HCV cantitativ (PCR)
- Alfa-fetoproteina (pentru excluderea cancerului hepatocelular)
- Autoanticorpii: ANA, ASMA, antiDNA, AMA (excluderea hepatitei autoimune)
- Fierul seric, feritina
- USG organelor interne + Dopler a sistemului portal (evidențierea prezenței și gradului de hipertensiune portal, prezența formațiunilor de volum în ficat)
- Evaluarea fibrozei hepatice (Fibromax) – evaluarea gradului de fibroză hepatică
- FEGD-scopia (vv.esofagiene?)

Tabel 10. Rezultatele investigațiilor de etapă (observație clinică N.Nadejada):

Hemograma	Hb 74 g/l, er.1.9x10 ¹² /l, leuc 2.2x10 ⁹ /l, tromb 100x10 ³ /l, VSH 25 mmHG
Teste biochimice hepatice	ALT 119 U/l, AST 89 U/l, FA 68 U/l, gGTP 134 U/l, glucoza 6.8 mmol/l, uree 8.3, creatinina 76, bilirubina totală 30.8 mmol/l, bilirubina indirectă 24 mmol/l, protrombina 74%, albumina 30 g/l, proteina totală 68 g/l, colesterol 2.9, lipaza 38.
Analiza general de urină + Neciporenco	Hematurie minima, leucociturie, oxalurie.
Autoanticorpii	ANA, AMA, antiDNA – în limitele valorilor normale
Alfa-fetoproteina	4.8 U/ml
Fierul seric (Fs), feritina (F)	Fs- 38 μg/dl, F – 1011 μg/dl.
USG organelor interne	Ficat mărit în dimensiuni, splenomegalie moderată, v. portae – 0.9 cm, v.lien 0.78, pancreas cu ecogenitate sporită (cap 2.5, corp 1.6, coadă 1.88), litiază biliară, nefrolitiază.
FEGD-scopia	vv.esofagiene nu sunt dilatate, gastroduodenopatie eritematoasă
Fibromax	Grad de fibroză F3, grad de steatoză S1, grad de activitate necroinflamatorie A2.

În rezultatul investigațiilor paraclinice de primă etapă s-a determinat anemie moderată, hepatocitoliză, coleastă și hipoproteinemie. *Totodată, valori neașteptate au fost observate în timpul evaluării metabolismului fierului cand s-au descoperit urmatoarele: sideremie 1.2xN, și o valoare a feritinei de 4xN.*

În fața acestor dovezi de supraincarcare cu fier s-a decis efectuarea **investigațiilor suplimentare (de a II-a etapă)**: IRM abdominal și coeficientul de saturare a transferinei.

Rezultatele investigațiilor de etapă II:

- Coeficientul de saturare a transferinei 68% (valorile normale 22-45%).

ICS Laboratorul Medical Synevo SRL
 Laborator Chisinau
 str. N. Testemitanu 37, Chisinau
 Telefon: 373 22 856 990
 Tel./fax: 373 22 856 969
 Site: www.synevo.md F01-PG-15 v.1.0/mar2015



Inregistrat la:
 Chisinau - Testemitanu 29
 Telefon: 022 856994
 Fax:
 Adresa: str. Testemitanu 29

**Duplicat**

Cnp Invalid

Nume pacient:

Prenume pacient:

Data nasterii: 24/07/1942

CNP:

Varsta: 72 ani 10 luni

Sex: F

MRN:

Adresa:

Data recoltarii: 05/06/2015 10:14

Buletin de rezultate

Cod de bare: 5000365214
 Data inregistrarii: 05/06/2015
 Numar cerere: 50000685774
 Recoltat: Internal
 Punct de recoltare:
 Adresa:
 Data rezultat: 11/06/2015

Valori in afara limitelor admise
 pentru varsta si sexul respectiv

Denumire	Rezultat	UM	Interval de referinta
Biochimie			
*LC Feritina			
Ser / Electrochemiluminiscenta (ECLIA)	2812	ng/mL	13 - 150
Coefficientul de saturatie a transferinei			
*RC Coeficientul de saturatie a transferinei	67.61	%	15 - 45
LC Sideremie			
Ser / metoda colorimetrica	30.58	µmol/L	6.6 - 25.9
*RC Transferina			
Ser / chimie umeda			
Transferina	1.8	g/L	2 - 3.6

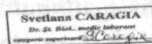
Medic de laborator

LC - Laborator Chisinau, as Str. Testemitanu nr.37, Chisinau
 RD_CH - Laborator Central RD, str Chisinau, Institutilor nr.25, Buzureni

Rezultatele se vor interpreta in context clinic de catre medicul trimittator.

* Examinările marcate nu sunt acoperite de acreditarea RENAR

Opiniile și interpretările conținute de prezentul raport nu sunt acoperite de acreditarea RENAR.



Respectand confidentialitatea pacientilor sai, SYNEVO nu solicita acte oficiale de identificare personala. Prin urmare, SYNEVO nu-si asuma responsabilitatea asupra corectitudinii informatiilor declarate de pacient. Este interzisa reproducerea partiala sau totala a buletinului de analize medicale. Registrul de evidenta a operatorilor de date personale: nr. inregistrare 956

Pagina 1 din 1

Tiparii la: 14.Sep.2016

- RMN abdominal: ficat global mărit, intens hiposemnal T1/T2, aspect de încărcare ferică, litiază biliară, micronefrolitiază.

Tabel 10. Rezultatele investigațiilor de etapă (observație clinică N.Nadejada):

Hemograma	Hb 74 g/l, er.1.9x10 ¹² /l, leuc 2.2x10 ⁹ /l, tromb 100x10 ³ /l, VSH 25 mmHG
Teste biochimice hepatice	ALT 119 U/l, AST 89 U/l, FA 68 U/l, gGTP 134 U/l, glucoza 6.8 mmol/l, uree 8.3, creatinina 76, bilirubina totală 30.8 mmol/l, bilirubina indirectă 24 mmol/l, protrombina 74%, albumina 30 g/l, proteina totală 68 g/l, colesterol 2.9, lipaza 38.
Analiza general de urină + Neciporenco	Hematurie minima, leucociturie, oxalurie.
Autoanticorpii	ANA, AMA, antiDNA – în limitele valorilor normale
Alfa-fetoproteina	4.8 U/ml
Fierul seric (Fs), feritina (F)	Fs- 38 μg/dl, F – 1011 μg/dl.
USG organelor interne	Ficat mărit în dimensiuni, splenomegalie moderată, v. portae – 0.9 cm, v.lien 0.78, pancreas cu ecogenitate sporită (cap 2.5, corp 1.6, coadă 1.88), litiază biliară, nefrolitiază.
FEGD-scopia	vv.esofagiene nu sunt dilatate, gastroduodenopatie eritematoasă
Fibromax	Grad de fibroză F3, grad de steatoză S1, grad de activitate necroinflamatorie A2.

În rezultatul investigațiilor paraclinice de primă etapă s-a determinat anemie moderată, hepatocitoliză, coleastă și hipoproteinemie. *Totodată, valori neașteptate au fost observate în timpul evaluării metabolismului fierului cand s-au descoperit urmatoarele: sideremie 1.2xN, și o valoare a feritinei de 4xN.*

În fața acestor dovezi de supraincarcare cu fier s-a decis efectuarea **investigațiilor suplimentare (de a II-a etapă)**: IRM abdominal și coeficientul de saturare a transferinei.

Rezultatele investigațiilor de etapa II:

- Coeficientul de saturare a transferinei 68% (valorile normale 22-45%).

ICS Laboratorul Medical Synevo SRL

Laborator Chisinau
str. N. Testemitanu 37, Chisinau

Telefon: 373 22 856 990

Tel./fax: 373 22 856 969

Site: www.synevo.md F01-PG-15 v.1.0/mar2015

**synevo**
SERVICIILE MEDICALE DE LABORATOR

Inregistrat la:

Chisinau - Testemitanu 29

Telefon: 022 856094

Fax:

Adresa: str. Testemitanu 29

**Duplicat****Cnp Invalid**

Nume pacient:

Prenume pacient:

Data nasterii: 24/07/1942

CNP:

Varsta: 72 ani 10 luni

Sex: F

MRN:

Adresa:

Data recoltarii: 05/06/2015 10:14

Buletin de rezultate

Cod de bare: 5000365214

Data inregistrarii: 05/06/2015

Numar cerere: 50000685774

Recoltat: Internal

Punct de recoltare:

Adresa:

Data rezultat: 11/06/2015

Valori in afara limitelor admise
pentru varsta si sexul respectiv

Denumire	Rezultat	UM	Interval de referinta
Biochimie			
LC Feritina			
Ser / Electrochemiluminescenta (ECLIA)	2812	ng/mL	13 - 150
Coefficientul de saturatie a transferinei			
RO_C1 Coefficientul de saturatie a transferinei	67.61	%	15 - 45
LC Sideremie			
Ser / metoda colorimetrica	30.58	µmol/L	6.6 - 25.9
RO_C1 Transferina			
Ser / chimie umeda	1.8	g/L	2 - 3.6

Medic de laborator

LC - Laborator Chisinau, str. N. Testemitanu nr.37, Chisinau
RO_C1 - Laborator Central RO, str. Chişinău, Industriilor nr.23, Bucureşti**Rezultatele se vor interpreta in context clinic de catre medicul trimittator.**

* Examinările marcate nu sunt acoperite de acreditarea RENAR

Opiniile și interpretările conținute de prezentul raport nu sunt acoperite de acreditarea RENAR.

Svetlana CARAGIA
Dr. St. Biol., medic laborator
insusitor acreditare RENAR

Respectand confidentialitatea pacientilor sai, SYNEVO nu solicita acte oficiale de identificare personala. Prin urmare, SYNEVO nu-si asuma responsabilitatea asupra corectitudinii informatiilor declarate de pacient. Este interzisă reproducerea partială sau totală a buletinului de analize medicale. Registrul de evidenta a operatorilor de date personale: nr. inregistrare 959

Pagina 1 din 1

Tiparit la: 14.Sep.2016

- RMN abdominal: ficat global mărit, intens hiposemnal T1/T2, aspect de încărcare ferică, litiază biliară, micronefrolitiază.

Reflecții: Astfel, aceste rezultate (tegumente de culoare bronz, asociate cu sideremie, feritinemie, CST 68%, aspect RMN caracteristic) ridică suspiciunea de **hemocromatoză ereditară** (totodată ținându-se cont de faptul că hepatita C poate fi cauza unei hemocromatoze secundare) se recomandă testarea genetică pentru determinarea mutațiilor la nivelul genei HFE.

Odată stabilită hemocromatoza s-a efectuat diagnosticul diferențial cu alte cauze secundare de suprâncarcare cu fier:

- *Boli hematologice* – precum transfuzii repetate (însă pacienta nu a relatat antecedente în acest sens, exceptând 2 transfuzii de masa eritocitară anterior), talasemia majora și anemia sideroblastica au fost de asemenea excluse (pacienta a fost consultată de hematolog, a fost efectuată puncția sternală). În toate aceste situații, inițial fierul se acumulează în celulele sistemului reticuloendotelial și numai după saturarea acestora și în organelle parenchimoase.
- *Ciroza hepatică alcoolică* – poate simula manifestările hepatice din hemocromatoză. Atât pacienta cât și rudele pacientei au negat consumul de băuturi alcoolice.
- *Porfirie cutanată tardivă* se însoțește de acumularea excesivă de fier în ficat. Este, de obicei o complicație a hepatiei alcoolice (a fost exclusă la pacienta respective).
- *Hepatita cronică virală C, B* pot evolua cu hemocromatoză secundară sau se pot asocia cu hemocromatoza ereditară, diagnosticul definitiv va fi dictat de testarea genetică.

Testarea genetică a pacientei N. Nadejda

- Analiza ADN pentru hemocromatoza ereditară a evidențiat: *Homozigot* pt mutația HFE- C282Y.

În contextul clinico-paraclinic relevant, aprofundat de testarea genetică validă stabilim diagnosticul final: **Hemocromatoză ereditară (homozigot pentru mutația HFE-C282Y), cu afectare pluriorganică (cord, ficat, vezică biliară, rinichi hematologic) în asociere cu Hepatita cronică virală C, activitate moderată și grad de fibroză F3.**

Conduita terapeutică:

A fost recomandată terapia cu Desferoxamină 750 mg/zi subcutanat (având în vedere prezența anemiei, care reprezintă contraindicație pentru flebotomie), asociată cu acid ascorbic 100 mg x 2 ori per zi, pe fondalul unei terapii simptomatice hepatoprotectorii).

Comentarii:

Descrierea acestui caz pune în valoare importanța evaluării amănunțite a oricărui pacient, necătând la identificarea unei cauze care nemijlocit conduce spre dezvoltarea hepatitei cronice, totuși neclaritatea evoluției și particularitatea (individualitatea) abnormalităților biochimice ne face să continuăm investigarea pentru evidențierea definitive a procesului pathologic. Prezența unei boli nu exclude și alte comorbidități, care vor influența parcursul maladiei de bază. Pacienta evaluată, cunoscută pentru hepatita cronică virală C rămâne mult timp nedignosticată pentru hemocromatoză, deși în protocolul național precum și ghidurile internaționale este specificat testarea feritinei serice și nivelului seric la toți pacienții cu hepatopatii virale și non-virale. Clar, că în acest caz este greu de suspectat o hemocromatoză ereditară, prin faptul că abnormalități ale metabolismului fierului sunt prezente și în hepatita C și odată detectate nu invocă bănieli pentru un diagnostic de alternativă. Deși, atragem atenția că nivelul feritinei serice mai mare de 200 mg/dl la femei sugerează evaluarea spre o hemocromatoză probabilă (mai des secundară), iar valorile mai mari de 1000 mg/dl sunt corelate cu un risc înalt pentru hemocromatoză ereditară. O valoare semnificativă în stabilirea hemocromatozei este atribuit coeficientului de saturație a transferinei, acest test este simplu de efectuat fără cost suplimentar (oferta laboratorului Synevo). Valoarea coeficientului mai mare de 45 dictează stabilirea Hemocromatozei ereditare. Totuși, diagnosticul final ar fi punctat de biopsie hepatică sau testarea genetică. Biopsia hepatică necesită condiții speciale de prelevare, de prelucrare, precum și profesioniști pentru evaluarea histopatologică și lipsa contraindicațiilor identificate la pacient. Altă idee ar fi, că odată cu apariția laboratoarelor de performanță, cu ofertă mare de teste calitative și European standarti-

zate, testarea genetică nu mai ține de domeniul științific doar, ci se implică ușor în activitatea practică. Astfel, pacienta respectivă fiind testată genetic și confirmându-se abnormalitatea homozigotă pentru HFE, a sumat toate afecțiunile dezvoltate (cardiopatia, boala renală, hepatopatia) într-o nosologie unică, și anume hemocromatoza ereditară. Clar că deja, momentul oportun pentru inițierea flebotomiei fusese omis, iar Deferoxamina implică costuri (importante pentru pacienta descrisă) și efecte adverse.

Concluzionând cele spuse remarcăm, că:

- Hemocromatoza ereditară este prezentă, ba chiar este în creștere ca prevalență și necesită de a fi considerată la toți pacienții cu hepatopatii cronice.
- Clinica clasică (profilul Sheldon) al hemocromatozei ereditare s-a modificat în timp, iar triada: piele de culoare “bronz” + diabet zaharat + ciroză hepatică, nu este obligatoriu prezentă pentru suspectia acestei maladii. Mai mult, deja nu se mai păstrează ipoteza că această maladie este caracteristică doar bărbaților vârstnici, ci se poate depista la diferite vârste (noi-născuți, tineri, vârstnici) atât la bărbați cât și la femei.
- Nivelul feritinei serice (mai mare de 200 mg/dl) asociat cu coeficientul de saturare a transferinei (mai mare de 45) sunt foarte sugestive pentru hemocromatoza ereditară și dictează testarea genetică pentru mutațiile genei HFE (se efectuează în laboratoarele Synevo) întru suportul confirmării acestei patologii.
- Umbră de nerecunoașterea precoce a hemocromatozei ereditare de către specialiști, deseori această patologie progresa spre complicații ireversibile, astfel sporind rata mortalității acestor pacienți.

HEMOCROMATOZA EREDITARĂ.

RECOMANDĂRI PRACTICE

Noțiune: Există mai multe tipuri de hemocromatoză, care diferă în funcție de caracteristicile genetice, biochimice și clinice. Hemocromatoza tip 1 – cea mai comună formă și 4 care sunt apanajul adultului, hemocromatoza tip 2 juvenilă, hemocromatoza tip 3 – cu debut intermediar între tipul 1 și 4 și hemocromatoza neonatală. Fiecare tip de hemocromatoză este cauzat de o mutație genetică specifică. Tipurile 1, 2, și 3 au o transmitere autozomal recesivă, iar tipul 4 autozomal dominantă; nu se cunoaște modul de transmitere al hemocromatozei neonatale.

În diagnosticul pozitiv al afecțiunii un rol esențial îl are o valoare crescută a coeficientului de saturație al transferinei, de peste 45% (sensibilitatea metodei este de peste 95%); acest coeficient nu dă informații asupra mărimii depozitelor marțiale (ferritina serică este utilă în acest sens, dar aceasta nu este specifică în diagnosticul afecțiunii). Diagnosticul de certitudine se face prin precizarea existenței mutației genetice.

Recomandări de diagnostic în hemocromatoza ereditară.

1. Toți pacienții cu afecțiuni hepatice, indiferent de vârstă, trebuie evaluați pentru hemocromatoză.
2. Toți pacienții cu teste anormale ale Fierului seric și/sau ferritinei serice și/sau saturării transferinei trebuie evaluați pentru hemocromatoza ereditară.
3. În prezența manifestărilor clinice sugestive (hepatomegalie cu/fără splenomegalie, ascită, cardiopatie dilatativă, diabet zaharat tip 1, artropatii, hiperpigmentarea pielii, porfiriea cutanea tarda, hypogonadism, atrofie testiculară, hipotiroidism ș.a.), istoricului familial agravat, evaluarea combinată dintre saturarea transferinei și ferritinei serice este oportună pentru confirmarea diagnosticului de hemocromatoză ereditară.
4. Toți pacienții cu teste pozitive pentru supraîncărcare de fier trebuie evaluați pentru hemocromatoza ereditară, totodată și excludând cauzele secundare de supraîncărcare cu fier.

5. Hemocromatoza secundară se poate întâlni în următoarele situații:
 - Anemie: talasamia major, anemia sideroblastică, anemia hemolitică, anemia aplastică, deficiența piruvat-kinazei, anemia piridoxin-responsivă.
 - Cauze parenterale: transfuzii de masă eritrocitară, administrare de compuși fier-dextran, hemodializa de durată.
 - Boli hepatice cronice: hepatita cronică virală B, C, alcoolică, porfirie cutaneeă tardă, steatoza hepatică nonalcoolică, boala Gaucher.
 - Boli miscellaneous: supraîncărcare cu fier neonatală, aceruloplasminemia, atransferinemia congenitală.
6. Pacienții suspecți pentru supraîncărcarea cu fier (hemocromatoză), inițial trebuie să fie evaluați pentru nivelul feritinei serice și saturarea transferinei (coeficientul de saturare a transferinei), pe nemâncate. Ulterior celor care au coeficientul de saturare a transferinei sporit, se va recomanda testarea genetică (polimorfizmul genei HFE, în special C282Y și H63D).
7. Metodele de evaluarea a supraîncărcării cu fier vor include: marcherii serici ai metabolismului fierului: fierul seric, transferina serică, feritina serică și coeficientul de saturare a transferinei serice; evaluarea concentrației de fier în țesutul hepatic și alte organe (biosie hepatică, RMN cardiac și RMN hepatică).

Tabel 11. Metode de evaluare a supraîncărcării cu fier

Examenul clinic: Semne și simptome specifice și non-specifice Manifestări ale complicațiilor	Simptomaticele sunt dependente de gradul de acumulare a fierului în organe. Cert este că nu mai este actuală triada clasică: bronzul pielii, diabet zaharat și ciroză hepatică la un bărbat după 65 ani. Poate fi suspectată hemocromatoza ereditară la orice bolnav hepatic.
Marcherii serici Fierul seric Transferina serică Feritina serică Coeficientul de saturare a transferinei	Este importantă aprecierea marcherilor serici ai metabolismului fierului pentru identificarea supraîncărcării cu fier, dar de ținut cont că pentru hemocromatoza ereditară mai sensibil test este coeficientul de saturare a transferinei (>45) și feritina serică (>1000 mg/l). Atragem atenția asupra rezultatelor fals-pozitive ale feritinei serice.

Concentrația de fier tisular sau distribuția tisulară Concentrația de fier în țesutul hepatic apreciată prin: Biopsie hepatică RMN cantitativă Spectroscopia sau subsequent quantum interference device RMN cardiac RMN a altor organe	Determinarea concentrației fierului hepatic prin biopsie, este standard-ul de aur în definitivarea diagnosticului de hemocromatoză. Totuși, actualmente metodele non-invasive practice reduc utilizarea biopsiei hepatice în evaluarea hemocromatozei. RMN a ficatului este validată pentru aprecierea concentrației fierului tisular hepatic, corelând cu concentrația fierului tisular apreciat cantitativ în țesutul obținut prin biopsia hepatică.
Marcherii toxicității fierului Fierul liber (non-transferinic) Fierul plasmatic labil Marcherii afectării oxidative Gradul de fibroză hepatică	Concentrația înaltă de fier seric non-legat de transferină este toxic și corelează cu gradul de afectare al țesutului hepatic, cardiac. Toxicitatea poate fi evaluate prin aprecierea metaboliților oxidării peroxidice: malonaldehidă și antioxidanților fiziologici: vitamina A, E, C.
Calculul bilanțului fierului concentrația fierului cu transfuzii concentrația fierului după flebotomii excreția fierului sub influența chelatorilor	1 gr de hemoglobină conține 3.4 gr de fier. Fierul transfuzat (mg) se calculează astfel: 1) cantitatea transfuzată (gr) x hematocritul x 1.16 sau 2) Volumul transfuzat (ml) x 1.056 x hematocritul x 1.16 Bilanțul fierului în flebotomie (mg) se calculează astfel: Hemoglobina pacientului (g%) x cantitatea emisă de sânge (ml) x 0.034

8. Testul genetic – HFE-C282Y și H63D trebuie aplicat la toți pacienții cu sporire inexplicabilă a feritinei serice sau a coeficientului de staurare a transferinei.
9. Recomandările pentru testarea genetică în hemocromatoză includ următoarele grupe:
 - *Populația generală*: screening-ul genetic pentru hemocromatoza ereditară nu este recomandabil, știind că penetranța bolii este redusă și numai în puține cazuri de subiecții homozigoți C282Y se determină progresia afecțiunii.
 - *Bolnavii*:
 - Testarea genetică (C282Y și H63D) se aplică la toți bolnavii cu

- afecțiune hepatică cronică inexplicabilă, preselectați prin nivelul seritinei sporit și coeficientul de saturare a transferinei majorat.
- Testarea genetică pentru polimorfismul genei HFE trebuie supuși bolnavii cu: porfirie cutaneeă tardă, chondrocalcinoza, carcinom hepatocelular, diabet zaharat tip 1.
 - Testarea genetică pentru hemocromatoza ereditară nu este recomandabilă la pacienții cu artrita sau artralgiile inexplicabile, diabet zaharat tip 2.

Tabel 12. Interrelația dintre genotipul HFE și fenotipul persoanei evaluate

C282Y homozigoții	Expresia clinică a hemocromatozei ereditare.
C282Y heterozigoții	General – normal. Rareori poate fi prezentă expresia clinică a hemocromatozei, în special dacă sunt prezenți și alți factori asociați, care favorizează creșterea nivelului fierului tisular.
C282Y/H63D heterozigoții compuși	Expresie clinică de hemocromatoză evoluție moderată.
H63D heterozigoți sau homozigoții	General – normal. Deseori se identifică la pacienții cu porfirie cutaneeă tardă, hepatita cronică virală B, C. Rareori se asociază cu manifestări clasice ale hemocromatozei ereditare, evoluție moderată.

10. Diagnosticul de hemocromatoză ereditară nu trebuie să fie bazat doar pe C282Y homozigot singular, necesitând și prezența dovedită a depozitelor de supraîncărcare cu fier (ficat, pancreas, rinichi, cord ș.a.).
11. Diagnosticul de hemocromatoză ereditară se stabilește în prezența feritinei serice > 200 μg/l la femei, >300 μg/l la bărbați, coeficientul de saturare a transferinei > 45% la femei, și >50% la bărbați și polimorfismul genetic pentru HFE: C282Y/C282Y homozigot.
12. C282Y/H63D heterozigoții și H63D homozigoții cu nivelul sporit

de feritină serică și coeficientul de saturare a transferinei majorat, trebuie inițial evaluați pentru alte cauze (secundare) de supraîncărcare cu fier.

13. Testarea genetică pentru alte gene în hemocromatoza ereditară (TfR2, SLC40A1, HAMP, HJV), trebuie considerate la pacienții cu supraîncărcare cu fier (argumentată prin explorări biochimice și imagistice), după excluderea C282Y homozigot.
14. Este recomandabilă testarea genetică a rudelor de gradul I al pacienților cu hemocromatoză ereditară stabilită.
15. Biopsia hepatică este recomandată pentru:
 - diagnosticarea și stabilirea prognosticului pacienților cu marcherii fenotipici caracteristici supraîncărcării cu fier, care nu au fost dovediți ca C282Y homozigoți sau heterozigoții compuși.
 - evaluarea stadiului bolii la pacienții C282Y homozigoți, dacă este înregistrată sporirea aminotransferazelor sau hiperferitinemia > 1000 µg/l.

Recomandări terapeutice în hemocromatoza ereditară

1. Pacienților diagnosticați cu hemocromatoza ereditară sunt recomandate emisiile de sânge (flebotomia).
2. Pacienții cu hemocromatoză ereditară cu HFE-C282Y homozigoții, fără evidență de supraîncărcare de fier în organe, trebuie monitorizați anual și instituit tratamentul (flebotomia) în momentul când nivelul feritinei depășește valoarea normală.
3. Flebotomia sau emisiile de sânge sunt recomandate săptămânal sau bisăptămânal, câte 400-500 ml de sânge, ce corespunde 200-250 mg de fier. Fiecare flebotomie trebuie să fie precedată de testarea hemoglobinei și hematocritului, pentru a evita reducerea lor cu mai mult de 20% din valoarea inițială. Nivelul feritinei serice se evaluează după fiecare 10-12 flebotomii. Când nivelul feritinei serice atinge 50-100 µg/l stopăm emisiile frecvente de sânge. Menținerea flebotomiei va fi individualizată, în funcție de rata acumulării fierului, unii pacienți necesită repetarea flebotomiei lunar, alții 1-2 ori per an. Sunt contraindicate suplimentele cu vitamin

C, sporește mobilizarea fierului în organe. Anterior flebotomiei și postflebotomie este recomandată hidratarea corectă, deasemenea este recomandată evitarea efortului fizic viguros timp de 24 de ore după flebotomie. Flebotomia este recomandată și la pacienții cu ciroză hepatică sau fibroză avansată.

4. În hemocromatoza secundară poate fi utilă flebotomia (particularizat în porfirie cutană tardă, hepatita C cu nivel înalt de supraîncărcare de fier, steatohepatită nonalcoolică) precum și chelatorii de fier: Deferoxamine parenteral sau Deferasirox oral.
5. Însă, în cazul în care hemocromatoza ereditară se complică cu anemie sau insuficiență cardiacă severă, se poate indica tratament cu Deferoxamină, singură sau asociată cu Deferiprone, terapie care poate reduce mortalitatea prin ameliorarea reacției de ejecție a ventriculului stâng.

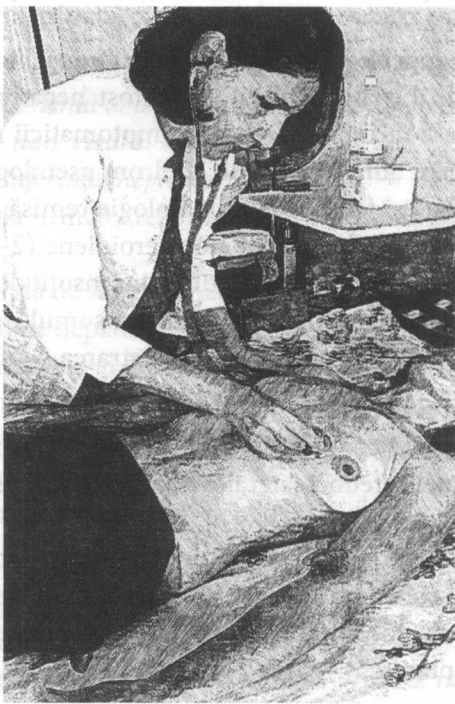
Referințe bibliografice:

1. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases by Bruce R. Bacon et al., *Hepatology* 2011, vol.54, nr.1, 328-344
2. Bassett ML, Hickman PE, Dahlstrom JE. The changing role of liver biopsy in diagnosis and management of haemochromatosis. *Pathology* 2011;43(5):433-439.
3. Crownover BK, Covey CJ. Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Phys* 2013; 87(3):183-190
4. Dilum Ekanayake, Clinton Roddick, Lawrie W. Powell Recent advances in hemochromatosis: a 2015 update A summary of proceedings of the 2014 conference held under the auspices of Hemochromatosis Australia April 2015, *J Hepatol Intern.* Vol 9, Issue 2, pp 174-182
5. EASL Clinical Practice Guidelines: HFE Hemochromatosis. *Journal of Hepatology*, 2010, 1-26
6. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *Journal of Hepatology* 2000, vol.33, 485-504
7. Kanwar P, Kowdley KV. Metal storage disorders: Wilson disease and hemochromatosis. *Med Clin N Am* 2014;98(1):87-102.
8. Siddique A, Kowdley KV. Review article: the iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(8):876-893
9. Zarrilli F, Elce A, Scorza M, Giordano S, Amato F, Castaldo G. An update on laboratory diagnosis of liver inherited diseases. *BioMed Res Int* 2013;2013:697940.

BOLI HEPATICE TOXICE

Exemplificare:

- Hepatopatia indusă medicamentos
- Hepatopatia alcoolică



*“Si astfel nimic n-o să-l poata împiedica pe om să se faca așa
cum a voit Dumnezeu să fie la început: nepătitor,
bun și înțelept fie în bogăție, fie în sărăcie,
fie în feciorie, fie în căsătorie, fie la conducere și în libertate,
fie întru supunere și robie și, simplu vorbind,
în orice vreme, loc și lucru”
(Petru Damaschinul)*

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.8

Pacientul M. Victor, 46 ani, născut și locuitor al Republicii Moldova, se adresează pentru consultație (anul 2009) cu următoarele acuze: discomfort abdominal, cu predilecție în hipocondriul drept (nu cedează la spasmolitice), icter tegumentar, grețuri, scăderea poftei de mâncare, diaree (3 scaune per zi, semioformate, decolorate), prurit cutanat, astenie fizică marcată.

Anamnesis morbi: Cunoscut cu hepatomegalie de mai mulți ani (*marcherii virali hepatici obligatori au fost negative*), asimptomatic, fără monitorizare medicală. Debutul simptomatocii recente a fost cu 2 săptămîni anterior adresării, cu un sindrom pseudogripal cu tuse, odinofagie, lumbalgie și febră, simptomatologie remisă după patru zile de administrare de antiinflamatoare nonsteroidiene (2-3 pastile/zi), iar la 5-6 zi de boală apare icter sclerotegumentar însoțit de urină hipercromă și scaun acolic. Pacientul menționează consumul de alcool pe durata acestei îmbolnăviri (și în zilele de administrarea AINS).

Statut social și medical:

- Este căsătorit, 2 copii sănătoși, de profesie – farmacist.
- Antecedentele eredocolaterale: frate cu DZ tip II.
- Alergii neagă.
- Comorbidități: de 5 ani suferă de HTA gr II, risc adițional moderat, pentru care administrează în fiecare zi Indap, Enalapril.
- Nu fumează, consumă băuturi alcoolice moderat (40-60 g alcool pur per săptămîină).

Examenul obiectiv:

- Examenul obiectiv relevă un pacient supraponderal (IMC 30), cu icter sclerotegumentar, afebril. Ganglionii limfatici periferici nu se apreciază măriți. Edeme periferice absente.
- Sistemul respirator: Auscultativ se determină murmur vezicular pe întreaga arie pulmonară, unice raluri uscate bilateral. FR 20 r/min.
- Sistemul cardiovascular: Auscultativ se apreciază zgomote cardiace ritmice, suflu sistolic la apex. FCC 92 b/min. TA 155/90 mmHg.
- Sistemul digestiv: Limba umedă, cu depuneri albicioase. Abdomenul mărit în volum din conținutul țesutului adipos, plica în spațiul Traube – 5.5 cm. Percutor ficatul este apreciat cu dimensiunile: 16x12x9 cm, palpator marginea proemină cu 5-6 cm, semidură, suprafața netedă, sensibil. Splina – percutor: 9x6 cm.
- Scaunul de 2-3 ori per zi, semioformat, acolic.
- Sistemul nefro-urinar – fără particularități, cu excepția urinei hipercrome.

Anamneza și examenul obiectiv ne orientează diagnosticul către o hepatopatie cronică non-virală. La această etapă este nevoie să stabilim etiologia și gradul suferinței hepatice.

Vom recomanda următoarele investigații (**Planul de investigații de primă etapă**):

- Analiza generală de sânge. Analiza generală de urină. Coprograma
- Teste biochimice hepatice
- Marcherii serologici ai hepatitei virale B, C
- Autoanticorpii: ANA, ASMA, AMA, antiLKM
- USG organelor interne
- ECG, R-grafia cutiei toracice
- Evaluarea gradului de fibroză hepatică

Rezultatele investigațiilor paraclinice relevă:

- ✓ Hemoleucogramă în limitele normalului
- ✓ Sindromul citolitic marcant: ALT 976.7 U/l, AST 546 U/l
- ✓ Sindrom de coleastă: bilirubina totală – 211.2 mmol/l, bilirubi-

na indirectă – 129.6 mmol/l, *fosfataza alcalină* – 410 U/l, *gGTP* 160.1 g/l.

- ✓ Alte analize: proteina totală, albumină, colesterol, glucoză, uree, creatinina – în limitele normalului.
- ✓ Analiza de urină: densitate 1015, reacție acidă, bilirubinurie, prezență de nitrați.
- ✓ Marcherii hepatitei virale: HBsAg, antiHBcor, antiHCV – negativi.
- ✓ Ecografia organelor interne relevă hepatomegalie, steatoză hepatică, sludj biliar; fără obstrucție litiazică sau dilatații de căi biliare, fără semne de hipertensiune portală.
- ✓ Fibromax: F2, S3, A3, H1, Nash2.
- ✓ R – grafia cut. torac: Semne de Gronșita.

În contextul acestor rezultate raportate datelor clinice anterior expuse, sugerăm diagnosticul clinic de: **Hepatopatie cronică, etiologic nedefinită (virală, medicamentoasă?), activitate maximală cu grad de fibroză F2, pe fondalul steatohepatitei alcoolice S3 H1 Nash2.**

În acest context se impune investigarea particularizată acestui pacient într-o justificare etiologică a bolii.

Recomandările de următoarea etapă (II) vor fi:

- Profilul imunologic (autoanticorpii ANA, AMA, ASMA, SLA/LP)
- Marcherii serologici pentru alți virusi cu tropism hepatic: HAV, HEV, CMV, EBV, HSV1+2.
- Cuprul în urină și ser, ceruloplasmina, feritina serică, coeficientul de saturare a transferinei.
- Biopsia hepatică.

Rezultatele obținute:

- ✓ Markerii serologici de infecție acută ai virusurilor hepatice (HAV, HBV, HEV) au fost negativi.
- ✓ ARN HCV a fost nedetectabil.
- ✓ S-au efectuat teste pentru determinarea prezenței altor virusuri cu tropism hepatic (Ebstein Barr și Citomegalovirus) care au fost negativi.

- ✓ Evaluarea imunologică a eliminat ipoteza unei afecțiuni auto-immune: ANA, AMA, Ac anti fibră musculară netedă, Ac anti ADNc au fost negativi.
- ✓ Cupruria pe 24 de ore – 30μg/24h, ceruloplasmina în limitele normalului.
- ✓ Fierul seric – 40 ummol/l, feritina serică – 350 ng/ml, coeficientul de saturare a transferinei – 50.
- ✓ Examenle bacteriologice (urocultura și coprocultura pentru Shigella și Salmonella- negative.

Elementul definitoriu în acest caz îi revine biopsiei hepatice.

- ✓ **Biopsia hepatică.** Descriere: lobulii hepatitici sunt dezorganizați, hepatocitele hipertofiate, reprezintă infiltrații limfocitare difuze și periportale moderate spre pronunțate. Se determină steatoză macroveziculară (60%) și microveziculară (20%), coleastăză intra-ductală moderată spre pronunțată, necroză hepatocitară focală, fibroză periportală moderată, focare distrofice moderate spre pronunțate.

Sistematizarea rezultatelor obținute în contextul clinic și anamnestic, fundamentat de examenul histopatologic relevant a stabilit diagnosticul clinic final:

Hepatita medicamentos-indusă (posibil AINS), variantă mixtă (hepato-celulară și colestatică) R=2.3, activitate maximală în prezența Steatohepatitei alcoolice (S3, H1, Nash2).

Conduita terapeutică:

Este necesar de menționat unele aspecte evolutive ale bolii în acest caz: sub tratamentul administrat (corticoterapie: Prednisolon 90 mg/zi intravenos; perfuzii cu aminoacizi, pentoxifilină, ademetionină, detoxifiante și adsorbante intestinale, baroterapie) pacientul s-a menținut afebril, iar sindroamele citolitic și colestatic au evoluat spre remisiune. Pacientul a fost urmărit pe o perioadă de 5 ani, cu repetarea analizelor la 1-3-6 luni și apoi anual de la momentul externării. Pe parcursul acestor

ani pacientul s-a aflat pe regim dietetic adecvat (cu caloraj redus, hipoglicemic; a minimalizat utilizarea băuturilor alcoolice, practica înotul și mersul pe bicicletă), periodic administrează antioxidanți și hepatoprotectoare. Peste 5 ani a fost repetat testul Fibromax, care a relevat: F1-2, S1, A0, H0, Nash0.

Comentarii:

Hepatopatia medicamentos – indusă nu este chiar atât de rar întâlnită, dar nu de rareori rămâne nedignosticată, fie că pentru sunt uitate sau neglijate în judecata clinică, fie pentru că diagnosticul lor este deseori greu de stabilit, lipsit fiind deseori de repere de specificitate în clinică și obstrucționat de dificultăți în examenul paraclinic.

În cazul descris în acest compartiment, diagnosticul a fost dificil de stabilit în lipsa elementelor de specificitate, doar anamneza de abuz alcoolic și lipsa markerilor virali, ne-a sugerat ideea despre debutul unei hepatite toxice. Fiind, bine cunoscut că prezența concomitentă a unei hepatite virale sau a unei afecțiuni hepatice severe (cum ar fi ciroza sau steatoza hepatică), consumul de alcool în cantități crescute (mai mult de două pahare de vin pe zi), existența unor defecte genetice la nivelul enzimelor hepatice care metabolizează medicamentele pot face ca pacientul să fie mult mai sensibil la apariția unei hepatite induse de administrarea de medicamente.

Pacientul evaluat nu este o excepția în practica noastră, fiind unul din multiplele cazuri de hepatite induse medicamentos și nerecunoscute de către specialiști, ulterior evoluând spre stadiul de decompensare hepatică ireversibilă, fiind considerate ca indicație pentru transplant hepatic.

Cazul descris atrage atenția asupra rolului indispensabil al anamnezei amănunțite (uneori chiar polițienească) a bolii, care va evalua pacientul în vederea descoperirii administrării medicamentului (AINS – fiind printre primele medicamente care pot induce hepatotoxicitate), iar odată recunoscut acest fapt direcționarea investigațiilor strict pentru confirmarea sau infirmarea acestui diagnostic. Biopsia hepatică a fost definitorie la pacientul evaluat, prezentând elementele histo-

logice caracteristice, și în ansamblul manifestărilor clinice și prezența comorbidităților fost stabilit diagnosticul final.

Dintre hepatoprotectoarele recomandate a fost selectată ademeteonina, care se identifică prin rolul său benefic în afecțiunile hepatice cronice. **Ademeteonina** – hepatoprotector cu proprietăți antidepresive, ce se implică în reacțiile metabolice prin transmetilare, transulfurare, aminopropilare, acestea argumentându-i rolul ca preparat patogenetic în afecțiunile hepatice colestatice. Ademeteonina posedă și efect citoprotector, detoxifiant, antiolestatic, coleretic și colecistochinetic. *Friedel HA Focus on S-adenosyl-L-methioni, 1989, vol.38 389-416*

Preparatul respectiv va fi indicat în *hepatopatii colestatice, ficatul gras alcoolic și nonalcoolic, hepatopatia medicamentoasă și toxică, afecțiunile hepatice cardiace, hepatopatii ereditare metabolice (hemocromatoza, mucoviscidoza, alfa1-antitripsin deficiența)*. Neajunsurile ademeteoninei: *neefectiv în colestaza din colangita biliară primară sau colangita sclerozantă primitivă, biodisponibilitatea redusă a preparatului la administrare per/os, termen de valabilitate redus (instabilitate chimică), posibilitatea dezvoltării sindromului serotoninic la combinarea cu antidepresantele triciclice, cost înalt. Gubergrit B, Lucasevici GM, Fomenko PG Hepatoprotectors: theory and practice. 2012, 11-13.*

Hepatopatia medicamentos indusă este o problemă atât medicală cât și socială, necesară de a fi luată în considerație de politicile de sănătate din țară, având în vedere extinderea lor în ultimele decenii.

Afecțiunile hepatice medicamentoase sunt în creștere datorită mai multor condiții: achiziționarea de către populație a medicamentelor fără prescripție medicală, apariția pe piață a diferitor medicamente sau suplimente, fără dovezi științifice medicale despre eficacitatea lor, polipragmazia susținută de unii medici, prezența cofactorilor pentru dezvoltarea acestui tip de toxicitate medicamentoasă: prezența afecțiunilor hepatice anterioare, obezitatea, diabetul zaharat, alcoolul, fumatul, malnutriția și altele, precum și nerecunoașterea imediată a acestor boli.

HEPATOPATIA MEDICAMENTOS – INDUSĂ. RECOMANDĂRI PRACTICE.

Recomandări practice în diagnosticul acțiunilor hepatice induse medicamentos

1. Afecțiunea hepatică indusă-medicamentos reprezintă o hepatopatie (cu divers tablou clinic sau/și histopatologic) provocată de diverse medicamente, suplimente dietetice sau fitoterapice.
2. Afecțiunea hepatică indusă-medicamentos este de 2 tipuri: **intrinsecă** (predictibilă, dependentă de doza medicamentului) și **idiosincratică** (nepredictibilă, se dezvoltă doar la subiecții susceptibili, nu depinde de doza medicamentului).
3. Unii factori de risc sunt vizați ca factori majori în dezvoltarea afecțiunii hepatice induse-medicamentos. Astfel, menționăm următorii factori: dependenți de gazdă (vârstă, sex, sarcină, malnutriție, obezitate, diabet zaharat), de mediu (tabagismul, abuzul de alcool, episoadele de inflamație sau infecție), și dependenți de medicament (doză, profilul metabolic, interacțiune cu alte medicamente, polifarmacie).
4. În stabilirea corectă a diagnosticului un rol crucial își asumă anamnestical colectat cu acuratețe în identificarea expunerii medicamentului suprapus pe debutul și evoluția abnormalităților biochimice.
5. Cele mai frecvente afecțiuni hepatice induse de medicamente sunt provocate de antibiotice și antiepileptice, mai rar apar pe fondul utilizării antidiabeticilor și antihipertensivelor (dar, trebuie luate în considerație). FDA a prezentat circa 90 de medicamente (din anul 2007 până în 2011), care induc hepatopatie medicamentosă. Cele mai comune medicamente care induc afecțiune hepatică sunt: analgeticele (antiinflamatoarele non-steroidiene, acetaminofen, paracetamol); antibioticele: amoxicilin/clavulanate, trimetoprim/sulfametoxazol, izoniazida, fluorchinolonele, macrolidele, nitrofurantoina, minociclina; imunomodulatoarele:

interferon-alfa, interferon-beta, azatioprina, anti-tumor necrosis factor; suplimentele dietetice și fitosuplimentele: extractul de ceai verde (catechina), steroizii anabolizanți, alcaloizii pirolizidinici, flavocoxib; alte medicamente: amiodarone, sulfasalazine, allopurinol, metotrexat, steroizii cu conținut de androgen, contraceptivele hormonale, anesteticele inhalatorii, inhibitorii pompei de proton, citostaticele, valproatul, corticosteroizii și alte medicamente.

Tabel 13. Medicamente/droguri/toxine ce pot induce hepatopatii

Medicamente	Fitoterapice/medicamente alternative
<ul style="list-style-type: none"> • Alfametil-dopa • Paracetamol, AINS • Amiodarone, Diltiazem • Azatioprina, Metotrexat • Fluconazole, Ketoconazole • Steroizii anabolici, Estrogenii • Allopurinol, Statine • Acidul amoxicilinclavulonic • Sulfonamide, Nitrofurantion • Trimetoprim/sulfamethoxazol • Captopril, Labetalol • Carbamazepine • Acid nicotinic • Glibenclamide • Fenilbutazona • Inhibitorii de protează • Clorpropamid 	<ul style="list-style-type: none"> • Ephedra (ephedra sinica) • Bach flowers (gentiana) • Germander (teucrium fruticans) • Jin Bu Huan (herba lycopodii serrati) • Carob/locust bean (senna alexandrina) • Kava-Kava (Piper methysticum) • Scullcaps (Scutellaria) • Shark cartilage • Vitamin A
<ul style="list-style-type: none"> • Ciproheptadin • Diltiazem • Eritromicina • Halotan, Valproat • Heparina 	<p>Droguri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Steroizii anabolici • Cocaine • Ecstasy • PCP (Phenciclidina)

<ul style="list-style-type: none"> • Isoniazida • Flaxuridine • Flucloxacilin • Fluphenazin • Paracetamol 	<p>Toxine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tetrachloromethane • Dimethylforamide • Dimethilnitropropane • Hydrazine/diamide • Chlorofluorocarbon • Toluene • Trichloetilen
--	--

6. Diagnosticul afecțiunii hepaice medicamentoase este definit de paternal activității procesului, prezentat prin **scorul R = raportul valoarea ALT (limita superioară) / valoarea fosfatazei alcaline (ULN)**. Se definesc 3 variante de hepatopatie medicamentoasă: **varianta hepatocelulară** ($R > 5$), **varianta colestatică** ($R < 2$) și **varianta mixtă** ($R = 2-5$).
7. Tabloul hepatopatiei induse medicamentos poate fi mascat de hepatita acută C sau E. Deaceea toți pacienții suspecți pentru afecțiune hepatică indusă de medicamente trebuie să fie testați pentru hepatita C (ARN HCV, anti HCV poate fi negative în primele zile de debut) și anti HEV IgM. Deasemenea, după excluderea hepatitei virale acute clasice, se recomandă testarea infecțiilor citomegalovirale, Ebstein-Barr sau herpetică.
8. Unele medicamente pot provoca hepatite pseudo-autoimune, deaceea în evaluarea pacientului suspect pentru afecțiune medicamentos-indusă se recomandă de efectuat teste pentru autoanticorpii autoimuni: ANA, ASMA, AMA, IgM, IgG.
9. În evaluarea afecțiunii hepatice induse medicamentos trebuie excluse boala Wilson (aprecierea valorii ceruloplasminei și Cuprului seric) și sindromul Budd-Chiarri (ecografia organelor abdominale cu Dopler duplex a sistemului portal).
10. Un rol major în diagnosticul afecțiunii hepatice medicamentoase îi revine strategiile “**wash-out**” sau “**re-challenge**”, care se manifestă

prin declinul abnormalităților biochimice la stoparea administrării medicamentului suspect pentru o eventuală hepatotoxicitate. Persistența perturbărilor biochimice după înlăturarea medicamentului suspect, presupune prezența altor maladii hepatice, cum ar fi: hepatita autoimună, colangita (ciroza) biliară primară, colangita sclerozantă primitivă, hepatita granulomatoasă sau cancerul hepatocelular.

11. Biopsia hepatică nu este obligatorie în diagnosticul hepatopatiei induse-medicamentos, dar este utilă pentru excluderea altor boli hepatice (particularizat în excluderea hepatitei autoimune), suplimentând work-up-ul. Biopsia hepatică este recomandată:
 - în cazurile de progresie a hepatopatiei, necâtând la întreruperea medicamentului suspect,
 - când nivelul ALT nu se reduce cu >50% la 30 de zile de la debutul bolii, în varianta hepatocelulară sau fosfataza alcalină nu se reduce cu >50% la 180 de zile în varianta colestatică (evident, pe fondalul suspendării medicamentului causal),
 - când este nevoie de continuat sau re-administrat medicamentul implicat în hepatopatia medicamentos-indusă anterior.
12. Reexpunerea către medicamentul cauzativ afecțiunii hepatice medicamentos-indusă, este descurajată, în special la subiecții care au dezvoltat pe fondalul acestui medicament sporirea >5 valori normale a ALT, și se individualizează doar în situațiile fără altă alternativă.

Recomandări terapeutice în hepatopatia medicamentos-indusă

1. Tratamentul de bază în afecțiunea medicamentos-indusă este excluderea agentului medicamentos cauzal.
2. În majoritatea cazurilor, nu sunt disponibili antidoti pentru medicamentele cu potențial hepatotoxic, cu excepția N-acetilcisteinei în hepatopatia intrinsecă, produsă de acetaminofen.
3. În unele situații sunt argumentate utilizarea acidului ursodeoxicolic, antihistaminele (difenhidramine sau hidroxizine) în prezența

pruritului; corticoterapiei în cazurile de evoluție severă, dezintoxicantele ș.a.

4. Transplantul hepatic rămâne terapia optimă în insuficiența hepatică indusă-medicamentos.

Referințe bibliografice:

1. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury by Naga P Chalasani, Paul H Hayashy et.al. The American Journal of Gastroenterology 2014, 109, 950-966.
2. Czaja AJ Drug-induced autoimmune-like hepatitis. Digestive Disorder Science 2011, 56, 958
3. Chen M., Borlak J., Tong W. Predicting idiosyncratic drug-induced liver injury-some recent advances Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 8 (2014), pp. 721-723
4. Hunt CM, Yuen NA, Stirnadel-Farrant HA, Suzuki A. Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining of WHO Safety Report Database Regul Toxicol Pharmacol, 70 (2014), pp. 519-526
5. Fromenty B. Drug-induced liver injury in obesity. J Hepatol, 58 (2013), pp. 824-826
6. Kaplowitz N. Avoiding idiosyncratic DILI: two is better than one Hepatology, 58 (2013), pp. 15-17
7. Lewis J, Stine J. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - A practical guide. Aliment Pharmacol Ther, 37 (2013), pp. 1132-1156
8. Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events Hepatology, 51 (2010), pp. 615-620
9. Minjun Chen, Ayako Suzuki, Jürgen Borlak, Raúl J. Andrade, M Isabel Lucena Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors Journal of Hepatology Volume 63, Issue 2, August 2015, Pages 503-514
10. Roth RA, Ganey PE Intrinsic versus idiosyncratic drug-induced hepatotoxicity - Two villains or one? J Pharmacol Exp Ther, 332 (2010), pp. 692-697
11. Stine JG1, Chalasani N Chronic liver injury induced by drugs: a systematic review. Liver Int. 2015 Nov; 35(11):2343-53.

*“Scris este că nu numai cu pâine va trăi omul
ci cu orice cuvânt al lui Dumnezeu”.*

Iisus Hristos

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.9

Pacienta N.Nina, 56 de ani, locuitoare a Republicii Moldova, nordul țării, s-a adresat la consultație (2008) cu următoarele acuze: discomfort în hipocondriul drept, febră de 5 zile, scăderea poftei de mâncare, icter sclero-tegumentar nesemnificativ, astenie fizică importantă, somnolența periodic alternează cu insomnie.

Anamnesis morbi:

Debutul manifestărilor clinice se anunță cu 2 săptămâni anterior, după un abuz de băuturi alcoolice. Astfel, fiica pacientei povestește despre acest viciu al mamei, care a apărut cu vre-o trei ani în urmă, când femeia (fostă profesoară), a rămas singură acasă (decesul soțului și plecarea copiilor peste hotare) a început să consume alcool în exces. Erau perioade când aceasta petrecea zile în șir în stare de ebrietate. Aceste acuze au apărut pentru prima dată. Din anamnestic se mai cunoaște că pacienta a fost testată de câteva ori pentru hepatita virală – marcherii erau negativi.

Statutul social și medical

- Vaduvă, nu lucrează, are 2 copii
- În copilărie a suportat hepatita acută virală A, în adolescență apendectomie
- Anamneza eredocolaterală: tată-l a decedat de ciroză hepatică
- Nu fumează, consumă alcool în exces – 1-2 l de vin per zi, periodic și alte tipuri de băuturi alcoolice/ timp de 3-4 ani (din spusele fiicii, pacienta nu recunoaște)

Examenul obiectiv:

- Examenul obiectiv relevă o persoană febrilă (37.9 grade Celsius), astenizată, icterică, tegumente uscate, cu desquamări, ciarcăne sub

ochi, teleangiectazii ale pomeților și nasului, miinile tremurînde, apatică. IMC 17. Edeme maleolare.

- Sistemul respirator: Percutor – sunet pulmonar normal. Auscultativ – murmur vezicular pe întreaga arie pulmonară. FR 16 r/min.
- Sistemul cardiovascular: Zgomotele cardiace ritmice, clare. FCC 55 b/min. TA 110/65 mmHg.
- Sistemul digestiv: Limba zmeurie. Abdomenul ușor mărit în volum, din contul pneumatozei intestinale, sensibil la palpate în hipocondriul drept, epigastru și hipocondriul stîng. Percutor ficatul: 16x14x15 cm, palpator marginea ficatului proiemină cu 6-7 cm sub rebordul costal drept, dur, suprafața netedă. Splina se palpează cu 2 cm sub rebordul costal sting, indoloră.
- Scaunul 1-2 ori pe zi, terciform.
- Sistemul nefro-urinar: Topotamentul bilateral negative. Micțiuni libere, indolare.

Icterul sclero-tegumentar, sindromul astenic evident, durerea din hipocondriul drept, hepatomegalia, malnutriția, asociată cu o anamneză relevantă pentru un abuz alcoolic reprezintă circumstanțele clinice care pot sugera o **hepatopatie alcoolică, forma severă**.

Raportate acestui complex de manifestări clinice, la etapa evaluării paraclinice se impun **următoarele recomandări**:

- ✓ Analiza generală de sânge. Analiza generală a urinei.
- ✓ Teste biochimice hepatice
- ✓ Marcherii serologici ai hepatitei virale B, C, A, E
- ✓ Profilul imunologic: IgA, IgM, IgG; autoanticorpii: ANA, AMA, antiLKM
- ✓ Alfa-fetoproteina
- ✓ Echografia abdominală și FEGD-scopia

Rezultatele obținute au relevat următoarele:

- ✓ Hemograma: anemie (Hb 92 g/l, er 3.0 x 10¹²g/l), leucocitoză (12 x 10⁹/l), VSH 26 mm/h
- ✓ Testele biochimice hepatice: ALT 187 u/l, AST 247 u/l, bilirubina

totală 132 mmol/l (fracția directă 96 mmol/l), gGTP 645 u/l, FA – 288 u/l, colesterol 6.1 mmol/l, albumina 22.1 g/l, protrombina 68%, timpul de protrombină 28 sec, lipaza 118 u/l, glucoza serică 2.8 mmol/l, amilaza, urea și creatinina – în limitele normalului.

- ✓ Marcherii serologici ai hepatitei virale: antiHCV, antiHBcor sumar și HBsAg – negative.
- ✓ Profilul imunologic relevă creșteri ale IgA – 4.78 g/l (IgG, IgM – în limitele normalului). Autoanticorpii: ANA >1/100, AMA și antiLKM – negativi.
- ✓ Alfa-fetoproteina – 10.7 ng/ml (<7 ng/ml – limitele normalului).
- ✓ Ecografia abdominală a detectat: hepatomegalie (lob drept 16.4, lob sting 9.4 cm, lob caudat 19 cm), splenomegalie minoră (12.6x7.4 cm), pancreas: cap 3.4, corp 2.2, coadă 2.3 cm, ecogenitate sporită, fără semne de hipertensie portal, fără lichid liber în cavitatea abdominală.
- ✓ FEGD-scopia: nu a evidențiat varice esofagiene, a relevat reflux duodeno-gastral, duodenită erozivă.

*Rezumând rezultatele obținute (cu semnificație relevantă: febra, leucocitoza, AST mai mare decât ALT, nivelul gGTP predominant pe ceilalți marcher de colestază, hipercolesterolemie, nivel sporit de IgA) încadrate în cadrul de manifestări clinice și anamnestic relevant ne oferă un diagnostic clinic final: **Boala hepatică alcoolică. Hepatita alcoolică acută, activitate înaltă. Pancreatita cronică recidivantă (etiologie alcoolică), cu sindrom dolo moderat și dereglarea funcției exocrine, acutizare.***

A fost calculat scorul Madrey reprezintă un scor de estimarea a pronosticului în hepatita alcoolică, valoarea > 32 semnifică un pronostic nefavorabil (utilizînd calculatorul electronic: <http://www.thecalculator.co/health/Madrey-Score-for-Alcoholic-Hepatitis-Calculator-850.html>). Pentru pacienta noastră a fost obținut scorul Madrey – 72.12. Acest rezultat va fi luat în considerație la tratamentul pacientei.

La această etapă apar câteva incertitudini (discutabile), cum ar fi:

- ✓ Prezența autoanticorpilor antinucleari (ANA) pozitivi.

- ✓ Nivelul alfa-fetoproteinei sporit.
- ✓ Necesitatea biopsiei hepatice.

Este binecunoscut, că în hepatopatia alcoolică se pot determina valori sporite și altor parametri non-specificali: feritina serică sporită, fier seric, alfa-fetoproteina (de 1.5-2 ori mai mult ca limitele normale), scăderi de ceruloplasmină. Astfel, doar în prezența anamnezei specifice și la excluderea altor etiologii vom putea cu certitudine să defninitivăm diagnosticul clinic.

Biopsia hepatica oferă diagnostic de certitudine. Și este de menționat că la pacienții cu fibroză perivenulară se poate dezvolta hipertensiunea portală, ascita, splenomegalia, varice esofagiene, chiar și în absența cirozei. Aceste manifestări sunt reversibile, odată ce a fost înlăturată cauza.

Pacienta, precum și rudele pacientei au refuzat biopsia hepatica.

Tratamentul recomandat a vizat un regim dietetic hipercaloric, cu corectarea deficitului nutritional (regim hiperproteic, bogat în viaminele grupului B, suplimente cu zink, potasiu).

Tratamentul medicamentos a inclus:

- ✓ Corticoterapia (argumentul de bază a fost: Scorul Madrey 72.12, lipsa insuficienței renale și infecțiilor sistemice active) a constat din: Prednisolon 90 mg/zi i/v – 10 zile, apoi 40 mg per/os, sub protecție gastrică cu inhibitori ai pompei de protoni (Pantoprazol).
- ✓ Plasmă proaspăt congelată izogrupă
- ✓ Pentoxifilina perfuzabilă (pe soluție fiziologică 0.9%) – 10 zile, apoi forma per os 400 mg de 2 ori pe zi.
- ✓ Aminoacizi perfuzabili, ulterior buvabili
- ✓ Vitaminoterapia: B1, B6, C, E, Acid folic.
- ✓ Fosfolipide esențiale (Essențiale forte) i/v, apoi per/os.

Pacienta a fost monitorizată timp de 3 ani, cu evaluarea la 3 luni, apoi 1-2 ori în fiecare an. Inițial starea a fost cu ameliorare clinico-biologică (primele 3 luni fiind exclus consumul de alcool), dar la finele primului an de monitorizarea a reînceput consumul excesiv de băuturi alcoolice, starea ulterior s-a agravat, și peste 4 ani pacienta a decedat (a dezvoltat insuficiență hepatica severă).

Comentarii:

Este binecunoscut că nu tuturor indivizilor ce dezvoltă alcoolism li se pot decela aceleași caracteristici, ci din contra, parcă fiecare individ este altfel, ca și cum fiecare alcoolic a avut propriul lui drum. Această situație vine să decepționeze într-un anume grad practicianul obișnuit să aibă de-a face cu tulburări omogene, izvorâte din aceeași cauzalitate și care i-a indus treptat o gândire clinică, liniară.

Diagnosticul paologiei hepatice induse de alcool se bazează pe o combinație de parametri ce includ: istoricul de consum exagerat de băuturi alcoolice, examenul clinic, probele biologice, tehnicile imagistice, elastografia hepatică și biopsia hepatică. Examenul fizic variază considerabil la pacienții cu hepatopatie alcoolică, iar semnele fizice sunt sugestive, dar au sensibilitate mică. Formele inițiale ale hepatopatie alcoolică determină modificarea unor parametri ca: volumul eritrocitar mediu (MCV), gammaglutamiltranspeptidaza (GGT), AST și ALT, în timp ce în stadiile avansate specifice sunt modificările albuminei, testelor de coagulare, bilirubinei și trombocitelor.

Cei mai indicați markeri ai consumului de alcool sunt: deficiența transferinei în carbohidrați (CDT) și gammaglutamiltranspeptidaza (GGT).

Hepatita alcoolică reprezintă un sindrom clinic caracterizat prin icter și insuficiență hepatică, care apare la pacienții consumatori de băuturi alcoolice.

Deși majoritatea pacienților care se prezintă cu boală hepatică alcoolică au ciroză, până la 50% dintre ei pot avea manifestările hepatitei alcoolice. Pentru clinician, acest lucru are o însemnătate deosebită, având în vedere faptul că hepatita alcoolică are un potențial de reversibilitate clinică și histologică, iar pacienții care supraviețuiesc și rămân abștinenți pot avea o recuperare importantă a funcției hepatice.

Tratamentul hepatitei alcoolice trebuie să includă măsuri generale referitoare la boala hepatică decompensată, la deficiențele nutriționale, la imunodepresia care însoțește afecțiunile hepatice, precum și la afectarea renală frecventă în aceste cazuri. Măsurile specifice trebuie să

se adreseze injuriei hepatice propriu-zise determinată de alcool. În acest sens, tratamentul trebuie să includă: resuscitarea hemodinamică, nutriția frecvent enterală cu administrarea a 1,5 g proteine/kgc/zi și valoare energetică 2000 kcal/zi, supliment de vitamine din grupul B, supresia gastrică acidă, hepatoprotectoare.

Dintre hepatoprotectoarele recomandate s-a identificat **fosfolipidele esențiale (Essențiale forte)**, preparate argumentate în bolile hepatice de diversă etiologie: alcoolice, metabolice, virale și altele. **Fosfolipidele esențiale** sunt o clasă de preparate hepatoprotectoare cu cea mai mare vechime de utilizare în afecțiunile hepatice, cele mai studiate (întrunesc peste 230 de cercetări clinice, cu participarea a peste 13 mii de bolnavi hepatici), deși nu sunt introduse în ghidurile standartizate de specialitate, sunt utilizate pe larg de specialiști și în medicina actuală. Elementul benefic din componența fosfolipidelor esențiale este **fosfatidilcolina** (Essențiale forte, conține cea mai înaltă cantitate de fosfatidilcolină – 76%), care posedă acțiune *de stabilizator al membranei hepatocitare, sporește potențialul membranelor hepatocitar metabolic, de detoxifiere și excretor, asigură un efect antioxidant evident (inhibând sinteza citochinelor proinflamatorii, neutralizând produsele oxidării peroxidice lipidice), favorizează un efect antifibrotic dovedit (reduce sau blochează sinteza colagenului și sporește activitatea colagenazei) are acțiune hipoglicemică și hipolipemiantă (sporește sensibilitatea receptorilor insuliniici hepatici)*. Kidd PM Phosphatidilcholin: A superior protectant against liver damage/ *Alternative Med Rev*, 1996, vol 1, 258-274. **Fosfolipidele esențiale (Essențiale forte)** cu statut de medicament (și nu statut de supliment alimentar), ce conțin cantitatea suficientă de fosfatidilcolină – 76% în forma per/orală sau peste 90% forma injectabilă) sunt recomandate în: *hepatopatii alcoolice, steatohepatita nonalcoolică, hepatopatii medicamentoase sau toxice, hepatopatii pe fondal de diabet zaharat, precum și hepatita virală B sau C (ca adjuvant la terapia antivirală, sau post-terapie antivirală)*. Cost/eficiența acestui preparat (**Essențiale forte**) este confortabilă pentru pacienți. Neajunsurile fosfolipidelor esențiale ar fi: *ineficiente în colestază hepatică, farmacocinetica incomplet studiată, se*

pot cumula în alte țesuturi și organe, biodisponibilitate redusă a formei injectabile. (Gubergrit B, Lucasevici GM, Fomenko PG *Hepatoprotectors: theory and practice*. 2012, 9-11).

O atenție deosebită trebuie acordată screeningului și tratamentului precoce al infecțiilor, a căror apariție agravează prognosticul. Administrarea vasoconstrictoarelor (de exemplu, octreotid) este indicată dacă este prezent sindromul hepatorenal.

Bolile hepatice alcoolice, fiind și o problemă socială necesită abordare în ansamblu al medicilor și politicilor de sănătate. Astfel, costurile alcoolismului legate de cheltuielile cu diagnosticul, medicația, automeдикаția și invaliditatea de muncă sunt mult mai ridicate la consumatorii de alcool față de abștinenți. Profitul rezultat din accize și taxe comerciale obținut prin vânzarea de alcool sau a ingredientelor necesare producerii de alcool este mult mai mic față de cheltuielile aferente tratamentului afecțiunilor produse de consumul de alcool.

PATOLOGIA HEPATICA INDUSĂ DE ALCOOL. RECOMANDĂRI PRACTICE.

Recomandări practice în diagnosticul afecțiunilor hepatice alcoolice

1. Consumul excesiv de alcool reprezintă cauza majoră (preventibilă) a patologiei hepatice în lume.
2. Ficatul este organel, care întotdeauna este afectat de alcool, iar afecțiunile hepatice alcool induse se categorisesc în trei forme: steatoza hepatica, hepatita alcoolică și ciroza hepatica.
3. Consumul per capita de alcool corelează strict cu mortalitatea prin ciroza hepatica alcoolică, efect dovedit în toate țările.
4. Obiceiul de a bea (binge drinking) al pacienților trebuie evaluat, chiar la prima adresare la medicul de familie sau orice altă specialitate.
5. Chestionarul de screening CAGE este în prezent singurul instrument pentru depistarea formelor mai puțin severe ale consumului de alcool. CAGE un test screening format din 4 întrebări care se concentrează mai mult pe comportamentul față de băutură de-a lungul vieții decât pe consumul curent. Testul CAGE are limitări în anumite populații și poate fi folosit doar pe anumite tipuri de probleme legate de consumul de alcool, utilizarea mai largă a acestuia ar îmbunătăți furnizarea de asistență medicală pentru acești pacienți.
6. Alte chestionare utilizate în evaluarea pacientului cu abuz de alcool sunt: scorul de dependență de alcool (ADS), scorul de tulburări în urma consumului de alcool (AUDIT), scorul de consum de băuturi alcoolice și tulburări obsesiv compulsive (OCDSG) și scorul CIWA – tulburări ce apar în urma abstenenței. Aceste chestionare, trebuie utilizate etapizat, în cadrul evaluării subiecților cu abuz sau dependență de alcool.
7. Intervenția de motivarea a subiectului pentru excluderea alcoolului trebuie să fie parte componenta în managementul persoanei cu abuz de alcool.

8. Prezența afecțiunilor hepatice alcool-induse este suspectată pe baza anamnesticalui de consum alcoolic îndelungat, combinat cu examenul fizic și biologic. Totuși biopsia hepatică este necesară pentru confirmarea diagnosticului clinic și aprecierea severității procesului hepatic.
9. Biopsia hepatică este recomandată la pacienții cu patologie hepatică alcoolică cu evoluție agresivă, sau în cazurile incerte.
10. Un debut de decompensare hepatică la pacienții cu afecțiune hepatică cronică indusă de alcool, sugerează suprapunerea unei hepatite alcoolice acute. Hepatita alcoolică (mai numită: steatohepatita alcoolică) este suspectată în baza criteriilor clinice, paraclinice și definitivată de patenal histologic.
11. Este recomandabilă utilizarea scorurilor prezente în identificarea hepatitei severe și prognozarea risk-ului de deces prematur. Scorurile utilizate actualmente (prezente și variant online) sunt: scorul Maddrey (<http://www.thecalculator.co/health/Maddrey-Score-for-Alcoholic-Hepatitis-Calculator-850.html>), scorul Lille (<http://www.mdcalc.com/lille-mdel-for-alcoholic-hepatitis/>), scorul MELD (<http://www.mdcalc.com/original-meld-score-pre-2016-model-for-end-stage-liver-disease/>).
12. La pacienții cu hepatita alcoolică severă trebuie evaluată și monitorizată funcția renală și prezența infecțiilor.
13. Recomandările generale pentru screening-ul și managementul cirozei hepatice trebuie aplicate și în ciroza hepatică indusă de alcool.

Recomandări practice în tratamentul patologiei hepatice indusă de alcool

1. Oprirea consumului de alcool.
2. Cu toate că nu există indicații ale ghidurilor de tratament, se recomandă ca pacienții cu hepatită alcoolică severă, mai ales cei aflați la prima prezentare și tinerii să fie internați în centre de specialitate de gastroenterologie și hepatologie, pentru a beneficia de maximul suport interventional necesar.

3. Pacienților cu sindrom de abstenență acut sau hepatită alcoolică acută sunt recomandabile benzodiazepinele.
4. Pentru pacienții cu consum de alcool și fără patologie hepatică, or cu patologie hepatică minimă (steatoza alcoolică) sunt recomandate medicamentele: *disulfiram*, *naltrexone* și *acamprosate* combinate cu consiliere psihologică. Aceste medicamente nu sunt recomandate în afecțiunile hepatice severe alcool-induse. Pentru pacienții cu abuz de alcool și afecțiuni hepatice severe este recomandabil *Baclofenul*, cu scopul de prevenire a relapsului alcoolic.
5. Prima opțiune terapeutică pentru hepatita alcoolică severă este administrarea corticoterapiei (în lipsa contraindicațiilor): Prednisolonul 40 mg pe zi/28 de zile, ulterior cu scădere progresivă a dozelor pe o perioadă de 20-24 zile.
6. În cazul prezenței contraindicațiilor către corticoterapie ca primă linie terapeutică este utilizată Pentoxifilina 1200 mg/zi, cu efect antiTNFalfa, reduce incidența sindromului hepatorenal.
7. Este recomandabilă administrarea vitaminoterapiei (complex de vitamin B, vitamin C, vitamin K, acidul folic).
8. Ca măsură terapeutică este și corecția malnutriției proteice (regim hiperproteic) prin administrarea de aminoacizi.
9. Sunt careva date (încă nesuținute echivoc) despre eficacitatea unor hepatoprotectoare în patologia hepatică alcoolică, cum ar fi: betaine, fosfatidilcolina, s-adenosilmetionina.
10. Ciroza hepatică alcoolică este ireversibilă și tratamentul va fi direcționat spre complicațiile acesteia: ascita, encefalopatia, sindromul hepato-renal, hemoragia digestive superioară.
11. Transplantul hepatic oferă beneficii în supravețuirea pacienților cu ciroză alcoolică, clasa Child-Pugh C sau scorul MELD > 15.
12. Criteriile de selecție a pacienților cu ciroză hepatică alcoolică pentru transplantul hepatic includ: abstenența > de 6 luni, clasa Child-Pugh C, lipsa afectării altor organe extrahepatice.

Referințe bibliografice:

1. AASLD Practice Guidelines. Alcoholic liver disease by O'Shea, Darasathy. *Hepatology* 2010, 307-331.
2. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *Journal of Hepatology* 2012, vol.57, 399-420.
3. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015; 63:237-264.
4. Chrostek L, Panasiuk A. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8018-8023.
5. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;311:1889-1900.
6. Louvet A, Labreuche J, Artru F, Boursier J, Kim DJ, O'Grady J, Trépo E, Nahon P, Ganne-Carrié N, Naveau S, et al. Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149:398-406.
7. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, Rowe IA, Houlihan DD. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:845-854.
8. Potts JR, Goubet S, Heneghan MA, Verma S. Determinants of long-term outcome in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Sep. 38(6):584-95
9. Randy Liang, Andy Liu, Ryan B Perumpail, Robert J Wong, and Aijaz Ahmed Advances in alcoholic liver disease: An update on alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterology* 2015, 21(42), 11893-11903.
10. Zhang X, Ouyang J, Thung SN. Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. *Clinical Liver Disease* 2013, 17, 547.
11. World Health Organisation. Global status report on alcohol and health. Geneva: World Health Organisation; 2014.

HEPATOPATIA VASCULARĂ

Exemplificare:

- **Hepatopatia de stază (congestivă)**
- **Hepatita ischemică**
- **Sindromul Budd-Chiari**
- **Boala veno-ocluzivă**
- **Tromboza de venă porta**
- **Pelioza hepatică**

“Prin răbdarea voastră ve-ți dobândi sufletele voastre”.

Iisus Hristos

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.10

Pacientul G. Gh., vârsta de 25 ani, născut și locuitor al Republicii Moldova (nordul țării) s-a adresat la consultație (anul 2013) cu următoarele acuze: durere abdominală, mărirea abdomenului în volum, grețuri, scăderea poftei de mâncare, scaun diareic (3 ori per zi), febră, astenie fizică evidentă.

Anamnesis morbi: Simptomica a debutat cu o săptămână anterior, când după un effort fiziv semnificativ și ulterior abuz alimentar, peste 4-5 ore a apărut voma, durerere abdominală de intensitate înaltă, difuză, ulterior cu mărirea abdomenului în volum, febra 37.4-37.8 grade Celsius. La examenul medical (a doua zi pacientul a apelat la consult medical) s-a determinat ascita, hepato-splenomegalie, prezența citolizei (ALT > 4 valori normale, AST > 3.5 valori normale), colestază minimă, markerii hepatitei virale A, B, C – negativi. Ecografia a relevat hepato-splenomegalia, cu predominarea splenomegaliei, endoscopic nu au fost vizualizate varicele esofagiene. Tratamentul simptomatic (diuretic, hepatoprotectoare) a fost neefectiv.

Statutul social și medical

- Căsătorit, 1 copil sănătos, lucrează peste hotarele țării (Rusia), munci fizice (în construcții).
- Până la vârsta de 25 de ani – s-a considerat practice sănătos.
- Anamneza eredocolaterală neagravată
- Alergii neagă
- Nu fumează, consum de băuturi alcoolice ocazional (80-100 gr de alcool pur per săptămână).

Examen obiectiv:

- Tegumentele palide, sclere cu nuanță subicterică, edeme maleolare. IMC 19. Ganglionii imfatici periferici nu se determină măriți. Nu

sunt evidente careva stigmathe hepatice (spider naevi, eritem palmar ș.a).

- Sistemul respirator. Auscultativ – murmur vezicular pe întreaga arie pulmonară. FR 20 r/min.
- Sistemul cardiovascular: Auscultativ – zgomotele cardiace ritmice, clare. FCC 90 b/min. TA 115/75 mmHg.
- Sistemul digestiv: Limba umedă cu depuneri albicioase. Abdomenul mărit în volum, din contul lichidului ascitic (semnul “vălului pozitiv”), nu sunt observate colaterale porto-cavale sau cavo-cavale. Palpator ficatul (prin metoda balotării) s-a determinat cu 4-5 cm sub rebordul costal drept, cu marginea ascuțită, suprafața netedă, consistență dură, sensibil. Splina se apreciază palpator proeminând cu 5-6 cm sub rebordul costal stîng, dură, sensibilă.
- Scaunul 2-3 per zi, terciform.
- Sistemul nefro-urinar: Topotamentul bialteral pozitiv. Diureza pozitivă.

Cele expuse la această etapă ne orientează spre diagnosticul de **Afecțiune hepatică non-virală? Ascita de geneză neclară. Pielonefrită bilaterală?**

Care sunt incertitudinile la această etapă?

- Ascita apărută brusc, fără caput medusae, sau alte stigmathe hepatice vizibile – ne sugerează ideia despre o ascita de altă etiologie decît cea din ciroza hepatică.
- Asocierea dintre ascită, durere abdominală, febră, scădere poftei de mîncare pot fi interpretate ca manifestări pentru ascita tuberculoasă.
- Debutul după efort fizic și exces alimentar, asociat cu vomă și diaree – tablou caracteristic pentru puseu de pancreatită acută (care poate evolua cu ascita pancreatică).
- Hepatosplenomegalie semnificativă (non-virală) la un pacient tînăr, anterior practic-sănătos (ecografic, fără careva anomalii de vase, obstrucții, tromboze sau formațiuni de volum) – ne orientează spre patologie ereditară sau autoimună.

Str. N. Testemitanu 29, Chișinău

Telefon: 373 22 856 990

Tel./fax: 373 22 856 969

Site: www.synevo.md Cod doc: F01-PG-12 v1.1



Str. N. Testemitanu 29

Telefon:

Fax:

Adresa: str. Testemitanu 29

Buletin de rezultate**Cnp Invalid**

Nume pacient: G.

Prenume pacient: G.

Data nasterii: 21/12/1987

CNP:

Varsta: 25 ani 1 luni

Sex: M

MRN:

Adresa:

Data recoltarii: 06/02/2013 11:34

Contract: FFS Contract

Doctor: Turcanu Adela

Institutie: SYNEVO

Cod de bare: 5000048264

Data inregistrarii: 06/02/2013

Numar cerere: 50000085712

Recoltat: Internal

Punct de recoltare:

Adresa:

Valori in afara limitelor admise
pentru varsta si sexul respectiv

Denumire	Rezultat	UM	Valori de referinta
----------	----------	----	---------------------

Biochimie**Ceruloplasmina**

Ser / metoda imunoturbidimetrica

37

mg/dL

20 - 60

Imunochimie**Anticorpi - mitocondrii (AMA)**

Ser / ELISA

Anti-M2

11.12

AU/mL

≤20 : Negativ
20.1-24.9 : Echivoc
>=25 : Pozitiv

Virus Epstein-Barr (EBV) - Anticorpi VCA IgG

Ser / ELISA

100.5

AU/mL

Negativ: <20
Pozitiv: ≥20

Anticorpi anti-citoplasma neutrofile (ANCA) - imunofluorescenta

c ANCA

<1/10

Titru

<1/10

p ANCA

<1/10

Titru

<1/10

Toxicologie**Cupru in urina**

Urina 24h / Spectrometrie cu absorbtie atomica

Cupru in urina din 24h

20.72

µg/24h

10 - 60

Culcreat

12.14

/g creatinini

< 50

Profil virus herpes simplex (HSV1, HSV2) - Anticorpi IgG**Virus herpes simplex tip 1 (HSV1) - Anticorpi IgG**

Ser / Electrochemiluminiscenta (ECLIA)

24.8

Index

<0.6: Negativ
≥0.6 si < 1.0: Echivoc
≥1: Pozitiv

Astfel, la această etapă am recomandat următoarele investigații:

- Analiza generală de sânge. Analiza generală de urină + Neciporenco
- Hemocultura, urocultura
- Coprograma

- Teste biochimice hepatice, amilază, lipază, glucoză
- Autoanticorpii: ANA, antiLKM, antiDNA, AMA
- Cuprul în ser și urină, ceruloplasmina, alfa1 antitripsina
- Fier seric, feritina serică, coeficientul de saturare a transferinei
- Alfa-fetoproteina
- Dopler duplex a sistemului portal
- Tomografia computerizată a abdomenului
- Biopsia hepatică

Rezultatele obținute:

- ✓ Anemie nesemnificativă, trombocitoză ($460 \times 10^3/l$), VSH-22 mmHg
- ✓ Ciroliză moderată, coleastă cu predominarea gGTP (>4 limite normale), hipoproteinemie, hipoalbuminemie, protrombina -80%.
- ✓ Amilaza, lipaza, glucoza, creatinina, uree – în limitele normalului
- ✓ Cuprul seric și urinar, ceruloplasmina în limitele normalului
- ✓ Fier seric – diminuat, feritina – în limitele normalului
- ✓ Autoanticorpii – ANA, AMA, antiLKM în limitele valorilor normale
- ✓ Alfa-fetoproteina – în limitele normalului
- ✓ Dopler duplex a sistemului portal (2013). Hepatosplenomegalie moderată, cu predominanța lobului stâng și cel caudat, vena portae 12.5 mm, vena lienală 9 mm. Vena hepatică stângă și medie cu diametru redus, flux monofazic prezent, compresate de lobul hepatic drept. Vena hepatică dreaptă se vizualizează sub forma unei trame fibroase, flux absent. Colaterale sistemice intraparenchimotoase la nivelul lobului drept hepatic. Indice vascular portal – normal, indicele hipertensiunii portale (1.2) cu tendință spre majorare.
- ✓ Aortografie prin CT spiralată a aorganelor abdominale (2013). Hepatosplenomegalie. Modificări ce exprimă compresiune extrinsecă circumferențială a segmentului intrahepatic al Venei Cava Inferior și dezorganizare a arhitecturii vasculare. Se determină

Excellence
Medical Center

CENTRUL MEDICAL

Excelent pentru sănătatea Dumneavoastră!

Cabinetul de Tomografie Computerizată

IDNO 1007600056724

Modelul instalatiei: CT spiralat multisectional Aquilion 64, TOSHIBA.

Numele pacientului: **Gheorghii Constantin**, varsta - 25 ani. Data examinării: **29.03.2013**

Denumirea investigației: Aortografia, nr.24462 Doza ef.-echivalenta: 3,0 mSv

Substanța de contrast : Omnipaque 350 80 ml

Modul de achiziție helical, grosime 1,0 x 64, FP 1,0, HP 27

Raport medical

CT spiralata a organelor abdominale a fost efectuata in faza nativa, arteriala, portovenoasa dupa administrarea substantei de contrast cu reconstrucții MPR, pune in evidenta:

Ficat - dismorfic, de dimensiuni global marite predominant hipertrofie lobului drept si lobului caudat, contururi neregulate boselate si parenchima cu structura difuz inomogena, modificari ce determina compresiune extinse circumferentiala a segmentului intrahepatic al venei cava inferior(VCI) si dezorganizare a arhitecturii vasculare. Se determina dereglari de perfuzie in faza arteriala, fluxul arterial avansat majorat. In faza porto-venoasa se determina lipsa contrastării venelor hepatice. Vena porta se evidenziaza pe tot traseul, diametrul 12,4mm.

Peihepatic si perilienal se constata lichid liber in cantitate moderata.

Colecist cu perete usor ingrosat (in contextul edemului asociat hipertensiunii portale), fara imagini de calculi hiperdensi.

Splenomegalie, cu diametru bipolar 14,mm, structura omogena, densitatea 42UH. Artera si vena lienala cu aspect normal.

Pancreas, glandele suprarenale - forma, dimensiunile, pozitie si parenchim cu aspect CT normal.

Ambii rinichi cu pozitie si dimensiuni normale, nefrograma simetrica, cu buna diferentiere cortico-medulara, pielograma omogena, fara dilatatiei pielice, fara concremente. Ureterile cu tranzit liber, peretii elastici.

Fara imagini de adenopatii retroperitoneale si pelvine cu aspect tumoral.

Fara imagini de procese expansive evidente CT la nivelul anselor intestinului subtire si colonului.

Fara leziuni osteolitice/osteococondensante sugestive pentru determinari secundare la nivelul pieselor scheletice scanate.

Concluzii: Aspect imagistic este sugestiv pentru sindrom Badd-Chiari. Lipsa contrastării venelor hepatice. Hepatosplenomegalie. Hipertensie portala. Ascita moderata.

Medic-imagist radiolog
categorie superioara



G. Cițilari

dereglări de perfuzie în faza arterială, fluxul arterial avansat majorat. În faza porto-venoasă se determină lipsa contrastării venelor hepatice. Vena portae se evidențiază pe tot traseul, 12.4 mm – diametru. Aspect caract pentru sidrom Badd-Chiari.

Pacientul, aflându-se pe tratamentul cu diuretice, Plasmă proaspăt congelată, aminoacizi, dezagregante, antibioticoterapie – starea i se ameliorează, după 6-7 zile ascita se reduce evident (rămîne o cantitate neînsemnată în bazinul mic – evaluată la ecografia repetată), durerea abdominală scade, devine afebril.

Rezultatele obținute, în special cele imagistice, au direcționat diagnosticul clinic către: **Sindromul Budd- Chiari subacut?**

Explicații: *Reevaluând cazul respectiv, recunoaștem că chiar de la debutul bolii era posibil de suspectat această maladie, prin triada clinică caracteristică: durere abdominală + ascită + hepatomegalie. Odată apărut acest sindrom, induce blocarea prin vena hepatică dreaptă a circulației venoase hepatice și detrimă o hepatopatie congestivă prin creșterea presiunii sinusoidale caracterizată prin hepatomegalie, hipertensiune portală, ascită.*

După stabilirea diagnosticului clinic, este necesar de a elucidă cauza apariției acestui sindrom la pacientul descris. Cauzele necesare de a fi explorate sunt:

- ✓ Afecțiuni hematologice (policitemia vera, sindroamele mieloproliferative, sindromul anticorpilor antifosfolipidici, trombocitoza esențială);
- ✓ Coagulopatii (deficitul de proteina C, deficitul de proteina S, deficitul de antitrombina III);
- ✓ Infecții cronice (chistul hidatic, sifilis, tuberculoza);
- ✓ Afecțiuni inflamatorii cronice (sarcoidoza, lupusul eritematos, boala mixtă de țesut conjunctiv, sindromul Shogren, boli inflamatorii intestinale);
- ✓ Tumori (hepatocarcinomul și alte tipuri de tumori maligne)
- ✓ Obstrucție posttraumatică
- ✓ Perioada post-partum, sarcina, utilizarea de contraceptive

Ulterior, pacientul a fost consultat de **hematolog** (s-a efectuat puncția sternală) care a exclus patologia hematologică, testele pentru

sifilis (MRS), tuberculoză (analiza lichidului ascitic) au fost negative, precum și manifestările clinico-paraclinice au exclus pe moment alte boli inflamatorii.

Diagnosticul clinic, fiind etiologic nedefinitivat s-a efectuat biopsia hepatică prin laparoscopie.

- **Biopsia hepatică N1452 (2014)** a relevat: *dilatare pronunțată a sinusoidelor, stază perivenulară cu hemoragii, stază biliară focală și fibroză interstițială cu atrofie diseminată a hepatocitelor. Modificările morfologice se includ în tabloul sindromului Budd-Chiari.*

Astfel, aceste rezultate obținute au confirmat diagnosticul de **Sindrom Budd-Chiari primar, evoluție subacută. Hipertensiune portală subhepatică (hepatopatie congestivă, ascită).**

Pacientul a fost direcționat către specialiștii chirurghi pentru selectarea tacticii terapeutice. La moment se află pe lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Commentarii:

Am descris aici unul din cazurile cu sindrom Budd-Chiari, o boală hepato-vasculară rară, dar întâlnită în practica medicală. Această afecțiune poate fi sugerată clinic chiar de la prima întâlnire pacient-medic. Asthel, triada clasică: durere abdominală semnificativă + ascită brusc apărută + hepatomegalie sensibilă ar fi ca puncte de recunoaștere pentru un sindrom Budd-Chiari clasic. Evident, că în timpul de față tot mai frecvent se încalcă litera cărții, adică tabloul descris în cărți și învățat, rareori se mai regăsește în practica medicală, iar simptomatică atipică, scundă devine o formă mai des întâlnită în această boală. Aceste condiții crează dificultatea recunoașterii sindromului Budd-Chiari, iar mulțimea de cauze ce stau la originea acestui sindrom sunt greu de stabilit. Totuși, anamneza amănunțită și examenul clinic ar putea să direcționeze atenția spre aceasă afecțiune, iar ulterior ne-ar face să selectăm cele mai specifice și utile teste de explorare.

Examenul clinic la pacientul descris este relevant, printr-un debut

brusc dubă un efort fizic, cu durere abdominală, hepatomegalie (marcerii virali excluși), ascită la un bărbat tânăr, practic sănătos orientează atenția medicului spre o patologie hepatică non-virală. Deși a atras atenția debutul brusc, febra, ascita acută – aceste elemente pot fi ca argumente pentru evaluarea Dopler duplex a sistemului portal, aceasta fiind investigația de primă etapă cu o sensibilitate înaltă (dependetă direct de profesionalismul specialistului executor), care și ne-a prezentat tabloul imagistic pentru s-l Budd-Chiarri. Vreau să menționez, că această metodă este cea mai recomandată pentru patologia hepato-vasculară. Diagnosticul stabilit a impus o abordare diferențiată, pentru identificarea condițiilor cauzative al acestui sindrom. Astfel, au urmat o serie de intervenții paraclinice precum și consultații aferente, care spre final au exclus careva cauze ce ar fi provocat sindromul Budd-Chiari, definitivându-l astfel spre un sindrom primitiv (idiopatic) cu o evoluție subacută. Prognosticul acestei maladii este destul de nefast, totuși în ultimii ani se observă o ameliorare, însă cifrele sunt foarte variate și depind mult de afecțiunea subiacentă și de tratamentul specializat multidisciplinar. Factori prognostici independenți sunt vârsta, scorul Child-Pugh, prezența unei ascite refractare și formele acute de boală.

SINDROMUL BUDD-CHIARI. RECOMANDĂRI PRACTICE.

Sindromul Budd-Chiari. Recomand practice de diagnostic

1. Sindromul Budd-Chiari, mai fiind denumit și boala veno-ocluzivă hepatică este datorat obstrucției fluxului venos hepatic. În funcție de cauză sunt descrise două tipuri de Sindrom Budd-Chiari:
 - *tipul primitiv* este când obstrucția este de origine venoasă (endoluminală sau parietală),
 - *tipul secundar* se destinge când obstrucția este datorată unui material de origine extravasculară sau compresiei extrinseci.
2. Caracteristica clinică clasică se exprimă prin triada compusă din durere abdominală, ascită și hepatomegalie. Totuși, această triadă poate lipsi la debutul maladiei, totodată fiind nespecifică, necesită suspiciune din partea clinicistului. Astfel, evolutiv sunt identificate 4 variante clinice:
 - varianta asimptomatică, care poate fi diagnosticată întâmplător sau ca urmare a unor teste de laborator biochimice modificate;
 - varianta acută este identificată mai rar, apare ca rezultat al obstrucției simultane a trei vene suprahepatice, și poate dezvolta insuficiență hepatică în câteva zile, clinic este determinate de triada clasică, iar biologic se constată citoliză importantă, colestază cu sau fără insuficiență renală;
 - varianta subacută, care se dezvoltă sub 2 luni, conține unul sau mai multe elemente din varianta acută și cel puțin un criteriu din varianta cronică;
 - varianta cronică este caracterizată de manifestările hipertensiunii portale, cu un dimorfism hepatic accentuat, rețeaua venoasă colaterală bine dezvoltată, ascită, iar modificările biochimice evidențiază citoliză moderată cu sau fără colestază. O parte din pacienți pot dezvolta hemoragie variceală, insuficiență renală, totuși insuficiența hepatică rareori este severă.
3. Pentru evaluarea etiologică a sindromului Budd-Chiari trebuie excluse sau confirmate cele mai frecvente cauze:

- afecțiunile hematologice (trombofilia, policitemia rubra vera, sindroamele myeloproliferative, sindromul anticorpilor antifosfolipidici, trombocitoza esențială, hemoglobinuria nocturnă paroxistică, diatezele trombotice dobândite: deficiența protein C, deficiența protein S, deficiența de antitrombină III, deficiența de factor V Leiden);
 - afecțiuni inflamatorii cronice: boli inflamatorii intestinale, sarcoidoza, boala mixtă de țesut conjunctiv, lupusul eritematos systemic, boala Bechcet, sindromul Sjogren;
 - infecții cronice: aspergiloza, sifilis, tuberculoza;
 - chisturi și formațiuni tumorale: chistul hidatic, carcinomul hepatocelular, leiomiosarcomul, mixomul atrial drept;
 - stări hormonale: utilizarea contraceptivelor, sarcina și perioada post-partum.
4. Diagnosticul de sindrom Budd-Chiari trebuie suspectat la pacienții cu:
- orice afecțiune hepatică cronică neexplicabilă;
 - insuficiență hepatică severă cu ascită și hepatomegalie;
 - ascită refractară în prezența probelor biochimice hepatice moderat alterate;
 - durere abdominală asociată cu hepatomegalie și ascită;
 - afecțiune hepatică pe fondalul unei patologii pro-trombogene.
5. Examenul instrumental de primă etapă este ecografia cu modulul Dopler duplex a sistemului portal, care va vizualiza un material solid în lumenul vascular, cu caracter obstructiv, circulație venoasă colaterală, flux venos hepatofugal sau stagnant, nevizualizarea venelor hepatice, hipertofie de lob caudat hepatic.
6. Tomografia computerizată prin angiografie sau Rezonanța magnetică sunt investigații confirmative, și prezintă date suplimentare cu privire la circulația colaterală intrahepatică, starea venei cave inferioare sau determinarea cauzelor secundare de sindrom Budd-Chiari.

7. Pacientul identificat imagistic pentru sindromul Budd-Chiari trebuie referit la un centru – expert.
8. Biopsia hepatică este recomandată în cazul suspiciunii obstrucției venelor mici hepatice, iar tabloul morfologic va determina o congestie venoasă importantă, atrofie celulară centro-lobulară și prezența unor trombi în venulele hepatice terminale.
9. Se recomandă screening-ul pacienților cu sindrom Budd-Chiari pentru hepatocarcinom.

Sindromul Budd-Chiari. Recomandări practice de tratament

1. Scopul tratamentului este restabilirea drenajului venos hepatic și eradicarea sau controlul procesului cauzativ, precum și prevenția retrombozei venoase la pacienții cu afecțiune pro-trombogenă cunoscută.
2. Toți pacienții cu sindrom Budd-Chiari trebuie să inițieze terapia cu anticoagulante, în absența contraindicațiilor majore. Hipertensiunea portală adecvat controlată nu este contraindicație pentru anticoagulante.
3. Se utilizează heparină cu greutate moleculară joasă și apoi cu antagoniști de vitamina K (INR 2-3).
4. Se ia în considerație scurta întrerupere a terapiei cu anticoagulante când sunt efectuate proceduri invazive, inclusiv și paracenteza.
5. Pentru repermeabilizarea venoase se recomandă angioplastia percutană transluminală cu sau fără tromboliză farmacologică.
6. Alt mijloc terapeutic este efectuarea unei derivații porto-sistemice realizate chirurgical (anastomoze latero-laterale sau mezo-cave), fie prin TIPSS (sunt porto-sistemic transjugular).
7. Transplantul hepatic este indicat la pacienții cu sindrom Budd-Chiari non-responderi la tratamentul anterior sau cei cu afecțiuni hepatice subiacente.
8. Terapia cu anticoagulante este recomandabil de a fi continuată și în perioada post-transplant.

Referințe bibliografice:

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular disease of the liver. *Journal Hepatology of the liver*, 2015 vol xxx/xxx-xxx, 24 pp.
2. Justo D, Finn T, Atzmony L, Guy N., Steinvil A., Trombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2011, 22, 195-199.
3. Kochhar R, Masoodi I., Singhal M, Miglani A, Singh P, et.al. Celiac disease and Budd-Chiari syndrome: report of a case with review of literature. *Eur J Gastroenter Hepatol* 2009, 21: 1092-1094.
4. Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012, 56: S25-S38.
5. Rautou PE, Douarin L, Denninger MH, Escolano S, Lebrec D, Moreau R, et.al. Bleeding in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatology* 2011;54:56-63.
6. Sejio S, Pleisser A, Hoekstra J, Dell Era A, Mandair D, Rifai K, et al. Good longterm outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology* 2013; 57, 1962-1968.
7. Senzolo M, Riggio O, Prmignani M. Vascular disorders of the liver: recommendations from Italian Association for the Study of the Liver ad hoc committee. *Dig Liver Dis* 2011;43:503-514.
8. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012; 120, 4921-4924.
9. Tait C, Baglin T, Watson H, Makris M, Perry D, et.al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol* 2012; 159:28-38.

“Niciodată nu este prea târziu pentru a pune început nou”.

Părintele Cleopa Ilie

OBSERVAȚIA CLINICĂ NR.11

Pacientul L. Constantin, în vârstă de 58 de ani, născut în Republica Moldova, se adresează cu următoarele acuze: discomfort în hipocondriul stâng, grețuri, scădere ponderală, mărirea abdomenului în volum, dispnee mixtă de efort minim, astenie fizică evidentă.

Anamnesis morbi: Simptomatologia a debutat în urmă cu aproximativ 2 luni și s-a arătat progresiv până la data prezentării. De două săptămâni starea generală s-a agravat semnificativ cu apariția dispneei de efort, care a progresat pe parcursul ultimelor zile până la dispnee de repaus, însoțită de durere în hipocondriul sting, scăderea poftei de mîncare, scădere ponderală. De menționat că pacientul este bolnav cardiac de 15 ani, prezentând dereglări de ritm (fibrilație atrială tahiformă) pe fondal de stenoză aortică largă și boală cardiacă ischemică cu modificari electrocardiografice (examen efectuat cu 2 săptămîni anterior adresării), fiind pe tratament ambulator cu antiaritmice, antihipertensive. Anterior (cu 3 luni) pacientul a fost evaluat pentru boală hepatică: HBsAg, antiHBcor, antiHCV – au fost negativi, în prezența unui sindrom de citoliză și colestază moderat.

Statut social și medical

- Este văduv, are 2 copii practic sănătoși, nu lucrează (40 de ani a lucrat șofer).
- Comorbidități: cardiopatie ischemică, fibrilație atrială, HTA (administrează antiaritmice, antihipertensive, dezagregante periodic).
- Antecedente eredocolaterale: fratele suferă de diabet zaharat tip II și HTA, tată-l a decedat de ciroză hepatică.
- Nu fumează, consumă băuturi alcoolice în cantități moderate săptămînal.

Examenul obiectiv relevă:

- Stare generală deteriorată moderat, pacientul este supraponderal (IMC=28.6 kg/m²).
- Tegumentele – palide, fața roșietică (în special pomeții), cianoza buzelor, se observă turgescența venelor jugulare, edeme gambiene dure.
- Sistemul pulmonar: Percutor – sonoritate pulmonară normală. Auscultativ – murmur vezicular prezent bilateral, unice raluri sibilante difuze, FR 21 r/min.
- Sistemul cardiovascular: Șoc apexian detectabil în spațiul VI intercostal stâng pe linia axilară anterioară. Auscultativ: zgomote cardiace aritmice (fibrilație atrială tahisistolică), suflu sistolic în focarul aortei iradiat pe arterele carotide, FCC 96-102 b/min, TA=160/100 mmHg.
- Sistemul digestiv: Limba umedă, curată. Abdomen mărit în volum din contul lichidului ascitic (semnul vălului este pozitiv), sensibil la palpare în hipocondrul drept și stâng, fără semne de iritație peritoneala. Percutor ficatul se apreciază la dimensiunile: 14 x 13x 12 cm, cu marginea inferioară rotunjită, la 5 cm sub rebordul costal, suprafața regulată, consistență semidură, sensibilă. Percuția splinei: 12x10 cm, palpator marginea splinei proiemină cu 4 cm sub rebordul stâng, marginea ascuțită, sensibilă.
- Sistemul nefro-urinar: Topotamentul bilateral negativ. Diureza pozitivă.

Datele subiective (prezența sindromului dolor abdominal, dispeptic, sindromului edematous), corelate cu anamneza bolii (cunoscut pentru boală cardiacă cronică, absența marcherilor virali hepatici) și examenul obiectiv (hepato-splenomegalia sensibilă, asicta, turgescența venelor jugulare, fibrilație atrială) ne sugerează prezența hepatopatiei de stază pe fondal de boală cronică cardiacă.

Pentru echiderea sau confirmarea hepatopatiei sunt recomandate investigațiile paraclinice.

Investigațiile paraclinice de I-ă etapă recomandate:

- Hemograma. Urograma
- Teste funcționale hepatice: ALT, AST, FA, bilirubina, gGTP, LDH 4,5; colesterol, trigliceride, albumina, INR, feritina serică.
- Alfa-fetoproteina
- Eco-cardiograma
- USG organelor abdominale cu Dopler duplex a sistemului portal
- R-grafia cutiei toracale
- FEGD-scopia sau R-scopia stomac și esofag
- Evaluarea fibrozei hepatice (Fibromax)

Analizele de laborator au remarcat:

- Trombocitoză (580 x 10⁹/l), leucocitoză (12 x 10⁹/l).
- Biochimic: ALT **127** U/l, AST **278** U/l, bilirubina totală **30** umol/l (directă 21 umol/l), FA **247** U/l, gGTP **228** U/l, albumina 30 g/l, colesterol **8.1** mmol/l, uree 9.2 mmol/l, creatinina 69.1 umol/l, lipaza 29.7 U/l, protrombina 70%, INR **1.8**, fibrinogenul 5.2 g/l.
- Alfa-fetoproteina – **215.4** ng/ml, CEA 4.0 ng/ml.
- USG organelor interne+Dopler duplex portal relevă *hepatosplenomegalie, în lumenul v.portae – conținut hiperecogen, neomogen – tromb. Fluxul în v.portae hepatofugal, în parenchimul splinei se detectă o arie sonotransparentă, intens neomogenă, de formă triunghiulara.*
- R-scopia stomacului și esofagului: *reflux esofagian, gastroduodenopatie eritematoasă.*
- Examen ecocardiografic: *indurația pereților aortei ascendente. Valvulei aortale și mitrale. Stenoză largă a valvulei mitrale. Dilatarea moderată a atriului stâng și drept. Funcția de pompă este păstrată. Hipertofia miocardului ventriculului stâng.*

În contextul rezultatelor obținute, care remarcă trombocitoză și leucocitoză, citoliză și coleastăză asociate cu sporirea > 20 de ori față de valoarea normală a alfa-fetoproteinei și supraadăugate pe o hepatosplenomegalie, cu tromboză de venă portă și flux hepatofugal, precum

și semne de infarct splenic la un pacient cardiac orientează diagnosticul clinic către: **Hepatopatie congestivă (cardiacă), activitate înaltă pe fondalul de Cardiopatie ischemică. Fibrilație atrială, tahiformă. Angor pectoral de efort CF II, IC III (NYHA). Tromboză de v.porta. Infarct lienal. Cr hepar?**

În conduita acestui pacient apar câteva neclarități:

- Infarctul lienal detectat ecografic este cauzat de aritmia cardiacă?
- Alfa-fetoproteina sporită evident ne sugerează prezența cancerului hepatocellular (nedetectat la ultrasonografie)?
- Prezența obezității, dislipidemie, hipertensiunii arteriale – în acest caz ar putea fi interpretate ca criterii pentru sindromul metabolic, iar hepatopatia ar putea fi de genă mixtă: metabolică (steatoză hepatică) și cardiacă.

Astfel, pentru elucidarea cazului se recomandă tomografia computerizată a organelor interne și evaluarea gradului de fibroză hepatică.

- **Tomografia computerizată prin angiografie:** Concluzie – *hepatosplenomegalie, dilatarea venelor hepatice, opacifiere retrograde venoasă hepatică în faza precoce de injectare a substanței de contrast, cu patern periferic heterogen datorat stagnării venoase, tromboza parțială a venei portae și totală a v. lienale, infarct splenic, formațiuni tumorale nu au fost vizualizate.*
- **Fibromax:** Concluzie – F3, A2, S3, H0, SH 2.

Rezultatele obținute sunt confirmative pentru afecțiune hepatică cronică avansată cauzată de stază venoasă, asociată cu modificări de flux venos intrahepatic și extrahepatic (confirmate prin tomografie computerizată cu angiografie), iar evaluarea fibrozei și steatozei hepatice (prin Fibromax) a evidențiat și prezența steatohepatitei non-alcoolice și fibrozei grad III, momente relevante pentru geneza mixtă (cardiacă și metabolică) a hepatopatiei prezente la acest bolnav. Sporirea nivelului alfa-fetoproteinei plasează pacientul în grupul de risc pentru cancer hepatocellular.

Este cunoscut, că alfa-fetoproteina este un marker surogat pentru cancer hepatocellular, dar nesenzitiv și nespecific.

Amintim câteva aspect legate de alfa-fetoproteina și cancerul hepatocelular:

- Nivelul alfa-fetoproteinei poate corela cu gradul de steatoză hepatică, activitatea ALT și stadiul de fibroză hepatică.
- Marcherii adiționali pentru sporirea sensibilității alfa-fetoproteinei sunt alfa-fetoproteina –L3%, DCP (dex-carboxiprotrombina) și PIVKII.
- Sporirea alfa-fetoproteinei > 100 de ori față de valorile normale este sensibilă pentru cancer hepatocelular.
- Sporirea progresivă a alfa-fetoproteinei, în absența leziunilor imagistice sugestive pentru cancer hepatic înaintea tactica de supraveghere imagistică repetată a pacientului.

Conduita terapeutică:

Conduita terapeutică a pacientului descris a combinat recomandările cardiologului și gastroenterologului, vizând preparatele antiaritmice și dezagregantele combinate cu hepatoprotectoarele și antifibrozantele, pe durată îndelungată. Pacientul este monitorizat periodic, evidențiindu-se stabilitatea în patologia cardiacă și hepatică.

Commentarii:

Acest caz, încă odată ne reamintește despre hepatopatia secundară, adică implicarea ficatului secundar unor boli, cum ar fi patologia cardiacă. Astfel, atargem atenția asupra necesității evaluării amănunțite a pacienților cu afecțiune hepatică non-virală cu anamnezic de boală cronică cardiacă, care poate masca patologia hepatică, totodată poate fi agravată de afectarea hepatică. Dacă se revizuim sursele de informație specializată, vom identifica mai multe tipuri de afectarea hepatică în maladiile cardiovasculare: hepatopatia de stază, hepatita ischemică, ciroza cardiacă. Totodată, cazul descris vizează și unele complicații pe fondal de boală cronică cardiacă, cum ar fi tromboza din sistemul venos hepatic, infarctul de splină (poate să se asocieze și cu infarctul hepatic), care nu trebuie omise, și necesită a fi suspectate la orice bolnav cu hepa-

topatie inexplicabilă mai ales cu anamneză agravantă. Iar odată dezvăluite aceste complicații, în special tromboza venoasă hepatică impune evaluarea obligatorie pentru alți factori cauzativi, mai ales cancerul hepatocelular sau sindroamele mieloproliferative.

În cazul nostru se mai observă o tendință, și anume polimorbiditatea. Rareori, întâlnești un bolnav cu o singură afecțiune, de cele mai deseori se stabilesc concomitant câteva boli. Iar maladiile digestive (hepatice, gastroenterologice) sunt în cele mai frecvente asocieri cu bolile cardiovasculare, endocrine și altele. Astfel, cercetarea bolnavului hepatic necesită atenție și spre alte maladii, care vor deschide prin surprindere unele legități interdependente, iar evaluarea asocierii unei hepatopatii către altă maladie devine importantă în prevenirea posibilelor complicații evolutive sau terapeutice.

FICATUL ȘI PATOLOGIA CARDIACĂ. RECOMANDĂRI PRACTICE.

Noțiune: Bolile cardio-vasculare, în special insuficiența cardiacă globală, dereglările de ritm cardiac, stările de șoc cardiogen pot favoriza dezvoltarea unor afecțiuni hepatice, precum:

- Hepatopatia de stază cardiacă (ficatul de stază);
- Hepatita ischemică;
- Fibroza cardiacă hepatică și ciroza hepatică cardiacă.

Ficatul de stază sau hepatopatia de stază cardiacă, diagnostic care nu trebuie omis de către specialiști în evaluarea unui pacient cu hepatomegalie non-virală sau tulburări biochimice (creșteri ale transaminazelor) pe fondal de boală cardiacă. Cauza primordială a acestei afecțiuni este staza venoasă, iar manifestările clinice pot fi destul de scunde.

Astfel, pacientul cu hepatopatie de stază poate prezenta următoarele forme clinice:

- Asimptomatică – clinică mascată de patologia cardiacă sau prezintă o simptomatologie scundă (astene fizică, sindrom dyspeptic).
- Prezența unei hepatomegalii dureroase (în special zona lobului stâng), consistenta ficatului este crescută; este elastic, iar marginea lui inferioară este rotunjită; iar când insuficiența cardiacă se complică prin instalarea insuficienței tricuspidiene, ficatul de stază devine pulsatil; palpat cu toată palma, se simte o expansiune sistolică.
- Splenomegalia moderată însoțită, într-un procent mic de cazuri, ficatul de stază sau ciroza cardiacă; se prezintă o splină congestivă (din cauza stazei venoase).
- Creșteri ale activității ALT, AST nu mai mult de 2-3 ori mai mult de limitele normale.
- Hipoalbuminemie, nu mai mică de 25 g/l (nu corelează cu gradul de afectare histologică a țesutului hepatic).
- Hiperbilirubinemie moderată (din conținutul fracției libere).

- Creșteri neînsemnate ale fosfatazei alcaline și gGTP.
- Sporirea timpului de protrombină.
- Semnele de hipertensie portală se identifică rareori (în ficatul de stază cardiacă procesul fibrotic nu cuprinde tracturile portale)
- Rareori se poate asocia ascita, care apare datorită sporirii importante a presiunii centrale venoase, pe fondalul necrozei hepatice reduse.

Hepatita ischemică (hipoxică) poate să se dezvolte în prezența patologiei cardiace și necesită a fi luată în discuții la pacienții cu: dereglări de ritm cardiac, hepatopatia de stază cardiacă, șoc coronar sau non-cardiogen, deshidratare severă, hemoragie profuză, precum și în unele cazuri non-cardiace: infecții și septicemii, pancreatiite acute și alte cauze.

- Caracteristic pentru pacienții cu hepatita toxică este creșterea bruscă a activității transaminazelor, care depășesc de 10-20 de ori valoarea normală. Aceste abnormalități biochimice pot fi identificate peste 2-3 zile de la un episod de ischemie cardiacă (infarct miocardic, trombembolia a.pulmonare, aritmie cardiacă) și pot regresa peste 7-14 zile de la debut în prezența unei hemodinamici stabile.
- Clasic hepatita hipoxică poate fi sugerată de *triada clasică: transaminaze "gigantice" asociate cu creșteri ale timpului prtombinic și modificări funcționale renale* (creșteri ale creatininei, nivelului de potasiu). Sporirea semnificativă, bruscă a activității ALT, AST poate fi însoțită de o hiperbilirubinemie moderată.
- Sporirea izolată a transaminazelor asociate cu testul negativ pentru troponine și valoarea negativă a fracției MB de creatininfosfochinază, precum și în lipsa modificărilor de focar pe electrocardiogramă orientează diagnosticul spre hepatita hipoxică (ischemică).
- Morfologic vor fi identificate hepatocite din zona centrală atrofiate prin compresie, leziuni distrofice reduse, iar hepatocitele din

zona mediolobulară (cele mai sensibile la hipoxie) capătă aspect de steatoză, hepatocitele periferice aparent normale.

- Un parametru biochimic care ne sugerează ca afectarea este de origine cardiacă este LDH, cu valori foarte mari, mai mari decât ale transaminazelor. Mai apar, tot datorită hipoperfuziei hepatice, tulburări de coagulare, creșterea bilirubinei și chiar a creatininei, prin afectarea și a rinichilor, tot prin același mecanism de hipoperfuzie (în cazurile severe afectează toate organele, ducând la insuficiența multiplă de organe și sisteme cu deces).
- Evoluția hepatitei hipoxice variază, în funcție de gravitatea și eficiența tratamentului cardiologic, de la recuperare în câteva zile până la insuficiența hepatică fulminantă, mai ales dacă pacientul avea o suferință hepatică anterioară.

Fibroza hepatică și ciroza hepatică de genăză cardiacă

- Atunci când se produce ciroza cardiacă, ficatul devine dur, nedureros, cu marginea ascuțită și nu mai are tendința să revină la volumul normal așa cum se întâmplă cu ficatul de stază. Splenomegalia se depistează mai rar.
- Simptomatologia la pacienții cu ciroză cardiacă poate fi mascată de manifestările insuficienței cardiace (drepte, globale).
- Ascita de obicei este refractară la diuretice, apare pe fondul unei hipoalbuminemii (dar nu mai mică de 25 g/l), iar gradientul AS-ALA (albumina serică minus albumina lichidului ascitic) este mai mare de 11 g/l.
- Lipsa hepatomegaliei sau un ficat cu diametrele subnormale, la un bolnav cu insuficiență cardiacă și stază venoasă evidentă, sunt cauzate de prezența cirozei atrofice hepatice (care nu mai permite acumularea de sânge în ficat).

Referințe bibliografice:

1. Gelow J, Desai A, Hochberg C, Glickman J, Givertz M, Fang J. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure. *Circ Heart Fail* . 2010; 3(1): 59-65.
2. Moller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J*. 2013 Sep. 34(36):2804-11
3. Shailja C. Shah, A. Sass Cardiac Hepatopathy”: A Review of Liver Dysfunction in Heart Failure. *Liver Research Open J*, 2015. 1-10.
4. Fouad YM, Yehia R. Hepato-cardiac disorders. *World J Hepatol*. 2014 Jan 27. 6(1):41-5
5. Fuhrmann V, Jager B, Zubkova A, Drolz A. Hypoxic hepatitis – epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Wien Klin Wochenschr* . 2010; 122(5-6): 129-139
6. van Deursen V, Damman K, Hillege H, van Beek A, van Veldhuisen D, Voors A. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail*. 2010; 16(1): 84-90

TROMBOZA DE VENĂ PORTĂ. RECOMANDĂRI PRACTICE

Recomandări practice de diagnostic în tromboza de venă portă:

- Factorii de risc pentru tromboza de venă portă pot fi divizați în factori locali și sistemici. Prin urmare, în cazul dezvoltării trombozei venoase hepatice se impune abordarea amănunțită acestor factori, care odată diagnosticați vor influența conduita terapeutică și prognosticul acestor pacienți. Astfel, vom evolua următorii factori cauzali:
 - *Factorii locali vizează următoarele condiții clinice:*
 - ciroza hepatică virală sau non-virală
 - tumorile maligne bilio-pancreatice și hepatice
 - chisturile hidatice care provoacă compresia tractului venos
 - intervenții chirurgicale intra-abdominale
 - infecții sau inflamații intra-abdominale
 - *Factorii sistemici, care favorizează tromboza de venă porta sunt:*
 - boli hematologice (trombofilia ereditară sau dobândită, hemoglobinuria paroxismală nocturnă),
 - neoplasme mieloproliferative,
 - vasculite sistemice,
 - sarcoidoza, boala Behcet,
 - boli autoimune,
 - boli inflamatorii intestinale
 - factorii hormonal: utilizarea îndelungată a contraceptivelor orale, sarcina și perioada de lăuzie,
 - mai nou, a fost identificat rolul infecției cu Citomegalovirus și bolii Celiace în dezvoltarea trombozei în sistemul venos hepatic.
- Identificarea unui factor de risc nu trebuie să stopeze cercetarea altor factori adiționali, fiind binecunoscut faptul că tromboza sistemului venos hepatic este în mare parte, multifactorială.
- Pacienții cu tromboză a sistemului venos hepatic trebuie evaluați de hematolog.

4. Screeningul trombofiliei va include aprecierea nivelului proteinei S, proteinei C, antitrombinei (deficitul acestor factori vor susține tromboza sistemului venos hepatic), mutația genei G20210A protrombinei, nivelul anticorpilor antifosfolipidici (dacă se va aprecia testul pozitiv, atunci aprecierea lor se va repeat peste 12 săptămâni).
5. Este recomandabilă evaluarea neoplasmului mieloproliferativ prin testarea mutației JAK2V617F la pacienții suspecti (tabloul sugestiv pentru boala mieloproliferativă se bazează pe caracteristica sângelui periferic (sporirea hemoglobinei și trombocitoză) și celularitatea măduvei osoase).
- 6. Tromboza acută de venă porta** – prezența trombului în vena porta sau ramurile dreaptă ori stângă, care se poate extinde în vena mezenterică sau splenică, poate ocluziona total sau partial vasul. Manifestările caracteristice sunt: durerea abdominală, sindromul de inflamare sistemică (include parametrii: tahicardie, tahipnee, febra sau temperatură corporală mai mică de 36 grade Celsius, leucocitoză sau leucopenie, hiperglicemie în absența diabetului zaharat), ascită asociate cu abnormalități biochimice tranzitorii.
7. Ecografia abdominală în modulul Dopler a sistemului portal este prima investigație recomandabilă în contextul unei dureri abdominale neclare sau suspiecției de tromboză de vase hepatice. Sensibilitatea și sensibilitatea acestei investigații este mare, dar este o corelație directă cu profesionalismul specialistului care efectuează.
8. Tomografia computerizată (or RMN) este investigația confirmativă, specificând ca este obligatorie evaluarea fazei portale și arteriale ale fluxului.

Recomandări practice de tratament în tromboza de venă porta

1. Tratamentul în tromboza de vene hepatice are ca scop de a preveni extensia trombului din vena porta în vena mezenterică și astfel evitând dezvoltarea de infarct mesenteric, precum și obținerea recanalizării venei.
2. Tratamentul de bază este constituit din anticoagulante, particula-

- rizat heparina nefracționată sau heparina cu greutate moleculară joasă.
3. După indicații, adică în prezența stărilor septice (tromboflebita septică) adăugăm antibioticoterapia.
 4. Tratamentul cauzei trombozei continuie pe fondalul anticoagulantelor.
 5. Recanalizarea venei portale poate fi atinsă după 6 luni, iar cea de v.mezenterică sau splenică – circa 12 luni, ceea ce argumentează durata prelungită ale anticoagulantelor.
 6. O parte dintre pacienți pot să nu obțină recanalizarea venei portale nici chiar după 2 ani de la inițierea anticoagulantelor, ulterior dezvoltând varice esofagiene complicate cu hemoragii.
 7. În absența recanalizării, lumenul venei porte devine obliterat cronic, astfel fiind condiție pentru dezvoltarea colateralelor porto-portale, acest fenomen fiind denumit transformarea cavernoasă a venei porte, ulterior dezvoltând cavernomul portal. Acest proces este referit către tromboza de venă porta cronică, care va necesita timp îndelungat terapia cu anticoagulante.
 8. Se recomandă repetarea CT prin angiografie peste 6-12 luni după inițierea anticoagulantelor.
 9. Se recomandă screening-ul pentru varice esofagiene la pacienții care nu au atins recanalizarea.
 10. Menționăm, pentru pacienții cu tromboză de venă porta pe fondal de ciroză hepatică nu este recomandabilă heparina nefracționată. În ceea ce privește la cirozici, farmacocinetica ei heparinei cu greutate moleculară joasă este greu de stabilit în special la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, clasa Child-Pugh C, cu cantitate mare de ascită la care atât doza (care se calculează în funcție de greutate) cât și rata de eliminare renală, dar mai ales distribuția medicamentului activ inclusiv în lichidul de ascită nu pot fi stabilite cu siguranță. Anticoagulantul oral este mai sigur de utilizat la

pacienții cirofici, fiind administrat oral, cu menținerea INR între 2 și 3, iar în situația apariției unor evenimente hemoragice administrarea de plasma sau concentrat de factori ai coagulării poate inhiba efectul anticoagulantului.

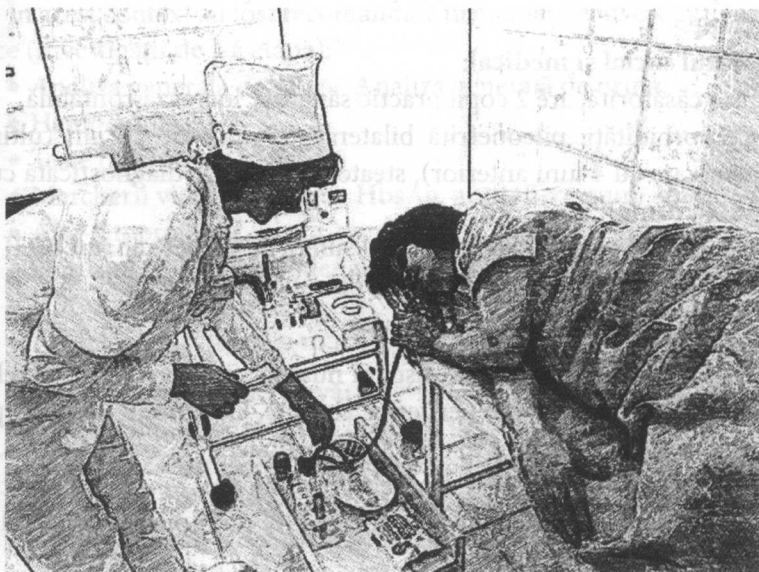
Referințe bibliografice:

1. Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, Garcia-Pagan JC Imaging în clinical decision-making for portal vein thrombosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatology* 2014;11 (5): 308-316
2. DeLeve LD, Valla DC, Garciaa-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;49:1729-64
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular disease of the liver. *Journal Hepatology of the liver*, 2015 vol xxx/xxx-xxx, 24 pp.
4. Justo D, Finn T, Atzmony L, Guy N., Steinvil A., Trombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2011, 22, 195-199
5. Hall TC, Garcia G, Metcalfe M, Bilku D, Dennison AR. Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review. *World J Surg* 2011;35:2510-2520
6. Kochhar R, Masoodi I, Singhal M, Miglani A, Singh P, et.al. Celiac disease and Budd-Chiari syndrome: report of a case with review of literature. *Eur J Gastroenter Hepatol* 2009, 21: 1092-1094.
7. Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012, 56: S25-S38
8. Rajani R, Bjornsson E, Bergquist A, Danieleson A, Gustavsson A, Grip O, et.al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1154-1162.
9. Raffa S, Reverter JC, Sejo S, Tassies D, Abrahaldes JG, Bosch J et.al. Hypercoagulability în patients with chronic noncirrhotic portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012: 10:72-78
10. Senzolo M, Riggio O, Prmignani M. Vascular disorders of the liver: recommendations from Italian Association for the Study of the Liver ad hoc committee. *Dig Liver Dis* 2011;43:503-514.
11. Tait C, Baglin T, Watson H, Makris M, Perry D, et.al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol* 2012; 159:28-38

BOLI HEPATO-BILIARE

Exemplificări:

- **Obstrucția biliară extrahepatică (calculoa-să, tumorală sau stricturi)**
- **Colangita primară sau secundară (cronică, lentă sau acută, septică, medicamentoasă sau toxică ș.a.)**



„Pe unii oameni îi vindeci cu cuvântul,
pe alții numai cu pilda vieții tale.”
(Sfântul Grigore Teologul)

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.12

Pacienta T. Ana, 52 de ani, născută în Republica Moldova, s-a adresat la consultație (2011) cu următoarele acuze: subfebrilitate (37.2-38 grade Celsius) de 3 săptămâni, frison periodic, disconfort în hipocondriul drept, scăderea poftei de mâncare, intoleranță la alimente grase și prăjite, astenie fizică.

Anmnesis morbi:

Se consideră bolnavă de 2 luni, după suportarea unei pneumonii, pentru care a fost spitalizată pe durata a 10 zile, administrându-se antibioticoterapie (grupa cefalosporinelor), starea generală ameliorându-se (a dispărut tusea, febra a diminuat). După externare, peste 2-3 zile au apărut acuzele sus-numite, pentru care pacienta se adresează la consultație.

Statutul social și medical:

- Este căsătorită, are 2 copii practic sănătoși, lucrează contabilă.
- Comorbidități: pileonefrită bilaterală cronică de 10 ani (ultima acutizare cu 4 luni anterior), steatoză hepatică (diagnosticată cu 3 ani în urmă).
- Anamneza eredocolaterală: tată-l suferă de diabet zaharat tip II
- Nu fumează, nu consumă băuturi alcoolice în exces

Examenul obiectiv relevă:

- Tegumente palide, umede, ușoară nuanță subicterică ale sclerelor. IM 29.4 kg/m³. Edeme periferice absente. Ganglionii limfatici periferici nu se apreciază măriți. Subfebrilitate: 37,6 grade Celsius.
- Sistemul respirator: Sunet percutor pulmonar – normal. Auscultativ – murmur vezicular pe întreaga arie pulmonară, unice raluri uscate difuze. FR 20 r/min.

- Sistemul cardiovascular: Zgomotele cardiace ritmice, tahicardice. FCC 92 b/min. TA 100/60 mmHg.
- Sistemul digestiv: Limba umedă, depuneri albicioase și gălbui. Halenă. Abdomenul – mărit în volum din contul țesutului adipos, moale, dureros la palpare în hipocondriul drept și zona coledoco-duodenală. Ficatul, percutor se apreciază la dimensiunile 14x13x13 cm, palpator proemină sub rebordul costal drept cu 3-4 cm, este de consistență semidură, suprafața netedă, sensibil pe întreaga arie. Splina nu se palpează. Scaunul alternat: constipatii cu diaree.
- Sistemul nefro-urinar: Topotamentul bilateral negativ. Micțiuni libere, indolore.

Evaluarea pacientei la această etapă, a remarcat sindromul dureros abdominal, asociat cu sindromul febril (cu frison) și dispetic (intoleranța la alimentele grase și prăjite?), însoțite de hipotensiune și tahicardie, și precedate de un sindrom infecțios ne orientează spre diagnosticul de Afecțiune biliară acută (colecistită, angicolită?) pe fondal de steatoză hepatică nonalcoolică.

În acest context au fost recomandate următoarele investigații paraclinice (investigații de I-ă etapă):

- Analiza generală de sânge. Analiza generală de urină.
- Hemocultura
- Teste biochimice hepatice
- Marcherii virali serologici: HbsAg, antiHBcor sum, antiHCV
- Alfa-fetoproteina
- Sondajul (tubajul) duodenal trifracționat, analiza bilei, bilicultura
- USG a organelor interne
- FEGD-scopia, biopsia mucoasei gastrice pentru H.pylori

Rezultatele obținute relevă:

- ✓ Hemograma: leucocitoză (16 x 10⁹/l), VSH 32 mm/24 ore
- ✓ Testele biochimice hepatice: ALT 39 U/l, AST 76 U/l, FA 176 U/l, gGTP 88 U/l, bilirubina totală 26 mkmol/l, albumina, protrombina, glucoza, uree, creatinina, colesterol, alfa-fetoproteina – în limitele normalului.

- ✓ Marcherii serologici pentru hepatitele B, C – negativi.
- ✓ USG organelor interne vizualizează hepatomegalie moderată (scor de steatoză 2), fără semne de hipertensiune portală, vezica biliară cu pereții îngroșați, sludje biliar, coledocul 5.8 cm, pancreasul – parenchim cu ecogenitate sporită.
- ✓ FEGDS – gastroduodenită eritematoasă, reflux duodenogastral. H.pylori – negativ.
- ✓ Sondajul duodenal (repetat) detectă în porția B și C leucocite în aglomerări. Bilocultura – pozitivă pentru streptococi și stafilococi, sensibili la fluorochinolone, trimetoprim.

Suprapunerea rezultatelor obținute investigațiilor de laborator, dintre care se evidențiază leucocitoza, sporirea AST, FA, gGTP datelor instrumentale: ecografic – pereții îngroșați ai colecistului, sludj-ul bilar, dilatare de coledoc; endoscopic – refluxul duodeno-gastric, precum și analiza conținutului bilio-duodenal (colectat prin sondajul duodenal), ce relevă leucocitoza, hematii, mucus (porția B, C) și bilocultura pozitivă ne confirmă diagnosticul clinic de **Colecistito-colangita cronică în acutizare pe fondal de Sludje biliar. Steatoză hepatică nonalcoolică.**

În susținerea ideii de afectare a tractului biliar, este recomandabil de a evalua mai amănunțit permeabilitatea tractului biliar extrahepatic și intrahepatic, prin recomandarea metodelor imagistice cu sensibilitatea și specificitate mai înaltă (colangiopancreaografia retrogradă endoscopică, rezonanța magneto-nucleară în regim colangiografic).

Evoluție: Pacientei s-a inițiat terapia antibacteriană cu fluorochinolone (intravenos), în combinație cu administrarea intraduodenală (sondaj duodenal curativ) de antimicrobiene, reechilibrare hidro-electrolitică, precum și preparate coleretice, spasmolitice, enterosorbenți, viataminoterapie.

De la a treia zi de tratament s-a obținut ameliorarea subiectivă a pacientei, s-a redus febra și durerea abdominală. La a șaptea zi de tratament – a dispărut frisonul, a repărut pofta de mâncare (totuși remarcăm pierderea ponderală, circa 3 kg într-o săptămână). În investigațiile de

laborator se menține leucocitoza, VSH sporit, trombocitoza – parametri specifici unui proces inflamator.

✓ A fost recomandat **RMN în regim colangiografic**. Concluzie: hepatomegalie, semne de colangită (coledoc 5.5 cm), lipsa obstacolelor la nivel de căi bilare. Caile biliare intrahepatice nedilate.

Starea pacientei s-a ameliorat la a doua săptămână de tratament.

Pacienta a rămas sub monitorizare la prima, a 3-a lună și a 6-a lună după externare.

Sondajul duodenal repetat peste 3 luni, nu a pus în evidență careva modificări patologice. Pacienta s-a aflat sub terapie cu acid ursodeoxicolic 15 mg/kg timp de 6 luni, a redus masa ponderală.

Comentarii:

Cazul descris reflectă o patologie frecventă, dar rareori diagnosticată, cum ar fi colangita sau numită și angiocolită. Angiocolita a rămas în umbra medicului gastroenterolog, fiind mai frecvent diagnosticată și tratată, în special formele acute de specialiștii chirurghi. Pacienta evaluată suferă de o patologie combinată a tractului biliar, cum ar fi sludge-ul biliar, colecistita cronică și angiocolita coledociană. Dezvoltarea colecisto-colangitei, posibil a fost determinată de cauza infecțioasă și favorizată de sludge-ul biliar și refluxul duodeno-gastral.

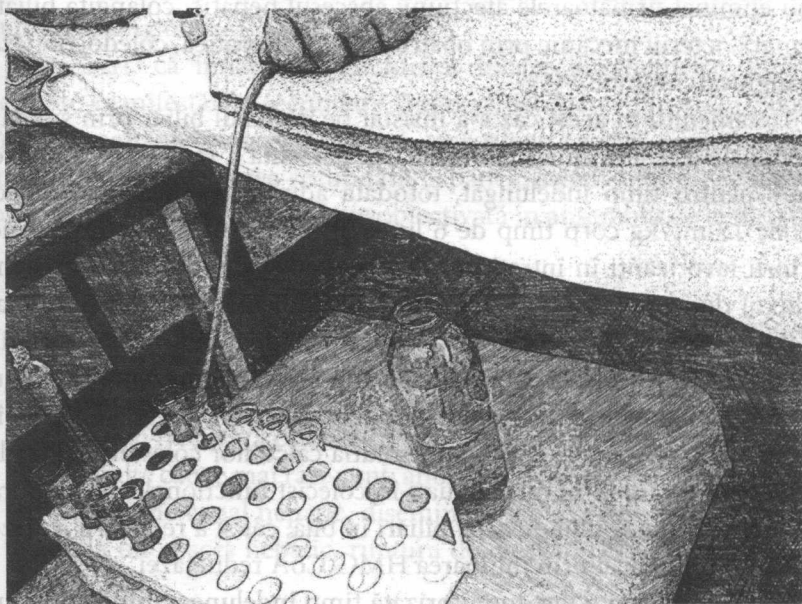
Dacă simptomele bolnavei sunt analizate mai temeinic, iar examenul obiectiv este atent, se evidențiază unele particularități clinice orientative spre diagnosticul de colangiopatie biliară: stare subfebrilă neregulată cu frisoane, stare de astenie și scădere ponderală, pe fondalul unor manifestări digestive, combinate cu o hepatomegalie sensibilă (vagă) în hipocondriul drept ce nu este limitată doar la zona colecistului, ci se întinde pe toată suprafața hepatică; iar prezența leucocitozei și colestazei biochimice vin să întărească diagnosticul de angiocolită cronică.

Necătând la toate criticile ce vizează sondajul duodenal, totuși din experiența noastră – este o metodă destul de utilă în diagnosticul și tratamentul colecisto-colangitelor acalculoase. În special, ca opțiune terapeutică, referindu-ne la administrarea prin sonda intra-duodenală a preparatelor antibacteriene.

Sondajul (tubajul duodenal), păstrându-se în timp ca metodă de diagnostic și terapeutică, este utilizată astăzi în foarte puține țări, după părerea noastră, totuși rămâne o metodă utilă, aplicabilă și valoaroasă pentru diagnosticul patologiei biliare. Deaceia am hotărât să descriem această metodă, care este pe cale de dispariție în medicina actuală.

– Sondajul (tubajul) duodenal se face cu ajutorul sondei Einhorn. Dimineața pe nemâncate, se introduce sonda până în stomac, la 45-55 cm de la arcada dentară, bolnavul stând așezat. Apoi bolnavul este culcat în decubit lateral drept și i se va pune o pernă, nu prea mare sub mijloc. Pacientul va înghiți apoi puțin câte puțin sonda, încet câte 1 cm la 1-2 min, până ce ajunge cu diviziunea 65-67 cm la arcada dentară. Vom ști dacă oliva sondei a ajuns în duoden (și nu s-a încolăcit în stomac) dacă se scurge spontan, prin sondă un lichid galben, vâcos, alcalin sau dacă la aspirația cu seringă se obține un asemenea lichid. La bolnavii iritabili este bine să se recomande o sedare anterior sondajului. Astfel, după pătrunderea sondei în duoden se scurge un lichid galben-închis, pe care-l colectăm în 3 eprubete: eprubeta A – bila coledociană (după ce fluxul de bilă A se micșorează se administrează prin sondă o substanță colecisochinetică, cum ar fi soluția calduță de sulfat de magneziu 33% – 30 ml, după care se mai scurge 15 min bila A, apoi se colectează eprubeta B – bila veziculară, culoare brun-verzuie, vâscoasă (normal, se extrage circa 50 ml), după care se va colecta eprubeta C cu bila hepatică, de culoare galben-auriu-deschisă. Toate tipurile de bilă se vor colecta separat, în eprubete etichetate, spre a fi supuse examenului macroscopic și de laborator. Macroscopic ne interesează: dacă s-au obținut sau nu bilă vezicală, culoarea, viscozitatea, claritatea și cantitatea. Examenle de laborator urmăresc aspectele: citologic (prezența și cantitatea celulelor epiteliale, eritrocitelor, leucocitelor, precum și prezența cristalelor de colesterol și bilirubinat de calciu), chimic (determinarea conținutului de bilirubină), parazitologic și bacteriologic (bilicultura). Pentru a obține informații mai precise despre funcția motorie a căilor biliare se urmăresc în timp scurgerea bilei și modificările care survin în scurgerea ei – acest tip de sondaj se numește sondajul sau tubajul duodenal minutat.

Sondajul minutat comportă cinci timpi succesivi: 1. – timpul coledocian – începe cu deschiderea sfincterului Oddi, permite recoltarea a 10-15 ml bilă și are o durată nedefinită, se recoltează bila și introduce prin sondă a 20-40 ml de untelemn călduț; 2.- timpul Oddi închis, durează circa 5 minute, și scurgerea bilei este întreruptă; 3.- scurgerea bilei A, scurgerea bilei durează 4-5 minute, cu un debit de 1-2 ml/min, se recoltează bila din coledoc (când sfincterul Oddi a fost închis); 4. – timpul vezicular (bila B), durează circa 20 min, acumulându-se un volum mediu de 40 ml; 5. – timpul hepatic (bila C).



Sondajul duodenal trifracționat (observ. clinică nr. 12)

Diagnosticul stabilit în cazul descris, reprezintă un grup de afecțiuni ai căilor biliare extrahepatice, care reflectă o continuitate patogenetică, astfel prezența sludje-ului biliar reprezentând un factor local de iritație și inflamație a colecistului, fiind și un element de stază biliară ce favorizează infecția bacteriană (cu germeni aerobi sau anaerobi de origine

intestinală), asigurând colecistita cronică, iar ulterior existența infecției și prezența refluxului conținutului duodenal la nivelul căilor biliare în tează condiții de dezvoltare ale colangitei (angiocolitei). Diagnosticul întârziat al angiocolitei favorizează diverse complicații severe, cum ar fi: în angiocolita acută, supurativă – microabscese hepatice, insuficiență hepatică, septicemie, în forma cronică – se instalează hepatopatie colestatică, cu evoluție progresivă în ciroza biliară secundară.

Evident că pentru înlăturarea erorilor de diagnostic, stabilirea colangitei cronice s-a efectuat printr-un diagnostic diferențial filtrant. S-au eliminat următoarele afecțiuni: abscesul hepatic, colangita biliară primară, icterul mecanic prin obstrucție extrahepatică, coledocolitiaza, colangiocarcinomul.

Tratamentul în acest caz s-a insistat pe drenajul biliar prin sondaje duodenale asociate cu antibioticele, iar pacienta a rămas sub supraveghere pentru timp îndelungat, totodată administrând acid ursodeoxicolic 15 mg/kg corp timp de 6 luni. În tratament nu s-au uitat nici factorii favorizanți în întreținerea colangitei: slădul biliar co-existent, refluxul duodenogastral, viciile alimentare, dismicrobismul intestinal. AMDC – acidul ursodeoxicolic a fost recomandat pentru proprietățile sale coleretice și colecistochinetice, având în vedere prezența sludge-lui biliar la pacienta descrisă. Acidul ursodeoxicolic și-a dovedit eficiența în litogeneză încă din anii 1970, în disoluția calculilor colesterolici (radiotransparenti), de dimensiuni mici, situați în colecist funcțional, efect datorat prin sporirea pool-ului de acizi biliari în bilă, cât și a reducerii sintezei de colesterol în ficat prin inhibarea HMG-CoA reductazei.

Totuși, pacienta a fost monitorizată timp îndelungat, fiind cunoscut că chiar sub tratament corect, sunt posibile unele complicații serioase: colangita biliară primară, colangita sclerozantă primitivă ș.a.

COLANGITA (ANGIOLITA). RECOMANDĂRI PRACTICE

Noțiune: Suferințele sistemului biliar sunt create atât de colecist cât și de ducturile bilare intra- și extrahepatice, expresia clinică a cărora este variată, în raport cu forma acută sau cronică, iar diagnosticul lor sigur necesită raționament medical corect fundamentat de investigații paraclinice țintite.

Colangita (angiocolita) reprezintă o afecțiune inflamatorie, cu afectarea ducturilor biliare intrahepatice, care poate ajunge (mai rar) și până la ducturile perilobulare sau intralobulare hepatice, formând așa-numita colangiolită.

Este cert, că inflamarea ducturilor biliare intrahepatice, însoțite de toate manifestările secundare (îngroșarea ducturilor, staza biliară, infecții stagnante în aceste ducturi, viscozitate sporită a bilei) creiază condiții pentru afectarea secundară hepatică, astfel definindu-se o patologie hepato-biliară, care trebuie obiectivată în ansamblu de cliniciști.

Recomandări practice de diagnostic în colangită.

1. Colangita sau angiocolita reprezintă o afecțiune inflamatorie care afectează tractul biliar integru (intrahepatic și extrahepatic) sau doar căile biliare intrahepatice.
2. Cea mai frecventă cauză a colangitei este litiaza căii biliare principale, alte cauze mai rare sunt: anomalii congenitale, parazitozele, stenoza de canal hepatic, diseminare septică, difuziunea infecției de la un absces hepatic, ruptura de chist hidatic, tumorile căilor biliare.
3. Colangita dezvoltată în lipsa obstrucției ducturilor biliare intra- și extrahepatice este o condiție rar întâlnită, mai frecvent dezvoltându-se pe un profil imunodeprimat.
4. Colangita este favorizată de pre existența infecției la nivelul căilor biliare, de refluxul conținutului duodenal în arborele biliar, manoperele exploratorii sau terapeutice pe arborele biliar (colangiopancreatografia endoscopică).

5. Agenții patogeni mai frecvent întâlniți în colangită sunt: Klebsiela, E.coli, Pseudomonas, Proteus, Enterococi, Clostridium perfringens, Bacteroides fragilis.
6. Manifestările clinice caracteristice colangitei sunt: triada Charcot (mai frecvent întâlnit în colangita de natură litiazică) ce include durerea abdominală, febra cu frison și icter) sau poate fi prezentă o durere abdominală în hipocondriul drept sau difuză (hepatomegalie sensibilă) cu sau fără icter, frisonul și febra vor fi persistente în colangita septică, iar în cazurile seere se poate asocia insuficiența renală (colangita uremigenă. O evoluție lentă cu simptomatologie scundă (subfebrilitate, subicter, scădere ponderală) poate fi caracteristică pentru colangita cronică (în special, la persoanele colecistectomizate sau la vârstnici).
7. Colangita este separată clinic în două tipuri: acută și cronică. Colangita acută evoluează sub trei variante dependente de severitatea manifestărilor clinice (gradul de severitate 1, 2 și 3). Astfel:
 - gradul 1 de severitate se caracterizează prin tabloul clinic de colangită acută (triada Charcot) este responsabilă la antibioticoterapia inițială (prin ameliorare clinică);
 - gradul 2 de severitate se prezintă prin tabloul clinic de colangită acută neasociată de disfuncție de organ, dar nerresponsivă la antibioticoterapia inițială (nu este identificată ameliorarea clinică și de laborator);
 - gradul 3 de severitate este atribuit în prezența clinicii de colangita acută asociată cu cel puțin o disfuncție de organ (cauzată de SIRS sau sepsis), nerresponsivă la terapia inițială.
8. Complicațiile hepatice dezvoltate ca urmare a colangitei cronice sau acute sunt: abscesele hepatice, hepatita biliogenă secundară, ciroza hepatică biliară secundară, colangita sclerozantă biliară secundară, insuficiența hepatică.
9. Elementele de diagnostic de laborator, care vor sugera colangita sunt: leucocitoza, VSH sporit; sporirea AST, nivelului bilirubinei, fosfatazei alcaline iar uneori și creșteri ale gGTP. De asemenea pot fi decelate hemocultura, bilicultura pozitivă.

10. Diagnosticul imagistic recomandabil pentru stabilirea colangitei este ecografia organelor abdominale, tomografia computerizată și RMN în regim colangiografic, care vor vizualiza arborele biliar extrahepatic și intrahepatic și vor decela posibilele cauze.
11. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă este recomandabilă în colangita acută calculoasă sau provocată de stenoza, neoplasmul coledocian atît cu scopul de stabilire a cauzei cât și ca metodă terapeutică.

Tabel 14. Caracteristica clinică a colangitei infecțioase

Tipul de colangită infecțioasă	Prezentare clinică	Modificări imagistice	Complicațiile
Colangita bacteriană	Triada Charcot (durere adominală, febră precedat de frison, icter)	Ducturi biliare dilatate, pereții ductulari modificați	Tromboza de vena portă, abscese hepatice, colangita sclerozantă secundară, hepatita biliogenă cu evoluție în ciroză biliară secundară
Colangita piogenă recurentă	Episoade recurente de durere abdominală dreaptă, icter, febră prelungită. Mai frecvent provocată de bacteriile enterice, diseminate via sistemului venei porte). Poate fi indusă și de malnutriția proteică.	Ducturi biliare dilatate, stenoză, calculi intraductali, pneumobilia	Insuficiență hepatică Abscese hepatice Ciroză biliară
Colangita parazită	Asimptomatică sau tablou clinic de colangită subacută. Cei mai frecvenți paraziți implicați: E.granulosus, E.multilocularis, F.hepatica, Ascaridoza	Dilatatarea ducturilor periferice, fără obstrucție ductulară, defecte "fileing"	Colangita bacteriană, hepatita biliară, colangiocarcinom

Colangita lentă	Tabloul clinic caracteristic formei subacute, Frecvent întâlnită după transplantul hepatic	Dilatarea ducturilor biliare intrahepatice	Hepatopatie biliară secundară
Colangita HIV-indusă	Subfebrilitate sau febră prelungită, icter tranzitor sau lipsa icterului, scădere ponderală, hepatomegalie sensibilă	Dilatarea ducturilor biliare intra- și extrahepatice, stenoza sfincțerului Oddi	Hepatopatie severă

Recomandările terapeutice în colangită:

1. Terapia de bază în colangită este în dependență de forma (acută, cronică, lentă septică, recurențială) și cauza colangitei (calculoasă, tumorală, acalculoasă, etc.).
2. În colangita cronică, colangita recurențială și forma acută (severitate gradul 1) acalculoasă se impune terapia conservatorie cu antimicrobiene în mono-terapie sau asociate, precum și menținerea sau restabilirea funcției hepatice și reechilibrarea hidro-electrolitică.
3. În colangita acută, supurativă este obligatorie intervenția de urgență (în condițiile de stază biliară, antibioticele nu se excretă biliar astfel, apare necesitatea drenajului biliar decompresiv). Anterior intervenției chirurgicale este obligatorie antibioticoterapia și reechilibrarea hidro-electrolitică, precum și menținerea funcției hepatice și renale.
4. Agenții antimicrobieni trebuie administrați la toți pacienții cu colangită suspectă sau diagnosticată.
5. Agenții antimicrobieni recomandați inițial empiric în colangită vor fi modificați în funcție de sensibilitatea microflorei detectate
6. În colangita acută cu grad de severitate 1, durata antibioticoterapiei este nu mai puțin de 2-3 zile.
7. În colangita acută cu grad de severitate 2, 3, durata antibioticoterapiei este nu mai puțină de 5-7 zile, iar prelungirea va fi dictată de

prezența bacteriemiei, răspunsul clinic (evaluat prin prezența febrei, leucocitozei, nivelului proteinei C-reactive).

8. Recomandarea antimicrobienei va fi în funcție de spectru de penetrare biliară. Vor fi recomandate antibacterienele cu penetrare biliară bună.

Table 15. Antimicrobiale cu penetrare biliară bună

Penicilinele	Piperacilina, Piperacilina/Tazobactam, Aspoxicilina, Ampicilina
Cefalosporinele	Generația I – Cefazolina Generația II – Cefmetazol, Cefotiam, Flomoxef Generația III, IV – Cefoperazona/Sulbactam, Ceftriaxona, Cefozopran, Cefpirome, Ceftazidim
Fluorchinolonele	Ciprofloxacina, Levofloxacina, Pazufloxacina
Monobactame	Aztreonam
Lincosamide	Clindamicina

9. În colangita acută de severitate de gradul I se vor recomanda cefalosporinele de generația I sau II, sau penicilina în monoinfecție, pe când în colangita acută de gradul II sau III de severitate se vor recomanda asocieri dintre: cefalosporine de generația III sau IV (sau monobactame, sau penicilina/inhibitor b-lactamic sau fluorochinolone) cu Metronidazol.
10. Intervenția chirurgicală în colangita acută, severă, supurativă constă în dezobstrucția coledociană cu drenaj biliar.
11. În colangita cronică terapia va fi orientată și spre condițiile favorizante (înlăturându-le eventual), cum ar fi: co-afecțiunile hepato-biliare (litiata biliară, sludge-ul biliar), afecțiunile intestinale (colita ulceroasă, boala Cronh, constipația), afecțiunile duodenale cronice (lamblioza, ș.a.), afecțiunile abdominale (apendicita cronică, ginecopatiile), viciile alimentare, dismicrobismul intestinal, ș.a.

Referințe bibliografice:

1. Eun HW, Kim JH, Hong SS, Kim YJ. Malignant versus benign hepatic masses in patients with recurrent pyogenic cholangitis: MR differential diagnosis. *Abdom Imaging*. 2012 Oct. 37(5):767-74
2. Ding ZX, Yuan JH, Chong V, et al. 3 T MR Cholangiopancreatography appearances of biliary ascariasis. *Clin Radiol* 2011; 66:275
3. Koh YX, Chiow AK, Chok AY, Lee LS, Tan SS, Ibrahim S. Recurrent pyogenic cholangitis: disease characteristics and patterns of recurrence. *ISRN Surg*. 2013. 2013:536081.
4. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20:24.
5. Metwally O, Man K. The role of endoscopy in the management of recurrent pyogenic cholangitis: a review. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2015. 5 (4):27858.
6. Mosler P. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13:166.
7. Mueller T, Beutler C, Picó AH, Shibolet O, Pratt DS, Pascher A, et al. Enhanced innate immune responsiveness and intolerance to intestinal endotoxins in human biliary epithelial cells contributes to chronic cholangitis. *Liver Int*. 2011 Nov. 31(10):1574-88.
8. Negm AA, Schott A, Vonberg RP, et al. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:284.
9. Nishino T, Hamano T, Mitsunaga Y, et al. Clinical evaluation of the Tokyo Guidelines 2013 for severity assessment of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Dec. 21(12):841-9
10. Park TY, Choi JS, Song TJ, Do JH, Choi SH, Oh HC. Early oral antibiotic switch compared with conventional intravenous antibiotic therapy for acute cholangitis with bacteremia. *Dig Dis Sci*. 2014 Nov. 59(11):2790-6.
11. Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gomi H, Yoshida M, Mayumi T, Miura F, Gouma DJ, Garden OJ, Büchler MW, Kiriya S, Yokoe M, Kimura Y, Tsuyuguchi T, Itoi T, Gabata T, Higuchi R, Okamoto K, Hata J, Murata A, Kusachi S, Windsor JA, Supe AN, Lee S, Chen XP, Yamashita Y, Hirata K, Inui K, Sumiyama Y; Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Jan;20(1):1-7
12. Tsui WM, Chan YK, Wong CT, Lo YF, Yeung YW, Lee YW. Hepatolithiasis and the syndrome of recurrent pyogenic cholangitis: clinical, radiologic, and pathologic features. *Semin Liver Dis*. 2011 Feb. 31(1):33-48.
13. Zimmer V, Lammert F. Acute bacterial cholangitis. *Viszeralmedizin*. 2015 Jun. 31 (3):166-72.

BOLI HEPATICE ȘI IMUNODEFICIENȚA PRIMARĂ

Exemplificări:

- **Imunodeficiența primară și manifestările hepatice la adult**
- **Imunodeficiență comună variabilă la adult**



“Orice păcat constituie o cedare, orice patimă o trădare, orice răutate o înfrângere”.

Sfântul Iustin Popovici

OBSERVAȚIE CLINICĂ NR.13

Pacienta C. Maria, născută și locuitoare a RM, vârsta 21 ani, se adresează la consultație medicală (anul 2008) cu următoarele acuze: febră de geneză neclară, cu durată mai mare de 3 luni, durere abdominală difuză ce se intensifică post alimentar, scăderea poftei de mincare, scădere ponderală circa 10 kg în 3 luni, scaun diareic de 4-7 ori pe zi, apos, fără mucus și sânge, cu alimente neprelucrate, în cantități mari, urât mirositor, astenie fizică evidentă, edeme periferice.

Anamnesis morbi:

Din spusele pacientei simptomatice a debutat de la vârsta de 15 ani, cu apariția inițială a diareei (5-7 scaune per zi), de consistența apoasă, însoțită de durere abdominală difuză și febra pînă la 40 grade Celsius. A fost spitalizată cu suspjecție de infecție enterovirală și meningită seroasă. După examinările efectuate, inclusiv și hemocultura, coprocultura, urocultura s-a exclus diagnosticul de patologie infecțioasă acută și sistemică, iar pacienta este externată în stare ameliorată, recomandat fiind terapia cu enzime pancreatice și probiotice. Pe durata următorilor ani pacienta prezintă febra periodic (durată prelungită 1-2 luni) asociată de diaree apoasă și scăderea capacității de memorie și randamentului muncii. Peste 5 ani de la debutul bolii fiind consultată de gastroenterolog, se depistează hepatosplenomegalie, sindrom citolitic, pe fundal de markeri virali (VHB, VHC) negativi. Este nevoie de menționat că pe fondalul febrei pacienta face două atacuri convulsive pentru care este luată la evidența de neurolog și periodic spitalizată cu diagnostic de febra de geneză centrală.

Statut social și medical:

- Născută în familie completă, cea mai mare dintre cele 2 fete, cu anamneza erodocolaterală agravată: o soră a mamei decedată la

vârstă tină (36 ani) de pneumonie pe fondal de ciroză hepatică.

- Anamneza alergologică prezentă: alergii repetate la unele alimente, la soare.
- A suportat repetate infecții respiratorii și urinare.
- Nu lucrează din cauza stării sănătății.
- Nu fumează, nu consumă băuturi alcoolice
- Nu utilizează careva medicamente cu potențial hepatotoxic

Examenul obiectiv relevă:

- Hiponutriție severă, IMC – 13 kg/m² (înălțimea 1.70 m, greutatea – 37 kg), hipotrofie musculară. Tegumente palide, uscate, pe alocuri cu desquamări. Edeme maleolare bilaterale (palide, calde). Mucoasele vizibile curate. Ganglionii limfatici periferici nu se dermina măriți. Sistemul osteoarticular – fără patologii vizibile.
- Sistemul pulmonar: Percutor se determină sunet pulmonar normal, în lobul inferior pe dreapta – submatitate. Auscultativ în pulmonii – murmur vezicular înăspriț pe întreaga arie pulmonară, iar în lobul inferior pe dreapta – raluri buloase mici. FR 20 r/min.
- Sistemul cardiovascular: zgomotele cardiace ritmice, suflu sistolic la apex. FCC 100 b/min, TA – 100/60 mmHg.
- Sistemul digestiv: Limba cu depuneri albicioase difuze. Abdomenul mărit în volum din conținutul lichidului ascitic și pneumatozei intestinale, sensibilitate difuză la palpare, mai intensă în regiunea sigmoidului și transversului. Percutor (după Curlov) ficatul se apreciază în limitele: 16x14x12 cm, palpator marginea ficatului este dură, ascuțită, sensibilă, suprafața noduroasă. Splina percutor se determină cu d-le: 17x8 cm, palpator marginea este semidură, suprafața netedă, sensibilă.
- Scaunul frecvent (3-5 ori pe zi), postalimentar, apos, polifecalie.
- Sistemul nefro-urinar: Topotamentul bilateral pozitiv. Mictiții libere, indolore.

La această primă etapă, luind în considerație datele subiective (scăderea ponderală, diaree, durerea abdominală difuză, febra prelungită), precum și debutul bolii în copilărie, cu evoluție progresivă în timp, anamneza

*eredocolaterală agravată, precum și datele obiective (prezența deficitului ponderal și de insuficiență alimentară, edemele și asicta, hepato-splenomegalia, diareea apoasă) am presupus diagnosticul clinic: **Hepatopatie cronică de geneza neprecizată. Febră de geneză neclară. S-m de malabsorbție pe fondal de enteropatie cronică (glutenică?). Pancreatită cronică cu insuficiență exocrină, acutizare.***

Acest prim diagnostic, sigur este incomplet, se bazează mai mult pe simptomatologia clinică și evoluția bolii. Diagnosticul respectiv (fiind o configurație sindromatică), are rol bine definit în direcționarea ulterioară de conduită individualizată a pacientei, pentru stabilirea diagnosticului definitiv și instituirea terapiei adecvate. Investigațiile vor fi orientate de necesitățile diagnostice. Astfel, vom evalua pacienta în etape (pentru selectarea etapizată a investigațiilor, poate pentru scutirea unor investigații inutile, sau din contra efectuarea unor investigații suplimentare complexe și sofisticate).

S-au recomandat investigațiile de I-a etapă:

- Analiza generală de sânge, Analiza generală a urinei, Coprograma.
- Analiza sputei generală, precum și bc.Koch – tuberculoză? (febră prelungită, fenomene auscultative din plămâni, diaree, scădere ponderală).
- Analiza biochimică a sângelui: albumina, colesterol, uree, creatinina, ALT, AST, bilirubina generală și fracțiile, fosfataza alcalină, gGTP, amilaza pancreatică, lipaza.
- Marcherii serologici hepatitici: HbsAg, antiHBcor sum, antiHCV (evaluarea etiologiei hepatopatiei).
- Hemocultura, urocultura (prezența febrei prelungite).
- Analiza lichidului ascitic (tuberculoza peritoneală, canceromatoză).
- SIDA (febra prelungită)
- USG organelor interne
- FEGDS tubului digestiv superior, cu biopsie duoden și la necesitate stomac (enteropatie glutenică?).
- Radioscopia tubului digestiv superior cu pasaj pe intestinul subțire
- ECG, R-grafia cutiei toracice.

Tabel 16. Rezultatele de laborator de etapă (observație clinică nr. 12)

Analiza generală a sângelui	Hb-66 g/l, er.2.3, leuc.6.4-4.0, ns.35, limf.8, tromb.295, VSH 50 mm/oră
Analiza biochimică	ALT 29 U/l, AST 53 U/l, FA 491 U/l, gGTP 138 U/l, protrombina 97%, uree 5.7 mmol/l, creatinina 48.8 mcmmol/l, colesterol 2.9 mmol/l, trigliceride 0.2, proteina totală 55 g/l, albumina 32 g/l, bilirubina totală 6.0 mmol/l, amilaza pancreatică 57, lipaza 19, Calciu 1.75, Kaliu 4.6, Natriu 149, Cupru 8.7, Magneziu 0.94, Clor - 103 Proteina C-reactivă - negativă
Marcherii hepatitei virale	HbsAg, antiHBcor sum, antiHCV - negativi
Analiza generală de urină	Densitate 1018, PH alcalin, proteina negativă, leucocite 6-7 în c.v.
Hemocultura, SIDA	Rezultate negative
Analiza maselor mecale	Examen macroscopic: neoformat, apos, galbui Examen microscopic: cu alimente nedigerate, fibre musculare striate. Analiza microbiologică la flora intestinală: Enterobacterii condiționat patogene (Klebsiela etc.) 10 5 UFC/g

Tabel 17. Rezultatele investigațiilor instrumentale (observație clinică nr. 12)

ECG	Ritm sinusal. AE-intermediară. Extrasistole ventriculare rare. Schimbări ale proceselor de repolarizare.
R-grafia cutiei toracice	Osteohondroză dorsală. Pe dreapta în segmentele bazale se detectă infiltrații peribronhială. Hilurile pulmonare sunt accentuate.
USG a organelor interne:	Ficatul: lob drept - 15.5, lob sting 8.9 cm, v. portae - 1.2, v. Lien 1.1, splina 18.3 x 7.1 cm, pancreas: cap 29 mm, corp 20 mm, coadă 19 mm, rinichi drept 13.1 x 5.2, rinichi st. 13.8 x 5.7 cm. Lichid liber în cavitatea abdominală în cantitate moderată.
FEGD-scopia	Pacienta a refuzat sa efectueze
Radioscopia esofag, stomac cu pasaj pe intestin subțire.	Varice esofagiene gr II. Gastroduodenită. Reflux duodeno-gastral. Enterită. Pasaj intestinal normoton.

Analiza rezultatelor investigațiilor de primă etapă ne confirmă prezența S-lui de malabsorbție pe fondalul unei enteropatii cronice, posibil cauzată de flora condiționat-patogenă, exprimat prin diaree cronică și insuficiență alimentară severă. Febră de geneză neclara. Bronhopneumonie, lob inferior pe dreapta. Totodata se apreciază o afecțiune hepatică cronică non-virală, cu activitate minimală.

La această etapă se tranșează clar citeva întrebări:

- *Care este geneza febrei prelungite (periodice), avind în vedere hemocultura, urocultura negativă?*
- *Este nevoie de exclus patologia hematologică (leucemie, limfom).*
- *Este posibilă dezvoltarea enteropatiei cronice cauzată de flora condiționat-patogenă la un pacient imunocompetent? Este nevoie de exclus enteropatia gllutenică?*
- *Care este geneza patologie hepatice?*
- *S-l edematos este pe fondalul patologiei hepatice or pe fondalul altei afecțiuni (renale, malabsorbția)?*

Evoluție:

Pe perioada examinării pacienta administrează medicație: nutriție parenterală cu aminoacizi, fosfolipide esențiale, vitamine și nutrienți metabolici, antibioticoterapie, antisecretorii.

Starea practic nu se ameliorează: se menține febra intermitentă, până la 39-40 grade Celsius, apar poliartralgi, starea de astenie fizică marcata se menține, s-m dolor abdomina cu usoară ameliorare, diareea 3-4 scaune apoase per zi, după alimentație, polifecalie.

Pentru elucidarea definitivă a diagnosticului ne-am propus să recurgem la investigațiile **de etapa II**.

Planul de investigații – etapa a II-a:

- Imunograma umorală: IgA, Ig M, IgG; celulară T, B-limfocite
- Autoanticorpii hepatici: ANA, AMA, antiLKM, antiSLA, antiDNA (pentru excluderea unei hepatite autoimune)
- Marcherii virusurilor facultativ-hepatotrope: HSV1+2, EBV, CMV

- Cuprul în urină și ser, ceruloplasmina, feritina serică, transferina (pentru excluderea bolii Wilson sau hemocromatozei juvenile)
- FEGDS cu biopsie stomac, duoden (pentru confirmarea sau excluderea enteropatiei gutenice)
- Consultația hematolog, la necesitate puncție sternală (pentru excluderea unei patologii hematologice, care ar explica febra prelungită și hepatosplenomegalia).
- Tomografia organelor interne (evaluarea ficatului, splinei, ganglionilor limfatici)
- Biopsia hepatică (evaluarea gradului de fibroza, activității necroinflamatorii).

Tabel 18. Rezultatele analizelor de laborator (observ. clinică nr. 12)

IgA/IgM/IgG	9/10/845 mg/dl (referințe normale: IgA 70-400 mg/dl, IgM 40-230 mg/dl, IgG 700-1600 mg/dl)
Autoanticorpii: ANA, AMA, antiLKM, antiDNA	In limitele valorilor de referință
HSV 1+2, EBV, CMV	antiHSV1+2 IgG pozitiv/IgM negativ; antiEBV și antiCMV – negativi
Cuprul în urină/ser	80 μg/dL/30 μg/L
Feritina serică/transferină	10.24 ng/ml/4.1 g/l
Antistreptolizina O/ proteina C-reactivă/ factor reumatoid	110 UI/ml/ neg/ neg
Coprocultura repetată	A fost determinată Cl. dificile

Se determină un deficit eviolent al IGA și IgM, precum și depistat prezența cl. dificile în m. ficale. Aceste rezultate ne orientează spre ideia unui imunodeficit

ICS Laboratorul Medical Synevo

Laborator Chisinau

str. N. Testemitanu 37, Chisinau

Telefon: 373 22 856 990

Tel./fax: 373 22 856 969

Site: www.synevo.md Cod doc: F01-PG-12 v1.1/Fel


synevo
 SERVICIILE MEDICALE DE LABORATOR

Inregistrat la:

Chisinau - Testemitanu 29

Telefon: 022 856994; 856995

Fax:

Adresa: str. Testemitanu 29

**Buletin de rezultate****Cnp Invalid**
 Numé pacient: **Condrea**
 Prenume pacient: **Maria**
 Data nasterii: 06/04/1983
 CNP:
 Varsta: 31 ani 10 luni
 Sex: F
 MRN:
 Adresa:
 Data recoltării: 13/02/2015 9:18

 Cod de bare: **5000312776**
 Data inregistrării: **13/02/2015**
 Numar cerere: **50000586478**
 Recoltat: **Internal**
 Punct de recoltare:
 Adresa:
 Data rezultat:02/03/2015

 Valori in afara limitelor admise
 pentru varsta si sexul respectiv


Denumire	Rezultat	UM	Interval de referinta
Biochimie			
*C Feritina			
Ser / Electrochemiluminiscenta (ECLIA)	10.24	ng/mL	13 - 150
*RO_cTransferina			
Ser / chimie umeda			
Transferina	4.1	g/L	2 - 3.6
*RO_cCeruloplasmina			
Ser / metoda imunoturbidimetrica	42	mg/dL	20 - 60
Imunochimie			
*RO_cAnticorpi - mitocondrii (AMA)			
Ser / ELISA			
Anti-M2	1.1	AU/mL	≤20 : Negativ 20.1-24.9 : Echivoc ≥25 : Pozitiv

Tabel 19. Rezultatele investigațiilor instrumentale (observ. clinică 12)

FEGDS (a fost efectuată peste 10 zile de la spitalizare, după discuții îndelungate, cu implicarea rudelor)	Stomac: ulceratii lineare în regiunea fundului gastric, gastrita atrofică, duodenită. Biopsie duoden: mucoasă cu vilozități normoconformate, hiperplazie foliculară limfoidă, număr sporit de imfocite intraepiteliale. Biopsie stomac: fragmente de mucoasă gastrică cu atrofie de grad moderat, metaplazie intestinală, infiltrat limfocitar abundent. H.pylori – negativ.
Consultația hematolog Puncție sternală Nr.308/309 din 25.09.2009	Se recomanda de efectuat puncția sternală pentru a exclude maldie limfoproliferativă. Rezultatul citologic exclude maladie hematologică.

Laparoscopia abdominală cu scop de diagnostic	Concluzie: hepatita cronică cu trecere în ciroza hepatică (hipertofia evidentă a lobului stâng). Date de formațiuni tumorale nu s-au depistat. Peritoneul parietal și visceral fără modificări patologice. Splenomegalie. Ascită. S-a prelevat lichid ascitic pentru analize. S-a prelevat țesut hepatic, din lobul stâng pentru evaluarea histopatologică.
Biopsia hepatică nr.5920/19.04.2009	Concluzie: Fragment mic de țesut hepatic, se vizualizează hepatocite cu distrofie proteică, fibroza periportală accentuată, focal zone de necroză, nu sunt detectate semne de steatoză hepatică.
RMN cerebrală	Evidențierea teritoriului cavitărilor gliotice în regiunea parieto-occipitală pe stânga, limitrof cornului posterior al ventrivelului sting.

Astfel, analiza evoluției maladiei (progresivă, non-responsivă la tratament), precum și rezultatele obținute ulterior (după investigațiile de etapă II), exclude etiologia autoimună sau ereditară (boala Wilson, Hemocromatoza) a afecțiunii hepatice, totodată remarcându-se prezența unui imunodeficit umoral evident, exprimat prin hipogamaglobulinopatie și infiltrare limfocitară în stomac, duoden (intestine subțire). Biopsia hepatică relevă un rezultat sărac (posibil din cauza fragmentului mic de țesut hepatic) pledând pentru ciroză hepatică, dar fără careva argumente etiologice.

Conform tuturor datelor obținute ca urmare a examenului clinic și paraclinic a acestei paciente s-a concluzionat următorul diagnostic clinic:

Sindrom de imunodeficiență primară variabilă exprimată prin hipogamaglobulinemie, hepatopatie cu HTP (cu dezvoltare de hipertensie portală sinusoidală), infiltrare limfocitară a mucoasei gastro-intestinale, infecții recurente ale căilor respiratorii și nefro-urinare. Insuficiență alimentară severă, gr III.

Conduita terapeutică:

S-a inițiat terapia cu Imunoglobulina umană, 0.5 mg/kg, administrată intravenos (terapia inițiată peste hotarele țării), precum și antibiotici

coterapia cu Vancomicini 250 mg (câte 1 caps la fiecare 6 ore) și Metro-nidazol 250 mg (2 caps la fiecare 6 ore), Pantoprazol 40 mg dimineața pe nemincate, complex de vitamine și minerale nepatopratoctoare. Peste 10 zile de la inițierea terapiei, pacienta devine apiretică, cu scaun obișnuit. Terapia cu imunoglobulină ramâne pe întreaga viață.

Pacienta se află sub monitorizare 7 ani, observându-se o regresie clinico-biocimică a bolii, cu ameliorarea funcției hepatice, periodic accesele febrile se repetă, dar durează doar câteva zile, masa ponderală s-a normalizat, diareea s-a mai repetat în primii ani, ultimii 4 ani scaunul a fost obișnuit. Starea ficatului s-a normalizat, păstrându-se fibroză F2 (Fibrotest).

Comentarii:

Situația clinică prezentată în acest capitol este relevantă în vederea evaluării amănunțite a unui pacient, necătând la multitudinea examenelor efectuate, totuși atingându-ne scopul final și anume de stabilire etiologică a bolii, care ulterior direct va influența terapia și pronosticul acestei maladii. Cazul respectiv, clar vizualizează implicarea secundară a sistemului digestiv în afectarea imună, iar abnormalitățile hepatice sunt relevante.

Suspectarea imunodeficienței primare trebuie considerate și la adultul tânăr, chiar dacă medicul specialist are o atitudine prestabilită că această maladie se identifică doar la bolnavul pediatric.

Și iarăși, prin cazul prezentat, ne dăm seama de valoarea capitală a anamnezei bolii în evaluarea pacientului. Astfel, avem niște criterii sugestive anamnestică pentru imunodeficiența primară la pacientă, cum ar fi prezența infecțiilor frecvente în perioada de copilărie, infecțiile cu evoluție trenantă, febra prelungită neclară, diareea cronică incurabilă, deficiența nutritivă, iar odată suplimentate cu hepatopatie etiologic neidentificată (fiind excluse toate cauzele virale și non-virale) ne orientează clar către maladii immune umorale și celulare. Este bineștiut că dintre cele mai frecvente imunodeficiențe primare, depistate la adult cele mai frecvente ar fi imunodeficiența IgA și imunodeficiența comună varia-

bilă. Anume aceste stări ar fi necesar de exclus primar la acest tip de bolnavi.

Observația clinică descrisă poate fi acceptată și ca un algoritm de diagnostic în stabilirea imunodeficienței primare la adult. Drumul parcurs a fost îndelungat, în stabilirea acestui diagnostic, dar odată stabilit a fost adoptată terapia adecvată, care a stopat progresia bolii. Țin să menționez că, terapia cu imunoglobulină (necesară pentru întreaga viață) se administrează peste hotarele țării, având în vedere, că în țara noastră acest tratament nu este gratuit.

Analiza literaturii de specialitate relevă tendința de creștere a prevalenței acestor maladii, în ultimele decenii, iar categoriile interesate sunt copii, adolescenții, tinerii. Acești pacienți odată depistați, sunt monitorizați pe întreaga durată a vieții, cu intervenția imediată a diferitor specialiști, în vederea prevenirii sau tratării complicațiilor survenite. Regretabil, că pacienții adulți cu imunodeficiență primară nu beneficiază de terapie acoperită de CNAS, fiind lăsați în umbra nu numai de specialiști, dar și de sistemul de sănătate existent, astfel, fiind discriminați și neajutorați. Acest caz, este unul mai "fericit", având opțiunea terapeutică adecvată (accesibilă peste hotarele țării), dar aceste fenomene sunt rare.

Ulterior vom descrie alt caz de imunodeficiență, care nu se încadrează în cele "fericite", ceea ce ne face pe noi medicii neputincioși și cu dizabilități în fața acestor pacienți.

*„Dumnezeu face minuni când cineva participă
cu inima sa la durerea celuiilalt”.*

Sfântul Paisie Aghioritul

OBSERVAȚIA CLINICĂ NR.14

Pacienta Ț. Doina, 19 ani, originară din sudul Republicii Moldova, spitalizată primar (2007) cu următoarele acuze: mărirea abdomenului în volum, edeme ale membrelor inferioare, astenie fizică marcată, febră prelungită > 3 săptămâni (37.5-38 grade Celsius), scăderea poftei de mâncare, scădere ponderală, diaree alternantă cu constipație, dispnee mixta, tuse umedă, oligurie.

Anamnesis morbi: Debutul bolii îl prezintă din copilărie, de la vârsta de 10 ani, când apar edemele membrelor inferioare și ale feței, pe fondalul unei hepatosplenomegalii non-virale (HbsAg, antiHBcor sum, antiHCV – negativi), în prezența sindromului de citoliză moderat și hepatopriv marcant (hipoalbuminemie, hipoproteinemie, hipogama-globulinemie, protrombina în limitele normei). Se află sub supraveghere cu diagnosticul de Ciroză hepatică neidentificată. Ulterior, practic în fiecare an până la vârsta de 15 ani, este spitalizată cu pneumonii repetate, edeme periferice, crize de hipertensiune arterială, dereglări de micții, hematurii, amenoree. Se stabilește și diagnosticul de glomerulonefrită acută (la vârsta de 12 ani), fiind suspectată amiloidoza renală. Tratamentul de bază au constituit: diureticele, antibioticele, hepatoprotectoarele, mucoliticele, bronhodilatatoarele. Fiind stabilit diagnosticul clinic de boală renală difuză (glomerulonefrita) a fost inițiată hormonoterapia cu prednisolon 60 mg per zi, pe durata a 1 an, dar cu suspendarea ulterioară din cauza progresării edemelor.

Agravarea recentă a debutat cu 10 zile anterior după o suprarăceală.

Statutul social și medical

- Născută în familie completă, fiind primul copil. S-a dezvoltat fizic și psihic în limitele normei. A finisat învățătura în clasele gimnaziale cu media 8.0. Momentan – nu lucrează, nu învață.

- Chiar de la naștere a fost luată la evidența medicului-pediatru, fiind frecvent spitalizată cu diverse infecții recurente (otita, bronșită, pneumonii repetate trenante, infecții urinare, sinuvite a ambilor genunchi).
- Nu prezintă anamneza agravată marcată.
- Nu consumă băuturi alcoolice, nu fumează

Examenul obiectiv:

- Constituție astenică, prezentă hipoponderabilitatea, înălțimea 162 cm., greutatea 48 kg (în prezența s-lui edematos). Tegumentele palide, uscate, pe alocuri cu excoriații și descuamări. Edeme generalizate: gambe, coapse, regiunea lombară, al feței, asictă. Spider naevi, eritem palmar sau alte semne caracteristice cirozei hepatice clasice lipsesc.
- Sistemul respirator: Percutor se determină matitate a lobului inferior pe dreapta, submatitate a lobului inferior sting. Auscultativ – murmur abolit în lobul inferior pe dreapta, murmur diminuat bazal pe stînga. FR 22 r/min.
- Sistemul cardiovascular: Zgomotele cardiace ritmice, tahicardice, suflul sistelic la apex. FCC 110 b/min. TA – 110/67 mmHg.
- Sistemul digestiv: Limba umedă cu depuneri albicioase. Abdomenul mărit în volum din contul ascitei evidente (se evidențiază semnul „vălului”). Palparea ficatului efectuată prin metoda balotării a evidențiat proeminarea marginii ficatului cu 4-5 cm sub rebordul costal, predominant lobul stîng, de consistență semidură, suprafață regulată, sensibil. Splina nu a fost posibil de palpat. Scaunul regulat, oformat.
- Sistemul nefro-urinar: Topotamentul bilateral pozitiv. Oligurie.

Astfel, evaluând datele subiective și obiective a pacientei respective și luând în considerația vârsta pacientei, debutul bolii, simptomele de debut (infecțiile recurente: pulmonare, renale; prezența hepatosplenomegaliei non-virale din copilărie), febra prelungită, edemele generalizate, insuficiența alimentară severă, prezența matității pulmonare, oliguria,

ascita masivă vom sugera la această etapă un diagnostic preliminar: Hepatopatie cronică de genезă neidentificată pe fondal de Anasarcă (ascită, pleurizie, edeme periferice). Boală renală cronică? Pneumonie bazală pe stânga? Enteropatie glutenică?

Explicații la această etapă ne-am sugerat diagnosticul de hepatopatie cronică și nu de ciroză hepatică. Argumentele ar fi: imposibilitatea examinării obiective a ficatului, lipsa semnelor caracteristice cirozei hepatice (caput medusae, eritem palmar, steluțele vasculare).

Totodată multitudinea de simptome prezente, precum și anamneza agravată din copilărie ne face să înaintăm ideia despre o pluripatologie cu punct comun (avînd în vedere infecțiile frecvente, trenante, diareea, febra prelungită, hepatosplenomegalia din anamneza, boala renală suspectată).

Deaceea, la această etapă recomandăm următoarele **investigații (de primă etapă):**

- Analiza generală de sînge, analiza generală de urină
- Analiza biochimică a sîngelui: testele funcționale hepatice, testele de evaluare a funcției renale
- Ionograma
- Probele funcționale renale, proteinograma nictemirală
- Autoanticorpii: ANA, anti LKM, AMA
- Examenul sputei
- Examenul lichidului ascitic
- Examenul lichidului pleural
- Coprograma
- Rgrafia cutiei toracle
- ECG, Ecocardiograma
- USG a organelor interne
- FEGDS-copia cu biopsie din duoden, stomac
- Laparascopia de diagnostic

Tabel 20. Rezultatele investigațiilor de laborator (observ. clinică 14)

Analiza generală de sânge	Hb 100 g/l, er 4.87x10 ⁶ /ul, leuc – 6.4 x 10 ³ /ul, segm 64%, limf. 13%, eoz 6%, tromb 480 x 10 ³ ui/ml VSH 20 mm/h
Analiza generală de urină	Densitatea 1010, proteina – negativă, leuc 3-5 c.v, hematii – abs. Proteina nictemirală în urină – neg.
Coprograma/ Coprocultura	Consistență lichidă, culoare gălbuie, fibre musculare striate-moderat, fără striatii – moderate, celuloza digerată-moderat, amidin intracelular prezent. Coprocultura – flora condiționat-patogenă (Klebsiele, enterobacter.) 10 ⁶ UFC/g
Testele biochimice hepatice	ALT 60 U/ml, AST 40 U/ml, bilirubina totală 5.6 mkmol/l, proteina tot 41.1 g/l, albumina 36 %, globuline 63%, (alfa 1 – 10.87%, alfa2-1 8.48%, beta 15.22%, gama 18.4%), protrombina – 88%, colesterol 4.2%, FA 151 un/l, gGTP 18 un/l, glucoza 3.0 mmol/l, creatinina 47.9 mcmol/l, uree ser 2.8 mmol/l Calciu total 2.2 mmol/l, Kaliu 4.6 mmol/l, Natriu 140 mmol/l
MRS / SIDA	Negativ/ negativ
Sputa	Seroasă, neutrofile 15 c.v, eozinofile în aglomerări, limfocite prezente. BAAR – negativ
Lichid pleural	Densitate 1004, Rivalt pozitiv, proteina 5.0 g/l, microscopic: leucocite 6-8 c.v (limf 50%), atipice- neg, BAAR – neg
Lichidul ascitic	Reacția Rivalt negativă, SAAG 1.0 g/dl, proteina 2.4 g/dl microscopic: leucocite 13 c.v (60% – limfocite), atipice – negativ, BAAR – negativ
Probele reumatice	Factor reumatoid negativ, latex-test negativ, LE-celule negativ, proteina C-reactivă 12 Mg/ml
Anticorprii autoimuni	ANA, antiLKM, antiDNA, AMA – în limitele valorilor normale

Tabel 21. Rezultatele investigațiilor instrumentale (observ. clinică 14)

ECG	Tahicardie sinusală. FR 100 b/min, AEC spre dreapta. Schimbări difuze ale proceselor de repolarizare în miocard.
R-grafia cutiei toracice	Desen pulmonar accentuat bilateral parahilar, din contul componentului cardiovascular. Lichid pleural pînă la coasta V, pe stînga – pînă la coasta VII. Hilurile pulmonare sunt dilatate.
USG organelor interne	Ficat: ld 14.7, lb.st. 10.9, v.portae 0.9, v.lien 0.8, splina 14.0x6.0 cm, pancreas – limitele normei, rinichi: bilateral deformarea sistemului calice-bazinet
FEGDS-copia/Biopsie	Gatsrita cronică atrofică, duodenită erozivă. Biopsie duoden: se depisteaza structura microvilozitară păstrată, hiperplazie limfoidă, cu formare de folicule, infiltrare cu plasmocite și eozinofile.
Irigoscopia	Semne pentru sindromul intestinului iritabil.
Laparoscopia de diagnostic	Pacienta a refuzat

Astfel, la etapa respectivă putem **sa concluzionăm** următoarele:

1. Hepatopatia rămâne de genă neelucidată (markerii pentru VHB, VHC au fost excluși, etiologia autoimună a fost exclusă).
2. Ascita este de genă non-portal-hipertensivă (indicele SAAG: albumină serică-albumină lichid ascitic <1.1 mg/dl presupune ascită de genă non-portal-hipertensivă, la ultrasonografie nu a fost identificată hipertensia portală, iar la FEGDS – nu au fost vizualizate vv.esofagiene.
3. Enteropatia glutenică a fost exclusă – examenul histologic al țesutului duodenal prezintă vilozități păstrate, totodată se observa o infiltrare cu limfocite și eozinofile.
4. A fost exclusă tuberculoza pulmonara sau peritoneală (BAAR în lichidul ascitic, pleural, sputa – negativ).
5. Boala renală cronică rămîne suspectă: sindromul urinar absent pe fondal de hipoproteinemie, hipoalbuminemie, sindrom edematos.

Necâtând la toate investigațiile efectuate, la această etapă diagnosticul clinic rămâne incert.

În acelaș timp pacienta urmeaza tratament cu: antibiotice, mucolitice, aminoacizi, complexe de vitamine, perfuzii cu albumina hiposodată, diuretice, hepatoprotectoare. Evoluția bolii este cu ameliorare, pacienta devine apiretică, scaunul se normalizează, ascita se reduce, diureza devine pozitivă.

Recurgem la **investigații paraclinice de a II-a etapă:**

- IgA, IgG, IgM, IgE; CD3, CD4, CD8, CD16, crioglobuline, CIC
- Cuprul în ser și urină, ceruloplasmina
- Fierul seric, transferina, feritina serică
- Alfa 1-antitripsina, alfa2-macroglobulina
- CT a organelor interne, CT pulmonar

Tabel 22. Rezultatele obținute (observ. clinică 14)

IgA/IgG/IgM/IgE, CIC	0.46/3.03/2.06 g/l, IgE 12 UI/ml, CIC – 15 UI (limitele de referință: IgA 0.63-4.85; IgG 5-18; IgM 0.22-2.93 g/l)
CD3/CD4/CD8/CD16	43%/23%/6.0%/36% (Limitele de referință: CD3 72%, CD4 39%, CD8 23%, CD16 12%)
Alfa1-antitripsina	13.3 mmol/l/ (limita de referință alfa1-antitripsina – 5-10 mmol/s/l)
Alfa2-macroglobulina	2.3 mmol/s/l (limita de referință: – 0.7-1.2 mmol/s/l)
Cuprul în urină/ ceruloplasmină	în limitele valorilor normale
CT pulmonar	Concluzie: microcalcinate în segmentele anterioare a lobului superior stâng și lateral în lobul mediu, limfadenomegalie hiplo-mediastinală. Reversat pleural pe dreapta.
CT abdomen	Concluzie: hepatosplenomegalie, ectazie spleno-veno-mezenterică. Rinichi măriți în dimensiuni. Lipsa formațiunilor de volum.
Consultația hematolog	s-a efectuat puncția sternală: fără modificări caracteristice unei maladii limfoproliferative.

Rezultatele obținute sunt marcante ca argumente finale pentru diagnosticul clinic:

Imunodeficiența comună variabilă (CVID) caracterizat prin hipogamaglobulinemie (deficit IgA, IgG), limfadenopatie (mediastinală), hepatosplenomegalie, infiltrare limfocitară a tractului gastro-intestinal (enteropatie cu pierdere de proteină și dezvoltare de hipoproteinemie, hipoalbuminemie, complicată cu anasarca), infecții respiratorii recurente (pneumonie bazală pe dreapta), boală cronică renală, amenoree.

În cazul respectiv, rămân neelucidate unele aspecte medicale, cum ar fi:

- *Necesitatea biopsiei hepatice (pacienta refuza)*
- *Colonoscopia cu biopsie (pacienta refuza)*
- *Testarea HLA DQ2/DQ8 (CNAM nu acoperă acest test)*
- *Terapia cu imunoglobulina (nu a fost inițiată)*

Comentarii:

Este evident, că bolile hepatice, precum și cele digestive pot fi și ca manifestări secundare în alte boli sistemice, precum și a celor cu deficit imun primar. Deaceia patologia hepatică non-virală, inexplicabilă prezintă în contextul sugestiv pentru imunodeficiență (infecții frecvente, recurente, trenante; febră neclară și incurabilă, diaree inexplicabilă cronică și altele) este un indicator al evaluării imunogramei celulare și umorale al pacientului respectiv. Odată identificată tulburarea imunogramei este nevoie de exclusiunile care ar explica imunodeficiența secundară și numai după aceea vom evalua pacientul pentru varianta primară a imunodeficienței. Cea mai frecventă imunodeficiență primară la adult este imunodeficiența IgA și imunodeficiența variabilă comună, patologii ce trebuie abordate în prima linie la adultul suspect. Recunoașterea precoce a acestei maladii va dicta și abordarea terapeutică adecvată și va preveni dezvoltarea complicațiilor nefaste. Anterior, am descris cazul de imunodeficiență comună variabilă ca un caz "fericit" (observația clinică Nr.13), această atitudine nu putem să o abordăm în această situație, considerând insuficiența mijloacelor terapeutice adecvate (cu Imunoglobuli-

lină umană), precum și depistarea tardivă (fiind dezvoltate complicațiile ireversibile: boala renală cronică. Cazul descris amintește specialiștilor despre bolile mai rare, care rămân nediagnosticate, sau cu diagnosticul întârziat. Este relevantă atitudinea amănunțită în explorarea unui pacient până în momentul stabilirii diagnosticului complet, atunci când suntem gata să stabilim strategia terapeutică adecvată. Utilizarea examenelor paraclinice necesită a fi direcționată etapizat, dictând multitudinea acestor investigații: astfel, în cazul respectiv au fost și mai sunt necesare o serie de explorări complexe și sofisticate pentru elucidarea definitivă diagnostică (spre exemplu: biopsia hepatică, care ne-ar evalua corect și cu precizie gradul și tipul de suferință hepatică, precum și alte examinări).

Concluzionând acest compartiment, relevăm o serie de defecte în diagnosticarea imunodeficienței primare la adult:

- Nerecunoașterea de către medici de orice specialitate a imunodeficienței primare la individul adult.
- Diagnosticarea tardivă a imunodeficienței primare la adult, pe fondalul unor complicații deja existente, ireversibile.
- Deiciența unor examene de laborator (gratuite), necesare pentru stabilirea stării de imunodeficiență primară. Aceste examene (imunologice) sunt deja accesibile în sistemul medical datorită prezenței unor laboratoare performante (SYNEVO) ce oferă servicii de calitate standartizate european, astfel deschizând noi posibilități în evaluarea pacientului.
- Insuficiența medicamentelor efective pentru imunodeficiența primară ori inițierea tardivă a terapiei specifice. Și iarăși, menționând că medicamentele respective sunt costisitoare și sunt recomandate practic pentru întreaga viață, iar un grup important de pacienți rămân cu bunăștiință fără acest tratament vital, singuri și neajutorați în fața bolii.

IMUNODEFICIENȚA PRIMARĂ ȘI BOLILE HEPATICE. RECOMANDĂRI PRACTICE.

În acest compartiment vom descrie, aspectele clinice ale imunodeficienței primare umorale, fiind o patologie care poate interesa și adulții (orice vârstă: de la 6 ani la 70 ani), pe când imunodeficiența celulară în mare parte este problemă pediatrică.

Recomandări practice de diagnostic.

1. Imunodeficiența primară este foarte rar depistată la adulți, nu numai din motive că ar fi o boală rară (totuși, nu este mai rară decât glicogenoza hepatică, sau boala Wilson, sau sindromul Budd-Chiari), dar și din cauza nerecunoașterii clinice de către medicii – specialiștii.
2. Imunodeficiența se clasifică în primară și secundară. Imunodeficiența primară este o disfuncție intrinsecă a unuia sau mai multe componente ale sistemului imun.
3. Imunodeficiențele primare sunt boli cu transmisie genetică variabilă, fiind descrise până în prezent o multitudine de variante clinice și de mutații genetice, iar numărul persoanelor care suferă de această afecțiune este mai mare decât arată datele oficiale. Pacienții cu imunodeficiențelor primare sunt persoanele care chiar de la naștere nu au capacitatea de a produce anticorpi, iar în timp aceștia devin susceptibili la infecții, unele dintre ele chiar severe, urmate de multe alte complicații, cum ar fi cele digestive, respiratorii sau de altă natură.
4. Imunodeficiența primară este referită la entitatea de boli rare, este o maladie cu debut în copilărie, dar poate fi identificată și la adulți (în special imunodeficiența primară comună variabilă).
5. Imunodeficiența primară este se clasifică în imunodeficiența celulară (defectul T cellule) și umorală (deficiența de anticorpi).
6. Diagnosticul de imunodeficiență primară umorală (sau celualră) nu se poate pune pe baza analizelor uzuale, totodată pentru for-

mele comune de boală este nevoie de analize relativ simple cum ar fi dozarea imunoglobulinelor (IgG, IgM, IgA, IgE) din sânge, în cazurile complexe fiind necesar un bilanț de laborator mai amplu.

Tabel 23. Manifestările hepatice și gastrointestinale în imunodeficiența primară

Categoria de imunodeficiență primară	Bolile din cadrul imunodeficienței primare	Manifestările hepatice și gastrointestinale
Imunodeficiența combinată T și B cellule	Imunodeficiența combinată severă Sindromul de imunodeficiența ADA Sindromul Hiper IgM	Hepatita CMV, colita, diaree cronică Hepatosplenomegalie, hepatita autoimună, enteropatie eozinofilică, diaree cronică Colangita sclerozantă, afecțiune hepatică severă, diaree cronică (<i>Cryptosporidium</i>)
Imunodeficiența anticorpilor	Deficiența selectivă a IgA – X lincată Agamaglobulinemia Imunodeficiența comună variabilă	Hiperplazie nodulară limfoidă, hepatita neidentificată, Hepatosplenomegalie, diaree (<i>Giardia</i>), malabsorbție, colita, enteropatie inflamatorie Hiperplazie limfoidă nodulară, splenomegalie, hepatomegalie, hepatita autoimună, hipertensie portală, boala veno-ocluzivă hepatică, diaree cronică, colita, enterita inflamatorie ș.a.
Alte imunodeficiențe primare definite	Sindromul Wiscott-Aldrich Sindromul hiperIgE Boala veno-ocluzivă hepatică cu imunodeficiență	Colita, diaree sanguinolentă, enteropatie eozinofilică Hepatosplenomegalie, hipertensiune portală suprahepatică
Afecțiuni disregulatorii immune	Sindromul Hemanski-Pudlak	Enteropatie severă, diaree, afecțiune granulomatoasă, hepatosplenomegalie, hepatita post EBV.

Deficiențe ale fagocitozei	Afecțiunea granulomatoasă cronică Defect în adeziune leucocitară	Hepatita, abscese hepatice, dismotilitate esofagiană, ulcer oral, obstrucții intestinului subțire. Diaree, malabsorbție, insuficiență pancreatică
Deficiențe ale complementului	Angioedemul ereditar	Edemul peretelui abdominal, durere abdominală semnificativă.
Afecțiuni autoimune	Sindromul febril periodic Sindromul Blau	Peritonita, durere abdominală Boala Cron, colangita

Imunodeficiențele primare se întâlnesc în practica medicală, iar în funcție de complicația prezentată pacienții respectivi sunt evaluați de diverși specialiști. Manifestările digestive sunt depistate practic la jumătate dintre pacienții cu imunodeficiență primară, astfel, specialiștii gastroenterologici trebuie să nu omită și evaluarea pacienților neclari (fără etiologie stabilită) spre detectarea imunodeficienței primare, care de obicei se întâlnește la copii, dar pot fi și la adulți. Lipsa de referințe în timp util, facilități de diagnosticare și expertiză disponibilă întârzie adeseori aplicarea unui tratament adecvat. Pentru că un număr tot mai mare de adulți sunt acum diagnosticați cu deficiențe ale sistemului imunitar, există nevoia de a înțelege mai bine deficitele imune în aceasta grupa de varsta.

IMUNODEFICIENȚA COMUNĂ VARIABILĂ ȘI BOLILE HEPATICE. RECOMANDĂRI PRACTICE.

Recomandări de diagnostic în imunodeficiența comună variabilă și bolile hepatice la adult.

1. O formă mai frecventă a imunodeficienței primare (depistată la adult, în majoritatea cazurilor) este *imunodeficiența comună variabilă (CVID)*, o patologie caracterizată (etiologic nedefinită) prin nivele scăzute ale imunoglobulinelor serice (anticorpi) și o susceptibilitate crescută la infecții. Este o formă relativ frecventă de imunodeficiență, de unde și termenul “comun”. Gradul deficienței și tipul imunoglobulinelor serice deficitare, precum și evoluția clinică, variază de la pacient la pacient, de unde și termenul “variabil”. La unii pacienți sunt scăzute atât IgG cât și IgA iar la alții sunt scăzute toate cele trei tipuri majore de imunoglobuline (IgG, IgA și IgM).
2. Simptomatologia clinică este foarte variată de la manifestări infecțioase la complicații non-infecțioase, astfel categorizând clinic această maladie în două grupe:
 - *Varianta cu manifestări infecțioase* (primele manifestări infecțioase pot debuta în copilărie, sau se pot identifica doar în decada a II-a de viață), caracterizată prin infecții recurente, trenante cu bacterii încapsulate, mai frecvent afectând tractul respirator și sinusurile. Germenii mai frecvent întâlniți sunt: Streptococcus Pneumoniae, Staphilococcus aureus, Haemophilus influenzae. În formele mai severe se semnalează infecția cu germeni oportuniști: Pneumocistis carini, micobacterii, fungi.
 - *Varianta cu manifestări non-infecțioase*, ce se prezintă prin afecțiuni autoimune, inflamatorii și limfoproliferative. Patologia autoimună identificată în imunodeficiența comună variabilă vizează: citopenia autoimună, trombocitopenie autoimună, neutropenia autoimună, hepatita autoimună.
3. CVID evoluează în unele cazuri (dar, nu obligator) cu boli pulmonare infecțioase sau non-infecțioase (bronșiectazii, pulmonopatii interstițiale, infiltrative sau granulomatoase).

4. Caracteristic pentru pacienții cu imunodeficiența comună variabilă este prezentarea de manifestări clinice digestive: gastroenteropatie severă (care impune diagnosticul diferențial cu boala inflamatorie a intestinului, boala celiacă sau hiperplazia limfoidă nodulară), gastrita atrofică fundică sau localizată în antru, cu aclorhidrie și anemie pernicioasă.

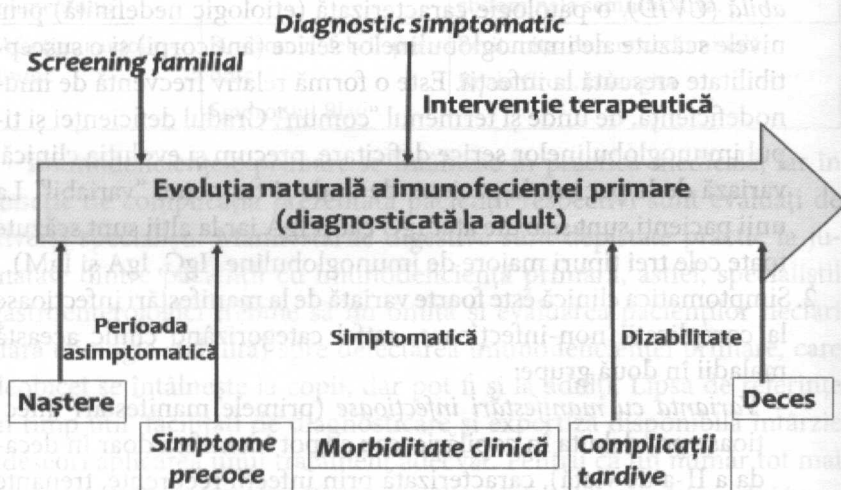


Figura 4. Evoluția naturală a imunodeficienței primare prin deficiență de anticorpi.

5. La bolnavii cu CVID se identifică hiperplazie limfoidă atipică, adică dezvoltarea procesului limfoproliferativ, iar cele mai afectate organe sunt: tractul gastrointestinal, ficatul, splina, pielea și glanda parotidă. La acești pacienți crește riscul de a dezvolta neoplazii: carcinom gastro-intestinal (de colon, gastric), limfoame (mai frecvent identificate din decada a IV-a de viață).

Tabel 24. Aspecte de diagnostic în imunodeficiențe primară la adult

Diagnosticul posibil de imunodeficiență comună variabilă (Societatea Europeană a Imunodeficiențelor)
Femeie sau bărbat, pentru care este caracteristic scăderea concentrației de IgG, asociată cu descreșterea uneia din izotipurile IgA sau IgM și întrunesc completamente criteriile: <ul style="list-style-type: none"> ▪ debutul imunodeficienței la o vârstă > 2 ani; ▪ absența isohemaglutininei sau/ și prezența răspunsului incomplet post-vaccinal; ▪ sunt excluse cauzele secundare ale hipogamaglobulinemiei.
Criterii sugestive pentru imunodeficiență la adult (Zeman K, Szalowska D, 2006)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prezența a patru sau mai multor infecții per an care au necesitat antibioticoterapie (otita, sinusita, bronșită, pneumonie) ▪ Prezența condițiilor infecțioase ce au necesitat antibioticoterapie prelungită; ▪ Antibioticoterapia administrate în ultimele două luni, dar fără eficacitate totală; ▪ Prezența a două sau mai multe infecții bacteriale (osteomielita, meningită, septicemie, celulită, pneumonie, enterită); ▪ Prezența a două sau mai multor pneumonii, radiologic confirmate, pe durata a 3 ani; ▪ Prezența infecțiilor cu localizare atipică, sau prezența agentului infecțios atipic; ▪ Imunodeficiență primară intrafamiliară

6. Complicațiile digestive (malabsorbția și bolile inflamatorii ale tractului gastrointestinal sporește mortalitatea imunodeficienței commune variabile. Dintre manifestările tractului digestiv mai frecvent întâlnite în CVID sunt: diareea cronică, malabsorbția, dispepsia, durerea abdominală, anemia pernicioasă.
7. În CVID frecvent sunt observate asocieri dintre enteropatia inflamatorie și alte boli autoimune: anemia hemolitică autoimună, trombocitopenia autoimună, neutropenia, artrita, tiroidita autoimună și altele.
8. Histopatologia tractului digestiv din cadrul CVID identifică: paucitatea celulelor plasmaticice în mucoasa tubului gastro-intestinal; în intestinal subțire se pot observa hipotrofia viloză moderată sau subtotal, sporirea intraepitelială de limfocite, hiperplazia limfoi-

dă nodulară; în colon se descrie apoptoza epitelială, infiltrarea cu mononucleare și obliterarea glandulară sau de cripte.

9. Afecțiunile hepatice, deseori se dezvoltă în evoluția CVID, dar prevalența lor nu este încă definită. Odată, dezvoltate aceste afecțiuni hepatice influențează mortalitatea pacienților cu acest tip de imunodeficiență. Hepatopatia este caracterizată de:
 - un proces de hiperplazie nodulară regenerativă (HNR), care este definit prin transformarea difuză a parenchimului hepatic în noduli regenerativi mici, fără fibroză marcantă, asociate cu infiltrații limfocitare intrasinusoidale cu celule CD8+;
 - prezența în parenchimul hepatic a granuloamelor non-cazeoase asociate cu endoteliita venei porta;
 - proces hepatic autoimun, cu tablou de hepatită de interfață, fibroză periportală și perisinusoidală, bridging-necrosis.
10. Este important de menționat că în imunodeficiența comună variabilă hepatopatia se poate asocia evolutiv cu hipertensiunea portală manifestă (ascita, varice esofagiene, gastropatie portal-hipertensivă).
11. Manifestările hepatice din CVID clinic evoluează sub trei forme:
 - evoluție statică (stabilă) – nu progresează, chiar uneori regresează;
 - evoluție lentă, cu progresie încetinită;
 - evoluție rapidă, progresivă cu dezvoltarea în 1-2 ani de hipertensiune portală și complicațiile sale.

Tabel 25. Diagnosticul diferențial dintre hipogamaglobulinemia din imunodeficiența comună variabilă și din cadrul altor maladii

Grupul de afecțiuni cu hipogamaglobulinemie	Variante de afecțiuni
Medicamentos-induse	Medicamentele antimalarice Glucocorticoizii Carbamazepina Captopril Sulfasalazine Penicilina Sărurile de aur

Genetice	Ataxia teleangiectazia Hiper IgM imunodeficiența primară Deficiența transcobalamin II și hipogamaglobuliemia Agamaglobulinemia X-lincată Afecțiuni limfoproliferative X-lincate Anomalii cromosomale Unele boli metabolice
Infecțioase	HIV Rubella congenitală Infecția cu CMV congenitală Infecția cu Toxoplasma gondii congenitală Infecția cu Epsstein-Barr
Maligne	Leucemia limfocitară cronică Imunodeficiența cu Thymoma Limfoma non-Hodgkin Procese maligne cu B-celule
Sistemice	Imunodeficiența cauzată de hipercatbolismul imunoglobulinelor Imunodeficiența cauzată de pierderea imunoglobulinelor (nefroza, diareea severă, limfangiectazie ș.a.).

Recomandări terapeutice la pacienții cu imunodeficiență comună variabilă și boli hepatice.

1. Tratamentul în imunodeficiența comună variabilă include: antibioticoterapia, terapia cu imunoglobulină, imunosupresia sau corticosteroizii.
2. Antibioticoterapia se recomandă numai în infecțiile cronice sau recurente.
3. Terapia de substituție cu Ig, pe cale intravenoasă lunară este recomandabilă pentru toți pacienții cu CVID. Limita inferioară a IgG trebuie să se mențină peste nivelul de 300 mg/dl. Totuși necătând la faptul că această terapie reduce rata infecțiilor, totuși nu schimbă cursul progresiei spre manifestări autoimune la pacienții cu CVID. Dozaj recomandabil pentru forma i/venoasă este între 0.4-0.8 g/kg săptămânal. Administrarea subcutanată de Ig este o metodă alternativă pentru pacienții cu acces venos periferic dificil.

- Efectul este comparabil cu Ig intravenoasă. Tratamentul cu forma subcutanată se poate face și la domiciliu de către pacienții instruiți adecvat. Dosaj recomandabil pentru Ig s/c este de 0.1-0.2 g/kg.
4. Terapia cu Ig este de durată, iar administrarea regulate reduce incidența infecțiilor și astfel, a complicațiilor severe.
 5. Tratamentul manifestărilor autoimune, impune asocierea corticosteroidilor sau imunosupresantelor.
 6. Terapia simptomatică pentru patologia hepatică va include hepatoprotectoare și tratamentul hipertensiunii portale și manifestărilor sale.
 7. Terapia simptomatică pentru complicațiile digestive vizează malsorbția și deficitul nutritiv, enteropatia cronică, diareea cronică, aclorhidria, anemia pernicioasă și alte manifestări prezente.

Concluzii:

- Imunodeficiența comună variabilă este varianta cea mai frecventă clinic-relevantă a imunodeficienței primare, a cărei prevalență este 1:25000 populație.
- Necătând la utilizarea uzuală a terapiei cu imunoglobulină intravenoasă sau subcutanată în vederea profilaxiei complicațiilor infecțioase, supravețuirea pacienților cu CVID este mult mai scurtă decât în populația generală, datorită dezvoltării complicațiilor non-infecțioase. Aceste condiții non-infecțioase frecvent se instaurează anterior diagnosticării imunodeficienței commune variabile.
- Imunodeficiența comună variabilă trebuie să fie abordată ca un diagnostic diferențial la pacienții cu citopenii autoimune, afecțiuni granulomatoase, afecțiuni pulmonare interstițiale, enteropatie inflamatorie, hepatita non-infecțioasă (în special varianta autoimună seronegativă sau cea criptogenă) și în prezența hiperplaziei nodulare regenerative. Aceste condiții inflamatorii și autoimune, deseori formează un tandem comun la pacienții cu CVID, iar identificarea uneia dintre ele nu va exclude evaluarea și supravegherea celeilalte condiții.

- Tratatamentul manifestărilor non-infecțioase a imunodeficienței comune variabile necesită utilizarea medicației imunosupresoare la pacienții deja imunocompromiși, care favorizează sporirea riscului și așa prezent, către infecții, necesitând profilaxia agresivă și iarăși monitorizarea activă a acestor pacienți. Mai mult decât atât este observată rata de eșec terapeutic destul de înaltă, la administrarea agenților medicamentoși de primă linie, cum ar fi coticoizii, astfel necesitându-se alte medicamente imunomodulatorii adiționale sau alternative.

Cu regret, în țara noastră nu există centru medical pentru luarea în evidență a pacienților adulți diagnosticați cu imunodeficiență primară și care, în baza contractelor cu Compania Națională de Asigurări de Sănătate ale acestora, poate asigura tratamentul de substituție cu imunoglobuline, pe termen mediu și lung, în funcție de caz și evoluția bolii.

Referințe bibliografice:

1. Agarwal S, Cunningham-Rundles C (2009): Autoimmunity în common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 9: 347-352.
2. Bonilla FA, Geha RS. 12. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:S571-81
3. Chapel H. Classification of primary immunodeficiency diseases by the International Union of Immunological Societies (IUIS). Expert Committee on Primary Immunodeficiency, 2011. *Clin Exp Immunol*. 2012; 168(58)
4. Cunningham-Rundles C How I treat common variable immune deficiency. 2010, *Blood* 116: 7-15.
5. Cunningham-Rundles C. Autoimmunity în primary immune deficiency: taking lessons from our patients. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(Suppl 2):6-11
6. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:301-5.
7. da Silva SP, Resnick E, Lucas M, et al. Lymphoid proliferations of indeterminate malignant potential arising în adults with common variable immunodeficiency disorders: unusual case studies and immunohistological review în the light of possible causative events. *J Clin Immunol*. 2011;31:784-791
8. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies.
9. Malamut G, Zioli M, Suarez F, et al. Nodular regenerative hyperplasia: the main liver

- disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities. *J Hepatol.* 2008;48:74–82
10. Notarangelo LD, Fischer A, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1161)
 11. Pietrucha B, Heropolitańska-Pliszka E, Klaudel-Dreszler M, et al. Selected issues in clinical immunology – humoral and cellular deficiencies (Part I), 2011, *Pediatr Pol* 86: 548-558.
 12. Szczawinska-Poplonyk A New insight into the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Alergia Astma Immunologia* 2009, 14, 230-238.
 13. Saleh Z. Al-Muhsen Gastrointestinal and hepatic manifestation of Primary Immunodeficiency Disease. *Saudi J Gastroenterology*, 2010, 16(2): 66-74.
 14. Seymour B, Miles J, Haeney M Primary antibody deficiency and diagnostic delay, 2005, *J Clin Pathol* 58: 546
 15. Shrada Agarwal, Lloyd Mayer Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013, 11(9), 1050-1063
 16. Srinvasa BT, Alizadehvar R, Desrodiere M, Schuster J, Pai NP, Tsoukas CM Adult primary immunodeficiency: what are we missing? *Am J Med*, 2012, 125(8): 779-786.
 17. Ward C, Lucas M, Piris J, et al. Abnormal liver function in common variable immunodeficiency disorders due to nodular regenerative hyperplasia. *Clin Exp Immunol.* 2008;153:331–337.
 18. Waleed Al-Herz, Aziz Boushifa, Jean-Lorent Casanova, Talal Chatila, Marry Ellen Conley, Charlotte-Cunningham-Rundles, Amos Etzioni, Jose Luiz Franco, H.Bobi Gaspar et.al Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*, 2014, vol 5, art.165, 33 p.

Autoevaluare:**OBSERVAȚIE CLINICĂ Nr.15**

Pacienta M. Angela, vârsta 19 ani, născută în regiunea de nord a Moldovei, se prezintă la consultație (anul 2013) cu următoarele acuze: astenie fizică marcată, grețuri matinale, scădere ponderală involuntară (4 kg în 2 luni), jenă în hipocondriul drept, epistaxis periodic.

Anamnesis morbi: se consideră bolnavă din copilărie, fiind periodic spitalizată în clinică pediatrică din țara noastră, cu diverse infecții respiratorii (în copilăria precoce), ulterior cu durere abdominală, diaree. Din cartela de ambulator a remarcat prezența citolizei moderate persistente (evidențiată de la 8-9 ani), hepatomegalie ecografic stabilită. Pacienta a fost supusă mai multor teste pentru identificarea cauzei hepatopatiei, cum ar fi markerii hepatici obligatori (B, C) și facultative (CMV, EBV, HSV 1, 2), cuprul în ser și urină, ceruloplasmina, feritina serică, alfa1-antitripsina, testul sudorii. Toate testele menționate au fost negative, excluzând bolile suspectate. Pacienta s-a aflat timp îndelungat pe hepatoprotectoare, vitaminoterapie, aminoacizi.

Statutul social și medical

- Este născută în familie completă, din 2 copii (fiind al doilea copil), s-a dezvoltat fizic și psihic conform vârstei.
- Comorbidități: apendectomie la vârsta de 10 ani
- Anamneza eredocolaterală: sora mai mare bolnavă de diabet zaharat tip 1, bunica a decedat la vârsta de 42 ani de ciroză hepatică.
- Vicii: neagă abuz de alcool, utilizare de droguri, fumatul

Examenul obiectiv:

- Conștiință, activă. Se remarcă un tremor neânsemnat al mâinilor. Tegumente palide, uscate. Înălțimea 156 cm, masa corporală 55 kg.
- Sistemul respirator: percutor și auscultativ fără careva particularități patologice.
- Sistemul cardiovascular: auscultativ zgomotele cardiace sunt ritmice, clare, zgomotul 1 accentuat la apex. FCC 78 b/min. TA 150/80 mmHg.

Sistemul digestiv: limba umedă, saburată, miros de acetonă. Abdomenul ușor mărit în volum, din contul țesutului adipos, sensibil la palpare în hipocondriul drept. Percutor ficatul se determină la d/le: 16x14x13 cm, palpator marginea proemină cu 5-6 cm sub rebordul costal drept, sensibilă la palpare, marginea semiascuțită, consistența elastică. Splina se apreciază percutor: 7x4 cm. Scaunul este regulat, oformat.

Sistemul osteoarticular: ușoară hipotrofie musculară a antebrățelor.

Sistemul renal: topotamentul bilateral negativ. Micțiuni frecvente, nocturne.

Corespunzător acestor date clinice, primare obținute la prima întâlnire cu pacienta am sugerat diagnosticul preliminar de **hepatopatie cronică idiopatică (ereditară?)**.

Evaluarea patologiei suspectate a impus diferențierea mai multor boli cu implicare hepatică, totuși ținând cont de evaluările din anamnezic, precum și debutul din copilărie, ne-am orientat în special spre maladiile ereditare cu implicare hepatică (excluzându-le pe cele deja investigate, cum ar fi: boala Wilson, hemocromatoza juvenilă, deficiența de alfa1-antitripsina, mucoviscidoza), cele virale fiind excluse prin negativitatea marcherilor virali menționați în cartela de ambulator.

În planul primar de diagnostic au fost recomandate examinările de laborator și instrumentale de primă etapă.

Rezultatele obținute au remarcat următoarele:

- Analiza generală de sânge: anemie microcitară
- Testele biochimice hepatice: citoliza (ALT 330, AST 303 U/l), colestază (gGTP 77 U/l, FA 198 U/l, colesterol 7.2 mmol/l), proteina generală, albumina, protrombina – limitele normei, glucoză 7.1 mmol/l, ureia, creatinine – limitele normei.
- Profilul imunologic: IgA, IgG, IgM, CIC, ac.ANA, antiLKM, AMA – fără schimbări patologice.
- Funcția tiroidei: hormonii tiroidieni în limitele normalului.
- Ecografia abdominală cu Dopler duplex a sistemului portal: hepatomegalie, fără splenomegalie, fără semen de hipertensie portală.

- FEGDS – gastrita atrofică. Celiachia a fost exclusă prin biopsie din duoden. H.pylori – negativ.
- Consultația neurolog: encefalopatie discirculatorie?

Rezultatele investigațiilor obținute ne-au confirmat prezența hepatopatiei, dar cu regret, în vederea etiologiei nu am înaintat, cu excepția că am exclus deja și cauza autoimună, și totodată am remarcat hiperglicemia, hipercolesterolemia pe fondalul unei citolize severe. Au fost testate ulterior Hemoglobina glicată, care a fost sporită circa 6.6% (ne sugerează prezența hiperglicemiei și anterior testării recente), presupune prezența riscului sau diabetului zaharat la pacienta respective. Ulterior, profilul glicemic, consultația endocrinologului au diagnosticat Diabetul zaharat tip 1, necontrolat, instituind insulinoterapia.

Au fost sugerate mai multe maladii ereditare cu hepatopatii, care necesitau a fi excluse.

Vom analiza pe rând aceste afecțiuni, coroborându-le cu pacienta descrisă.

- Hepatopatia toxică/medicamentoasă sau drog-indusă – a fost exclusă (factorul toxic a fost negat cu vehemență de pacientă și mama sa).
- Hepatopatia autoimună, în special varianta sero-negativă (hepatita autoimună și colangita biliară primară variant sero-negativă – diagnosticul va fi dictat doar de biopsia hepatică).
- Hepatopatia vasculară (Budd-Chiari, boala veno-ocluzivă) – a fost exclusă prin Dopler duplex a sistemului portal.
- Anomaliile ereditare ale metabolismului proteic, glucidic și lipidic. Dintre aceste afecțiuni selectăm patologia cu debut în copilăria tardivă, după vârsta de 8 – 9 ani, dintre care menționăm glicogenoza hepatică (I, III, IV), tirosinemia tip I, cistinoza, boala Salla.

Deci, după cum intuieți parcursul diagnosticării acestei hepatopatii este de durată și costisitor, în special fac referire la evaluarea bolilor rare, a căror investigații nu sunt acoperite de CNAS.

Au fost recomandate investigațiile de etapa a doua: CT a organelor interne prin angiografie, biopsia hepatică.

Aceste investigații nu au fost efectuate, la acel moment, motivul fiind plecarea pacientei peste hotarele țării, în Italia (la insistența părinților).

Să menționez, pe fondalul insulinoterapiei, vitaminoterapiei, hepatoprotectoarelor, vascularelor s-a evidențiat o ameliorare clinic-biochimică vădită, astfel după 1 săptămână de tratament s-au identificat: ALT 161 U/l, AST 139 U/l.

Revine în atenție pacienta peste 4 luni, prezentând rezultate ale biopsiei hepatice efectuate într-o clinică de gastroenterologică din Modena.

Rezultatul biopsiei hepatice în original:

presenza di una malattia cronica avanzata mediante esecuzione di cateterismo sovraepatico con misurazione di fibrinogeno, risultato pari a 4 mmHg, e biopsia epatica che evidenziava: cilindri di tessuto epatico con architettura conservata con lieve fibrosi periportale e focale fibrosi peripatocitaria. Negli spazi portali si osserva un moderato-marsato infiltrato flogistico cronico con rare plasmacellule e isolati granulociti eosinofili. E' presente moderata focale piecemeal necrosis. Nel lobulo si osservano multipli focolai di necrosi a spruzzo. Non evidenza di necrosi confluenti. Non evidenza di steatosi. Occasionali nuclei glicogenati. Focale aspetti di iperplasia nodulare degli epatociti in assenza di reti fibrosi. I sinusoidi sono dilatati in alcuni prelievi biopsici. Non accumulo di ferro né di rame. Le plasmacellule presentano espressione poliploidica di catene leggere kappa e lambda; non si osserva incremento del numero di plasmacellule che producono IgG4. La caratterizzazione immunohistochimica per CK7 ha evidenziato focolai di metaplasia dutturale degli epatociti in zona 1 Conclusioni: epatopatia cronica con moderata attivita' infiammatoria, lieve fibrosi portale e focale fibrosi peripatocitaria. Eziologia non determinabile su preparato istologico. All'EGDs presente ulcerazione lineare del fondo gastrico sanguinante, gastrite atrofica, marcata duodenite con esnetto "ad acciottolato" della mucosa; all'esame istologico: hiastita duodenale; mucosa dell'intestino tenue con villi normoconformati e

Examenul histopatologic relevă o hepatopatie cronică, cu activitate inflamatorie moderată, necroză piecemeal focală moderată, lipsa steatozei hepatice, prezența nucleilor hepatocitari glicogenati, etiologie nedefinită (desi au fost excluse și colangiopatia G4, etiologia autoimună a hepatopatiei).

Definirea acestei boli rămâne deschisă, pentru a fi supusă discuției (componentă necesară în autoevaluare), iar pentru inițierea reflecțiilor pe acest subiect (hepatopatie cronică non-virală) înaintez câteva întrebări sugestive.

Să răspundem la următoarele întrebări:

- Care cele mai frecvente boli hepatice non-virale, cu debut în copilărie se pot fi identifica la persoane de gen feminin? Care vor fi testele ce ne vor sugera aceste maladii?

- Care maladii hepatice non-virale se asociază cu diabetul zaharat sau cu stări de hiper-/hipoglicemii?
- Care hepatopatii ereditare (cu debut tardiv) pot fi sugerate la o persoană adultă? Care teste ne vor indica aceste maladii?
- Care este rolul biopsiei hepatice în diagnosticarea hepatopatiei non-virale?
- Care este diagnosticul clinic final la pacient descrisă în observația clinică 15?
- Ce elemente clinice au sugerat acest diagnostic?
- Care parametri de laborator sunt ca argumente pro- pentru diagnosticul înaintat de Dvoastră?
- Care sunt omiterile de diagnostic la pacienta descrisă cu rol în stabilirea diagnosticului final?
- Care este managementul terapeutic recomandat acestei paciente?

Încheiere, dar nu sfârșit...

Intenția și rostul acestei scrieri este spre ajutorul practicianului, fie el student sau medic, în actul medical nu numai prin cunoștințe ci mai ales prin dirijarea judecăților și logicii lui clinice, încurajând raționamentul destinat conducerii diagnosticului pozitiv, apoi către diagnosticul etiologic, patogenetic, reeșind logic din diferențierea cu alte maladii, evitând astfel erorile de interpretare, stabilind terapia rațională, bine justificată.

Iar modul de abordare în această carte mi-l constituie convingerea că o prezentare ordonată, sistematizată, dirijată, creiază în mintea cititorului o anumită ordine interioară, o anumită disciplină care duc spre formarea unei gândiri metodice și a unui mai clar raționament medical.

Utilizarea cazurilor clinice (din propria-mi experiență, poate scundă, dar relevantă) în această carte a fost influențată de ideea că manipulara cunoștințelor teoretice se învață doar prin practică, iar pentru medicul conștient și conștiincios fiecare pacient reprezintă o carte din care se poate învăța mult, precum și faptul că fiecare bolnav este un unicat. Astfel, concentrându-ne atenția asupra fiecărui bolnav, căutăm să pătrundem în cauzele și mecanismele îmbolnăvirii acestuia prin judecăți și acțiuni ce vor conduce la stabilirea unui diagnostic cât mai sigur și mai complex căutând să elaborăm un tratament mai adecvat, simplu și necostisitor.

Această publicație se vrea acceptată ca un instrument de practică medicală, de orientare, îndrumare și de conducere a judecăților și acțiunilor medicului (la patul bolnavului), ridicând și probleme de semiologie pentru asigurarea unei bune interpretări a simptomelor și semnelor, trecându-le prin ipotezele diagnostice sugerate, analizând apoi diferențiat aceste diagnostice, iar argumentate paraclinic să selecțăm boala definitivă.

Din credință că voi îmbunătăți cartea prin fundamentarea teoretică, iar observațiile clinice odată descrise și reflectate, capăta consistență și valoare când se transformă într-un domeniu normativ, am finalizat fiecare capitol cu norme de diagnostic și tratament recomandate de cele

mai profesionale ghiduri de specialitate, reactualizate, acceptate și utilizate până la momentul scrierii respective (2016, octombrie).

“Teoria precizează ceea ce putem observa”, postulatul înaintat de Albert Einstein stă ca ideia la baza creării acestui îndrumar practico-teoretic.

Nu ezit să reamintesc, ca de obicei, cititorului despre rolul Doctoriei duhovnicești ca parte indispensabilă în lucrul medicului cu pacientul, știind că boala este o unitate corp-suflet, și doar în așa cadru privită poate fi ca izbândă.

“Așadar noi credem și mărturisim că Hristos e singurul Dumnezeu adevărat; că Biserica este un spital care îl vindecă pe om; că Sfinții Părinți sunt adevărați vindecători, care vindecă prin puterea lui Hristos; că poruncile lui Dumnezeu sunt asemenea prescripțiilor unui doctor, care pornesc de la boala concretă a omului și vizează vindecarea lui”. cf. Evanghelia după Matei cap. 5-7

Și spre binle nostru avem la îndemână cele 10 porunci Dumnezeiești, date lui Moise pe Muntele Sinai, de către Dumnezeuul nostru, care ne călăuzesc pe noi și pe bolnavii noștri spre a ne afla pacea, odihna și bucuria adevărată.

1. *Eu sunt Domnul Dumnezeuul tău, să nu ai alți Dumnezei afară de Mine.*
2. *Să nu-ți faci chip cioplit și nici vreo asemănare a celor ce sunt în cer sus, sau pe pământ jos, sau în apă sau pe pământ, să nu te închini lor și nici să le slujești.*
3. *Să nu iei numele Domnului Dumnezeului tău în deșert.*
4. *Adu-ți aminte de ziua Domnului pe care să o sfințești, șase zile lucrează, iar a șaptea zi te odihnește, căci este ziua Domnului Dumnezeului Tau.*
5. *Cinstește pe mama ta și pe tatăl tău ca sa-ți fie bine și să trăiești mulți ani pe pământ.*
6. *Să nu ucizi.*
7. *Să nu fii desfrânat.*

8. *Să nu furi.*

9. *Să nu mărturisești strâmb împotriva aproapelui tău.*

10. *Nu numai să nu răpești, dar nici să nu poștești nimic din ceea ce este al aproapelui tău.*

Îmi exprim speranța că această scriere gândită și scrisă într-un stil deosebit și într-o stare de spirit angajată va constitui o invitație la reflecție asupra caracterului integrativ al hepatologiei și evitarea fenomenului de “depersonalizare” a bolnavului.

Doctor Adela Țurcanu