

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
Asociația Medicală „HEPATIG”

**Vlada-Tatiana DUMBRAVA**

# **BAZELE HEPATOLOGIEI**

**Volumul II**

*Se dedica  
tuturor părinților*

616.36 (035)  
B38  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
Asociația Medicală „HEPATEG”

COMPENDIU PENTRU STUDENȚI ȘI REZIDENȚI  
**BAZELE HEPATOLOGIEI**

Vlada-Tatiana DUMBRAVA  
Iulianna LUPAȘCO  
Elina BERLIBA  
Adela ȚURCANU  
Iurie MOSCALU  
Svetlana MAEV  
Ludmila TOFAN  
Tatiana GHELMICI  
Svetlana ȚURCAN  
Nicolae PROCA  
Victoria BABIȚCHI  
Ina ROMANCIUC

Volumul II

694131

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
«Nicolae Testemițanu»  
Biblioteca Științifică Medicală

sl

Chișinău, 2010

616.36(075.8)

B 38

RECENZENȚI:

**Liliana Groppa** – doctor habilitat în medicină, profesor universitar

**Sergiu Matcovschi** – doctor habilitat în medicină, profesor universitar

*Aprobat de Comisia Metodică profii Boli Interne a USMF „Nicolae Testemițanu”*

Redactor: **Didina CEBANU**

Tehnoredactare: **Ina ROMANCIUC**

#### Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Bazele Hepatologiei ; (compendiu pentru studenți și rezidenți) / Vlad-Tatiana Dumbrava, Iulianna Lipașco, Elina Berliba [et al.]. – Ch. : "Tipogr. Sirius" SRL, 2010.

– ISBN 978-9975-9896-5-7.

Vol. 2. – 2010. – 416 p. – 300 ex. – ISBN 978-9975-9896-7-1.

616.36(075.8)

B 38

- © V.-T. Dumbrava
- © Iu. Lupașco
- © E. Berliba
- © A. Țurcanu
- © Iu. Moscalu
- © S. Maev
- © L. Tofan
- © T. Ghelmici
- © S. Țurcan
- © N. Proca
- © V. Babîțchi
- © I. Romanciuc

ISBN 978-9975-9896-7-1.

## LISTA ABREVIERILOR

ADV – adefovir

AFP – alfa-feto proteină

ALT – alanin aminotransferază

AST – aspartat aminotransferază

BCDF – boli cronice difuze ale ficatului

CBP – ciroză biliară primară

CCIH – colangiocarcinom intrahepatic

CH – ciroză hepatică

CHC – carcinom hepatocelular

CHS – celule hepatice stelate

CPGR – colangiopancreatografie retrogradă

CT – tomografie computerizată

EH – encefalopatie hepatică

FA – fosfatază alcalină

GGTP – gama-glutamil transpeptidază

GPH – gastropatie portal-hipertensivă

HBV – virus hepatic B

HC – hepatită cronică

HCV – virus hepatic C

HDS – hemoragie digestivă superioară

HDV – virus hepatic D

HP – hipertensiune portală

IFN – interferoni

IH – insuficiență hepatică

IH – insuficiență hepatică

LAM – lamivudină

LdT – telbivudină

MEC – matrice extracelulară

PBS – peritonită bacteriană spontană

PEG-IFN – polietilenglicol-interferoni

RMN – rezonanță magnetică nucleară

SHNA – steatohepatită nonalcoolică

SHP – sindrom hepatopulmonar

SHR – sindrom hepatorenal

SNA – steatoză hepatică nonalcoolică

TIPS – transjugular portosistemic intrahepatic shunt

TNF – tumor necrosis factor

UDCA – acid ursodeoxicolic

USG – ultrasonografie

# CUPRINS

<b>Hepatita autoimună .....</b>	<b>6</b>
<i>E. Berliba, V-T.Dumbrava, Iu. Lupașco</i>	
<b>Hepatita medicamentoasă.....</b>	<b>36</b>
<i>Iu. Lupașco, V-T.Dumbrava, A.Țurcanu</i>	
<b>Boala hepatică alcoolică .....</b>	<b>75</b>
<i>E. Berliba, Iu. Lupașco, V-T.Dumbrava</i>	
<b>Steatoza hepatică și steatohepatita nonalcoolică .....</b>	<b>110</b>
<i>Iu.Lupașco</i>	
<b>Ciroza hepatică: aspecte contemporane etiopatogenetice, diagnostice și evolutive .....</b>	<b>147</b>
<i>V-T.Dumbrava, Iu.Lupașco</i>	
<b>Direcțiile contemporane în tratamentul conservativ al cirozelor hepatice.....</b>	<b>172</b>
<i>Iu.Lupașco</i>	
<b>Encefalopatia hepatică .....</b>	<b>202</b>
<i>S.Țurcan, I.Romanciuc, V-T.Dumbrava</i>	
<b>Hemoragia variceală la pacientul cirotic .....</b>	<b>228</b>
<i>S.Maev, V-T.Dumbrava</i>	

<b>Hipersplenismul .....</b>	<b>248</b>
<i>S.Maev, V-T.Dumbrava</i>	
<b>Sindromul hepato-pulmonar .....</b>	<b>253</b>
<i>Iu.Moscalu</i>	
<b>Sindromul hepato-renal.....</b>	<b>267</b>
<i>L.Tofan-Scutaru, V-T.Dumbrava</i>	
<b>Gastropatia portal-hipertensivă .....</b>	<b>306</b>
<i>L.Tofan-Scutaru, T.Ghelimici</i>	
<b>Peritonita bacteriană spontană .....</b>	<b>316</b>
<i>A.Țurcanu, V-T.Dumbrava</i>	
<b>Boala Wilson.....</b>	<b>326</b>
<i>A.Țurcanu, V-T.Dumbrava</i>	
<b>Hemocromatoza .....</b>	<b>339</b>
<i>A.Țurcanu, V-T.Dumbrava</i>	
<b>Ciroza biliară primitivă.....</b>	<b>355</b>
<i>N.Proca, V-T.Dumbrava</i>	
<b>Cancer hepatic .....</b>	<b>379</b>
<i>I.Romanciuc, V-T.Dumbrava, V.Babițchi,</i>	
<b>Anexe .....</b>	<b>400</b>

# HEPATITA AUTOIMUNĂ

## **Elina Berliba**

dr.șt.med., Asistent univ.,  
Catedra Medicină Internă nr.4

## **Vlada-Tatiana Dumbrava**

dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicină Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

## **Iulianna Lupașco**

dr.șt.med., Conf. cercetător,  
Catedra Medicină Internă nr.4

# HEPATITA AUTOIMUNĂ

## DEFINIȚIE:

**Hepatita autoimună (HAI)** reprezintă o afecțiune inflamatorie hepatică progresivă, de etiologie necunoscută, cauzată de atacul imun necontrolat, orientat asupra hepatocitelor, ca urmare a pierderii toleranței imune pentru antigenele hepatice proprii, caracterizată prin:

- inflamație periportală și infiltrat plasmocitar la examenul histologic;
- manifestată prin semne clinice hepatice și extrahepatice;
- Hipergamaglobulinemie;
- prezența de autoanticorpi;
- răspuns favorabil la imunosupresoare în majoritatea cazurilor.

## EPIDEMIOLOGIE:

- Frecvența hepatitei autoimune în rândul afecțiunilor hepatice cronice variază de la 11-23%.
- HAI constituie 6% dintre indicațiile pentru transplant hepatic în SUA și 3% în Europa.
- În populația caucaziană incidența HAI tip I este estimată la 0,1-1,9 cazuri la 100.000 populație anual.
- În Europa prevalența hepatitei autoimune variază de la 11,6-16,9 cazuri la 100.000 persoane, ceea ce este aproximativ egal cu prevalența cirozei biliare primitive și depășește de două ori prevalența colangitei sclerozante primitive.



## EPIDEMIOLOGIE

MORTALITATE



Fără tratament, aproape 50% dintre pacienții cu hepatită autoimună decedează aproximativ în 5 ani.

RASĂ



Hepatita autoimună se înregistrează mai frecvent în grupurile etnice nord-europene și caucaziene, la care frecvența markerilor HLA-DR3 și HLA-DR4 este sporită.

SEX



Se determină preponderent la persoanele de sex feminin (70-80 %), sex ratio femei/bărbați fiind de 4/1 – 10/1.

VĂRSTĂ



Boala poate afecta persoanele de orice vârstă, însă incidența maximă este situată între 10 - 30 și 40 - 50 ani. Cu toate acestea, s-a constatat că pot fi afectați atât sugarii și copiii mici, cât și persoanele de vârstă înaintată. Printre adulți boala se determină mai frecvent la bărbați.

# ETIOPATOGENEZĂ

**HAI este o afecțiune idiopatică, al cărei mecanism patogenetic este incomplet elucidat.**

- Alterația ficatului la pacienții cu HAI se dezvoltă ca rezultat al reacției imunologice mediată T-celular.
- Acest atac imunologic este direcționat împotriva hepatocitelor cu predispoziția genetică.
- Pe suprafața hepatocitelor sunt situate antigenele leucocitare HLA clasa II modificate, care facilitează prezentarea celulelor antigen-prezentatoare pe membrana lor.
- Aceste celule activate ulterior stimulează expansiunea clonală a T-limfoctelor citotoxice autoantigensensibile.
- T-limfocitele citotoxice infiltrază parenchimul ficatului, eliberează citochine și în așa mod distrug hepatocitele.
- Cauzele modificării HLA până în prezent nu sunt elucidate.
- Se discută diferiți factori provocatori (trigger) : genetici, infecția virală (hepatita virală acută A, B, virusul Epstein-Barr), bacterii, toxine, medicamente (interferon, minociclină, alpha metildopa, oxiphenisatin, nitrofurantoin, acid tienilic).

**Ipoteza actuală este fundamentată pe interacțiunea mai multor factori:**

- Agentul inițiator
- Autoantigene
- Predispoziția genetică
- Factori imunoreglatori

**Ca factori declanșatori au fost incriminați:**

- Agenții infecțioși bacterieni
- Substanțele toxice
- Medicamentele (interferon, alpha-metildopa, nitrofurantoin etc.)
- Virusurile hepatotrope: virusurile hepatice A,B,D,C; virusul rujeolic, Epstein-Barr, herpes simplex tip 1

- Pierderea toleranței față de antigenele hepatice proprii reprezintă evenimentul patogenetic fundamental în hepatita autoimună.
- Omologia moleculară dintre antigenul inițiator și anumite autoantigene hepatice este explicația cea mai comună a pierderii toleranței imune față de propriile antigene.

# ETIOPATOGENEZĂ

## Predispoziția genetică a fost demonstrată prin:

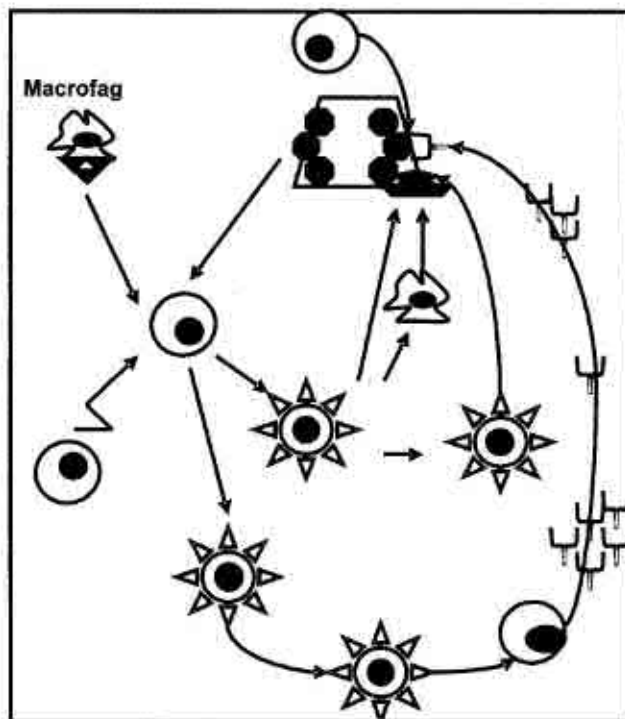
- prezența elementului de risc situat pe cromozomul 6: A1, B8, B12, DR3, DR4, R1, ceea ce realizează un mecanism neoantigenic;
- un defect antigen specific, care implică sensibilizarea limfocitelor la:
  - receptorul asialoglicoproteinic (ASGPR),
  - citocromul monooxigenaza P450 11 D6,
  - UDG-aza, ceea ce induce apariția de autoanticorpi.

## Patogenia autoimună este confirmată de:

- prezența leziunilor histopatologice hepatice, ce include limfocitele T citotoxice și celulele plasmactice;
- circulația autoanticorpilor serici (antinucleari, antimusculară netedă, microsomiali anti ficat-rinichi, anti antigen solubil hepatic etc.);
- asocierea hipergamaglobulinemiei și a factorului reumatoid ;
- asocierea cu alte patologii autoimune;
- răspunsul la tratamentul corticosteroid și/sau imunosupresiv.

- Autoanticorpii asociați HAI nu au rol patogenetic, reprezentând markeri pentru diagnosticul afecțiunii.
- Titrul lor nu corelează cu prognosticul și nu reflectă răspunsul terapeutic.
- De aceea, monitorizarea titrului autoanticorpilor în HAI nu este recomandată.

## ETIOPATOGENEZĂ



- Ca răspuns la pătrunderea agentului declanșator în organism, se observă creșterea sintezei unui șir de citochine și a gama-interferonului, care intensifică expresia HLA clasa I și induce expresia HLA clasa a II-a pe hepatocite.
- Hepatocitele, la rândul lor, capătă proprietatea de a funcționa ca celule antigen prezentatoare.
- Distrugerea hepatocitului poate deriva din:
  - acțiunea directă a limfocitelor citotoxice care reacționează cu autoantigenul sau antigenele din complexul HLA clasa I;
  - citochinele produse de T-helperi, limfocitele T de hipersensibilitate întârziată și macrofage recrutate;
  - producerea de autoanticorpi de către limfocitele B, cu activarea sau angajarea limfocitelor killer.

# SEMNIȚAȚIA DIAGNOSTICĂ A AUTOANTICORPILOR MAJORI ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ

## Anticorpil antinucleari (ANA)

- ANA reprezintă markerul serologic caracteristic al HAI, fiind prezent singur (13%) sau în asocieră cu ASMA (54%) la 67% dintre pacienții cu hepatită autoimună.
- În hepatita autoimună, ANA reacționează cu diverse antigene nucleare (ribonucleoproteine, antigene centromerice), antigenul nuclear-țintă rămânând încă necunoscut.
- Tipul reactivității antinucleare a ANA în HAI este nespecific și lipsit de semnificație clinică sau prognostică.

## Anticorpi anti citoplasmă neutrofilică (P-ANCA)

- P-ANCA (anti citoplasmă neutrofilică) sunt autoanticorpi nespecifici și nu au fost integrați în algoritmul de diagnostic serologic al hepatitei autoimune.
- Utilitatea lor constă în diagnosticarea formelor de HAI, în care auto-anticorpii convenționali sunt negativi.

## Anticorpil antimicrosomali hepatorenali (LKM1)

- Anticorpil anti-LKM1 se înregistrează în absența ANA sau ASMA. Reacționează specific cu antigenul CYP2D6 (P450 IID6), situat la nivelul monooxigenazei citocromului P450.
- Grație omologiei dintre CYP2D6 și genomul virusului hepatic C, anticorpil anti-LKM1 pot fi atestați și în cadrul infecției cu VHC.
- Anticorpil anti-LKM1 sunt mai frecvent determinați în populația pediatrică cu HAI și, mai rar, la adulți (4-20%).

## Anticorpi antifibră musculară netedă (ASMA)

- ASMA sunt depistați la 87% dintre pacienții cu hepatită autoimună, fie singuri (33%), fie în asocieră cu ANA (54%).
- Reprezintă markeri serologici tradiționali pentru HAI și sunt orientați împotriva proteinelor citoscheletului (actină, vimetină, tubulină, desmină, scheletină).

La pacienții cu HAI seronegativi pentru anticorpii convenționali sunt prezenți, de regulă, alți autoanticorpi:

- **Antisialoglicoprotein-receptor (ASGPR).** Prezența lui se asociază cu gradul activității hepatice. Receptorul asialoglicoproteinei hepatice este un component al lipoproteinei hepatice și a fost identificat ca un antigen "țintă", puternic implicat în apariția autoanticorpilor corespunzători. În HAI se determină în 80-85% cazuri.
- **Antiantigen solubil hepatic/ficat-pancreas (anti-SLA/LP):** anti-SLA recunosc ca antigen citokeratina și o proteină cu funcție necunoscută, se înregistrează în HAI până la 30% dintre cazuri. Anti-LP sunt îndreptați contra proteinelor de genă necunoscută, cu masa moleculară de 52 și 48 kDa.
- **Anticitozolic tip 1 (anti-LC1)** reacționează cu un antigen citozolic solubil al celulei hepatice. Sunt frecvent asociați cu anticorpii anti-LKM1 (60-70%).
- **Anticorpi antifosfolipidici (AFL)** – diferite tipuri de imunoglobuline care reacționează specific cu determinantele antigenice ale fosfolipidelor membranelor trombocitare, ale celulelor endoteliale, ale țesutului nervos, ale componentelor sistemului de coagulare.
- **Anticorpi antimitocondriali (AMA),** antigenul este lipoproteina de pe membrana internă mitocondrială. Sunt specifici cirozei biliare primitive (80-100%), dar în titre mai scăzute au fost depistați și în HAI (35%).

## MORFOPATOLOGIE

- **Tabloul histologic** al HAI poate varia de la modificări minime până la dereglarea completă a arhitectonicii cu necroze difuze și inflamație.
- Examenul histopatologic este esențial pentru gradarea activității inflamatorii și pentru stadializarea fibrozei și mai puțin eficient pentru diagnosticul de hepatită autoimună.
- Se determină dilatarea tracturilor portale cu acumularea în ele a infiltratelor din limfocite, macrofagi, celule plasmatică. O caracteristică importantă este atestarea în bioptate preponderent a celulelor plasmatică. „Piecemeal necrosis” și „bridging necrosis” sunt difuze și prezintă un grad mare de severitate.
- Aspectul cel mai frecvent atestat este cel de hepatită periportală sau de hepatită de interfață, caracterizată prin distrugerea limitantei spațiului port și prin extensia infiltratului inflamator limfoplasmocitar la periferia lobului hepatic (figura 8, Anexe).

## MANIFESTĂRI CLINICE ALE HEPATITEI AUTOIMUNE

- Hepatita autoimună se poate prezenta ca hepatită acută, cronică sau ca ciroză hepatică.
- La aproximativ o treime de pacienți debutul este acut sau fulminant, marcat prin febră, sensibilitate hepatică și icter, ceea ce impune diagnosticul diferențial cu hepatită acută virală sau hepatită medicamentoasă.
- În majoritatea cazurilor debutul și evoluția afecțiunii este insidioasă, 30-80% dintre pacienți fiind diagnosticați direct în stadiul de ciroză hepatică.

Simptome	Frecvență	Semne fizice	Frecvență
Fatigabilitate	85 %	Hepatomegalie	78-83 %
Icter	77 %	Icter	69 %
Disconfort/durere abdominală	48 %	Splenomegalie	32 %
Prurit (blând)	36 %	Angioame stelate	58 %
Anorexie	30 %	Ascită, edeme	20 %
Polimialgii, poliartralгии	30 %	Encefalopatie	14 %
Diaree	28 %	Afecțiuni/manifestări autoimune prezente concomitent	48 %
Aspect cushingoid	19 %		
Febră (<40°)	18 %		



## MANIFESTĂRI AUTOIMUNE EXTRAHEPATICE ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ:

- Artralgiile și artrite care interesează articulațiile mici și mari (6-36%), au caracter tranzitoriu și reflectă activitatea bolii;
- Erupecii cutanate maculo-papulare sau acneiforme (20%);
- Aspect cushingoid și vergeturi abdominale violacee, apărute anterior inițierii corticoterapiei;
- Capilarită alergică;
- Crioglobulinemie esențială;
- Hirsutism; amenoree;
- Durere toracică cauzată de pleurită;
- Pierdere ponderală;
- Alopecie, Vitiligo;
- Lichen plan; Eritem nodos (15% dintre cazuri);
- Lupus eritematos (eritem tipic).

## AFEȚIUNI AUTOIMUNE ASOCIATE CU HAI

### Boli hematologice

- Manifestări hematologice ale hipersplenismului
- Anemie hemolitică autoimună
- Anemie pernicioasă; Eozinofilie
- Purpura trombocitopenică idiopatică

### Boli gastro-intestinale

- Colită ulceroasă nespecifică (6%)
- Boală celiacă

### Boli endocrine

- Tiroidită autoimună (12%)
- Boala Graves (6%)
- Diabet zaharat juvenil

### Boli reumatologice

- Artrită reumatoidă și sindromul Felty
- Sindrom Sjögren; Scleroză sistemică
- Boala mixtă a țesutului conjunctiv
- Eritem nodos; Vasculită

### Alte boli

- Pericardită sau miocardită
- Alveolită fibrozantă
- Glomerulonefrită proliferativă
- Vitiligo; Lichen plan

694131

## DIAGNOSTICUL HEPATITEI AUTOIMUNE

### Diagnostic de laborator:

- Transaminazele serice majorate de 5 – 10 ori comparativ cu normal la 100% dintre pacienți la prezentare inițială
- Hiperгамaglobulinemie (preponderent fracția Ig G)
- Autoanticorpi specifici și nespecifici de organ
- Hiperbilirubinemie de la ușoară până la moderată
- Fosfataza alcalină și gamaglutamiltranspeptidaza ușor sau moderat crescute
- Hipoalbuminemie și scăderea indicelui protrombinic
- Leucopenie, trombocitopenie
- Anemie normocromocitară; anemie hemolitică Coombs pozitivă
- Creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor
- Eozinofilia (nu este caracteristică, dar se relevă în 9 - 48% )
- Dereglări ale sistemului imun celular (diminuarea nivelului de T-supresori (CD-8); creșterea nivelului T-helperi (CD -4); sensibilizarea limfocitelor T față de lipoproteinele ficatului uman în testul LAI; creșterea activității citolitice a T-kilerilor)
- Markeri virali negativi, cu excepția HAI tip 2 unde se depistează anticorpi către virusul C

- Examenul ecografic și CT abdominală reflectă un tablou nespecific de afectare cronică difuză a ficatului.
- Biopsia hepatică și examenul histologic al biopsatului are valoare diagnostică, pentru evaluarea severității și stabilirea conduitei terapeutice

## CRITERII DE DIAGNOSTIC HAI (RECOMANDĂRI AASLD)

	Hepatită autoimună definită	Hepatită autoimună probabilă
Fără boală hepatică genetică	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fenotip <math>\alpha</math>1 antitripsină normal</li> <li>Ceruloplasmină, cupru seric</li> <li>Sideremie, feritină serică normală</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficit parțial de <math>\alpha</math>1 antitripsină</li> <li>Anomalii nespecifice ale cuprului seric, sideremiei, feritinei</li> </ul>
Se exclude hepatita virală	Markeri virali negativi	Markeri virali negativi
Fără boală hepatică toxică	Alcool < 25g/zi Fără utilizare recentă de medicamente hepatotoxice	Alcool < de 50g/zi Fără utilizare recentă de medicamente hepatotoxice
Parametri de laborator	Aminotransferaze crescute ~200-300 U/l Gamaglobuline/IgG $\geq 1,5 \times$ valoarea normală	Aminotransferaze anormale Hipergamaglobulinemie (orice valoare)
Autoanticorpi	ANA, ASMA, LKM1 $\geq 1/80$ la adulți și $\geq 1/20$ la copii Anticorpi antimitocondriali (AMA) negativi	ANA, ASMA, LKM1 $\geq 1/40$ Alți autoanticorpi
Histologie	Hepatită de interfață, infiltrat inflamator plasmocitar; Fără leziuni biliare, granulomatoase sau modificări specifice altor afecțiuni	Hepatită de interfață, infiltrat inflamator plasmocitar; Fără leziuni biliare, granulomatoase sau modificări specifice altor afecțiuni

## SCOR DE DIAGNOSTIC APLICABIL CAZURILOR ATIPICE DE HAI LA ADULȚI

Parametru	Factor	Scor	Parametru	Factor	Scor
Sex	feminin	+3	HLA	DR3, DR4	+1
Raport fosfatază alcalină/ amino-transferază	> 3 > 1,5	-2 +2	Anticorpi anti-SLA/LP, actină, pANCA	Da	+2
Gamaglobuline/ IgG x valoarea normală	> 2 1,5 - 2 1 - 1,5 < 1	+3 +2 +1 0	Histologie	Hepatită de interfață Infiltrat plasmocitar Rozete Nici una precedentă Leziuni biliare Leziuni atipice	+3 +1 +1 -5 -3 -3
AMA	pozitivi	-4	Altă acțiune autoimună	Da	+2
ANA, ASMA, LKM1	> 1/80 1/40 < 1/40	+3 +1 0	Răspuns terapeutic	Remisiune Remisiune plus recăderi	+2 +3
Marcheri virali	Pozitiv Negativ	-3 +3		Diagnostic definit	Probabil
Hepatotoxice	Da Nu	-4 +1	Scor pretratament	> 15	10 - 15
Alcool	<25 g/zi >60 g/zi	+2 -2	Scor posttratament	> 17	12 - 17

## CLASIFICAREA CLINICĂ A HEPATITEI AUTOIMUNE

VARIAȚII ÎN PREZENTAREA CLINICĂ ȘI ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI AUTOIMUNE

Caracteristici clinice	TIP I	TIP II	TIP III
Autoanticorpi	ASMA, ANA, antiactin	Anti-LKM, P-450 IID6,	SLA/LP, citokeratina 8 și 18
Vârstă	10 ani-vârstnici	La copii (2-14 ani), rar la adulți	Adulți (30-50 ani)
Femei (%)	78	89	90
Afecțiune autoimună concomitentă (%)	41	34	58
Gamaglobuline crescute	+++	+	++
Ig A micșorate	Nu	Ocazional	Nu
HLA	B8, DR3, DR4	B14, DR3, C4AQO	Incet
Răspunsul la corticoterapie	+++	++	+++
Progresarea spre ciroză (%)	45	82	75

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL CU ALTE AFECȚIUNI HEPATICE CU TABLOU CLINICO-HISTOLOGIC SIMILAR HAI

**Evaluarea pentru depistarea HAI se efectuează la pacienții cu afectare hepatică, la care au fost excluse următoarele patologii:**

- Boala Wilson: cupremie, cuprurie, ceruloplasminemie
- Hemocromatoză ereditară: feritină, saturația transferinei, PBH
- Deficit de alfa-1 antitripsină: dozare serică
- Hepatite virale: A, B, C, D sau cauzată de alți virusi hepatotropi (markeri virali specifici)
- Hepatite medicamentoase (izoniazidă, nitrofurantoin, propilthiouracil, metildopa, etc)
- Steatohepatită nonalcoolică (ecografie abdominală, lipidogramă, etc)

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL HEPATITEI AUTOIMUNE ȘI AL HEPATITEI CRONICE VIRALE

Semn	Hepatită autoimună	Hepatită cronică virală
Sex	Mai frecvent femeile	
Vârstă	Mai des: 10 - 25 ani, uneori - în menopauză	La orice vârstă, mai des peste 30 ani
Factor etiologic exogen	Lipsește	Infecție virală
Evoluție clinică	Permanent progresează spre ciroză hepatică cu acutizări frecvente	Des lentă, cu înclinație spre remisiuni spontane
Activitatea aminotransferazelor (ALT, AST)	Permanent crescută, de 5 ori și mai mult	De la valori subnormale până la cele mărite
Hipergamaglobulinemie	Pronunțată (> 20 g/l)	Moderată



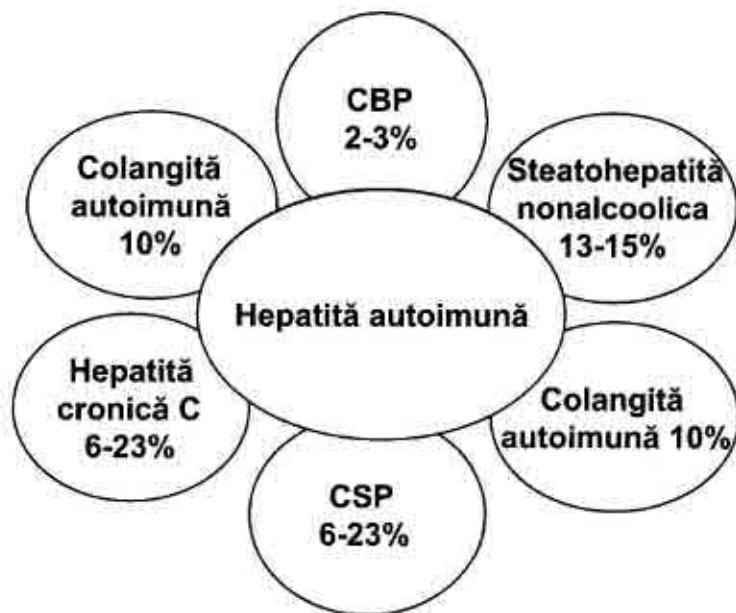
## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL HEPATITEI AUTOIMUNE ȘI AL HEPATITEI CRONICE VIRALE

Semn	Hepatită autoimună	Hepatită cronică virală
Marcherii hepatitelor virale	Lipsesc	Sunt depistați
Manifestări de sistem	Frecvent	Rar
Autoanticorpi serici	Frecvent	Rar
Raportul dintre celulele T helper/T supresor	Majorat (predomină activitatea T-helperilor)	Diminuat, predomină activitatea T-supresorilor
Caracterul infiltratului inflamator hepatic	Predominant limfoplasmocitar	Predominant limfocitar
Depistarea genotipurilor HLA-B8 și HLA	Frecvent	Rar
Eficacitatea terapiei cu glucocorticosteroizi	Pronunțată	Lipsește

## SINDROMUL DE OVERLAP

- **Sindromul de overlap** sau de suprapunere se referă la afecțiunile cronice hepatice cu patogeneză autoimună, caracterizate printr-un tablou clinic și biochimic mixt (hepatic și colestatic), un examen serologic combinat și semne histologice sugestive ale hepatitei autoimune și ale colangiopatiilor primitive autoimune, prezente simultan sau succesiv la același pacient.
- Infecția cu virusuri hepatotrope, hepatopatii toxice și medicamentoase sau steatohepatita nonalcoolică se poate asocia cu prezența autoanticorpilor, extinzând conceptul de overlap.

### Sindromul de overlap al HAI cu alte afecțiuni cronice hepatice



## INTERFERENȚA HAI CU HEPATITELE CRONICE VIRALE

- Prezența anticorpilor anti-HCV, AgHBs și/sau a anticorpilor anti-HBcor este atestată la 4% dintre pacienții cu HAI, iar ARN VHC determinat prin PCR la 11% dintre pacienții cu HAI non-responderi la tratamentul imunosupresor. Pe de altă parte, autoanticorpii ca ANA, ASMA sunt întâlniți la 28%, respectiv la 11% dintre pacienții cu hepatite cronice virale.
- Virusul hepatitei C are mai multe asociații importante cu HAI. Rata de prevalență a infecției cu VHC la pacienții cu hepatită autoimună este similară cu cea din populația generală. Acest lucru sugerează faptul că VHC nu este un factor semnificativ în etiologia HAI; cu toate acestea pacienții pozitivi pentru anticorpii anti-LKM-1 mai frecvent sunt infectați cu VHC. Acești bolnavi au caracteristici predominante ale hepatitei cronice virale, adeseori, lipsa anticorpilor către P-450 IID6 și răspund pozitiv la tratament cu interferon.
- Rezultate fals pozitive de anti-HCV (test ELISA) sunt descrise la pacienții cu hipergamaglobulinemie, inclusiv și cea din HAI. De aceea bolnavii cu ANA și/sau ASMA seropozitivi și prezența anti-HCV necesită testare la ARN HCV prin PCR pentru a exclude o reacție fals pozitivă la VHC.
- În general, hepatita autoimună certă se asociază cu titruri înalte ale ASMA și ANA de 1:160 și 1:320, respectiv, pe când la pacienții cu hepatită cronică virală aceste titre pot fi de 1:80 și mai puțin.
- Modificările histologice pot defini predominanța componentei autoimune sau a celei virale. Severitatea hepatitei peri-portale și infiltratul plasmocitar sunt mult mai frecvente la pacienții la care predomină componenta autoimună, în timp ce agregatele limfoide portale, steatoza și injuria ductelor biliare sunt întâlnite mai des la pacienții la care predomină afecțiunea virală.

# SINDROMUL DE OVERLAP

## HEPATITĂ AUTOIMUNĂ-CIROZĂ BILIARĂ PRIMITIVĂ

- Aproximativ 7% dintre HAI se suprapun cu **ciroza biliară primitivă**.
- Sindromul de overlap HAI-CBP se definește prin prezența trăsăturilor clasice ale HAI în asociere cu AMA și/sau leziuni biliare (colangită, ductopenie) la examenul histologic.

### Diagnosticul trebuie considerat în prezența:

- valorilor fosfatazei alcaline și GGTP mai mari de peste 3 ori decât normalul;
  - AMA detectabili,
  - a leziunilor de colangită/ductopenie;
  - lipsa de răspuns la corticoterapie.
- Pacienților cu sindrom de overlap HAI-CBP li se recomandă tratament combinat: acid ursodeoxicolic și imunosupresoare.

## HEPATITĂ AUTOIMUNĂ-COLANGITĂ SCLERIZANTĂ PRIMITIVĂ

- Aproximativ 6% dintre HAI se asociază cu **colangita sclerizantă primitivă**.
- Sindromul de overlap HAI-CSP se caracterizează prin prezența semnelor biochimice, imunologice și histologice ale HAI în asociere cu modificările colangiografice ale CSP.

### Diagnosticul de overlap HAI-CSP este sugerat de:

- prezența bolilor inflamatorii intestinale;
  - valori crescute ale fosfatazei alcaline;
  - modificări colangiografice interesând ductele biliare mari intrahepatice și extrahepatice, detectate la ERCP;
  - leziuni de colangită fibrozantă histologic;
  - lipsa de răspuns sau răspuns suboptimal la corticoterapie.
- Decizia terapeutică în sindromul de overlap HAI-CSP constă în asocierea tratamentului imunosupresor cu acid ursodeoxicolic.

## INDICAȚII TERAPEUTICE ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ

Indicații absolute	Indicații relative	Tratamentul nu este indicat
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestări clinice severe</li> <li>• Evoluție progresivă a bolii</li> <li>• AST &gt; 10xnormalul</li> <li>• AST <math>\geq</math> 5 x normalul și gamaglobulina &gt; 2 x valoarea normală</li> <li>• Necroze "în punte" sau multiacinară</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestări clinice lejere</li> <li>• Pacienți asimptomatici, cu modificări biochimice moderate: AST = 3-9 x normalul AST = 5 x normalul și gama-globuline &lt; 2 x normalul</li> <li>• Hepatită de interfață (periportală)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienților asimptomatici, cu modificări biochimice ușoare</li> <li>• Intoleranță/reacții adverse la Prednisolon/Azatioprină</li> <li>• AST &lt; 3 x normalul</li> <li>• Citopenii severe</li> <li>• Ciroză inactivă</li> <li>• Ciroză hepatică decompensată cu hemoragie variceală, ascită, encefalopatie hepatică</li> </ul>

## TRATAMENTUL HEPATITEI AUTOIMUNE

Regimuri terapeutice la adult		Monoterapie	Regim combinat	
		Prednisolon	Prednisolon (mg/zi)	Azatioprina (mg/zi)
<b>Inducție</b>	Saptamana 1	60	30	50
	Saptamana 2	40	20	50
	Saptamana 3	30	15	50
	Saptamana 4	30	15	50
<b>Menținere</b>	(pâna la end-point)	20	10	50
<b>Se prefera dacă</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>· Citopenie</li> <li>· Deficit de tiopurin-metiltransferaza</li> <li>· Sarcină</li> <li>· Neoplazie</li> <li>· Termen scurt (&lt; 6 luni)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Postmenopauză</li> <li>· Osteoporoză</li> <li>· Diabet</li> <li>· Obezitate</li> <li>· Acnee</li> <li>· Labilitate emoțională</li> <li>· Hipertensiune arterială</li> </ul>	

# EFFECTE ADVERSE ALE TERAPIEI IMUNOSUPRESIVE

## Efecte adverse ale terapiei prelungite cu Prednisolon:

- Obezitate
- Modificări cosmetice – hirsutism, față „în lună plină”, acnee (prezente la peste 80% dintre pacienți tratați cu peste 10 mg/zi, mai mult de 2 ani)
- Osteopenie/osteoporoză
- Diabet zaharat
- Hipertensiune arterială
- Tahicardie, dereglări de ritm
- Cataractă
- Labilitate emoțională

## Reacțiile adverse induse de Azatioprină:

- Citopenie
- Hepatotoxicitate (hepatită medicamentoasă colestatică)
- Reacții adverse gastrointestinale (greață, vome)
- Pancreatită
- Erupecii cutanate
- Boală veno-ocluzivă

## TERAPIA ALTERNATIVĂ ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ

Situație clinică	Terapie de linia I	Terapie alternativă
HAI primar depistată la adult, grad maxim de activitate	Ciclosporină – 5-6 mg/kg/zi	Tacrolimus – 4 mg x 2ori/zi
HAI primar depistată la adult, grad moderat	Budesonid – 3 mg x 2 ori/zi	Acid ursodezoxicolic – 13-15 mg/zi
HAI la copii	Ciclosporină: 5-6mg/kg/zi	
Rezistență totală la glucocorticosteroizi	Mercaptopurina: 1,5 mg/kg/zi	Mofetil micofelonat:2g/zi; ciclosporina: 5-6 mg/kg/zi, tacrolimus: 4mg x 2ori/zi
Rezistență parțială la glucocorticosteroizi	Budesonid:3mg x 2 ori/zi	Acid ursodezoxicolic: 13-15 mg/zi
Toxicitate medicamentoasă la inițierea tratamentului	Mercaptopurina: 1,5 mg/kg/zi	Mofetil micofelonat:2g/zi; ciclosporina: 5-6mg/kg/zi, acid ursodezoxicolic: 13-15 mg/zi
Recidivă după finisarea tratamentului	Mofetil micofelonat:2g/zi	Ciclosporină: 5-6mg/kg/zi



## TIPURI DE RĂSPUNS LA TRATAMENT

### REMISIUNE

Se atestă în 87% dintre cazuri după 3 ani de tratament

#### CRITERII:

- **Clinic:** dispariția simptomelor;
- **Biologic:** normalizarea transaminazelor și a gama-globulinelor serice, scăderea  $< 2 \times$  valoarea normală a aminotransferazelor (AST, ALT)
- **Histologic:** în normă sau minimă inflamație hepatică, fără hepatită de interfață

#### RECOMANDĂRI:

- Scăderea treptată a Prednisolonului până la Sistare, după 6 săptămâni
- Suspendarea Azatioprinei
- Monitorizarea pentru surprinderea recăderilor: periodic testarea aminotransferazelor, a bilirubinei, gamma globulinelor

### EȘEC AL TRATAMENTULUI

#### CRITERII:

- Agravarea parametrilor clinici, paraclinici și histologici în condițiile unei bune complianțe la tratament
- Apariția icterului, a encefalopatiei hepatice, a ascitei

#### RECOMANDĂRI:

- **Prednisolon – 60 mg/zi** sau
- **Prednisolon – 30 mg + Azatioprină – 150 mg/zi** pentru cel puțin 1 lună, cu reducerea lunară a dozei (cu 10 mg pentru Prednisolon și cu 50 mg pentru Azatioprină) în funcție de răspuns, până la dozele de întreținere

## RĂSPUNS INCOMPLET

### CRITERII:

- Ameliorarea nesemnificativă a parametrilor clinici, biochimici și histologici sau
- Imposibilitatea de a atinge remisiunea după 3 ani de tratament, dar fără agravarea bolii

### RECOMANDĂRI:

- Reducerea dozelor până la doze minime, care împiedică agravarea bolii
- Durata tratamentului: indefinită

## RECĂDERE

### CRITERII:

- Reapariția simptomelor și creșterea aminotransferazelor > 5 x valoarea normală

### RECOMANDĂRI:

- Tratament combinat: Prednisolon + Azatioprină, apoi tratament de întreținere cu Prednisolon în doză mică sau cu Azatioprină în monoterapie

## TOXICITATE MEDICAMENTOASĂ

### CRITERII:

- Apariția unor efecte adverse „cosmetice” intolerabile
- Osteopenie simptomatică
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Diabet zaharat necontrolat
- Citopenie progresivă
- Labilitate emoțională importantă

### RECOMANDĂRI:

- Reducerea sau discontinuarea medicamentului, în funcție de intensitatea reacțiilor adverse
- Menținerea medicamentului tolerat în doze ajustate

## MĂSURI ADIȚIONALE CARE ASIGURĂ SUCCESUL TERAPIEI

- Evitarea creșterii în greutate și a aportului hipercaloric;
- Administrarea de suplimente de Ca (1,5 g/zi) și vitamina D (50000 Ui/săptămânal)
- Administrarea de suplimente hormonale și de bifosfonați
- Monitorizarea hemogramelor, a testelor hepatice și amilazemiei la pacienții care folosesc Azatioprină (la 1-3 luni)
- Monitorizarea tensiunii arteriale
- Investigarea și tratamentul precoce al infecțiilor
- Examen anual pentru depistarea diabetului zaharat, a cataractei, osteoporozei, în cazul pacienților care administrează Prednisolon

## PROGNOSTIC

Prognosticul hepatitei autoimune se corelează cu:

### Severitatea activității inflamatorii

Depășirea AST de 10 ori sau 5 ori a normei, în asociere cu creșterea gamaglobulinelor de peste 2 ori determină o mortalitate de 50% la 3 ani și de 90% la 10 ani. Pacienții care prezintă modificări moderate ale AST și/sau a gamaglobulinelor au o mortalitate de numai 10% la 10 ani, iar proporția apariției cirozei este de 49% după 15 ani de evoluție.

### Modificările histologice

Prezența necrozei multilobulare și în "punte" se asociază cu o mortalitate de 45% și o frecvență a cirozei de 82% la 5 ani.

### Statusul HLA

Reflectă rezultatele tratamentului: pacienții cu HLA-DR3 sunt mai susceptibili de a avea o boală activă, sunt mai puțin receptivi la tratament și mai frecvent solicită transplant de ficat.

## BIBLIOGRAFIE:

1. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-938.
2. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. National Guideline Clearinghouse, 2007, [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
3. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol*. 2008, 42(3): 300-5
4. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *AASLD Practice Guidelines*. *Hepatology* 2002; 36(2): 479-97
5. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24(3): 298-305
6. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in Sleisenger and Fordtran's, *Gastrointestinal and Liver diseases*. 8-th edition. Saunders ELSEVIER, Philadelphia 2006:1869-1884.
7. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. National Guideline Clearinghouse, 2007, [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
8. Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002, 35: 7-13
9. Dumbrava V. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Chișinău, 2005; 334 p.
10. Herkel J, Lohse AW. Significance of autoantibodies. *Hepatology*. 2008;47(3): 786-8
11. Ishibashi H, Komori A, Shimoda S. Guidelines for therapy of autoimmune liver disease. *Semin Liver Dis* 2007, 27(2): 214-26
12. Larsen FS. Treatment of patients with severe autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2008;54(1): 57-63
13. Lohse AW, Henness E. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatol Res*. 2007, 37 (3): 509
14. McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2002; 22(4): 317-24
15. Soloway RD, Hewlett AT. The medical treatment for autoimmune hepatitis through corticosteroid to new immunosuppressive agents: a concise review. *Ann Hepatol*. 2007, 6(4): 204-7
16. Stanciu Carol. Boli cronice hepatice, ghid de diagnostic și tratament. Hepatitele autoimune – Diculescu M. și colab. Editura Junimea, Iași, 2008, p. 9-20.
17. Grigorescu Mircea. Hepatitele autoimune în Tratat de hepatologie. București. 2004. p. 539-553.
18. Takahashi H. Current topics relating to autoimmune hepatitis diagnosis and therapy. *Hepatol Res*. 2007, 37 (3): 510-4
19. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J of Hepatology* 2004, 41: 677-83
20. Wolf C, David. Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2009, 54:2519-2522.
21. Rawitt E.L. Clinical features and management of autoimmune hepatitis // *World J. Gastroenterol*. 2008, vol. 14, p. 3301-3305
22. Бузверов А.О., Долмагамбетова Е.С. Аутоиммунный гепатит с аномальновысоким уровнем сывороточного альфафетопротеина. *РЖГК*. 2010. Т XX, N 1, 69-74.

## HEPATITA MEDICAMENTOASĂ

**Iulianna Lupașco**

dr.șt.med., Conf. cercetător,  
Catedra Medicină Internă nr.4

**Vlada-Tatiana Dumbrava**

dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicină Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

**Adela Țurcanu**

dr.șt.med., Asistent universitar,  
Catedra Medicină Internă nr.4

## HEPATITA MEDICAMENTOASĂ (HM)

- HM reprezintă leziunea inflamatorie hepatică determinată de administrarea unor medicamente.

### DEFINIȚIILE LEZIUNILOR HEPATICE INDUSE MEDICAMENTOS (IASL, 1990)

**Reacție adversă medicamentoasă**



Efect nociv neintenționat, care apare la dozele utilizate pentru profilaxie, diagnostic și tratament.

**Reacție medicamentoasă hepatică**



Reacție adversă medicamentoasă, care, predominant sau evident, afectează ficatul.

**Boală hepatică indusă medicamentoasă**



Reacție hepatică medicamentoasă, confirmată histologic, cu tipuri variate, caracterizate prin criteriile clinice și histologice.

## PREVALENȚA

- Afectarea ficatului de medicamente variază de la 1 la 10.000 până la 1 la 100.000 populație în diverse țări.
- În Franța – 13.9 cazuri la 100000 loc., în Spania-34.2 la 1 mln loc., în SUA la circa 40% dintre pacienții cu vârsta >40 ani se dezvoltă hepatita acută medicamentoasă, iar la ½ dintre ei – insuficiență hepatică acută.
- Reacțiile adverse hepatice implică de la 3,5% (Australia) până la 9,5% (Anglia) din totalul reacțiilor adverse medicamentoase.
- 10% dintre bolnavii spitalizați fac hepatita acută medicamentoasă, iar 2-5% dezvoltă icter,
- Datele recente indică că 1 bolnav dintre 100 de pacienți spitalizați în departamentele de medicină internă suportă hepatopatie medicamentoasă.
- În ultimele decenii este în creștere hepatopatia indusă de remedii fitoterapeutice și de substanțe biologice active.
- 1 – 2% din transplantul hepatic este ca urmare a afectării hepatice medicamentoase.
- Mortalitatea prin hepatită medicamentos-indusă constituie de la 5-10% până la 19% (paracetamol).

## FACTORI DE RISC DEPENDENȚI DE MEDICAMENT

Factorii	Argumente
<b>Structura chimică</b>	Steroidii cu alchilare\etilare a poziției C-17 provoacă mai frecvent coleastăz în comparație cu steroidii ce nu au radicali alchil\etil.
<b>Doza și durata administrării</b>	Sunt medicamente care provoacă hepatotoxicitatea chiar la administrarea unei doze (tetraclo-rura de carbon, clorura de metilen) sau la utilizarea de durată (tetraciclină, izoniazidă, paraceta-mol).
<b>Interacțiunile medicamentoase</b>	Interacțiunea dintre 2 medicamente administrate simultan poate spori hepatotoxicitatea (ex. flutamid și acetaminofen, antiinflamatori nonsteroidieni și eritromicină, cimetidină și halotan, statine și fibrații, sau statine și paracetamol....
<b>Vârsta</b>	Hepatitele induse medicamentos pot atinge până la 50% din totalul hepatitelor la persoanele peste 50 ani, în timp ce la copii sunt relativ rare.
<b>Sex</b>	Consumul contraceptivelor orale numai de către femei, influențează dezvoltarea mai frecventă a hepatopatiilor induse medicamentos la femei, raportul femei : bărbați este de 3-4 : 1.
<b>Utilizare concomitentă a inductorilor enzimatici</b>	Alcoolul, tabagismul, prin accelerarea metabolismului, sporesc riscul de toxicitate hepatică, chiar la utilizarea unor doze mici de medicament.
<b>Gradul de inanțiție</b>	Inanțiția scade rezervele de glutatión și provoacă reducerea mecanismelor protective față de metabolii reactivi toxici ai medicamentelor.
<b>Afecțiuni hepatice preexistente</b>	Bolile hepatice modifică distribuția medicamentelor și, în funcție de influența fixării proteinelor plasmatice, alterează captarea hepatică și clearance-ul metabolic al acestora.
<b>Factori genetici</b>	Polimorfismul genetic al enzimei P450 poate induce reacții anormale medicamentoase, inclu-zând și reacții idiosincratice.

## METABOLISMUL MEDICAMENTELOR

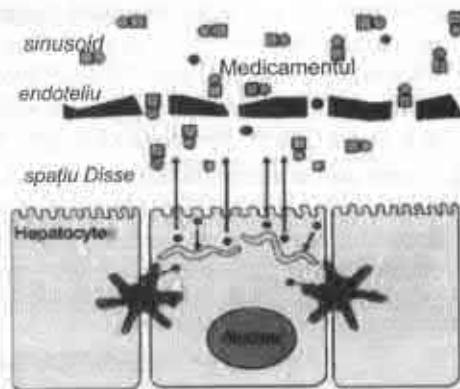
Metabolizarea în ficat este calea principală de eliminare a majorității preparatelor medicamentoase și poate fi divizată în 2 faze:

### • FAZA I

- Metabolismul cu participarea aparatului microsomal hepatocitar și a reticulului endoplasmocitar. Faza I este alcătuită din reacții oxidative. Aceste reacții pregătesc conjugarea sau pot induce agresiunea hepatică. Ca rezultat al reacțiilor de oxidare, metaboliții biologici constituiți, fiind mai activi decât medicamentul, formează derivate hepatotoxice care au un rol important în patogeneza afectării medicamentoase a ficatului.

### • FAZA a II-a

- În această fază are loc biotransformarea medicamentelor sau a metaboliților lor. Esența acestei faze constă în conjugarea metaboliților cu moleculele endogene. Sistemele enzimatice ce asigură reacția menționată, nu sunt specifice pentru ficat, dar se depistează într-o concentrație mărită în ficat.
- Metabolizarea medicamentelor și producerea de metaboliți toxici este asigurată de sistemul hemoproteinelor P450, situat în reticulul endoplasmatic al hepatocitului.
- Faza a II-a este urmată de transportul activ și excreția produselor biotransformate cu bila și urina. Substanțele cu polaritate înaltă sunt excretate nemodificate prin bilă, ca și cele care au devenit polare prin conjugare. Dacă greutatea moleculară a acestora este  $> 200$ , calea de eliminare este biliară, în timp ce substanțele cu greutate moleculară mai mică sunt eliminate predominant urinar.
- Afecțiunile hepatice micșorează activitatea factorilor implicați în metabolizarea preparatelor medicamentoase, ulterior reducând clearance-ul plasmatic și măbind biodisponibilitatea medicamentelor, de aceea în aceste cazuri e nevoie de a micșora doza preparatelor.





# CLASIFICAREA PREPARATELOR DUPĂ GRADUL EXTRAȚIEI HEPATICE

- 1. Preparate cu extracție hepatică înaltă** sunt captate de ficat în cantitate mare iar clearance-ul lor depinde de circuitul sanguin hepatic și mai puțin de transformările hepatice. După primul pasaj hepatic, se metabolizează totalmente. Micșorarea extracției hepatice este favorizată de șuntul porto-sistemic și intrahepatic, când medicamentele, evitând ficatul, pătrund în circuitul sanguin. Medicamentele respective (barbiturice, diazepam) posedă un risc major de supradozaj în B. Budd-Chiarri, tromboza v.hepatice, insuficiența cardiacă dreaptă.
- 2. Preparate cu extracție hepatică joasă.** Clearance-ul lor depinde mai mult de capacitatea metabolică a ficatului, decât de circuitul hepatic. Efectul farmacologic al preparatului nu depinde de modul de administrare, ci de dereglarea clearance-ului hepatic și de șuntarea porto-sistemică. În timpul primului pasaj hepatic, aceste preparate nu se elimină din circuitul portal. La reducerea activității metabolice a ficatului cu 30%, concentrația acestor medicamente în plasmă crește și administrarea îndelungată a acestora se poate cumula.

## CLASIFICAREA LEZIUNILOR HEPATICE INDUSE MEDICAMENTOS

Leziuni predictibile	Leziuni impredictibile
1. apar la majoritatea indivizilor expuși	1. apar la un număr mic de pacienți tratați
2. sunt dependente de doză și de rata metabolizării	2. sunt independente de doza administrată
3. apar de la prima administrare	3. apar numai după readministrarea medicamentului
4. au o perioadă de latență uniformă (scurtă pentru hepatitele acute)	4. latența este variabilă (1-5 săptămâni în cele imune, săptămâni sau luni în cele idiosincrazice metabolice)
5. sunt însoțite de fenomene predominant toxice	5. sunt însoțite de fenomene de hipersensibilitate (febră, artralgie, exantem, hipereozinofilie periferică și tisulară)
6. sunt reproductibile la animalele de experiență	6. nu sunt reproductibile la animalele de experiență

# ETIOPATOGENIE

Se cunosc două mecanisme de bază ale lezării țesutului hepatic sub acțiunea medicamentului:

**Acțiune toxică directă a medicamentului**, dependentă de doza substanței, „acțiune previzibilă”.

- Toxicitatea directă se datorează agresiunii toxicului asupra structurilor esențiale ale hepatocitului.
- Când metaboliții formați în exces depășesc capacitatea de inactivare, ei se fixează prin legături covalente ireversibile pe structurile vitale ale hepatocitului și provoacă necroza.
- **Hepatotoxinele intrinseci** conțin agenți, care produc injuria hepatică prin intermediul efectelor toxice ale metaboliților rezultați din biotransformare și agenți care determină injuria hepatică în afara procesului de biotransformare. Majoritatea hepatotoxinelor aparțin primei grupe, producând leziuni hepatice toxice cu ajutorul metaboliților toxici reactivi (MTR).

**MTR se formează prin:**

- 1) oxidarea medicamentului de către citocromul P 450 cu formarea de substanțe electrofile reactive;
- 2) dehalogenarea preparatului de către citocromul P 450 cu formare de radicali liberi;
- 3) prin intermediul NADPH-citocrom P 450 reductazei care generează, de asemenea, radicali liberi.

**Acțiune mediată prin mecanism imunologic**, independentă de doză, poate fi legată de idiosincrazie, caracterul leziunilor este divers la diferite persoane.

- Acest tip de hepatotoxicitate apare în primele 4-6 săptămâni de tratament și urmează după expuneri multiple la medicament.

Mecanismele implicate în reacțiile imunoalergice sunt:

- **reacții de hipersensibilitate de tip II** care produc un proces autoimun cu apariția de anticorpi antitșulari împotriva constituenților hepatocitari;
- **hipersensibilitate de tip III**, în care intervine formarea de complexe solubile antigen-anticorp și, în prezența complementului, provoacă lezare celulară;
- **hipersensibilitate de tip IV**, în care survin reacții tardive, legate de imunitatea celulară.

**Hepatotoxine indirecte** - medicamente ce au fost convertite în electrofili intermediari, capabili să determine agresiunea hepatică prin distorsiunea selectivă a organelor intracelulare sau prin interferența cu căile metabolice specifice ale hepatocitului. Agresiunea structurală determinată de hepatotoxinele indirecte este secundară leziunilor biochimice și metabolice.

## MEDICAMENTE CE PROVOACĂ INJURIE HEPATICĂ

incidență	Medicament
Înaltă, >10%	Izoniazid, fenitoină, acid valproaic, acetaminofen, propiltiouracil
Medie, 2-9%	Nitrofurantoin, ketoconazol, sulfasalazină, metildopa, labetalol, nefazodon, disulfiram
Rară, <1%	Amoxicilină/clavunolat, carbamazepină, ibuprofen, lizinopril, naproxen, 6-mercaptapurină, paroxetin, simvastatin, trimetoprim/sulfisoxazol, itraconazol

- **Anestezice:** Halotan, Metoxifluran, Enfluran, Isofluran, Sevofluran și Desfluran
- **Medicație sedativă și psihiatrică:** Clorpromazin, Fenotiazin, Haloperidol, Benzodiazepin, Diazepam, Hidrazina, Fluoxetine (Prozac)
- **Antiepileptice:** Fenitoină, Valproat de sodiu, Carbamazepină, Fenobarbital
- **Antiartrite:** Fenilbutazon, Indometacină, Sulindac, Acetaminofen, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Piroxicam, Benoxaprofen, Clometacine, Alopurinol, Probenecid
- **Cardiovasculare:** Quinidine, Procainamid, Warfarin, Captopril, Enalapril, Lizinopril, Labetolol, Atenolol, Diltiazem, Metildopa
- **Diuretice:** Furosemid, Tiazidice
- **Endocrinologice:** Androgeni, Contraceptive orale, Tamoxifen, Estrogeni, Hipoglicemice orale, antitiroide
- **Antibiotice:** Tetracilină, Doxicilină, Eritromicină, Cloramfenicol, Benzilpenicilină, Oxacilină de sodiu, Ampicilină de sodiu, Amoxicilină, Amoxiclav, Carbenicilină
- **Tuberculostatice:** Etionamidă, Isoniazidă, P-aminosalicilat, Pirazinamidă, Rifampicină
- **Antiparazitare:** Tiabendazol
- **Antifungice:** Amfotericină, Fluconazol, Flucitosină, Griseofulvină, Ketoconazol,
- **Anticanceroase:** Aclarubicină, Actinomomicina D, Bleomicină, Metotrexat, Mitramicină, Tamoxifen.
- **Antiulceroase:** Cimetidină.

## FITOPREPARATE CE PRODUC INJURIE HEPATICĂ

- Remediile fitoterapeutice se bucură de o popularitate înaltă, totodată reacțiile toxice provocate de ele sunt în creștere.
- Spectrul afecțiunilor toxice hepatice fito-induse include de la elevarea minoră a transaminazelor la hepatita acută sau cronică, steatoză, coleastăză, fibroză hepatică, patologii veno-ocluzivă, insuficiență acută hepatică.
- Este bine dovedită hepatotoxicitatea survenită la administrarea *alcaloizilor pirolizidiniici*, care se găsesc în componența unor tipuri de ceai. Aceste substanțe provoacă patologii veno-ocluzivă, iar mortalitatea provocată de ele este de circa 40%.
- **Jin Bu Huan (*Licopodium seratum*)** este un fitopreparat tradițional utilizat pentru efectul său analgezic și sedativ (se găsește în componența altor preparate). Au fost raportate 10 cazuri ( în anii recenți) de dezvoltare a hepatitei acute, în urma utilizării acestui preparat.
- **Kava**, fitopreparat administrat în caz de insomnie, anxietate, depresie. Se întâlnește în Hawaii, Islandă, Polinezia. Au fost raportate cazuri de necroză hepatică/colestaza după utilizarea extractului alcoolic sau acetic de Kava. Dintre 36 de cazuri raportate (recente): 9 insuficiență hepatică fulminantă, 8- transplant de ficat, 3-decese.
- **Chelidonium majus** se administrează pentru efectul său coleretic și antispastic. Se utilizează în țările din Europa, în afecțiuni biliare și colon iritabil. Cercetătorii din Germania au comunicat despre dezvoltarea hepatitei colestatice, autoimune, după folosirea acestui fitopreparat.

- **Chaparral (*Larrea tridentata*)** se utilizează în SUA, Mexic. Se vinde sub formă tabletată, capsulară, uleioasă. Este administrat pentru efectul său antiinflamator, purifiant, tonizant, antioxidant și pentru reducerea masei corporale. După administrarea acestei ierburi s-au dezvoltat: insuficiență hepatică fulminantă, hepatită colestatică.
  - În figura 1 (Anexe) este prezentat tabloul histologic în necroza lobulară (marcată), lipsită de hepatocite, înconjurată de proliferarea ducturilor biliari, derivați din tracturile portale. Această biopsie a fost efectuată la o pacientă, 56 ani, din Melbourne, care a utilizat Fitopreparatul Kava 1800, 1 pastă în zi, 3 luni, pentru anxietate. Clinic – icter, biochimic-ALT >80N, bilirubina >10N, FA>2N. Pacienta a fost înregistrată pentru transplant hepatic.
- Tabloul histologic de hepatita toxică acută cu colestază intracelulară este reprezentat în figura 2 (Anexe). Această biopsie a fost prelevată la o pacientă, 20 ani, care a utilizat Fitopreparatul **Germander 3** săptămâni cu scop de slăbire. Clinic – icter, prurit, vomă biochimic- ALT >20N, bilirubina >13N, FA>9N.
- **Centella asiatica**, fitopreparat utilizat pe larg în Europa de Vest, importat din India, Sri Lanka. Administrat pentru efectele sale de slăbire (antiobezitate), anticelulitic. Se mai folosește în afecțiuni cognitive, demenție, insuficiență venoasă. Hepatotoxicitatea provocată de acest preparat se manifestă de la hepatita acută, la ciroză sau necroză hepatică.
  - Figura 3 (Anexe) reprezintă fibroză hepatică, colestază și formarea de pseudolobuli după utilizarea Centtela asiatica, în cure repetate (durata 1an), de o femeie, 52 ani, cu scop de slăbire. Biochimic: citoliza și colestază severă (din cont FA, GGTP, bilirub directe), redusă protrombina și albumina.

## MEDICAMENTE CU HEPATOTOXICITATE DOZĂ-DEPENDENTĂ

Medicament	Hepatotoxicitate
Acetaminofen	Necroză hepatocelulară, provocată de o singură doză toxică sau de doza cumulativă de pe durata administrării
Amiodaronă	Steatoză cronică, produsă de doza totală de pe durata administrării
Bromfenac	Toxicitate, apărută după administrare
Ciclosporină	Colestază cronică
Metotrexat	Fibroză provocată de o singură doză toxică sau de doza cumulativă de pe durata administrării
Niacină	Injurie vasculară, după administrarea unei doze mari
Contraceptive orale	Colestază sau tumori hepatice, după administrarea de durată
Tetraciclină	Steatoză survenită după administrarea unei doze mari

## REAȚII IDIOSINCRATICE MEDICAMENTOASE

Medicament	Diverse forme de injurie hepatică
Izoniazid, diclofenac, lovastatin, nefazodon, trazodon	Necroză hepatocelulară
Clorpromazin, estrogen, eritromicină ș.a macrolide	Colestază
Sulfametaxozol, fenitoină	Reacții imunoalergice
Didanozin, acid valproic, tetraciclină	Steatoză acută
Nitrofurantoină, metildopa, lovastatină	Hepatită autoimună
Contraceptive, anabolizante	Tumori hepatice
Amoxicilin-clavunolat, carbamazepină,	Necroză hepatocelulară și colestază
Diltiazem, sulfonamide, chinidine	Hepatită granulomatoasă

*Unele medicamente (anticonceptionale, anabolizanti) interferează direct cu secreția biliară prin mai multe mecanisme: creșterea permeabilității, ce duce la retrodifuziunea acizilor biliari, prin sporirea cholesterol-acetil co-transferazei, urmată de acumularea esterilor colesterolului în membrana plasmatică, cu fluidificarea ei, inhibarea Na-K-ATP-azei, ce scade preluarea acizilor biliari. Toate aceste modificări duc la apariția colestazei.*

## MORFOLOGIA HEPATITEI MEDICAMENTOASE

Diagnosticul morfopatologic este obligator pentru leziunile hepatice induse medicamentos, dar acesta are specificitate redusă. Sunt descrise modificări caracteristice hepatice, ce apar sub acțiunea medicamentelor. La aceste modificări se referă:

- *distrofia grasă a hepatocitelor*
  - *focare de necroză colicvațională în jurul venelor centrale*
  - *infiltratul inflamator cu o cantitate mărită de eozinofile*
  - *granuloame cu structură nespecifică*
  - *afectarea căilor biliare cu dezvoltarea modificărilor distrofice epiteliale*
  - *restructurarea lobulilor hepatici cu formarea de pseudolobuli, tip monolobular, separați prin septuri fibrotice.*
- Tabloul histologic al afectării țesutului hepatic sub acțiunea medicamentelor este prezentat în figura 5 (a, b, c, d, e, f) din Anexe.
- Figura 6 (a, b, c, d, e) reprezintă următoarele modificări histologice:
- Steatoza macroveziculară, după terapia cu tetraciclină;
  - Hepatita acută, provocată de izoniazidă,
  - Colestază, pe fonul terapiei cu amoxicilină/clavunolat,
  - Infiltrația eozinofilică a tracturilor portale, indusă de fenitoină.



## CLASIFICAREA LEZIUNILOR MEDICAMENTOASE

Leziuni acute	Leziuni cronice
<p><b>Tip citotoxic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Steatoză: micro- macroveziculară, mixtă</li> <li>• Necroză: masivă, difuză, focală, zonală (centrolobulară, medzonală, periferică)</li> <li>• Granulom.</li> </ul> <p><b>Tip colestatic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Canalicular</li> <li>• Hepatocelular</li> </ul> <p><b>Mixte</b> (citotoxice și colestatice)</p>	<p>Hepatită cronică activă Steatoză Fibroză</p> <p><b>Tumori hepatice</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplazie nodală focală</li> <li>• Adenom hepatic</li> <li>• Carcinom hepatocelular</li> </ul> <p>Dispariția ducturilor biliare Colangiocarcinom</p>
<p><b>Leziunile sistemului vascular</b></p> <p>Tromboza venelor hepatice</p>	<p>Hipertensiune portală Pelioză hepatică Boală veno-ocluzivă Angiosarcom Depozitare de pigment Litiază biliară</p>

## HEPATITA MEDICAMENTOASĂ ACUTĂ

- Hepatita medicamentoasă acută se caracterizează din punct de vedere lezional prin predominarea necrozelor hepatocitare – hepatită citolitică.
- **Hepatita citolitică** (similar hepatitei acute virale). Afectarea medicamentoasă a ficatului se dezvoltă, de regulă, peste 5-8 zile de la începutul administrării preparatului, prognozarea acestei afecțiuni practic este imposibilă, nu depinde de doză, dar la administrare îndelungată se atestă mai frecvent.
- **Preparate tipice** care provoacă hepatită citolitică: *Isoniazidă, Halotan, Rifampicină, Acidul paraaminosalicilic, Acetaminofen, Ketoconazol, Tetraciclină, Eritromicină, Troglitazonă, Ranitidină, antidepressanții triciclici.*
- Se pot contura patru **modalități clinice** sub care se manifestă hepatita acută medicamentoasă:
  1. creșterea asimptomatică a transaminazelor (tuberculostatice),
  2. hepatită acută anicterică (inhibitorii MAO, anticonvulsivante),
  3. hepatită acută manifestă (tuberculostatice, contraceptive orale, halotan)
  4. hepatită fulminantă cu insuficiență hepatică (sindrom hemoragipar, encefalopatie portală), de cele mai multe ori fatală (halotan, paracetamol).

## HEPATITA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ

- **Hepatita medicamentoasă cronică** se depistează în 69%, morfologic evoluează ca hepatită activă, se dezvoltă la administrarea îndelungată de *metildopa, paracetamol, metotrexat, cefalosporine, Isoniazidă, papaverină, amfotericină, sulfamide, nitrofurantoin.*
- Hepatita cronică persistentă se poate dezvolta în urma administrării *dopeghitei, acidului acetilsalicilic, tuberculostaticelor, sulfanilamidelor, antibioticelor, antidepressantelor.* La anularea preparatului provocator are loc restabilirea dereglărilor morfologice. Deseori evoluează subclinic, mai des cu simptome caracteristice pentru hepatită autoimună (*metildopa, nitrofurantionă*).
- Prognosticul este favorabil, dacă medicamentul provocator este înlăturat la timp.

## MEDICAMENTE CE INDUC COLESTAZĂ

- Preparatele care dezvoltă **colestaza simplă** sunt: *hormonii androgeni și steroizii anabolici, ce prezintă derivați testosteronici cu grupa alchilică C 17: metiltestosteron, metandrostenolon (nerobol, dianabol), contraceptivele orale ce conțin estrogeni, ciclosporina.*
- Evoluția, de obicei, este benignă, însăntoșirea are loc la 3-4 luni după înlăturarea preparatului medicamentos provocator.

## COLESTAZA PARENCHIMATOASĂ

- Această reacție medicamentoasă a ficatului se caracterizează prin afectarea evidentă a hepatocitelor, ce explică predominarea mecanismului imunologic.
- Este caracteristică prezența componentului colestatic în prima și a III-a zonă acinară, cu reacție celulară exprimată în regiunea portală.
- Dezvoltarea acestei afecțiuni apare la administrarea preparatelor din grupul **antibioticelor** (*augmentină, oxacilină, ampicilină, amoxicilină, carbenicilină*), macrolidelor (*eritromicină, oleandomicină*), H<sub>2</sub>-blocatori ai receptorilor histaminici (*cimetidină, ranitidină*), derivaților sulfanilureici (*gliburid, gliclazid, gliblencamid*), haloperidol, tiabendazol, preparatele de aur, azatioprină, hidralazină, captopril, nitrofurantoină, clorpromazină.
- Specific pentru acest tip de afectare medicamentoasă hepatică este evoluția îndelungată, chiar după anularea preparatului.

## HEPATITA COLANGITICĂ

- Afecțiunea dată se dezvoltă, în special, la administrarea *derivaților de fenotiazină* (aminazină, propazină, levomepropazină, fenobutazon), alopurinol, rifampicină, apresină, azatioprină, ranitidină, cimetidină, penicilină și derivații ei sintetici, semisintetici, macrolide (eritromicină, oleandomicină), derivații sulfanilureici (glibencamid, gliclazid).
- Afectarea hepatică medicamentoasă dată, paralel cu dezvoltarea colestazei, provoacă distrugerea importantă a hepatocitelor, ulterior intervenind mecanismele imune.

## COLESTAZA INTRADUCTALĂ

- Sindromul sladj sau *condensarea bilei* reprezintă dereglarea pasajului biliar în ducturile extrahepatice.
- Preparatele care dezvoltă acest tip de reacție sunt antibioticele din grupa cefalosporinei.
- Gravitatea depinde de doza preparatului și clinic este determinată de dereglarea atât a transportului acizilor biliari în ficat, cât și de excreția lor cu bila.
- Evoluția poate fi atât asimptomatică, cât și similară unei colici biliare.
- **Colangita sclerozantă** se poate dezvolta pe fundalul tratamentului cu *tiabendazol*, *5-ftoruracil*, administrarea etanolilor în *chisturile echinococice*. Clinica acestei afecțiuni medicamentoase se aseamănă mult cu clinica colangitei primar-sclerozante, caracterizată de o colestază stabilă și îndelungată.
- **Hepatita și ciroza primar-biliară** (colestatică) poate evolua la utilizarea *chinidinei*, *cloroformei*, *metotrexatului*, *tiouracilei*, administrate îndelungat pentru tratamentul diferitor boli.

## STEATOZA MACROVEZICULARĂ

- Steatoza macroveziculară pură în exclusivitate este reprodusă de următoarele medicamente: *glucocorticoizi, tetraciclină, metotrexat, meprobromat, paracetamol, tamoxifen*.
- Această afecțiune se caracterizează prin depozitarea trigliceridelor sub forma unor vacuole mari, ce ocupă în totalitate citoplasma, împing la periferie nucleul și organitele celulare. Hepatocitul are aspectul unui adipocit.
- Clinic depistăm: hepatomegalie (greutatea ficatului atingând valori de 3 ori mai mari decât normalul). Inițial steatoza hepatică este asimptomatică, se atestă numai modificări echografice (crește volumul, și ecogenitatea hepatică cu aspect strălucitor și atenuare posterioară). Ulterior apar și dereglări în funcția ficatului.

## STEATOZA MICROVEZICULARĂ

- Steatoza microveziculară se caracterizează prin prezența unor picături mici situate în vacuolele reticulului endoplasmatic, lisosomi și mitocondrii hepatocitare, care nu împing nucleul. Ele sunt învelite cu o singură membrană și nu pot fuziona.
- Patogenia este explicată prin acumularea acizilor grași în urma înjurii mitocondriale.
- Degenerescența grasă medicamentoasă se aseamănă cu steatoza de sarcină sau cu sindromul Reye.
- Dacă se continuă administrarea medicamentului (*tetraciclină, acid valproic, ketoprofen, aspirină, zidavudină*) se poate dezvolta ciroza hepatică în câteva săptămâni sau luni.
- Bolnavii acuză astenie progresivă, inapetență, grețuri, iar biochimic se constată creșterea transaminazelor la valori de peste 100 UI. Acest tip de steatoză este însoțit de modificări ale funcției hepatocitare.

## FIBROZA

- Fibrozele sunt semnificative printre reacțiile medicamentoase, de multe ori constituind aspectul dominant.
- Leziunea este produsă de metabolizii toxici ai medicamentelor, localizându-se în mod obișnuit în zona a III-a, cu excepția metotrexatului care afectează zona I.
- *Metotrexatul, azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina A, excesul de vitamină A*, induc afectarea arhitectonicii organice și a hipertensiunii portale.
- Clinic se depistează simptomatica hipertensiunii portale necrotice. Testele funcționale biochimice hepatice sunt puțin modificate (o creștere neînsemnată a ALT, AST).
- Pentru concretizarea diagnosticului se recomandă ecografia organelor interne, biopsia hepatică.
- Abuzul de alcool și administrarea îndelungată a aspirinei sporesc riscul de dezvoltare a fibrozei.

## BOALA VENO-OCCLUZIVĂ

- Boala veno-ocluzivă se caracterizează printr-o îngustare concentrică netrombotică a lumenului venelor centro-lobulare datorită reducerii țesutului conjunctiv lax.
- La biopsia hepatică impresionează necrozele congestive și fibroza centrală extensivă, cu formarea podurilor centro-centrale sau centro-portale, regenerare nodulară și, în final, fibroză.
- Această patologie se poate dezvolta în urma tratamentului cu *azatioprină, ciclofosfan, citozină-arabinozina, contraceptive orale, vincristină, 6-mercaptopurină, iradiere a bolnavilor oncologici*.
- *Figura 4 (Anexe) reprezintă tabloul morfologic în ocluzie venoasă hepatică.*

## HEPATOPATIA GRANULOMATOASĂ

- Acest tip de afecțiune se manifestă prin apariția de granulome la administrarea unor preparate medicamentoase. Granulomele sunt constituite din celule epitelioide, limfocite, celule gigantice multinucleare.
- Hepatita granulomatoasă se poate dezvolta în urma administrării următoarelor preparate: *alopurinol, chinidină, clorpromazina, clorpropamida, diltiazem, fenobutazon, hidrazina, metildopa, sulfasalazina, nitrofurantiona*.
- *Figura 7 (Anexe) prezintă imaginea granulomului hepatic (indicat cu săgerată) în micropreparat.*

## TUMORI HEPATICE INDUSE MEDICAMENTOS

- Dintre tumorile ficatului, ce apar ca urmare a administrării preparatelor medicamentoase, se disting forme ale hiperplaziei focale, nodulare, adenom hepatic, angiocarcinom, cancer hepatic.
- *Anabolizanții, androgenii, estrogenii, contraceptivele, metotrexatul, hipoglicemiantele, thoriul dioxid* – pot provoca tumori hepatice



## SIMPTOMATOLOGIE

Este posibilă evoluția asimptomatică.

Semnele clinice posibile în afectarea medicamentoasă a ficatului sunt:

- Astenie
- Pierderea poftei de mâncare
- Nausea și vomă
- Dureri abdominale și sub rebordul costal drept
- Cefalee, icter
- Diaree
- Erupecii cutanate
- Febră, limfadenopatie
- Artralgii
- Hepato-și splenomegalie, mai rar ascita

## DIAGNOSTICUL HEPATITEI MEDICAMENTOASE

- Anamneza detaliată a oricărui pacient care se prezintă cu alterări funcționale hepatice, cu sau fără icter.
- Se vor adresa întrebări țintite, care să confirme sau să infirme eventualitatea unei hepatite medicamentoase, insistând asupra expunerilor la substanțe toxice industriale sau menajere și asupra medicamentelor administrate cu sau fără prescripție medicală.
- La pacienții cu afectare hepatică anterioară este necesară o anamneză minuțioasă asupra expunerilor la diverse substanțe cu potențial hepatotoxic din ultimele 3 luni, interesându-ne dozele, calea de administrare, durata și diferite asocieri medicamentoase.



## TESTE DE LABORATOR ȘI INSTRUMENTALE ÎN HEPATOPATIA INDUSĂ MEDICAMENTOS

Teste de laborator	Teste instrumentale
<p><b>Teste hematologice</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• analiza generală a sângelui (incluzând eozinofilele)</li> </ul> <p><b>Teste biochimice</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aspartataminotransferază, alaninaminotransferază</li> <li>• lactatadehidrogenază</li> <li>• g-glutamyltranspeptidază</li> <li>• fosfatază alcalină</li> <li>• bilirubină și fracții</li> <li>• albumină, colinesterază, colesterol</li> <li>• protrombină</li> </ul> <p><b>Teste serologice</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG, IgA, IgM</li> <li>• anticorpi antinucleari</li> <li>• anticorpi antimitocondriali</li> </ul> <p><b>Teste serologice virale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• markerii hepatitei virale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• USG a organelor interne</li> <li>• Tomografia computerizată</li> <li>• RMN</li> <li>• CPGRE</li> <li>• biopsie hepatică, laparoscopie (la indicații)</li> </ul> <div data-bbox="654 596 1386 891" style="background-color: #cccccc; padding: 10px; margin-top: 20px;"> <p style="text-align: center;"><b>În hepatopatia indusă de medicamente se vor dezvolta următoarele reacții hepatice:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Injurie hepatocelulară acută: sporirea ALT &gt; 5N sau ALT/FA &gt; 5</li> <li>2. Injurie colestatică acută: sporirea FA &gt; 2N sau ALT/FA &lt; 2.</li> <li>3. Mixtă: ALT/FA este între 2 și 5.</li> </ol> </div>

# CRITERIILE CONSENSUS INTERNAȚIONALE PENTRU HEPATOPATIILE INDUSE MEDICAMENTOS

## **Timul de apariție a reacției medicamentoase hepatice**

- sugestiv - 5 - 90 zile
- compatibilă - <5 - >90 zile

## **Durata reacției hepatice**

- <15 zile – injurie hepatocelulară
- <30 zile – tip colestatic

## **Regresia simptomelor la sistarea preparatului și micșorarea activității enzimelor (ALT, AST) în 50%, timp de:**

- 30 zile – injurie hepatocelulară
- 180 zile – tip colestatic

## **Reacția la readministrarea preparatului are loc reparația simptomelor**

- 1-30 zile – injurie hepatocelulară
- 1-90 zile - coleastă
- Există criterii de diagnostic, care confirmă diagnosticul de hepatita medicamentoasă, precum și prezența interconexiunilor dintre leziunile hepatice cu tratamentul medicamentos efectuat.
- Diagnosticul se exclude, dacă punctajul criteriilor obținute este < sau = cu 0, dacă este 1-2 / suspect, 3-5 / posibil, 6-8 / practic confirmat, >8 / cert.

## CRITERII DE DIAGNOSTIC

### I. Debutul leziunilor hepatice

Sindroame	Leziune citolitică		Leziune colestatică		Punctaj
	la inițierea tratamentului	după inițierea terapiei	la inițierea tratamentului	după inițierea terapiei	
posibil	5-90 zile	1-15 zile	5-90 zile	1-90 zile	+2
suspect	<5 sau >90 zile	>15 zile	<5 sau >90 zile	>90 zile	+1
suspect	<15 zile	<15 zile	<30 zile	<30 zile	+1

### II. Factori de risc al leziunilor hepatice

A. Etanol (variante citolitică) sau etanol, sarcină (variante colestatică/mixta):	+1	
B. Vârsta >de 55 ani:	+1	
Tip citolitic	Tip colestatic	Punctaj
Diferența dintre activitatea maximală de ALT la pacienții cercetați și nivelul ALT la persoanele sănătoase.	Diferența dintre activitatea maximală de FA (sau bilirubina totală) la pacienții cercetați și nivelul FA la persoanele sănătoase.	
Regresia simptomelor >50% în 8 zile.		+3
Regresia simptomelor >50% în < 30 zile.		
	Regresia simptomelor >50% în timp de 180 zile;	+2
	Regresia simptomelor >50% în timp < 180zile.	+1
Regresia simptomelor >50% în 30 zile		0
Regresia simptomelor >50% după 30 zile și reapariția majorării ALT.	Reapariția majorării stabile a indicilor colestatici.	-2

## METODA DE EVALUARE CAUZABILĂ A REACȚIILOR ADVERSE MEDICAMENTOASE (RUCAM)

Criteria	Interpretare	Punctaj
1. Timpul când a apărut reacția	Înalt sugestiv	3
	sugestiv	2
	compatibil	1
	inconcluziv	0
2. Evoluția reacției	Înalt sugestiv	3
	sugestiv	2
	compatibil	1
	inconcluziv	0
	contra medicamentului	-2
3. Factori de risc	prezent	1 la 2
	absent	0

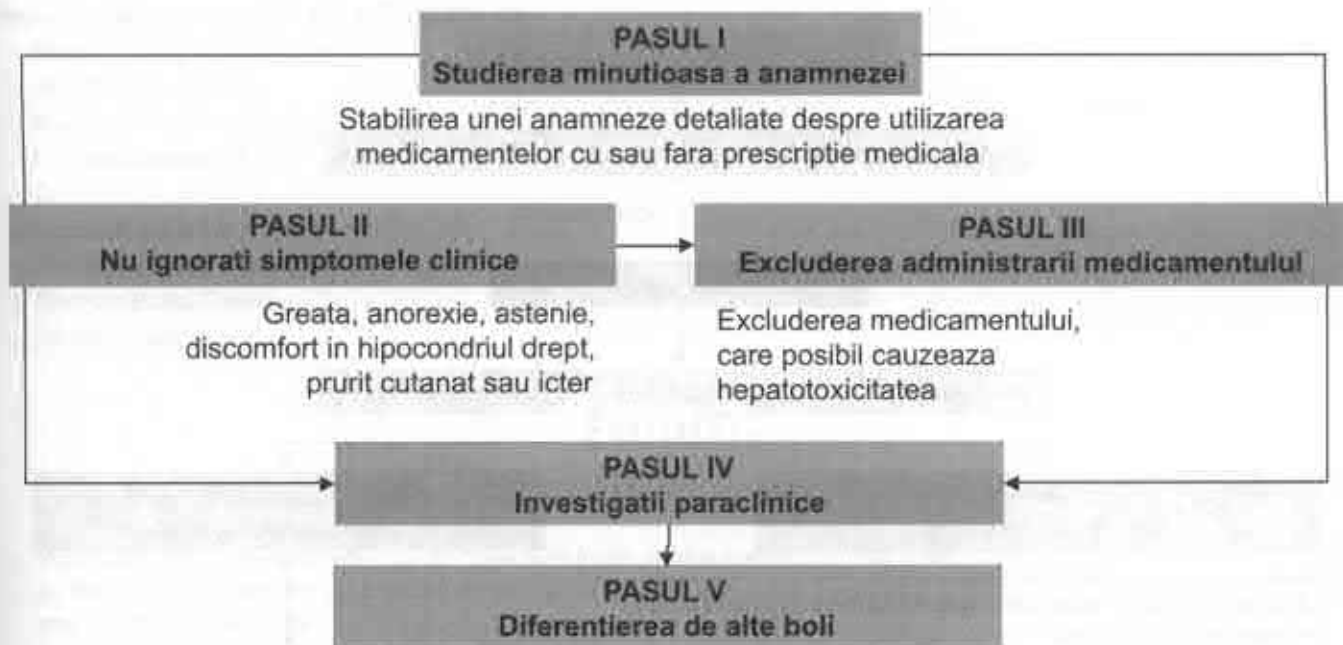
4. Medicamente concomitente	după timpul apariției reacției este incompatibil	0
	dupa timpul apariției este compatibil, dar nu cunoaștem această reacție	-1
	după timpul apariției este compatibil, cunoaștem reacția	-2
	rol confirmat în acest caz	-3
	nu sunt	0
5. Cauze nemedicamentoase	nu sunt	+2
	posibile sau neinvestigate	+1 la -2
	probabile	-3

6. Informația precedentă despre medicament	reacție necunoscută	0
	reacție publicată, dar neetichetată	+1
	reacție etichetată în caracteristica medicamentului	+2
7. Răspunsul la readministrare	pozitiv	+3
	compatibil	+1
	negativ	-2
	neinterpretabil	0

sau prezintă concentrația toxică în plasma a medicamentului		+3
sau prezente teste de laborator validate cu specificitate înaltă	pozitiv	+3
	negativ	-3
	neinterpretabile	0

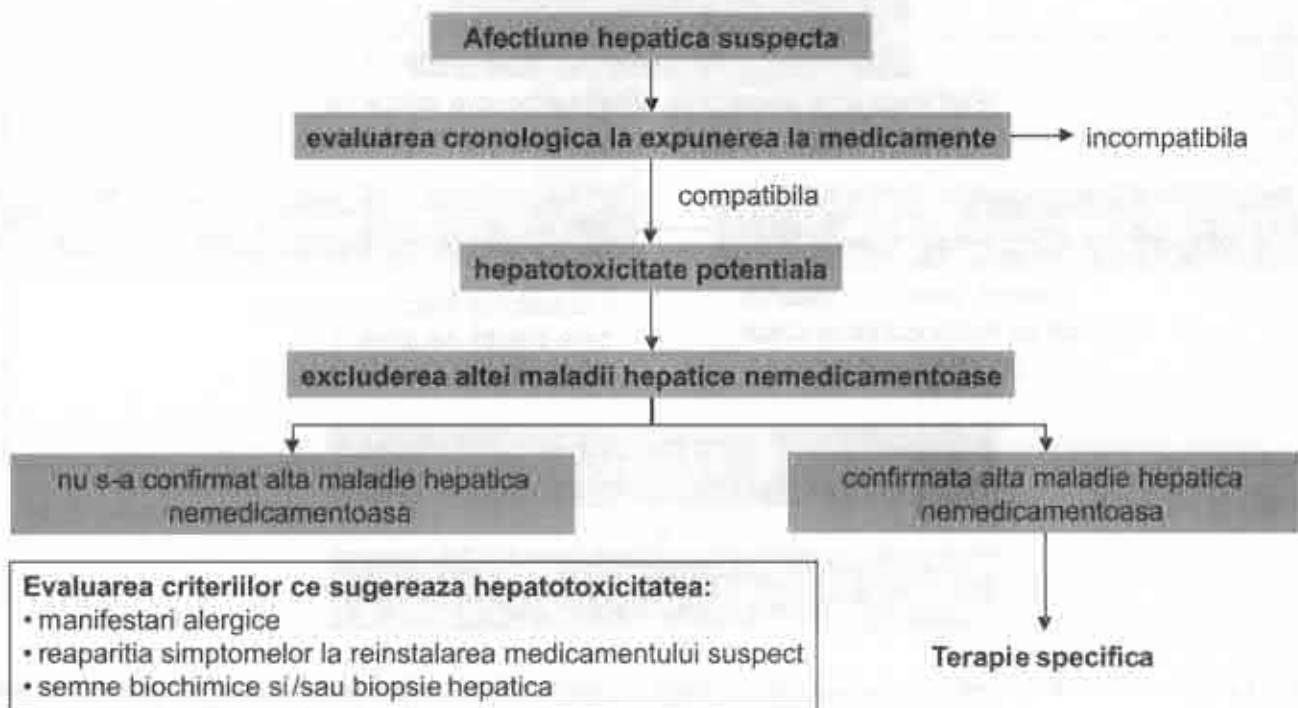
**Scor:** 0. -relația cu medicamentul se exclude, 1-2. -Incert, 3-5. -Posibil, 6-8. -Probabil, >8. -Probabilitate înaltă.

## TREPTÉ ALE DEPISTĂRII AFECȚIUNII HEPATICE MEDICAMENTOASE



Icterul, ca urmare a toxicității medicamentului, relevă o afectare severă (posibil, fatală) a ficatului, e oportună o consultare a specialistului.

# ALGORITM DE DIAGNOSTIC ÎN HEPATITA MEDICAMENTOASĂ



# DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

## Hepatita medicamentoasă se va diferenția de:

- Hepatita virală acută și cronică
- Hepatita autoimună
- Afecțiuni hepatice alcoolice
- Colestază de altă geneză
- Colecistită, colangită
- Steatoză hepatică
- Afecțiuni hepatice ereditare
- Sindrom Budd-Chiari
- Afecțiuni neoplazice

## EVOLUȚIE

- Evoluția hepatitei medicamentoase este, de regulă, rapid favorabilă odată cu întreruperea administrării medicamentului cauzator.
- Modificările biochimice se reduc cu cel puțin 50% în decursul a maxim 6 luni de la excluderea medicamentului incriminat. Au fost descrise colestaze cu evoluție de peste 6 ani, ca urmare a tratamentului cu steroizi sau chiar evoluția leziunilor spre o formă similară CBP.
- Cazurile severe de necroză hepatică masivă pot duce la insuficiență hepatică și exit.
- Leziunile de tip tumoral malign sunt letale.



# TRATAMENTUL HEPATITEI MEDICAMENTOASE

- În majoritatea cazurilor de afecțiuni hepatice drog-induse, odată cu sistarea preparatului provocator, se obține regresia simptomatologiei clinice și histologice.
  - Conform ultimului ghid aprobat de FDA, cu privire la evaluarea hepatitei medicamentoase (**Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation**), din 2007 se propune **stoparea oricărui tratament** al bolnavilor, în cazul când există suspecție la hepatotoxicitate și anume când pe fundal de tratament apare:
    - ALT sau AST  $>8 \times N$
    - ALT sau AST  $>5 \times N$  cu durată mai mare de 2 săptămâni
    - ALT sau AST  $>3 \times N$  și Bilirubină totală  $>2 \times N$
    - ALT sau AST  $>3 \times N$  cu apariția asteniei fizice, nuseei, vomiei, durerii abdominale localizate în hipocondrul drept, febrei, rash ori eosinofiliei.
- <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath>*
- **Administrarea antidozilor:**
    - În afectarea hepatică provocată de paracetamol se indică N- acetilcisteina (donator al grupei de glutation) per-os, în doza inițială de 140 mg/kg corp, apoi la fiecare 4 ore se administrează câte 70 mg/kg.
    - L-carnitina este potențial benefică în toxicitatea produsă de acidul valproic.
  - **Hepatoprotectoarele:**
    - Având în vedere patogeneza plurifactorială a afecțiunii hepatice medicamentoase, cu afectarea în final a structurii și funcției hepatocitelor, este argumentată administrarea preparatelor cu acțiune hepatoprotectoare, care vor favoriza restabilirea membranelor, regresia proceselor de steatoză, inhibarea progresiei distrugerii morfologice hepatice.
    - În prezent, în hepatita medicamentoasă sunt argumentate științific utilizarea acidului ursodeoxicolic, ademetoninei, silimarinei, fosfolipidelor esențiale, aminoacizilor.

## ACIDUL URSODEOIXICOLIC

- Scade concentrația sanguină și hepatică de acizi biliari, (favorizând pe de o parte excreția lor biliară, iar pe de altă parte inhibând absorbția lor la nivelul intestinal).
- Determină creșterea fluidității bilei prin modificarea raportului secreție hidroelectrică/secreție de mucine.
- Posedă efect litolitic.
- Are efect citoprotector de stabilizare a membranei hepatocitare.
- Reduce producerea de citokine proinflamatorii la nivel hepatic.
- Atenuază exprimarea aberantă de HLA-I pe hepatocite.
- Inhibă apoptoza și disfuncția mitocondrială cauzată de expunerea la acizii biliari hidrofobi.
- Efect antifibrotic
- Efect anticanceros.
- Au fost descrise efectele pozitive ale UDCA în terapia afecțiunilor colestactice hepatice induse de contraceptive orale, anabolizanți steroizi, antibiotice, clorpromazină, danazol, izofluran.
- A fost dovedită eficacitatea UDCA ca hepatoprotector la persoanele după transplantare de ficat, cord și măduvă osoasă.
- Actualmente UDCA este recomandat pentru administrare pacienților în vârstă, cu patologie cardiovasculară. Acești bolnavi, pe de o parte, posedă un flux hepatic redus și o funcționalitate hepatocitară diminuată (astfel, biotransformarea și excreția medicamentelor este dereglată), iar, pe de altă parte, acești pacienți administrează tratament de durată cu preparate hipotensive, antiaritmice, antiaterosclerotice (preparate cu potențial hepatotoxic). Astfel, UDCA va fi binevenit acestor pacienți prin prevenirea hepatotoxicității, precum și pentru efectul său de corecție a hiperlipidemiei.



# INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII UDCA

## Indicații pentru UDCA:

- Colecistită calculoasă necomplicată (calculi colesteinici <15-20 mm.),
- Ciroză biliară primitivă
- Colangită sclerozantă primară
- Hepatită cronică autoimună
- Boală alcoolică a ficatului
- Afectare toxică (medicamentoasă) a ficatului
- Hepatitele acute și cronice virale
- Atrezia căilor biliare intrahepatice
- Colestază în alimentarea parenterală
- Esofagită biliară de reflux
- Mucoviscidoză cu afectarea ficatului
- Colecistopatiile și diskineziile ale căilor biliare
- Colestaze neonatale
- Colestaza gravidelor
- Profilaxia afectării hepatice la femeile, ce urmează contraceptive și citostatice,
- Cancer colonorectal

## Contraindicații ale UDCA:

- Hipersensibilitate la preparat,
- Calculi cu conținut de calciu, radiopozitivi
- Fistulă bilio-gastro-intestinală
- Boli inflamatorii ale intestinului gros și subțire
- Ciroză hepatică în stadiul de decompensare
- Insuficiență hepatică și renală
- Pancreatită acută
- Boli infecțioase acute ale tractului gastro-intestinal
- Colecistită și colangită acută de genă neinfecțioasă

**Efecte adverse:** diaree, constipații, grețuri, dureri epigastrale și în hipocondriul drept, calcificarea calculilor biliari, reacții alergice.

**Interacțiuni medicamentoase:** UDCA nu trebuie administrat concomitent cu colestiramina, colestipolul sau cu preparate antiacide ce contin hidroxid de aluminiu, deoarece acestea se combină cu acidul ursodeoxycholic în intestin, împiedicând absorbția substanței din intestin și reducând astfel eficacitatea acestuia.

*Kallinowski B, et al.: Effective treatment of cyclosporine-induced cholestasis in heart-transplanted patients treated with ursodeoxycholic acid. Transplantation 1991, 51:1128-1129.*

# SILIMARINA

## EFECTE:

- Protejează celulele hepatice de variații agenți toxici.
- Micșorează reacția de răspuns celular la agenții nocivi.
- Efect antioxidant: interacționează cu radicalii liberi, micșorează oxidarea peroxidică, inhibă lipooxigenaza, micșorează consumul de glutation.
- Efect antifibrotic.
- Reduce proliferarea și conservarea celulelor stelate în miofibroblaști,
- Efect antiinflamator: inhibă migrația neutrofilelor, inhibă celulele Kupfer, inhibă sinteza leucotrienelor și formarea prostaglandinelor.
- Efect imunomodulator.

**DOZĂ:** 240 – 300 mg pe zi, 1-3 luni.



## Eficacitatea Silimarinei, conform medicinei bazate pe dovezi:

Maladiile	Gradul dovezii
Hepatita cronică, ciroza hepatică	B
Hepatita acută virală	C
Intoxicație cu ciuperci ( <i>Amanita phalloides</i> )	C
Afecțiuni hepatice medicamentoase și toxice	C
Prevenirea cancerului (mamar, de prostată)	C

*Kren V, Walterova D. Silybin and silymarin- New effects and applications. Biomed Papres 2005;149 :29-41.*

## FOSFOLIPIDE ESENTIALE

### EFECTE:

- Posedă acțiune hepatoprotectorie.
- Stimulează sinteza fosfolipidelor endogene.
- Restabilește structurile membranare ale celulei, din conținutul umplerii fisurilor cu fosfolipidele esențiale (lipidul membranar).
- Asigură plasticitatea membranelor.
- Favorizează creșterea potențialului metabolic, detoxifiant, excretor, energetic al membranei.
- Apără enzimele mitocondriale și microsomale de acțiunea alcoolului și a toxinelor, virusurilor.
- Inhibă sinteza citochinelor proinflamatorii, stimulează sinteza prostaglandinelor,

- Posedă proprietăți antioxidative. Asigură funcționarea sistemelor de transport ale hepatocitului.
- Micșorează apoptoza hepatocitară, inhibă fibrogenza, inhibă transformarea lipocitelor în fibroblaști. Participă la agregarea eritrocitelor și a trombocitelor. Influențează diferențierea celulară, proliferarea și regenerarea.
- Este emulgator biliar, asigurând stabilitatea coloidală a bilei, împiedicând dezvoltarea disholiei.



**DOZĂ:** 2 caps de 3 ori pe zi, 1-3 luni.

## SARGENOR (ASPARTAT DE ARGININĂ)

### • HEPATOPROTECTOR

#### • Stimulează metabolismul proteic:

- asigură aportul de aminoacizi necesari sintezei proteinelor;
- intervine în sinteza acizilor nucleici ADN și ARN, favorizând sinteza de proteine la nivel celular.

#### • Antitoxic:

- intervine în ciclul ureei, ↘ concentrația amoniacului rezultat în urma metabolismului proteic
- administrare doză unică în intoxicațiile cu amoniu →
- împiedică apariția semnelor de intoxicație,

### Posologie și mod de administrare:

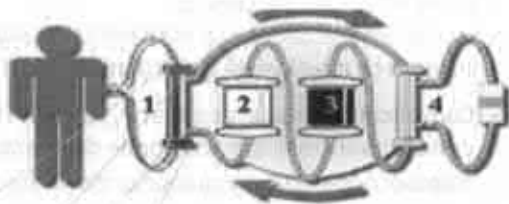
- **Adulți:** 2 - 3 fiole pe zi,
- **Copii:** între 3 și 9 ani: 1 fiolă pe zi, între 9 și 12 ani: 1 - 2 fiole pe zi.

## DIALIZA HEPATICĂ

- Dializa hepatică **reprezintă** o metodă de tratament **extracorporeal** suportiv hepatic aplicată la pacienții cu insuficiență hepatică, care suplinește funcția de detoxifiere a ficatului, prin epurarea selectivă a toxinelor legate de albumină și a celor solubile în apă, permițând astfel regenerarea ficatului, menținerea parametrilor clinicobiologici și creșterea supraviețuirii pacienților.
- Actualmente se utilizează două sisteme de dializa hepatică:
- **Dializă cu albumină MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System)**
- **Sistemul de plasmoseparare fracționată și absorbție Prometheus**

a) Dializa cu albumina **MARS** (Molecular Adsorbent Recirculating System) este o tehnică de hemodializă extinsă care combină epurarea selectivă a toxinelor legate de albumină care se acumulează în insuficiența hepatică cu îndepărtarea toxinelor solubile în apă. Sistemul MARS utilizează o soluție de albumină umană 20% ca dializant și un dializor cu membrană de polisulfonă semipermeabilă.

b) **Sistemul Prometheus** este alcătuit dintr-un circuit de sânge la nivelul căruia două filtre realizează o epurare a toxinelor solubile în apă, apoi o plasmoseparare fracționată, componentele celulare și macromoleculele separându-se de albumină și de solvenții cu greutate moleculară sub 250 kDa. Soluția de albumină autologă traversează apoi un filtru din rășini neutre cu afinitate crescută pentru acizi biliari, aminoacizi aromatici și fenoli și un filtru de rășini schimbătoare de anioni care îndepărtează bilirubina neconjugată.



## INDICAȚII PENTRU DIALIZĂ HEPATICĂ

- Decompensare acută a unei boli hepatice cronice, (complicate cu sindrom colestatic progresiv: hiperbilirubinemie progresiva cu bilirubina serică > 20 mg/dl, nonresponsivă la tratament standard timp de 3 zile).
- Insuficiență hepatică acută pe ficat anterior sănătos (care indeplinește criteriile King's College Hospital de prognostic nefavorabil).
- Disfuncție renală progresivă (insuficiență renală prerenală sau sindrom hepato-renal tip I) evidențiată de creșterea creatininei serice și oligurie, nonresponsivă la tratament standard timp de 3 zile.
- Encefalopatie hepatică gradul III sau IV.
- Disfuncție de greafă posttransplant hepatic.
- Insuficiență hepatică acută post chirurgie hepatică.
- Prurit intractabil în coleastă.
- Insuficiența hepatică secundară (insuficiență hepatică hipoxică după șoc cardiogen, insuficiență hepatică postoperativă și sepsis cu insuficiență poliorganică).
- **Complicațiile** asociate cu aceste proceduri (dializa extracorporală la pacienții cu afecțiuni hepatice toxice) sunt similare cu cele ale sistemelor extracorporale de epurare, aplicate pacienților critici.
- Trombocitopenia și coagulopatia pot fi exacerbate de utilizarea sistemului extracorporal.
- Trebuie subliniat numărul mic de studii randomizate, heterogenitatea grupurilor de pacienți și lipsa criteriilor clare de selecție, care fac dificilă aprecierea eficacității și a indicațiilor dializei hepatice în tratamentul insuficienței hepatice.
- **Costul** unei ședințe de dializă hepatică este între 1.200 și 1.800 de euro.
- *Sunt necesare două-trei ședințe pentru depășirea fazei acute. În toate țările este aplicată această metodă, banii fiind rambursați de casa de asigurări.*

Sen S, Williams R, Jalan R: Emerging indications for albumin dialysis. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:468-475.

# TRATAMENTUL HEPATITEI MEDICAMENTOASE (continuare)

O problemă majoră apare atunci când, când odată cu dezvoltarea insuficienței hepatice fulminante (IHF), apare necesitatea transplantării ficatului.

- **Indicație pentru transplant de ficat** este prelungirea timpului protrombinic  $> 6.5$  sec/ sau 2 din indicațiile următoare:
  - Vârsta  $< 10$  ani sau  $> 40$  ani
  - Durata icterului, până la apariția encefalopatiei  $> 7$  zile
  - Timpul protrombinic  $> 3.5$  sec
  - Nivelul bilirubinei serice  $> 17.6$  mg/% ( $> 301$  mkmol/l)
- Letalitatea IHF este direct proporțională cu durata reținerii adresării în centrul transplantologic.
- Transplantarea hepatică efectuată la timp asigură prelungirea vieții la 70-80% dintre pacienți.

## PROGNOSTIC

- În majoritatea cazurilor afecțiunile medicamentoase acute hepatice evoluează satisfăcător în cazul sistării precoce a medicamentului, cu evitarea administrării lui ulterior.
- Afecțiunile medicamentoase acute hepatice severe pot avea un prognostic grav.
- Maladiile medicamentoase cronice hepatice evoluează satisfăcător în cazul sistării precoce a medicamentului și al administrării terapiei adecvate, rar depistându-se trecerea în ciroza hepatică.



## CRITERIILE KING'S COLLEGE HOSPITAL DE PROGNOSTIC NEFAVORABIL:

### **Insuficiența hepatică acută având ca etiologie intoxicația cu paracetamol:**

- pH arterial < 7.30
- sau lactat seric (arterial) > 3 mmol/l
- sau asocierea următoarelor trei criterii:
  - timpul de protrombină > 100 secunde.
  - creatinina serica > 3,4 mg/dl.
  - encefalopatie hepatica gradul 3 sau 4.

### **Insuficiența hepatică acută de altă etiologie decât intoxicația cu paracetamol:**

- timpul de protrombina > 100 secunde
- sau asocierea a trei dintre următoarele criterii:
  - vârsta < 10 ani sau > 40 ani
  - intervalul dintre icter și encefalopatie > 7 zile
  - creșterea timpului de protrombină > 50 secunde
  - etiologie medicamentoasă sau hepatita sero-negativă
  - bilirubina serică > 17,5 mg/dl

*Pares A, Cisneros L, Salmeron JM et al. Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2004;1105-1110.*

*Skwarek A, Grodzicki M, Nyckowski P et al. The use Prometheus FPSA system in the treatment of acute liver failure: preliminary results. Transplant Proc. 2006;38(1):209-11.*

## PROFILAXIE PRIMARĂ

- Evitarea administrării de medicamente cu potențial hepatotoxic, în special la persoanele cu risc sau cu hepatopatii cronice preexistente.
- Evitarea polipragmaziei, administrării dozelor mari, a inductorilor enzimatici concomitent cu un tratament de risc.
- Se recomandă administrarea profilactică a N-acetilcisteinei la bolnavii tratați cu medicamente ce pot epuiza rezervele de glutatation.
- Evitarea prescrierii medicamentelor noi, care există pe piața farmaceutică până la 1 an, în special a celor la care nu se cunosc efectele toxice.
- Informarea pacientului despre efectele toxice ale medicamentului, despre semnele clinice ale hepatotoxicității.

## PROFILAXIE SECUNDARĂ

- La administrarea unor medicamente cu potențial hepatotoxic, se recomandă monitorizarea stării funcționale hepatice (periodic se determină ALT, AST, FA, gGTP)
- Supravegherea pacienților care au urmat tratament pentru hepatită medicamentoasă timp de 6 luni, cu investigarea periodică a stării funcționale a ficatului.
- Raportarea oricărei reacții adverse medicamentoase este obligatorie pentru menținerea vigilenței medicale.

## BIBLIOGRAFIE:

1. Jiwon Kim, PharmD An Overview of Drug-Induced Liver Disease US Pharm. 2005;11:HS-10-HS-21
2. Larry D. Drug-induced liver diseases. J Hepatol. 2000;32(suppl 1):77-88.
3. Farrell GC: Drug-induced hepatic injury. J Gastroenterol Hepatol 1997 Oct; 12(9-10): S242-50
4. Holt MP, Ju C. Mechanisms of Drug-Induced Liver Injury. AAPS Journal. 2006; 8(1): E48-E54.
5. DeSanty K.P., Amabile C.M. Antidepressant-Induced Liver Injury // The Ann of Pharmacotherapy, 2007. Vol. 41. 1201-1211
6. Larson A.M., Polson J., Fontana R.J., et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 1364-1372.
7. Gow PJ, Connelly NJ, Hill RL, et al. Fatal fulminant hepatic failure induced by a natural therapy containing kava. Med J Aust 2003; 178: 442-443
8. Bateman J, Chapman RD, Simpson D: Possible toxicity of herbal remedies. Scott Med J 1998 Feb; 43(1): 7-15
9. Hoofnagle J.H. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) // Hepatology. – 2004. - Vol. 40. – P. 773.
10. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-Related Hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354 (7). – P. 731-739
11. Marino G., Limmerman H.J. Management of drug-induced liver disease // Cur. Gastr. Reports. – 2007. – Vol. 3. – P. 38-48.

## BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

---

**Elina Berliba**

dr.șt.med., Asistent univ.,  
Catedra Medicină Internă nr.4

**Iulianna Lupașco**

dr.șt.med., Conf. cercetător,  
Catedra Medicină Internă nr.4

**Vlada-Tatiana Dumbrava**

dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicină Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

# DEFINIȚII

- **Boala hepatică alcoolică** include diverse modificări ale capacității structurale și funcționale ale ficatului, cauzate de consumul sistematic și de durată al alcoolului.
- **Ficatul alcoolic** cuprinde un spectru larg de modificări, de la cea mai benignă – hepatomegalia asimptomatică – până la cea mai gravă – insuficiența hepatică severă cu hipertensiune portală, care au în comun factorul etiologic – consumul cronic, în cantități mari de alcool.
- Dintre consumatorii cronici de alcool la 10-35% se dezvoltă hepatita alcoolică și la 21- 31% în studiile histologice a fost diagnosticată ciroza hepatică.

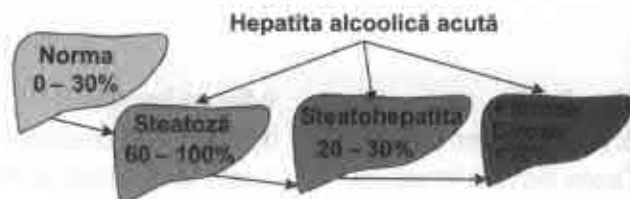
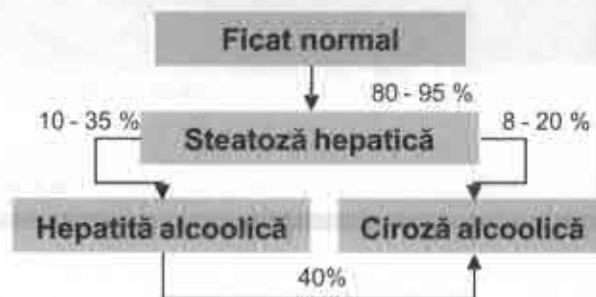
## BOALA ALCOOLICĂ A FICATULUI

### CLASIFICAREA INTERNAȚIONALĂ A BOLILOR, X

- |   |        |
|---|--------|
| • Boala alcoolică a ficatului               | K 70   |
| • Distrofia alcoolică grăsoasă a ficatului  | K 70.0 |
| • Hepatita alcoolică (acută și cronică)     | K 70.1 |
| • Fibroza și scleroza alcoolică a ficatului | K 70.2 |
| • Ciroza alcoolică a ficatului              | K 70.3 |

### În termeni morfopatologici, leziunile induse de alcool sunt:

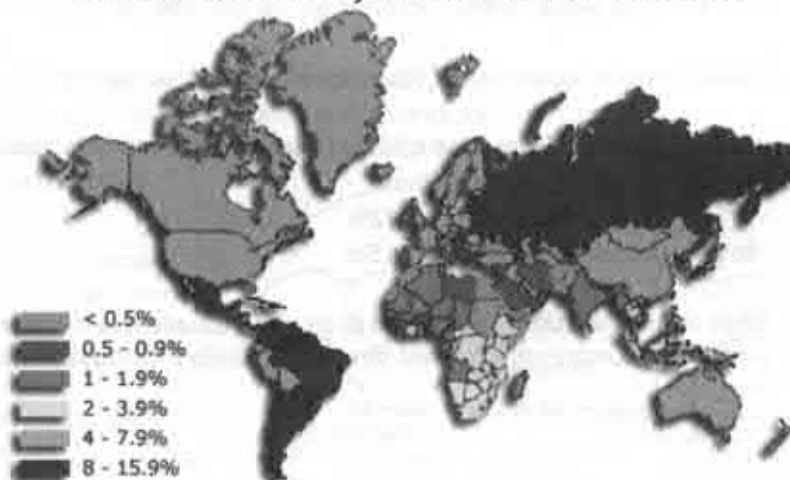
- ficatul gras sau steatoza
- hepatita acută alcoolică
- hepatita cronică alcoolică
- fibroza hepatică și ciroza hepatică



## EPIDEMIOLOGIE ȘI ETIOLOGIE

- Consumul de alcool depinde de religie, obiceiuri locale, costul băuturilor alcoolice; cu cât este mai ieftin alcoolul, cu atât mai frecvent este consumul în rândul populației defavorizate. Acest obicei nu ține cont de poziția socială, fiind afectate toate păturile. La scară globală, consumul de alcool este însă în continuă creștere.
- Indicele consumului de alcool pentru Europa, conform datelor OMS, în anul 1995 este de circa 9,8 l/om/an, în Rusia – 13 l/om/an, în România – 7,7 l/om.
- În SUA 5-10% din populație face abuz sau este dependentă de alcool și necesită îngrijire medicală. La aproximativ 15% timp de 10-20 ani, se dezvoltă ciroza hepatică.
- În Europa, alcoolul este considerat cauza cea mai frecventă a cirozelor hepatice (50-70%).

Ponderea mondială a injuriei induse de abuzul de alcool



Notă: image adapted from Burden of Disease Attributable to Alcohol, World Health Organization. WHO 2005.

- Riscul de afectare hepatică severă crește o dată cu durata și cantitatea consumului de alcool. Pentru bărbați, riscul de ciroză crește de 6 ori în cazul unui consum de alcool de 40-60 g/zi și de 14 ori pentru 60-80 g/zi, comparativ cu riscul prezent la un consum de 20 g/zi.
- Cantitatea de alcool necesară pentru a produce leziuni hepatice severe este 60-70g alcool pur în zi pentru bărbați și mai mult de 20 g/zi pentru femei, consumat nu mai puțin de 5 ani.
- În cazul femeilor, dozele de risc cirogen sunt semnificativ mai mici.
- Nici un studiu nu a demonstrat influența tipului de băutură consumat, ci doar a cantității de etanol pur al acesteia.
  - 10 g de alcool = 24 - 30 ml rachiu
  - 10 g de alcool = 100 - 114 ml vin 12%
  - 10 g de alcool = 250 - 284 ml bere 5%
- Un alt element important este faptul că cei care beau zilnic sunt mai afectați decât cei care consumă intermitent și dau o șansă de recuperare organismului, de aceea cel puțin 2 zile pe săptămână este necesar să nu consume deloc alcool.

# FACTORI DE RISC ÎN BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

## Cantitatea și durata consumului de alcool

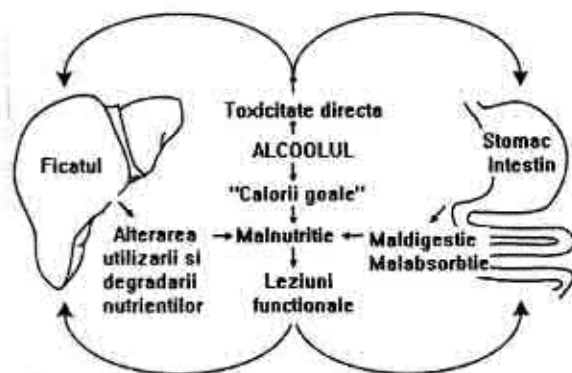
Consumul de etanol în doze ce depășesc 40-70 g alcool/zi pentru bărbați și 20-30 g/zi pentru femei.  
Durata consumului de alcool mai mare de 5 ani, în medie 15-20 ani.

## Sexul

- Femeile sunt mult mai susceptibile decât bărbații la apariția injuriei hepatice alcoolice, din cauza diferențelor sex-dependente în metabolismul hepatic al alcoolului, cât și a activității mai reduse a alcooldehidrogenazei gastrice.
- Efectul alcoolului la femei de asemenea este potențat de către hormonii endogeni (progesteron), contraceptive, precum și de producția sporită de citokine de către celulele Kupffer.

## Factori nutriționali

- Diferite forme de malnutriție pot contribui la dezvoltarea patologiei hepatice alcoolice prin deficiența cronică de proteine, vitamine, minerale. Etanolul dereglează absorbția și depozitarea substanțelor nutritive, de asemenea, scade pofta de mâncare din contul calorajului propriu înalt (7,1 kcal/g).
- Un rol mai important decât malnutriția pare a-l deține obezitatea, care este considerată factor independent de risc pentru hepatopatiile alcoolice.
- Afectarea pancreasului și a intestinului, prezentă frecvent, în caz de alcoolism, contribuie la dezvoltarea maldigestiei și a malabsorbției (malnutriție secundară).
- Efectul toxic direct al alcoolului, la care se asociază malnutriția primară și cea secundară este responsabil de alterarea funcțională și structurală hepatică.





### **Factori genetici și constituționali**

- Viteza de eliminare a alcoolului (diferă de cel puțin 3 ori) este determinată de polimorfismul genetic al sistemului enzimatic al alcooldehidrogenazei (ADH), aldehyd dehidrogenazei (ALDH) și al sistemului microsomal de oxidare a alcoolului (MEOS).
- Predominarea celui mai activ izoferment al ADH - ADH2 care metabolizează rapid alcoolul în acetaldehidă și, în asocieri cu forma anomală, mutantă a izoenzimei ALDH2 – alela ALDH2\*2 (este inactivă și nu participă la metabolizarea ulterioară a acetaldehidei) determină un nivel înalt al concentrației acetaldehidei.
- Acetaldehida acumulată condiționează sensibilizarea sporită către băuturile alcoolice, care se manifestă prin tahicardie, transpirații, hiperemia feții, arsuri epigastrice, astenie musculară, ceea ce deseori impune evitarea consumului de alcool. Dacă abuzul de alcool nu este sistat, aceste persoane prezintă un risc superior de dezvoltare a hepatopatiei alcoolice, din cauza formării intensive de acetaldehidă.
- Tipul leziunilor hepatice este codificat, de asemenea, de TNF și de enzimele ce induc fibrogeneza.
- Se menționează asocieri ale bolii hepatice alcoolice cu anumite tipuri HLA histocompatibilitate.

### **Toxicitatea înaltă a xenobioticeilor**

- Poate interveni în calitate de cofactor în inducerea ficatului alcoolic. Inducere selectivă a formelor specifice de citocrom P450 de către consumul prelungit de alcool sporește metabolizarea și detoxificarea unor medicamente, solvenți, anestezice și compuși organici, ai căror metaboliți uneori sunt mai toxici decât precursorii.

### **Infecție cu virusuri hepatotrope**

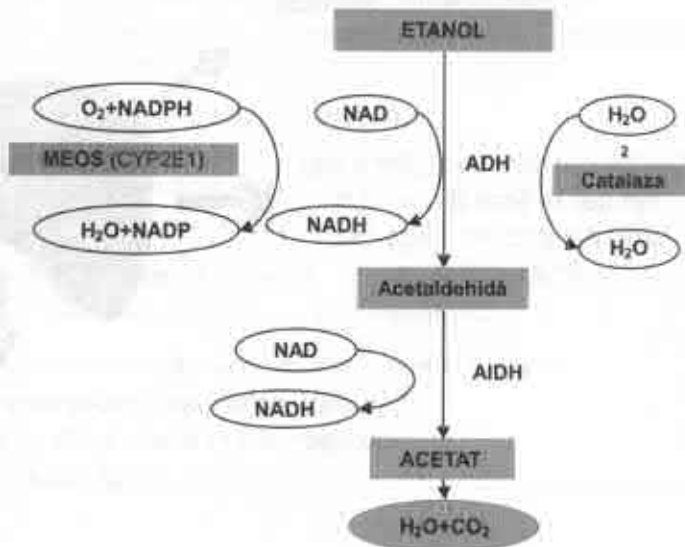
- Coexistența infecției cu virusurile B și C, a căror incidență la alcoolicii cronici este superioară celei din populația generală, duce la o agravare a bolii hepatice alcoolice.
- Cele două noxe, alcoolul și virusul, determină creșterea impresionantă a riscului pentru cancerul hepatocelular, acesta fiind la 10 ani de 81%, comparativ cu 19% în prezența exclusiv a alcoolului.

# METABOLISMUL ALCOOLULUI

- Alcoolul nu poate fi stocat în organism și deci toată cantitatea administrată este metabolizată predominant la nivel hepatic (aproximativ 80-90%).
- Circa 10-30% din alcool este metabolizată extrahepatic la nivel gastric, colonic, renal.
- Acetaldehida intracolonică acumulată ar juca un rol aparte în apariția simptomelor digestive asociate alcoolismului (diaree) și în geneza polipilor sau a cancerului colonic.

## Căile principale de metabolizare a alcoolului:

- Alcoolul este metabolizat la nivelul a trei sisteme enzimatice diferite:
  - sistemul citoplasmatic al alcooldehidrogenazei, localizat în citosol;
  - sistemul enzimatic oxidant microsomal, localizat în reticulul endoplasmatic;
  - catalaza, localizată în peroxizomi;
- există și esterificarea alcoolului non oxidativă.

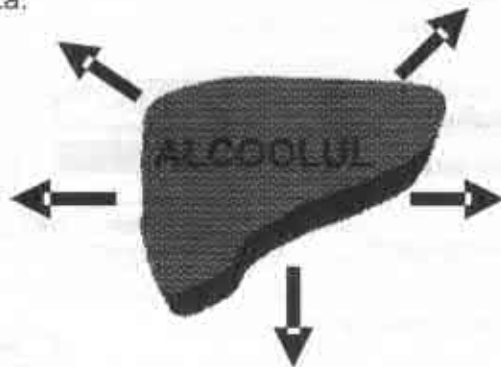


## TOXICITATEA ALCOOLULUI

Modifică potențialul redox intracelular cu creșterea raportului NADH/NAD, provoacă hiperlactacidemie, hiperuricemie, acidoză.

Sporește esterificarea și sinteza acizilor grași cu inhibarea degradării și a oxidării lor de către mitocondriile hepatice.

Crește captarea acizilor grași din ser în ficat din contul sintezei proteinei ligande transportatoare.



Dereglează includerea trigliceridelor în componența lipoproteinelor de VLDL, condiționând acumularea lor în ficat.

Modifică potențialul redox intracelular, contribuie la formarea colagenului în ficat, la alterarea metabolismului steroizilor, gluconeogenezei.

# TULBURĂRI METABOLICE ȘI BIOCHIMICE INDUSE DE ALCOOL

## 1. Modificări ale metabolismului hormonilor

- Hipogonadism (gonadotropine ↓, testosteron ↓, estrogen ↑)
- Alterarea conversiei T3-T4, TSH ↓, 5-nucleotidaza ↓ - status de hipertiroidie
- ACTH ↑, cortizol ↑, catecolamine ↑
- Renină ↑, aldosteron ↑,

## 2. Dezechilibre ale vitaminelor

- Acidul folic, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, B<sub>2</sub>, C, A, D, E, K, F ↓
- Alterarea conversiei retinolului cu acumularea intermediarilor toxici

## 3. Dezordini ale elementelor de bază

- Zinc, selenium, cupru ↓

## 4. Dezechilibre hidro-electrolitice

- Potasiu ↓, magneziu ↓

## 5. Dezordini ale metabolismului energetic al celulei

- Status hipertiroidian al hepatocitului
- Decuplarea lanțului respirator prin Na/K ATP-ază
- Hipermetabolism microzomal (consum O<sub>2</sub> ↑, metabolismul bazal ↑, termogeneză ↑)

## 6. Creșterea peroxidării lipidelor

- Glutation, Zn, Se, transferina, ceruloplasmina, metionina, Cu, cisteină, vitamine A, C, E ↓
- Echivalenții malondialdehidei ↑

## 7. Hipoglicemie alcoolică

- Rezervele de glicogen, gluconeogeneză ↓

## 8. Decarboxilare deficitară a aminelor biogene

### 9. Hiperglicemie alcoolică

- Catecolamine, cortizol ↑
- Secreție inadecvată de insulină

### 10. Hiperuricemie alcoolică

- Catabolismul nucleotidelor purinice ↑
- Acidoză/cetoacidoză

### 11. Alterarea metabolismului lipidic

- Lipoliza ↑, acizi grași ↑
- α-glicerofosfat, VLDL ↑, trigliceride ↑
- Piruvat ↑, sinteza acizilor grași ↑
- Oxidarea acizilor grași ↓

### 12. Alterări în metabolismul colagenului

- Sinteza colagenului ↑ (stimulată de acetaldehidă, hiperlactacidemie, mioblaști, fibromioblaști, limfocite)
- Colagenaza ↓, degradarea colagenului ↓

### 13. Alterări ale metabolismului aminoacizilor

- consum de cisteină, metionină, glutation ↑
- acid glutamic ↑, alfa-aminobutirat ↑, sinteza prolină ↑

### 14. Alterări ale metabolismului proteic

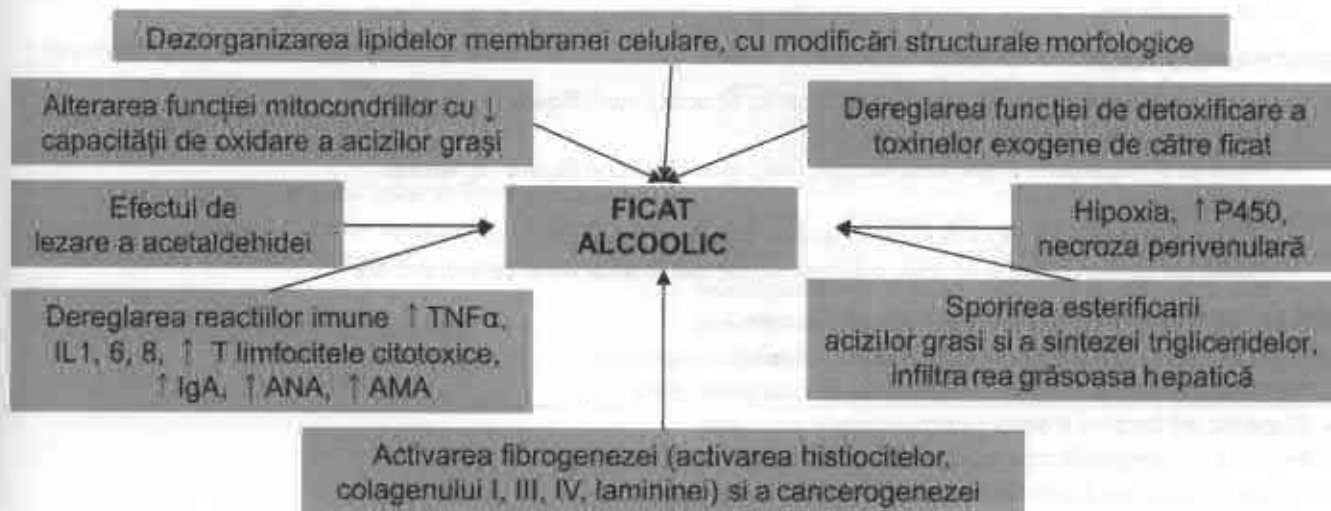
- Sinteza de albumină, proteine transportoare (transferina)  
↓
- Acumulare de proteine în ficat

### 15. Alterarea metabolismului porfirinelor

- Delta-acid aminolevulinic sintetaza, uroporfirinogen sintetaza ↑
- Delta-acid aminolevulinic dehidraza, ferochelataza, coproporfirinogen-oxidaza ↓

## PATOGENEZĂ

- Studii recente menționează rolul receptorilor alfa proliferator-activatoare ale peroxisomilor care au un rol deosebit în metabolismul hepatic al acizilor grași. Supresia lor de către consumul de alcool contribuie la producerea steatozei hepatice.
- Pe modele de animale s-a demonstrat că inducerea adiponectinei (hormon secretat de către adipocite) a fost implicată în acțiunea protectoare a acizilor grași saturați împotriva dezvoltării steatozei hepatice.
- Rolul factorului 1 de transcripție ce răspunde de creșterea precoce se pare a avea un rol esențial în producerea steatozei hepatice etanol-induse.



# MORFOPATOLOGIE

## STEATOZA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

- **Macroscopic** ficatul este mărit, ferm, de culoare galbenă (figura 10, Anexe).
- **Microscopic** poate avea aspect: (figura 11, Anexe):
  - **macrovezicular** - infiltrare grăsoasă hepatocitară sub formă de picături mari, apare la a 3-7-a zi;
  - **microvezicular** - crește volumul hepatocitului, citoplasma este substituită de picături mici de grăsime, are loc lezarea gravă a mitocondriilor, lipoliza intensă în hepatocite și distrugerea ADN mitocondrial;
  - **lipogranulomul** - are loc ruptura hepatocitelor și eliberarea grăsimii în spațiul extracelular

## HEPATITA ALCOOLICĂ

- Elementele histologice care caracterizează hepatita alcoolică sunt (figura 12, Anexe):
  - Degenerescență balonizantă a hepatocitului
  - Prezența în hepatocite a hialinului alcoolic (corpusculi Mallory) (figura 13, Anexe)
  - Necroze centrolobulare
  - Infiltrat inflamator polimorfonuclear în spațiile portale
  - Proliferare de fibroblaști și de țesut colagen, condensat în jurul venei centrolobulare

## CIROZA HEPATICĂ ALCOOLICĂ (figuri 14, 15, Anexe)

- Septe fibroase, corelate cu necroza celulară (*creeping collagenosis*)
- Proliferarea miofibroblaștilor și depunerea de colagen în zona 3
- Dispariția arhitecturii și dezorganizarea rețelei vasculare
- Frecvent prezentă infiltrația grasă a hepatocitelor și leziuni de hepatită alcoolică
- Creșterea conținutului de fier în hepatocite

## TABLON CLINIC ÎN STEATOZA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

Steatoza hepatică alcoolică este un stadiu precoce al hepatopatiei alcoolice ce apare la 70-90% dintre pacienții cu consum excesiv de alcool.

Pe fundal de abținere modificările histologice pot fi complet reversibile.

Semne și simptome	Explorări diagnostice
<ul style="list-style-type: none"><li>• hepatomegalie, deseori asimptomatică (60-80%)</li><li>• sindrom dispeptic, grețuri, anorexie</li><li>• dureri surde în hipocondriul drept</li><li>• icter posibil</li><li>• interesarea sistemului nervos (astenie fizică marcată)</li><li>• stigmat endocrine – atrofie testiculară, ginecomastie, eritem palmar și steluțe vasculare</li><li>• carențe nutriționale</li><li>• capilaroza care realizează "faciesul etilic"</li></ul>	<p><b>Teste de laborator</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Teste funcționale hepatice normale sau majorare nesemnificativă a <math>AST \uparrow &gt; ALT \uparrow</math>, <math>\gamma</math>-GTP <math>\uparrow</math>, fosfataza alcalină <math>\uparrow</math>, hiperbilirubinemie indirectă; crește nivelul transferinei</li></ul> <p><b>Ecografie abdominală:</b> hepatomegalie, ecogenitate crescută cu atenuare posterioară.</p> <p><b>Scintigrafie</b> - ficat mărit, captare mai redusă.</p> <p><b>Morfopatologic</b> - steatoză hepatică macro- sau microveziculară.</p>



## TABLOU CLINIC ÎN STEATOHEPATITA ALCOOLICĂ

Semne și simptome	Teste de laborator	Morfopatologic
Astenie, hepatomegalie, simptome ale hipertensiunii portale în 40-50%. Mai mult de jumătate dintre pacienți sunt asimptomatici	AST $\uparrow$ >ALT $\uparrow$ , $\gamma$ -GTP $\uparrow$ , fosfataza alcalină $\uparrow$ , hiperbilirubinemie indirectă; crește nivelul transferinei carbohidrat deficiente, macrocitoză	Infiltrat inflamator în spațiul periportal, mai rar necroze „în punte”

## TABLOUL CLINIC ÎN HEPATITA ALCOOLICĂ ACUTĂ

Semne și simptome	Teste de laborator	Morfopatologic
<b>Moderată:</b> astenie fizică, anorexie, hepatomegalie	AST $\uparrow$ >ALT $\uparrow$ , $\gamma$ -GTP $\uparrow$ , IgA $\uparrow$ , $\uparrow$ colesterolul, anemie macrocitară, leucocitoză	Balonizare și necroză hepatocitară; corpi Mallory
<b>Severă:</b> astenie fizică pronunțată, anorexie, hepatomegalie dureroasă, febră, ascită, edeme, encefalopatie, pierdere ponderală, polineuropatie periferică. Pot fi infecții bacteriene, avitaminoze (B <sub>1</sub> , C, B <sub>12</sub> ), este posibil sindromul hepatorenal	AST $\uparrow$ >ALT $\uparrow$ , $\gamma$ -GTP $\uparrow$ , hipoalbuminemie, prelungirea timpului de protrombină, potasiu $\downarrow$ , creatinina $\uparrow$ , leucocitoză uneori cu reacții leucemoide	Mitocondrii gigante, infiltrat inflamator polimorfo-nuclear, fibroză perisinusoidală, fibroză perivenulară și pericelulară
<b>Colestatică:</b> hepatomegalie, icter	Fosfatază alcalină $\uparrow$ , bilirubină $\uparrow$ , AST $\uparrow$ >ALT $\uparrow$ , $\gamma$ -GTP $\uparrow$ , colesterol $\uparrow$	Degenerare vacuolizantă, (steatoză micro-veziculară, inflamație, dezorganizarea organelor)

# TABLOUL CLINIC ÎN CIROZA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

## Semne și simptome

- Astenie, anorexie, pierdere ponderală, icter, ficat de dimensiuni mărite, normale sau micșorate; splenomegalie, hipertensiune portală. Complicații: encefalopatie, hemoragie din venele esofagiene, peritonită bacteriană spontană etc.

## Teste de laborator:

- bilirubină ↑, AST↑>ALT↑, γ-GTP↑, fosfatază alcalină ↑, hipoalbuminemie, prelungirea timpului de protrombină, trombocitopenie

## Morfopatologic:

- Ciroză de tip micronodular (formarea nodulilor de regenerare este încetinită din cauza efectului



# SINDROMUL ZIEVE

## **Sindromul Zieve definește la un etilic cronic:**

- icterul de tip colestatic
- hiperlipidemia
- anemia hemolitică

## **Clinic se constată:**

- alterarea stării generale, astenie intensă
- anorexie
- grețuri, vome, diaree
- dureri abdominale: în hipocondrul drept, epigastice sau în bară; pot avea caracter colicativ
- febră
- sindrom colestatic, icter

## **Indici de laborator în sindromul Zieve:**

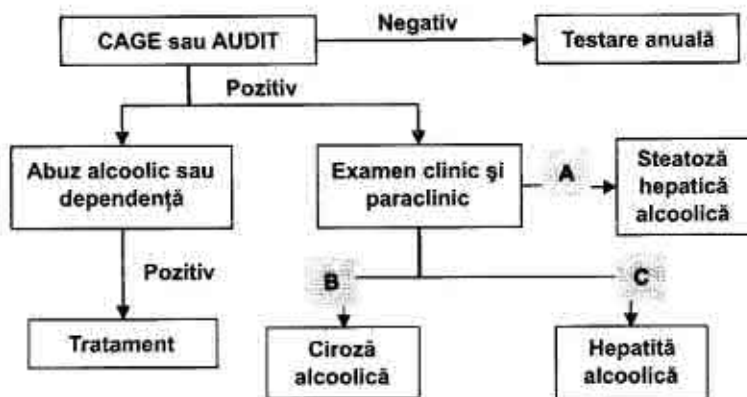
- Bilirubinemie mixtă, predominând cea conjugată
- Creșterea fosfatazei alcaline,  $\gamma$ -GTP
- Hiperlipidemie mixtă, cu predominarea trigliceridelor
- Hipercolesterolemie
- hiperfosfolipidemie
- Anemie de tip hemolitic: reticulocitoză periferică și ertiroblastoză medulară
- Testul Coombs negativ

# CELE MAI FRECVENTE COMPLICAȚII ÎN CIROZA ALCOOLICĂ

- Comă hepatică ~ 67,2%
- Hemorație din varicele esofagiene, mai rar gastrice - 95%
- Sindrom Mallory-Weiss
- Gastropatie alcoolică
- Tromboză în sistemul venei porte
- Sindrom hepatorenal
- Carcinom hepatocelular - 29%
- Complicații infecțioase (sepsis, peritonita, pneumonii)
- Sindrom de malabsorbție

# DIAGNOSTIC

- Elementul comun pentru toate varietățile de boală hepatică indusă de alcool este consumul de etanol.
- Acesta este recunoscut în mai puțin de 50% dintre cazuri, dacă nu este suspectat și apoi investigat în mod sistematic.
- **Anamneza – cel mai important criteriu** care ne permite aprecierea existenței consumului de alcool. Deseori anamneza este dificilă, bolnavii nu colaborează satisfăcător sau ascund consumul de alcool.



Screening-ul și algoritmul de diagnostic al bolii hepatice alcoolice

- NOTĂ:** **A** – *clinic: hepatomegalie moderată, stigmathe cirotice absente;*  
*Laborator: normal sau creșterea ne semnificativă a AST/ALT*  
*USG: hepatomegalie*
- B** – *clinic: icter, splenomegalie, ascită, stigmathe hepatice*  
*Laborator: AST/ALT > 2, GGTP ↑; volumul eritrocitar mediu ↑, CDT ↑, albumine ↓*  
*USG: noduli de regenerare, splenomegalie, ascită, colaterale venoase*
- C** – *la B se asociază febra, leucocitoza, hepatomegalia.*

## CHESTIONARUL "CAGE"

- Pentru aprecierea riscurilor potențiale legate de consumul de alcool în practică se aplică diverse chestionare.

**1. Ați simțit nevoia să reduceți cantitatea consumului de băuturi alcoolice?**

DA

NU

**2. Vă indignați când cei din jur (rude, prieteni) vă sugerează că ați avea o problemă cu alcoolul și vă recomandă reducerea consumului de alcool?**

DA

NU

**3. V-ați simțit cândva vinovat din cauza excesului de alcool?**

DA

NU

**4. Ați avut vre-o dată dorința de a consuma alcool dimineața, dacă în ajun ați consumat băuturi alcoolice?**

DA

NU

- Fiecare răspuns afirmativ se marchează cu câte un punct; un scor  $\geq 2$  sugerează prezența abuzului de alcool.

## SEMNELE OBIECTIVE ALE INTOXICAȚIEI CRONICE CU ALCOOL

- Deficit ponderal
- Obezitate
- Hipertensiune tranzitorie
- Tremor
- Polineuropatie
- Atrofie musculară
- Hiperhidroză
- Teleangiectazii
- Eritem palmar
- Limbă saburală
- Glande parotide mărite în volum
- Prezența tatuajului
- Contractura Dupuytren
- Conjunctive hiperemiante
- Hiperemia feței cu rețea capilară dilatăată
- Hepatomegalie
- Urme de traume, combustii, fracturi osoase, degerături

## EFECTELE EXTRAHEPATICE ALE ALCOOLULUI

- cardiomiopatie dilatativă,
- pancreatită cronică (de 20 ori mai frecventă la alcoolici)
- polineuropatie periferică,
- malnutriție
- encefalopatie
- gastrită cronică erozivă sau atrofică
- ulcere peptice
- boala de reflux gastro-esofagian
- infarct cerebral
- boli psihice
- parotidită
- alterare a sistemului imun



## INDICI DE LABORATOR CE CONFIRMĂ ETIOLOGIA ALCOOLICĂ A HEPATOPATIEI

- Majorarea titrului AST mai mult decât ALT
- Sporire specifică a izoenzimei mitocondriale a AST (mAST)
- Nivel majorat al gama-glutamiltranspeptidazei ( $\gamma$ -GTP)
- Transferina carbohidrat deficientă (CTD) majorată
- Indice sporit al glutamat dehidrogenazei (GDH)
- Nivel crescut al fosfatazei alcaline
- Hiperlipidemie (crește colesterolul, HDL, trigliceridele)
- Leucocitoză
- Volum mediu eritrocitar mărit
- Hiperuricemie, hipopotasemie, hipomagnezemie
- Nivelul majorat al Ig A
- Semne umorale ale fibrogenezei: crește lamina serică, procolagenul III, apolipoproteina A1, prolin-hidroxilaza
- Titru crescut al citochinelor serice – factorul de necroză tumorală ( $\text{TNF}\alpha$ ), unele interleukine IL-6, IL-8.

## EXPLORĂRI IMAGISTICE

- **Ecografia organelor abdominale** furnizează informații pentru stabilirea diagnosticului de boală hepatică alcoolică, precum și argumente pentru excluderea unor afecțiuni cu incidență crescută la alcoolici care prezintă un tablou clinic similar.
- **Endoscopia digestivă superioară** este utilă în evidențierea semnelor de hipertensiune portală (varice esofagiene și gastropatie hipertensivă), iar în condiții de urgență – în diagnosticul sursei unei hemoragii digestive.
- **Scintigrafia cu radioizotopi coloidali Tc99** evidențiază hipocaptarea neomogenă hepatică și captarea splenică și medulară osoasă. Această captare extrahepatică sugerează existența șunturilor portal-sistemice, dar mai ales hiperactivitatea sistemului reticulohistocitar din aceste zone.
- **Puncția biopsie hepatică** și evaluarea histologică pot evidenția și caracteriza leziunea hepatică (stabilirea stadiului și a gradului leziunii) și elementele care fac probabilă etiologia alcoolică, excluzând alte afecțiuni hepatice.

## SEVERITATEA HEPATITEI ALCOOLICE DUPĂ SCORUL MADDREY

Indicele Maddrey se calculează:

$4,6 \times (\text{timpul de protrombină la pacient} - \text{timpul de protrombină control}) + \text{bilirubina totală (mcmol/l)} \times 17$

**Scorul Maddrey** are o bună valoare prognostică fiind util în practică pentru aprecierea severității și luarea deciziei terapeutice.

- Hepatita alcoolică este considerată severă când acest scor este mai mare de 32.
- Efectele benefice ale glucocorticoizilor se înregistrează la indivizii cu afecțiune severă – indice Maddrey peste 32, cu encefalopatie, dar fără hemoragie digestivă superioară; mortalitatea scade cu 25%, rămânând însă de 44%.



# DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL BOLII HEPATICE ALCOOLICE

**DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL trebuie să includă toate afecțiunile cronice hepatice de altă etiologie cu care ficatul alcoolic împarte tabloul clinic și mai ales pe cel histologic:**

- Ficatul gras și steatohepatita nonalcoolică din diabet, obezitate, by-pass jejunolei, nutriție parenterală prelungită, infecția cronică cu virus C;
- Hepatopatia indusă de unele medicamente (amiodaronă, metotrexat, salicilați);
- Hepatitele cronice virale B,D,C sau cauzate de alți viruși hepatotropi;
- Hepatita autoimună;
- Obstrucția biliară cu colangită secundară;
- Pancreatita cronică alcoolică cu stenoză a canalului biliar;
- abcesul hepatic;
- Hemocromatoza Idiopatică;
- Boala Wilson
- Carcinomul hepatocelular;
- Pericardita constrictivă;
- Boli hematologice;
- Hepatita alcoolică acută se diferențiază cu hepatita virală acută, hepatita autoimună.

## TRATAMENTUL BOLII HEPATICE ALCOOLICE

- Suprimarea consumului de alcool – este elementul decisiv și cel mai important în tratamentul bolii hepatice alcoolice.
- Respectarea regimului alimentar echilibrat, bogat în proteine, vitamine, cu aport caloric corespunzător stării de nutriție a bolnavului. Rația proteică depinde de prezența sau absența encefalopatiei hepatice. Se exclud alimentele prăjite, acre, sărate, conservele, produsele afumate (Dieta N5). Aportul nutritiv va fi cel puțin 30 kkal/corp/zi.
- Terapie medicamentoasă

### TERAPIA MEDICAMENTOASĂ

#### ACIDUL URSODEOIXICOLIC

##### • Efectele acidului ursodeoxicolic:

- **Acțiune directă citoprotectorie.** UDCA se include în stratul fosfolipidic al membranei celulare, ceea ce contribuie la stabilizarea membranei și la majorarea rezistenței ei la factorii lezanți, inclusiv la alcool.
- **Efect antiapoptozic.** Micșorând concentrația de Ca ionizat intracelular, preîntâmpină ieșirea citocromului C din mitocondrii, astfel, inhibă apoptoza hepatocitelor și a colangiocitelor;
- **Efect imunomodulator.** Reduce expresia moleculelor clasa HLA1 pe hepatocite și HLA2 pe colangiocite, ceea ce diminuează autoimunitatea lor; scade producerea de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa).
- **Efect antiolestatic.** Stimularea exocitozei prin activarea  $\alpha$ -proteinkinazei Ca-dependente micșorează concentrația acizilor biliari hidrofobi,
- **Efect hipocolesterinemic.** Scade absorbția intestinală a colesterolului, reduce sinteza colesterolului în ficat și excreția lui în bilă.



# TERAPIA MEDICAMENTOASĂ

## Schema de tratament cu Acid Ursodeoxicolic constituie

- 15 mg/kg masă corporală, în doză unică, seara, sau în 2 prize pe o durată nu mai mică de trei luni.
- Multitudinea de efecte biochimice și imunologice ale acidului ursodeoxicolic permite utilizarea lui în tratamentul oricărei forme clinice a ficatului alcoolic.
- Deoarece posedă efect citoprotector, acidul ursodeoxicolic este eficient chiar și în steatoza hepatică în lipsa inflamației, în special, la pacienții care continuă să consume alcool în doze obișnuit individuale.



## Interacțiuni medicamentoase:

- Acidul ursodeoxicolic nu trebuie administrat concomitent cu colestiramina, colestipol sau preparate antiacide ce contin hidroxid de aluminiu, deoarece acestea se combina cu acidul ursodeoxycholic in intestin, impiedicand astfel absorbtia substantei din intestin si reduce astfel eficacitatea acestuia.



# SILIMARINA (*Silybum marianum*)

*Silimarina preparat compus din 3 flavonoizi: Silibinin, Silidianin, Sylicristine*

## Efecte:

- Protejază celulele hepatice de variații ale agenților toxici, micșorând reacția de răspuns celular la agenții nocivi;
- Efect antioxidant, datorat interacțiunii silimarinei cu radicalii liberi, micșorând oxidarea peroxidică a lipidelor membranare;
- Efect antiinflamator datorat inhibiției migrării neutrofilelor, activității celulelor Kupfer, sintezei leucotrienilor și formării prostaglandinelor;



- Efect antifibrotic prin reducerea proliferării și conservării celulelor stelate în miofibroblaști;
- Sporește sinteza proteică, datorită activării mitozei celulare;
- Reduce sinteza colesterolului, micșorând hidroxil-metylglutaril reductaza;
- Efect de imunomodulare.
- **Silimarina** face parte din grupul medicamentelor considerate ca având efecte benefice, lipsite de efecte nocive, astfel încât poate fi recomandat în hepatita și în ciroza alcoolică fără riscuri.

**Doza** adecvată pentru tratament este de 420 mg/zi;

- *Silimarina* 140 mg, 3 ori în zi,
- *Silimarina Plus* 190 mg, 3 ori/zi.
- Cura este de 3-6 luni.



**Efectele adverse sunt rare, dar totuși posibile:**

- Dereglări gastro-intestinale (nausee, diaree, dispepsie, meteorism, anorexie)
- Cefalee, insomnie, astenie
- Reacții cutanate (prurit, urticarie)
- Artralgii
- Rinoconjunctivită

## FOSFOLIPIDELE ESENȚIALE

- **Esențiale N forte, Hepalipt Forte** conțin molecule de polienil-fosfatidilcolină cu concentrație mare de acizi grași polinesaturați. Funcția lor de bază constă în formarea membranelor celulare.

### Mecanismul restabilirii integrității membranei celulare de către fosfolipidele esențiale:

- Sudarea locului lezat a membranei celulare (a hepatocitelor)
- Restabilirea activității membranare
- Activarea enzimelor fosfolipid-dependente

### FOSFOLIPIDELE ESENȚIALE posedă următoarele efecte:

- Acțiune hepatoprotectorie
- Stimulează sinteza fosfolipidelor endogene
- Restabilește structurile membranare a celulei, din contul umplerii fisurilor cu fosfolipidele esențiale
- Asigură plasticitatea membranaară
- Favorizează creșterea potențialului metabolic, detoxifiant, energetic al membranei
- Protejează enzimele mitocondriale și microsomale de acțiunea alcoolului, toxinelor, virusurilor
- Inhibă sinteza citochinelor proinflamatorii
- Posedă proprietăți antioxidative
- Micșorează apoptoza hepatocitară
- Stopează fibrogeneza
- Inhibă transformarea lipocitelor în fibroblaști
- Participă în sinteza prostaglandinelor
- Normalizează metabolismul lipidic (scade colesterolul și trigliceridele și majorarează fracția de lipoproteide de densitate înaltă).



# ACIDUL THIOICTIC (ALFA-LIPOIC)

## Thiogamma

- **Acidul thioctic ( $\alpha$ -lipoic)**

- Deoarece în steatoza hepatică alcoolică este deteriorat schimbul energetic în hepatocit în tratamentul acestei patologii este argumentată administrarea acidului  $\alpha$ -lipoic. Acidul *alfa-lipoic* are un rol central în metabolismul energetic. Acesta funcționează ca coenzimă în complexele multienzimatice mitocondriale:

- în piruvatdehidrogenază, enzima care catalizează transformarea piruvatului în acetil-coenzima A – rezultă NADH și prin lanțul respirator ATP;
- în  $\alpha$ -cetoglutaratdehidrogenază, enzima ciclului citrat, care catalizează transformarea  $\alpha$ -cetoglutaratului în succinil-coenzima A – rezultă NADH și prin lanțul respirator ATP;
- în dehidrogenaza aminoacizilor cu lanț ramificat.

## Dozare și mod de administrare:

- Thiogamma 600 oral – 1 tabletă filmată pe zi, 1-2 luni;
- Thiogamma 600 injecții – este cel mai bine administrată prin perfuzie de scurtă durată cu 50-250 ml soluție NaCl 0,9%, câte 1 fiolă/zi, timp de 2-4 săptămâni.



# GLUCOCORTICOSTEROIZII

- **Folosirea glucocorticoizilor în hepatita alcoolică acută se bazează pe următoarele efecte:**

- imunosupresor, cu referire specială asupra răspunsului imun față de antigenul hialin, antigeni de tipul lipoproteinelor specifice, antigeni de membrană hepatică, epitopi ai complexelor acetaldehidice;
  - antifibrotic - deprimarea activității prolin-hidroxilazei și creșterea colagenazei, supresia producției de colagen tip I și IV;
  - de inhibiție a eliberării TNF-alfa sub acțiunea endotoxinelor;
  - crește apetitul;
  - ameliorează sinteza hepatică de albumină.
- Efectele benefice ale glucocorticoizilor se înregistrează în cazurile severe – indice Maddrey peste 32 și/sau cu encefalopatie hepatică spontană.
  - În **hepatita acută** dozele sunt de 30 - 40 mg Prednisolon timp de 4 săptămâni; 20 mg/zi – 7 zile și 10 mg/zi – 1 săptămână.

## **Corticoterapia este contraindicată în:**

- hemoragii digestive superioare,
- infecții sistemice,
- insuficiență renală,
- diabet zaharat

## ABORDAREA ANTI-TNF

### PENTOXIFILINĂ

- Inhibă eliberarea TNF-alfa și a altor citokine și chemokine
- Acțiune antifibrotică
- Ameliorează microcirculația
- Scade riscul sindromului hepato-renal
- Se administrează în **doză** de 200 mg x 3 ori/zi per os, timp de 2 luni.

### S-ADENOSIL-L-METIONINĂ

- Ameliorează funcția hepatocitelor
- Crește fluiditatea membranei
- Sporește producerea de antioxidanți
- Crește eliminarea radicalilor liberi și a altor metaboliți toxici din hepatocite
- Sporește activitatea colagenazei, activează celulele hepatice stelate, împiedică dezvoltarea fibrozei și a cirozei hepatice.
- Se administrează în **doza** 400 mg x 2 ori/zi – 1-2 luni.

### PROPILTIOURACIL

- Blochează starea hipermetabolică indusă de alcool
- Are efecte vasodilatatoare directe
- Antioxidante
- Scade hipoxia zonei perivenulare, micșorând leziunile
- Se recomandă în **doză** de 300 mg/zi pe termen lung.

### METADOXINĂ

- Grăbește clearance-ul plasmatic al alcoolului și al acetaldehidei și reduce expunerea ficatului la produși toxici.
- Restabilește funcția normală de protecție a hepatocitelor prin restabilirea concentrației de glutation.
- Accelerează activitatea enzimelor ALD și ALDH.
- Restabilește funcționalitatea mitocondriilor lezate de către consumul de alcool.
- Utilizat în **doze** 1,0-1,5 g/zi (cite 1 pastilă de 2 ori/zi), s-a dovedit benefic în boala alcoolică a ficatului



## ANTIOXIDANȚI

- Administrarea combinată a vitaminei E, A, Selenium, Zinc (Triovit, Trivi plus) a ameliorat tratamentul și a redus rata mortalității în hepatita alcoolică.
- Acționează asupra radicalilor liberi, rezultanți din oxidarea alcoolului.

## SUPLIMENTARE NUTRIȚIONALĂ

### Vitaminele:

- B1 – 50 mg/zi, B6 – 250 mg/zi, vitaminele A și E, Acid folic 10-20 mg/zi, Zn, Mg sunt utile la alcoolici cu denutriție.

### Preparatele lipotrope:

- collină, metionină, betaină, inozitol.

### Aminoacizii cu lanț ramificat (*Hepasol-Neo*)

- sunt rezervați pacienților cu icter și insuficiență nutrițională importantă.

### **SARGENOR - aspartata de arginină**

- Posedă **efect hepatoprotector**:

### Stimulează metabolismul proteic:

- asigură aportul de aminoacizi necesari sintezei proteinelor
- intervine în sinteza acizilor nucleici ADN și ARN, favorizând sinteza de proteine la nivel celular

### Antitoxic:

- intervine în ciclul ureei; reduce concentrația amoniacului rezultat în urma metabolismului proteic,
- administrat în doză unică în intoxicațiile cu amoniu împiedică apariția semnelor de intoxicație.

### Posologie și mod de administrare

- Adulți: 2 - 3 fiole pe zi; durata unei cure este de 15 zile.
- Fiolele se administrează diluate cu puțină apă, de preferință înainte de masă.

# TRATAMENTUL BOLII HEPATICE ALCOOLICE

## HORMONI STEROIZI ANDROGENI ȘI ANABOLIZANȚI

- Hormonii steroizi androgeni și anabolizanți se folosesc în ideea stimulării sintezii de proteine și acizi nucleici.
- Se administrează la pacienții cu hepatitele alcoolice moderate sau severe, cu malnutriție moderată. Oxandrolonul în doze de 60-80 mg/zi, 1-3 luni.

## COLCHICINA

- Reduce depunerea de colagen și gradul fibrozei
- Inhibă migrația leucocitelor polimorfonucleare în ficat
- Diminuează asamblarea microtubilor
- **Se administrată în doză de 1 mg/zi – 5 zile pe săptămână timp îndelungat.**

## TRANSPLANTUL HEPATIC

- **Transplantul hepatic** este singurul tratament eficient pentru bolnavii cu ciroză hepatică alcoolică cu o supraviețuire posttransplant în jur de 70% la 5 ani.
- Transplantul de ficat înregistrează o rată a recidivelor mai redusă decât pentru alte forme de ciroză.

Selectarea pentru transplant include următoarele condiții:

- abținerea de cel puțin 6 luni,
- stare economică bună și stabilă,
- absența leziunilor extrahepatice.

## EVOLUȚIA BOLII HEPATICE ALCOOLICE

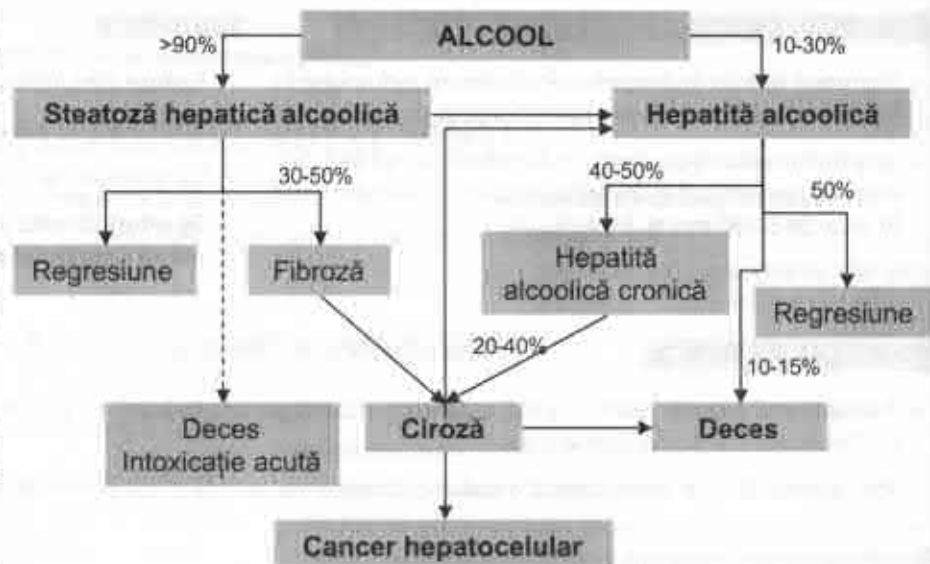
- Consumul continuu de alcool poate produce hepatită cronică alcoolică în 60-70% cazuri, care, ulterior poate trece în ciroză hepatică.

- Pe de altă parte, hepatita alcoolică nu este obligatoriu evolutivă – 10% prezintă remisiunea leziunilor histologice, 50% rămân în acest stadiu, restul evoluând spre ciroză.

- Pacienții cu hepatită alcoolică au adesea o evoluție severă, cu o mortalitate precoce ce variază între 20 și 50%.

- În hepatita acută alcoolică rata mortalității este aproximativ de 10%, iar formele fulminante ce survin după un exces acut de alcool se termină cu deces în 90-100% cazuri

- După un episod de hepatită acută alcoolică, progresia spre ciroză se întâlnește la aproximativ 50% dintre pacienți, realizându-se în 10-13 ani.



# PROGNOSTIC

- Prognosticul în boala alcoolică a ficatului **depinde de:**
  - suprimarea consumului de alcool
  - severitatea afectării hepatice.
- Asocierea cirozei, prezența icterului sau a ascitei, hemoragia digestivă superioară sunt factori de prognostic nefavorabil.

## Valoarea prognostică a leziunilor histologice:

- **Ciroza este faza ireversibilă a hepatopatiei alcoolice.** **Ciroza necomplicată are o rată a mortalității anuale de 7%, mortalitate care nu este mai ridicată decât la pacienții cu steatoză.**
- **La pacienții cu ciroză la care se asociază hepatita alcoolică, mortalitatea anuală ajunge la 27%.**
- **Fibroza perivenulară este un factor prognostic defavorabil, deoarece se asociază cu progresia spre ciroză.**
- **Hepatita alcoolică are un prognostic mai rezervat, 20-50% decedând în primele săptămâni.** Factorii ce se asociază cu un prognostic rezervat sunt:
  - alterarea coagulabilității,
  - nivelul bilirubinei peste 15 mg%,
  - prezența encefalopatiei,
  - hiperamoniemia.

# BIBLIOGRAFIE

1. Adachi M, Brenner D.A. Clinical Syndromes of Alcoholic Liver Disease. *Dig Dis.* 2005;23:255-263.
2. Alte D, Ludemann J, Piek M, et al. Distribution and dose response of laboratory markers to alcohol consumption in a general population: Results of the study of health in Pomerania (SHIP). // *Journal of Studies on Alcohol* 2003 - Vol. 64 - (1), p. 75-82;
3. Anastasios A Mihas, Patrick D Hung, MD, Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol* June 8, 2006;
4. Au DH, Kivlahan DR, Bryson CL, Blough D, Bradley KA. Alcohol screening scores and risk of hospitalizations for GI conditions in men. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 Mar;31(3):443-51.
5. Baptista A, Bianchi L, de Groot J, Desmet VJ, Gedgk P, Korb G, MacSween RN, Popper H, Poulsen H, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H, Wepler W. Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an International Group. *Lancet* 1981;i: 707-711.
6. Bloss G. Measuring the Health Consequences of Alcohol Consumption: Current Needs and Methodological Challenges. *Dig Dis.* 2005;23:162-169.
7. Dumbrava V., Berliha E., Lupașco Iu. Ficatul și alcoolul. Monografie. Chișinău, 2008, 298 pagini.
8. Kuntz E, Kuntz HD. Alcohol-induced liver damage. *Hepatology Principles and Practice.* Heidelberg Germany 2002. P. 470-488;
9. Lieber CS: Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments. *J Hepatol* 2000; 32(1S): 113-28.
10. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology.* 2007. 45(6):1348-54.
11. Luis S. Marsano, M.D., Christian Mendez, M.D., Daniell Hill, M.D., Shirsh Barve, Ph.D., and Craig J. McClain, M.D. Diagnosis and Treatment of Alcoholic Liver Disease and Its Complications. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2004. September 29.
12. Lukivskaya O, Zavadnik L, Knas M, Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. *Adv Med Sci.* 2006;51:54-9.
13. Maddrey WC: Alcohol-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000 Feb; 4(1): 115-31.
14. Maher JJ. Alcoholic steatohepatitis: management and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007; 9(1):39-46.
15. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver diseases. *Semin Liver Dis* 2004, 24:217-232.
16. McCullough AJ, O'Connor JF: Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998 Nov; 93(11): 2022-36, revision June 2009 by Eldon A. Shaffer, MD.
17. Mohammad K Ismail, MD, Alcoholic Fatty Liver. Updated: Sep 15, 2008
18. Mueller S, Millionig G, Seitz HK. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. *World J Gastroenterol.* Jul 28 2009;15(28):3462-71. [Medline].
19. Thabut D, Naveau S, Charlotte F, Massard J, Ratziu V, Lambert-Bismut F, et al. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steato-hepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. *J Hepatol.* Jun 2006;44:1175-11-85. [Medline].
20. Lucey MR. Management of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* May 2009;13(2):267-75. [Medline].
21. Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bonford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis- A randomized clinical trial. *J Hepatol.* Apr 2006;44:784-790. [Medline].
22. Louvet A, Wartel F, Castel H, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology.* Aug 2009;137(2):541-8. [Medline].

23. Morgan M. Maladie alcoolique du foie: histoire naturelle, diagnostic, aspects cliniques, évaluation, prise en charge, pronostic et prevention. // In Benhamou JP (ed). Hepatologie clinique. Flammarion Medicine – Sciences – 2003 p. 1003-1038.
24. Sherlock S., Dooley J. Diseases of liver and biliary system. 11 ed., Blackwell Sci. Publ. 2002: 309-315.
25. Stan M., Trifan A., Carol Stanciu. Boala hepatică alcoolică, ghid de diagnostic și tratament în "Boli cronice hepatice" de Carol Stanciu. Editura Junimea, Iași, 2008, p. 20-38.
26. Trifan A., Carol Stanciu. Alcoolul și ficatul în: M. Grigorescu. // Tratat de hepatologie – București. – 2004. - p. 487-507;
27. World Health Organization (WHO). The Global Status Report on Alcohol. Geneva: Department of Substance Abuse, WHO, 2000.
28. Stewart SF, Day CP. Alcoholic liver disease. In Zakim and Boyer's Hepatology. A textbook of liver disease. Fifth edition. T. Boyer, T. Wright, Vol. 2. 2006, Elsevier. p. 579-623.
29. Ивашкин В.Т., Буеверов А. Рациональная фармакотерапия в гепатологии. М. Литтерра, 2009. с. 168-174.
30. Сухарева Г.В. Алкогольная болезнь печени в книге Избранные главы клинической гастроэнтерологии (сборник трудов под ред. Л.Б. Лазебника), Москва, 2005. с. 238-244.
31. Хазанов А.И. Лабораторная диагностика интоксикации алкоголем у лиц с алкогольной болезнью печени. РЖГГК, 2010, т XX, N 1, 44-45.

# STEATOZA HEPATICĂ ȘI STEATOHEPATITA NONALCOOLICĂ

**Iulianna Lupașco**

dr.șt.med., Conf. cercetător,  
Catedra Medicină Internă nr.4

## GENERALITĂȚI

- **Sedentarismul, alimentația nerațională și deprinderile vicioase** (consumul excesiv de alcool, fumatul, narcomania) sunt principalii factori ce afectează sănătatea și conduc la apariția stărilor morbide.
- Acești factori sunt caracteristici pentru toate țările lumii, inclusiv pentru Republica Moldova.
- Sedentarismul este propriu tuturor păturilor sociale din republică, preponderent populației urbane.
- **Alimentația incorectă** provoacă obezitate la 10 - 40% din populația țărilor dezvoltate.
- Un studiu efectuat în Republica Moldova între anii 1984 – 1986, constată că 27% din populație suferă de obezitate, inclusiv aproximativ 16% bărbați și circa 35% femei. Studii mai recente în acest domeniu lipsesc.





## FICATUL GRAS NONALCOOLIC

- Această noțiune reunește un spectru larg de afecțiuni, diverse ca etiologie, evoluție și prognostic. Semnele comune pentru ficatul gras nonalcoolic sunt: prezența steatozei macroveziculare și **absența unui consum de alcool** considerat nociv pentru ficat.
- Grație noilor realizări științifice vizând problemele grupului de afecțiuni, reunite sub genericul de "**ficat gras**", acestea au devenit o arie de interes special.
- Actualitatea acestei probleme rezultă din impactul semnificativ asupra morbidității și mortalității populației.

## STEATOZA HEPATICĂ NONALCOOLICĂ (SNA)

- SNA este o noțiune descriptivă, ce indică **acumularea veziculelor de grăsime**, a incluziunilor lipidice în hepatocite, predominant a trigliceridelor.
- În aspect etiologic și patogenetic, reprezintă un sindrom neomogen, indică afecțiuni hepatice, în cadrul cărora, conform datelor examenului microscopic, mai mult de ½ din hepatocite sunt încărcate cu grăsimi, iar cota lipidelor atinge 6-10% din masa totală a parenchimului hepatic.

## STEATOHEPATITA NONALCOOLICĂ (SHNA)

- SHNA reprezintă o afecțiune hepatică la persoanele ce nu fac abuz de alcool, caracterizată prin **steatoză** și **inflamație**. SHNA, de obicei, se caracterizează prin afectare hepatică difuză.
- Descrierea inițială a SHNA (de către Ludwig în 1980) rămâne actuală și în prezent, existând o stadializare a procesului în ficat: de la steatoza hepatică simplă până la steatohepatită, fibroză și, ca rezultat, ciroză hepatică.
- Actual SHNA este o formă nozologică separată.

## EPIDEMIOLOGIA SNA ȘI SHNA

- **Răspândirea steatozei în populație este insuficient studiată.**
- În opinia savanților, SNA este prezentă la o treime din oameni "relativ sănătoși", cu tendința de creștere a incidenței în ultimii ani.
- Din cauza lipsei de metode diagnostice neinvazive cu sensibilitate și specificitate înaltă pentru stabilirea diagnosticului cert, studiile populaționale riguroase sunt, deocamdată, imposibile.
- **Diagnosticul steatohepatitei este dificil și se stabilește definitiv după biopsia hepatică;**
- Datele morfologice confirmă prezența steatozei hepatice la 7-9% dintre pacienți în țările occidentale și la 1-2% în Japonia.
- Cu toate că valoarea exactă a prevalenței și a incidenței SNA și a SHNA nu este cunoscută, este acceptat unanim faptul că aceste afecțiuni reprezintă **cele mai frecvente boli hepatice ale adultului.**
- SUA ocupă primul loc după numărul persoanelor cu obezitate (30% de populație, sau 60 mln de oameni adulți și aproximativ 15% copii de 6-19 ani). Mexicul ocupă locul 2 având 24% populație obeză, Marea Britanie, aflată pe locul 3, cu 22%, Australia deține locul 4, cu 21% persoane obeze.



# FACTORI DE RISC PENTRU DEZVOLTAREA FICATULUI GRAS

## **OBEZITATEA (în special abdominală)**

- Indicele masei corporale (BMI) se calculează după formula: raportul dintre masa corporală (kg) și patratul înălțimii (m)

$$\text{BMI} = \text{kg/m}^2$$

- La adulții cu masa corporală normală BMI variază între 20 – 25
- Cu masa corporală crescută 25-30
- Persoane cu obezitate ușoară 30-35
- Persoane cu obezitate medie 35-40
- Persoane cu obezitate severă 45-50
- Persoane cu obezitate extrem de severă > 50

## **SEXUL**

- În studiile inițiale, SHNA era considerată o patologie depistată mai frecvent la femei decât la bărbați. Datele recente raportează însă o prevalență egală la ambele sexe. Formele mai severe de boală sunt mai frecvente la femei, sugerând o evoluție mai agresivă a ficatului gras nonalcoolic la acestea.

## **VĂRSTA**

- Afecțiunea este întâlnită la orice vârstă, inclusiv la copii, dar se atestă mai frecvent la 40 – 49 de ani.

## **AGREGAREA FAMILIALĂ**

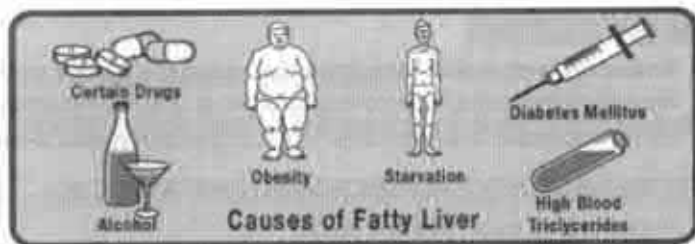
- Cele mai obișnuite condiții (diabetul și obezitatea) prezintă o astfel de agregare.



## ETIOLOGIA STEATOZEI HEPATICE

• **Mai frecvent SNA** se asociază cu:

- **obezitatea** (39-100%),
- **diabetul zaharat tip 2** (34-75%),
- **hiperlipidemia** (20-81%)
- sau se dezvoltă la pacienții după intervenții chirurgicale masive pe intestin



Alte cauze:

### FACTORI EXOGENI:

- **Medicamentele** – amiodaronă, diltiazem, tamoxifen, steroizi, terapie antiretrovirală înalt activă, flurazepam, metotrexat, fenilbutazonă, acid valproic, isoniasidă, etc.,
- **Toxicele** – arsenic, tetraclorură de carbon, antimoniul, DDT, cloroform, tetracloretan, ciuperci, aflatoxine, etc.,
- **Infometarea acută**, alimentația cu deficit de proteine, alimentația hipercalorică cu exces de glucide, alimentația parenterală mai mult de 2 săptămâni, în special cea lipsită de lipide și neechilibrată după conținutul de glucide.
- **Intervențiile chirurgicale** - aplicarea anastomozelor jejunale, gastroplastia efectuată persoanelor cu obezitate patologică, aplicarea stomel pancreato-biliare, rezecția masivă a intestinului subțire.

# ETIOLOGIA STEATOZEI HEPATICE

## FACTORI ENDOGENI:

- **Endocrin-metabolici** - obezitate, diabet zaharat, gută, hipotireoză, dereglări ale metabolismului lipidic (hiperlipidemie, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie,  $\alpha$ -, hipo-  $\beta$ -lipoproteinemie)
- Un rol important în dezvoltarea SNA îl deține **sindromul X-metabolic**, care provoacă insulinoresistență.

## CRITERII DIAGNOSTICE ALE SINDROMULUI METABOLIC (X)

- Prezența a cel puțin 2 factori dintre:

Toleranța la glucoză dereglată	Glicemie $\geq 110$ mg/dl
Tensiune arterială ridicată	$\geq 130/85$ mmHg
Trigliceride crescute	$>250$ mg/dl
HDL scăzute	$< 40$ mg/dl pentru bărbați $< 50$ mg/dl pentru femei
Perimetru abdominal	$> 102$ cm pentru bărbați $> 88$ cm pentru femei

- **Lipidoze ereditare.** Este oportun de a studia lipidozele. Această patologie este condiționată de un deficit ereditar al enzimelor care participă la metabolismul anumitor tipuri de lipide.
  - La persoanele sănătoase metabolismul sfinfolipidelor se produce în lizosomi cu participarea enzimelor.
  - În cazul lipsei sau al deficitului de enzime lizosomale, în lizosome se acumulează produsele scindării incomplete a sfinfolipidelor.
  - În funcție de caracterul defectului enzimatic și al substanțelor acumulate în organe, distingem: B. Gaucher, B. Niemann-Pick, Histiocitoza X, B.Wolman.

# ETIOLOGIA STEATOZEI HEPATICE

## FACTORI ENDOGENI:

- **Lipidoze ereditare** (au fost descrise mai detaliat în capitolul "Hepatomegalii" din Volumul I):
  - **Boala Gaucher** (lipidoza cerebrozidocelulară, mai frecvent tip1). În figura 17 (Anexe) se prezintă micropreparat al eozinofiliei granulare a macrofagilor splenici.
  - **Boala Niemann-Pick** (sfingomielinoza reticulohistiocitară, lipidoza fosfatidică). Figura 18 (Anexe) reprezintă tablou morfologic cu celule "spumoase".
  - **Histiocitoză X (Hand-Schuller-Christian)** este maladia, a cărei patogeneză este determinată de dezvoltarea țesutului de granulare cu depunerea ulterioară a colesterolului, provocată de tulburări enzimatice intracelulare. Boala debutează cu formarea țesutului de granulație. Mai frecvent proliferarea granuloasă se dezvoltă în ficat, în nodulii limfatici, în splină. (figuri 53, 54, Anexe, Vol.I)
  - **Boala Wolman (hiperlipoproteinemie)**. Patogeneza bolii este determinată de dereglările metabolismului lipidic, de deficitul lipazei lizosomale acide.
- **Alte enzimopatii**. Acumularea lipidelor în ficat poate fi o manifestare stabilă a multor enzimopatii, inclusiv a celor cauzate de deficitul enzimelor reglatorii în cadrul metabolismului altor compuși și nu numai al lipidelor (tirozinemie, intoleranța congenitală a fructozo-1-diglicogenazei; insuficiența  $\alpha$ 1-antitripsinei).
- Reducerea bruscă a masei corporale; hipoxia în anemie, în insuficiența cardiacă sau respiratorie; sindromul de malabsorbție; distireoza, acromegalia; hipercorticismul
- Colita ulceroasă nespecifică, boala Crohn, tuberculoza, graviditatea, pancreatita cronică, cancerul
- **Dereglări mixte** - diverticuloza intestinului subțire cu diseminare difuză bacteriană intestinală, boala Wilson, lipodistrofia membrelor.

## PATOGENEZA SNA ȘI SHNA

- SNA, de regulă, este condiționată de combinarea mai multor factori. Conform celor relatate anterior, deseori steatohepatita nonalcoolică este precedată de steatoza nonalcoolică și poate fi:
  - **primară** (ca urmare a dereglărilor endogene a metabolismului lipidic și glucidic);
  - **secundară** (sub acțiunea factorilor externi).

### FACTORI EXOGENI:

- Celulele hepatice captează  $\approx 1/2$  **AGL circulanți**. Orice creștere a nivelului acestor acizi duce la excesul lor în hepatocite. În acest proces participă hiperlipidemia alimentară și:
  - Pătrunderea lipidelor sau acizilor grași liberi (AGL) cu alimentația și acumularea lor excesivă în ficat.
  - Accelerarea afluxului de precursori glucidici (glucozei, fructozei și galactozei)

### FACTORI ENDOGENI:

- **Lipoliza intensă a țesutului adipos** sau creșterea activității triglicerid lipazei (diabet zaharat, administrarea corticosteroizilor, secreția excesivă a AGL, hiperfuncția lobului anterior al hipofizei, catecholamine, prostaglandine, traume craniene, cafeină, alcool, nicotină).
- **Diminuarea utilizării lipidelor în hepatocite** (scăderea utilizării acizilor grași și micșorarea cantității proteinelor-liganzi ai acizilor grași în hepatocite).
- **Creșterea sintezei acizilor grași** în mitocondriile hepatocitelor duce la acumularea trigliceridelor în ficat.
- **Scăderea vitezei  $\beta$ -oxidării** în mitocondriile hepatocitelor
- **Eliminarea insuficientă a lipidelor** (trigliceridelor).
- **Sărăcirea ficatului în glicogen** cu mobilizarea grăsimii din depozitul adipos și depunerea ei în ficat.
- **Pătrunderea în ficat a glucidelor în cantități crescute**, cu posibila transformare în AGL.
- **Insulinorezistență și hiperinsulinism**

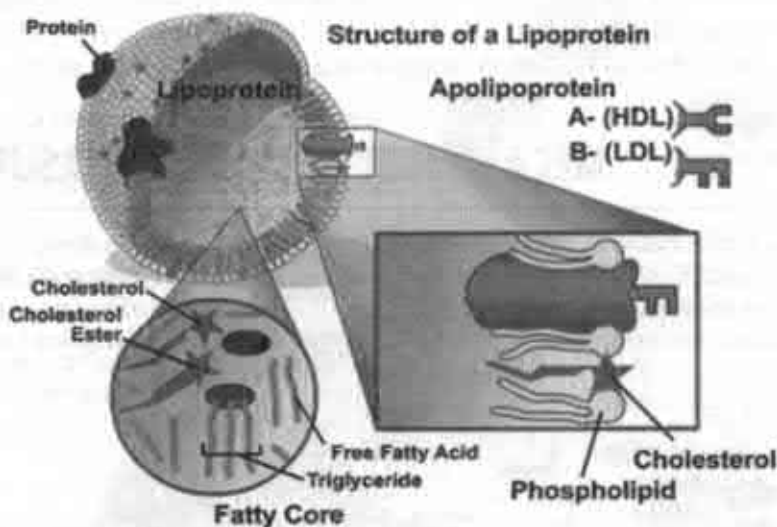
# PATOGENEZA SNA ȘI SHNA

## FACTORI ENDOGENI:

### Eliminarea insuficientă a lipidelor

(trigliceridelor) din hepatocite poate fi cauzată de:

- deficitul de sinteză a  $\beta$ -lipoproteidelor, care realizează transportul lipidelor prin membrană
- sinteza redusă a fosfolipidelor (lecitiniei), iar în consecință sinteza crescută a trigliceridelor (TG). Eliminarea TG din hepatocite se realizează prin legarea cu apoproteină, fosfolipide și colesterol cu formarea lipoproteinelor cu densitatea foarte joasă (VLDL). Este posibilă inhibarea acestor procese.
- fosforilarea oxidativă insuficientă în celula hepatică (deficit de O<sub>2</sub>, fosfați, substanțe lipotrope în alimentație).
- deficitul ereditar și scăderea sintezei enzimelor ce reglează cantitatea lipidelor în ficat.





## METABOLISMUL ACIZILOR GRAȘI ÎN FICAT

- AG pot fi formați de-novo prin lipogeneză sau pot fi extrași din produsele alimentare, sau prin lipoliza periferică.
- În ficat AG pot fi supuși oxidării sau esterificării și se transformă în TG.
- TG se transformă în VLDL.
- Ficatul gras se dezvoltă în condițiile sintezei excesive de TG și ale degradării lor insuficiente.

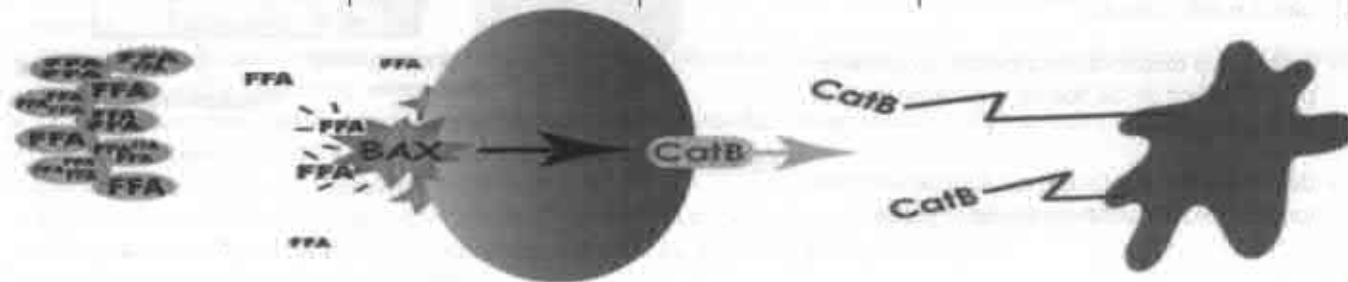
## MECANISMUL ACȚIUNII AGL ASUPRA HEPATOCITULUI

AGL pătrunzând în citosol stimulează Bax (proteina, despre care se cunoaște că provoacă distrugerea celulei).

După 6 ore Bax pătrunde prin membrana lizosomei

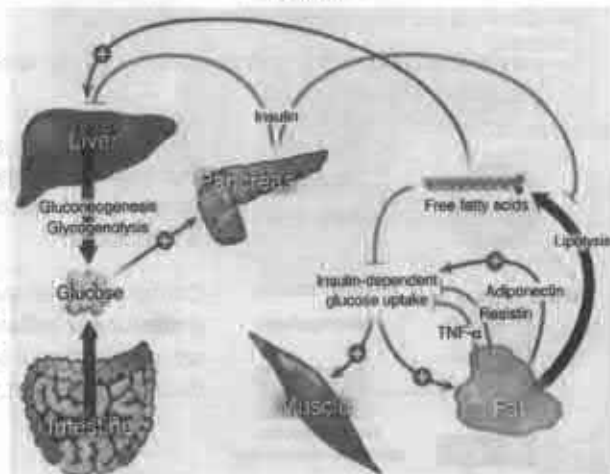
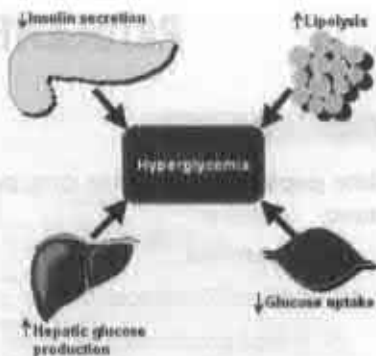
Bax dereglează funcția lizosomală, provocând eliminarea moleculei Catepsina B în citosol.

Nimerind în exteriorul lizosomei CatB transmite semnalele decesului spre hepatocit care provoacă inflamație, alterarea hepatocitului și în final apoptoză (moartea celulei)



# INSULINOREZISTENȚA

- **Insulinorezistența** dereglează captarea glucozei în celulele periferice (musculatura scheletică și țesutul adipos periferic), ce provoacă hiperglicemie, care la rândul său stimulează hipersecreția insulinei din beta-celulele pancreatice. Hiperinsulinemia accelerează depozitarea trigliceridelor în ficat.
- **Insulinorezistența și hiperinsulinismul provoacă afectarea hepatică prin acumulare de grăsimi.** Afectarea hepatică la rândul său agravează insulinorezistența prin alterarea metabolismului insulinei. În aceste modificări sunt implicate diferite mecanisme:
- **Inhibarea receptorului insulinic 1 (IRS)** de către acizii grași liberi în cantități excesive;
- **Formarea adipokinelor în celulele adipoase** astfel ca leptina, adiponectina, TNF, care reglează absorbția alimentelor, asigurarea energetică și sensibilitatea la insulină.
- **Tumor necrosis factor (TNF)** inhibă IRS 1;
- **Leptina** (produsul genei obezității, cu origine din țesutul adipos alb) dereglează echilibrul dintre beta-oxidarea mitocondrială a grăsimilor și sinteza de trigliceride. Ca rezultat scade beta-oxidarea lipidelor, cu acumulare a grăsimilor în ficat.



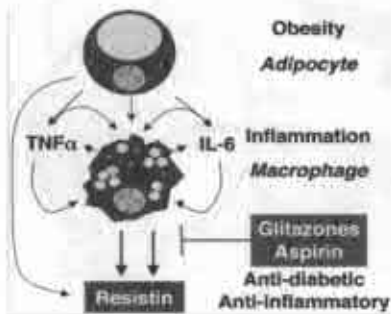
# PATOGENEZA SNA ȘI SHNA

## FACTORI ENDOGENI:

Alte peptide importante care participă în dezvoltarea steatozei hepatice sunt:

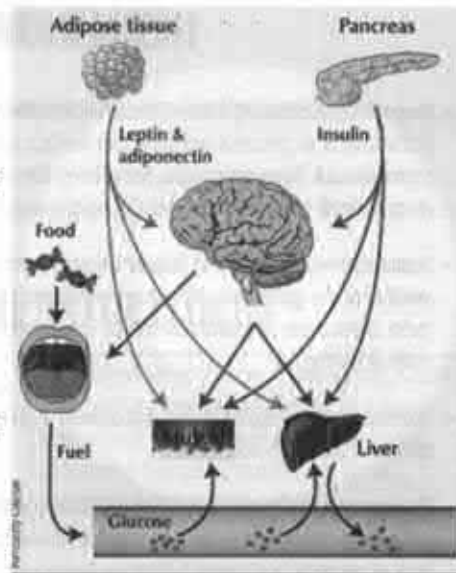
### • Adiponectina

- reduce TG intracelulare
- inhibă producerea glucozei
- diminuează rezistența la insulina a hepatocitelor
- cantitatea insuficientă a Adiponectinei duce la dezvoltarea rezistenței la insulină.



• După datele recente, **Resistina** este un produs al macrofagilor, dar nu al adipocitelor.

• Conform teoriei savanților Lazur et.al., obezitatea prezintă o stare cronică inflamatorie și **citokinele inflamatorii** provoacă creșterea producerii și a eliminării **Resistinei** în ser, care la rândul său, duce la dezvoltarea și la creșterea insulinorezistenței și a diabetului zaharat.



## PATOGENEZA SNA ȘI SHNA

### FACTORI ENDOGENI:

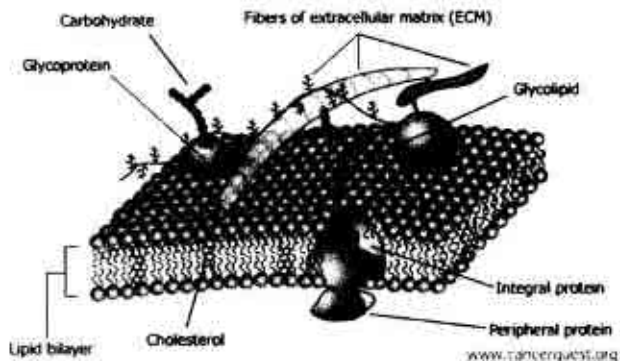
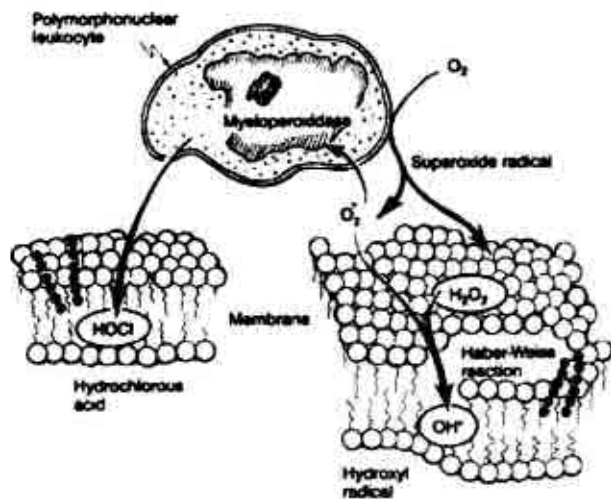
Alte peptide importante care participă în dezvoltarea steatozei hepatice:

- **Ghrelina**, descoperită recent, este un ligand endogen pentru receptorul secretagog al hormonului somatotrop.
  - Acționează ca hormon apetit-stimulator.
  - Participa în apetitul de durată și de durată lungă, și în reglarea masei corporale.
- **Ghrelina** se secreteză din stomac și circulă în serul sanguin, fiind ridicat sau scăzut înainte și după masă, corespunzător, ca un răspuns la nivelul foamei
- La persoanele cu sindrom Prader-Willi, ce prezintă dereglare genetică, caracterizată prin stare cronică de foame, ce duce la obezitate, a fost stabilit nivelul marcat al **Ghrelinei**.



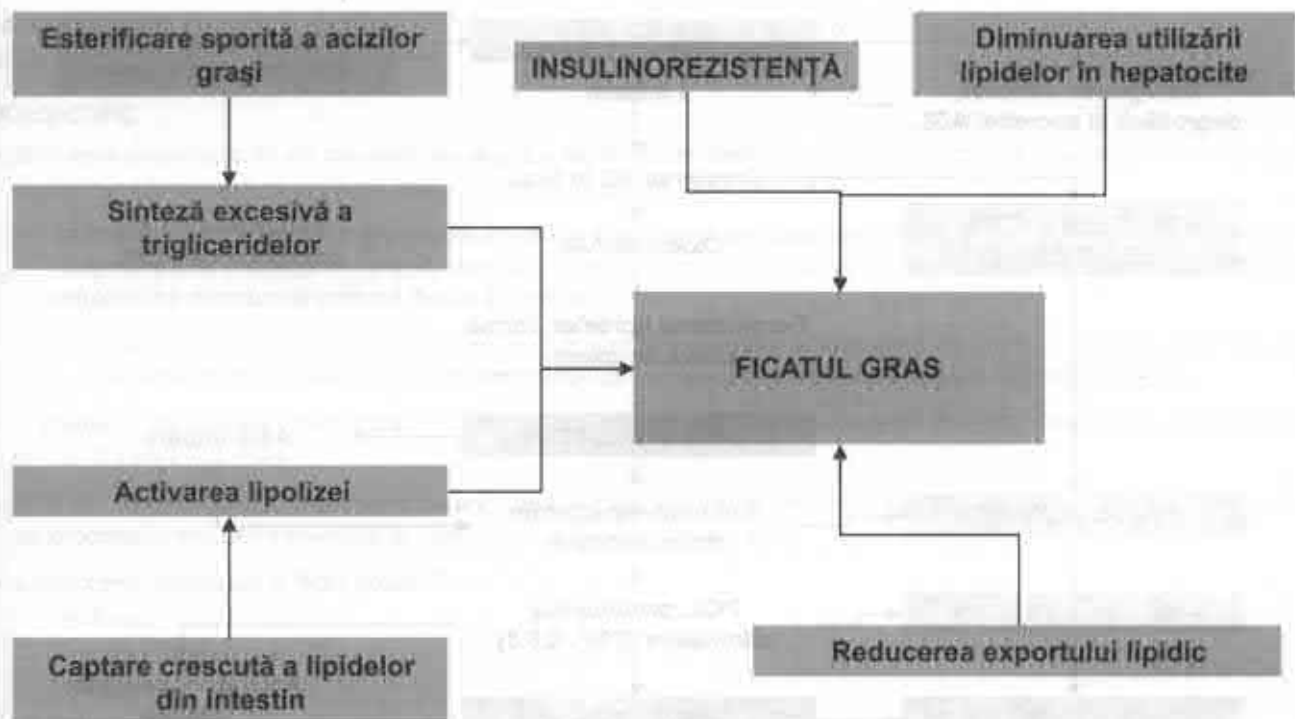
# STRESUL OXIDATIV ȘI PEROXIDAREA LIPIDELOR

- Indiferent de cauza dezvoltării steatozei, în producerea modificărilor inflamator - necrotice în ficat participă mecanisme universale. Fiind compuși cu reactivitate înaltă, **AGL servesc ca substrat pentru oxidarea peroxidică a lipidelor (OPL)**. OPL este însoțită de afectarea mitocondriilor lizosomale, a membranelor celulare.

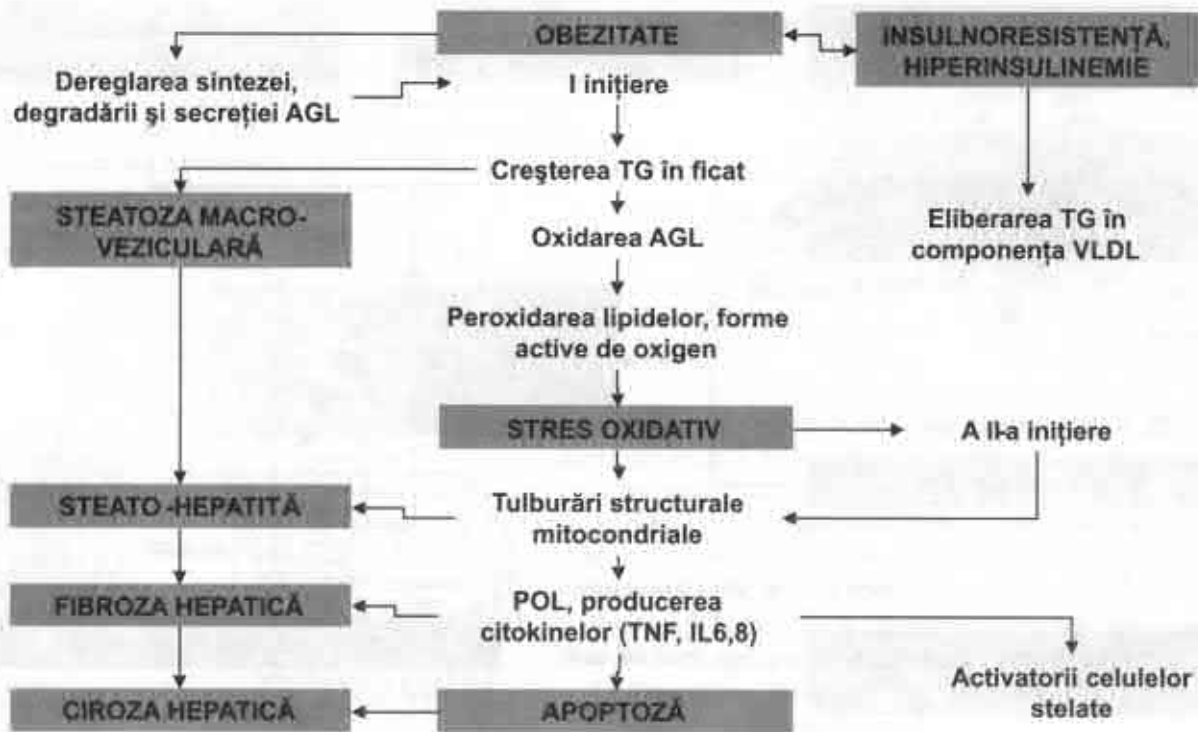


- În SHNA crește activitatea citocromului P450 2E1 în ficat, care este însoțită de formarea radicalilor activi ai oxigenului și de sporirea reacției de OPL.
- Se presupune că **steatonecroza poate fi inițiată** de influența unei acțiuni nocive a acizilor grași, capabile să inducă formarea **oxigenului activ în mitocondrii**.
- Producția OPL stimulează collagenogeneza, formarea **corpuselelor Mallori** (agregri ale monomerilor citokeratinei).
- La dezvoltarea fibrozei, de asemenea, participă și **citokinele** (TNF, adiponectina, leptina, etc.)

## PATOGENEZA SNA ȘI SHNA



# PATOGENEZA SNA ȘI SHNA



# CARACTERISTICA MORFOLOGICĂ A SNA

**MACROSCOPIC** ficatul în steatoza hepatică este mărit uniform, are margine rotunjită, suprafață netedă și colorație gălbuie pătată sau difuză (figura 19, Anexe).

## MICROSCOPIC

- **SNA este caracterizată de acumularea acizilor neutri în reticulul endoplasmatic și în citoplasma hepatocitelor.** Lipidele în citoplasmă au aspectul veziculelor mici, medii sau mari (figura 20, Anexe).
  - În majoritatea cazurilor se depistează **steatoză lipidică cu vezicule mari**, în general în zona 3 (centrolobular), caracterizată prin prezența veziculelor mari de lipide în citoplasma hepatocitelor, cu deplasarea nucleului spre periferia celulei către membrana externă (figura 21, Anexe).
    - La umplerea rapidă cu lipide, membrana hepatocitelor se rupe și veziculele de lipide confluând, formează „chisturi” lipidice localizate extracelular. Arhitectonica lobulului, însă, nu este dereglată (figura 22, Anexe).
  - În **steatoza lipidică microveziculară** în hepatocite se depistează multiple vezicule lipidice, nucleul este situat în centrul celulei (figura 23, Anexe).
- **SNA de tip mixt (micro- macroveziculară)** trebuie apreciată ca steatoză microveziculară, deoarece ambele formele au un prognostic mai puțin favorabil în comparație cu tipul macrovezicular.
- **Localizarea steatozei în ficat poate fi:**
  - Periferică
  - Centrolobulară (zona a 3)
  - Zonală
  - Difuză



## GRADE DE SEVERITATE A STEATOZEI HEPATICE

- **Grad ușor** = cantitatea lipidelor prezintă 5% din masa ficatului sau 10-15% dintre hepatocite au acumulări lipidice.
- **Grad mediu** = cantitatea lipidelor prezintă 6-8% din masa ficatului sau 15-30% dintre hepatocite au acumulări lipidice.
- **Grad înalt** = cantitatea lipidelor prezintă 8-9% din masa ficatului sau 30-50% dintre hepatocite au acumulări lipidice.
- **Grad sever** = cantitatea lipidelor prezintă 10-12% din masa ficatului sau >50-70% dintre hepatocite au acumulări lipidice.
- **Grad cu severitate înaltă** = cantitatea lipidelor prezintă 12-17% (300-500mg/g) din masa ficatului sau >70% dintre hepatocite au acumulări lipidice.

## CAUZE ESENȚIALE ALE STEATOZEI HEPATICE

### STEATOZA HEPATICĂ MACROVEZICULARĂ

- Diabet zaharat
- Obesitate
- Malnutriție proteică
- Anastomoză intestinală de tip by-pass
- Medicamente: metotrexat, aspirină, vitamina A, gluco-corticoizi, amiodaronă, estrogene sintetice

### STEATOZA HEPATICĂ MICROVEZICULARĂ

- Sindrom Reye
- Steatoză hepatică acută a gravidelor
- Boală emetică a locuitorilor din Jamaica
- Intoxicații medicamentoase cu valproat de sodiu, tetracilină
- Defecte genetice ale ciclului enzimatic al ureei
- Defecte genetice ale oxidării acizilor grași în mitocondrii
- Boala acumulării esterilor colesterolului

# CARACTERISTICA MORFOLOGICĂ A SHNA

**Steatohepatită nonalcoolică** se caracterizează prin:

- acumularea grăsimii macroveziculară difuz sau perivenular,
- asociată cu infiltrat inflamator mixt (cu neutrofile și limfocite)
- și cu necroză focală (figura 24, Anexe).
  - Pe măsura evoluției se dezvoltă **corpii Mallori**, balonizarea hepatocitelor (figura 25, Anexe) și **fibroza** perivenulară (figura 26 Anexe).
  - Ulterior se formează **ciroza** hepatică (figura 27 Anexe).

## **STADIALIZARE:**

**Stadiul 1:** fibroză în zona 3 perivenular, perisinusoidal sau pericelular; focală sau extensivă.

**Stadiul 2:** 1+ fibroză portală focală sau extensivă.

**Stadiul 3:** punți de fibroză, focală sau extensivă.

**Stadiul 4:** ciroză cu sau fără fibroză perisinusoidală restantă.

## **CLASIFICAREA HISTOLOGICĂ A SHNA:**

### **Grad 1, ușor**

**Steatoză:** predominant macroveziculară; cuprinde între 33-66% dintre lobuli.

**Balonizare:** ocazională; zona 3 hepatocitară.

**Inflamație lobulară:** de intensitate joasă/moderată, acută (PMN) sau cronică (celule mononucleare).

**Inflamație portală:** absentă sau minimă.

### **Grad 2, moderat**

**Steatoză:** orice grad, mixtă macro- și microveziculară.

**Balonizare:** prezentă în zona 3.

**Inflamație lobulară:** PMN în asocieri cu hepatocite balonizate și/sau fibroză pericelulară, ±inflamație cronică medie.

**Inflamație portală:** absentă, minimă sau moderată.

### **Grad 3, sever (florid)**

**Steatoză:** >66%, mixtă, zona 3 sau panacinară.

**Balonizare:** predominant în zona 3; importantă.

**Inflamație lobulară:** acută și cronică, PMN concentrate în zona 3 cu balonizare și fibroză perisinusoidală.

**Inflamație portală:** mică, medie; nu predominantă sau marcată.

## TABLOU CLINIC

- Steatoza hepatică „pură”, în special cea **macroveziculară** decurge **asimptomatic** (48-100%).
- Rareori pot fi acuze la astenie, fatigabilitate, grețuri, vomă, disconfort abdominal și în regiunea hipocondrului drept, dureri, care se intensifică în timpul alimentației sau la efort fizic, prurit cutanat.
- **Hepatomegalia** este cel mai constant simptom clinic, apreciat la  $\approx 75\%$  din bolnavi. Ficatul are o consistență moderată, suprafața este netedă, marginea rotunjită sau ascuțită, moderat dolor la palpare. În cadrul SHNA hepatomegalia este mai frecventă și mai pronunțată, în comparație cu cea din SNA „pură”.
- **Splenomegalia** - se atestă la  $\approx 25\%$  dintre bolnavi.
- Icterul, stelutele vasculare, icterul sclerelor, ascita se întâlnesc în cazul dezvoltării cirozei hepatice.
- În afecțiunile, însoțite de steatoză **microveziculară**, metabolismul substanțelor în ficat este dereglat, în special în mitocondrii.
  - Afecțiunea evoluează mai grav decât steatoza macroveziculară.
  - Primele simptome ce însoțesc steatoza **microveziculară** deseori sunt: astenie severă instalată brusc, greață, vomă, dereglări de cunoaștere, icter de diferită intensitate; în cazul evoluției grave a maladiei - accese convulsive.

## EXPLORĂRI BIOLOGICE ÎN DIAGNOSTICUL FICATULUI GRAS

- $\gamma$ -GT  $\uparrow\uparrow$
- ALT  $\uparrow\uparrow$ , AST  $\uparrow$
- AST/ALT < 1
- Trigliceride  $\uparrow$
- Colinesterază  $\uparrow$
- Leptina  $\uparrow$
- Glicemie  $\uparrow$
- Fosfatază alcalină  $\pm$
- Bilirubină  $\pm$
- Alfa-, gama- globuline  $\pm$
- Albumină  $\pm$
- Protrombină  $\pm$
- IGA  $\pm$
- IGG / IGA indică fibroză severă
- Anticorpi antinucleari  $\pm$
- Feritină  $\pm$
- Saturarea transferinei  $\pm$
- **Fibrotestul** recurge la determinarea a cinci parametri biochimici: bilirubina, GGT,  $\alpha$ 2-macroglobulină, haptoglobină, apolipoproteină-A1 și doi parametri demografici: vârstă și sex.
- Pentru calculul **Actitest** se determină și valoarea ALT.
- Scorul obținut pe baza ariei permite separarea pacienților cu fibroză ne semnificativă (F0/F1) de cei cu fibroză semnificativă (F2-F4).

# EXPLORĂRI IMAGISTICE ÎN DIAGNOSTICUL FICATULUI GRAS

## ECOGRAFIA evidențiază:

- Hepatomegalie armonioasă, unilobară sau globală, cu contur regulat și **structură omogenă dar hiperecogenă**, cu atenuare posterioară a semnalului ultrasonic.
- Aspectul poate fi **difuz** sau **focal**, iar în funcție de gradul atenuării câmpului sonor se poate aprecia **gradul steatozei**:
  - **gradul I** - afectarea 1/4 din câmpul hepatic;
  - **gradul II** - afectarea 1/3 din câmpul hepatic;
  - **gradul III** - afectarea a 1/2 din câmpul hepatic și ștergerea conturului diafragmatic.
- Examenul ecografic este util numai în steatoza care depășește 20-30% din masa ficatului.



## ELASTOGRAFIA,

- procedeu tehnic recent introdus, permite cuantificarea fibrozei hepatice pe baza analizei deplasării unei unde elastice de șoc care se propaga în țesutul hepatic.
- Prin combinarea **Fibrotestului** cu **Fibroscanul** se obțin rezultate apropiate de valoarea biopsiei hepatice.

## EXPLORĂRI IMAGISTICE ALE FICATULUI GRAS

### SCANAREA RADIONUCLEARĂ

- Coloidul sulfului, Tc99 marcat permite vizualizarea steatozei focale, ca defect de acumulare a izotopului.
- Deseori **reducerea captării** și încetinirea eliminării bromsulfaleinei marcate I131 sau roz de bengal marcat I131 este unicul indice de dereglare a activității funcționale a ficatului în steatoză lipidică.

### TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

- Permite depistarea reducerii densității parenchimului hepatic (comparativ cu splina), vasele și ducturile sunt hiperdense. TC identifică steatoza când aceasta depășește 10% și are o sensibilitate de 85-90%.
- Infiltrarea lipidică poate fi depistată și prin **rezonanță magnetică nucleară**.

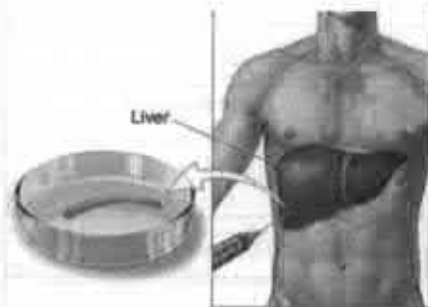
## EXPLORĂRI INVAZIVE ALE FICATULUI GRAS

### LAPAROSCOPIE

- Prin laparoscopie se stabilește mărirea ficatului, rotundirea marginii lui, suprafața netedă și lucioasă, colorația ficatului: de la maro-deschis până la roșu-oranj sau galben aprins.

### BIOPSIE

- Cea mai bună metodă de diagnostic al steatozei hepatice este biopsia cu analiză morfologică ulterioară



## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

- În primul rând SNA și SHNA trebuie diferențiate de boala alcoolică a ficatului și de diverse forme ale ficatului gras.

Stare	Criteriu diagnostic
Diabet și prediabet	Nivelul glucozei în sânge a Jeun
Obezitate	Masă corporală
Ileojunoanastomoză	Anamneză
Alimentație parenterală	Anamneză - colestază
Boala Wilson	Inelul Kaizer - Fleisher Metabolismul cuprului
$\alpha$ - $\beta$ -lipoproteinemie	Profilul lipidic
Preparate medicamentoase Amiodarona, Nifedipina Estrogeni	Anamneză
Ciroză indiană infantilă	Surplus de cupru în ficat

## STEATOZĂ MICRO- ȘI MACROVEZICULARĂ

Simptom	Steatoză macroveziculară	Steatoză microveziculară
Frecvență	des	rar
Forma lipidelor care se acumulează în ficat	Predominant trigliceride	Predominant acizi grași
Factori de risc predominanți	Obezitate, diabet zaharat, hiperlipidemie (SHNA primară)	Utilizarea preparatelor hepatotoxice, (SHNA secundară)
Mecanisme patogenetice principale	Mobilizarea crescută a grăsimilor din depozite, creșterea sintezei AG în ficat și esterificarea lor cu formarea TG.	Oxidarea insuficientă a AG, cu sau fără formare a formelor reactive ale oxigenului
Oxidarea AG	Nu este afectată, sau puțin scăzută.	Dereglată considerabil. Crește esterificarea AG (secundar), cu formarea TG. Surplusul AGL și TG duce la formarea coloidului lipidic microdispers în citoplasmă. AGL inhibă secreția VLDL.
Înfluență asupra stării hepatocitului	De regulă nu afectează metabolismul celular	Diminarea beta-oxidării și dereglarea gluconeogenezei duce la "criza energetică celulară". Acumularea AGL și a derivaților lor dereglează fosforilarea oxidativă.



## TRATAMENTUL FICATULUI GRAS

### OBIECTIVELE TRATAMENTULUI:

- A influența asupra metabolismului hepatocitar.
- A spori evacuarea lipidelor din ficat.
- A micșora activitatea peroxidării lipidelor.
- A lega și a inactiva substanțele toxice în hepatocit.
- A bloca activitatea reacțiilor mezenchimal-infiltrative.
- A încetini formarea și progresarea fibrozel.

- **Nu există scheme rigide de tratament** al pacienților cu ficatul gras.
- Cel mai important este a aprecia cauza dezvoltării steatozei hepatice și a **excluce factorii de risc.**

- **Dieta** prevede **regim hipocaloric** (reducerea cantității de glucide) cu **scăderea treptată** (1,6 kg pe săptămână) a **masei corporale** cu administrarea obligatorie a cantității necesare de proteine și vitamine și uleiuri vegetale.
- Aport caloric nu mai mult de 25 Kkal/kg din greutatea corporală ideală.
- **Efortul fizic moderat** ameliorează substratul energetic la nivelul musculaturii striate și diminuează rezistența la insulină.
- Managementul adecvat al pacienților cu diabet zaharat tip 2, hiperlipidemie (colesterol și trigliceride) și hipertensiune arterială.
- **Excluderea strictă** a alcoolului și a medicamentelor hepatotoxice

### PIRAMIDA DE DIGESTIE:

- Piramida de digestie a USDA recomandă dieta care conține alimente din 5 grupe.
- Dietă bogată în proteine și cu aport scăzut de glucide.

# TRATAMENTUL FICATULUI GRAS



## Fosfolipidele esențiale (EPL)

reprezintă extracte fosfolipidice înalt purificate, obținute din boabe de soia, cu acizi grași seminesaturați.

## Mecanismele de acțiune a Fosfolipidelor esențiale (EPL):

- Posedă efect antioxidant, scade activitatea citocromului P450 ce preîntâmpină dezvoltarea stresului hepatotoxic în ficat.
- Fosfolipidele „esențiale” reduc sinteza citokinelor proinflamatorii (inetrleikina 1-beta).
- Micșorează transformarea celulelor stelate în celule miofibroblastotipice, producătoare de collagen, stimulează colagenaza și în așa mod inhibă dezvoltarea fibrozei.

## MECANISME DE ACȚIUNE A FOSFOLIPIDELOR ESENȚIALE LA NIVELUL MEMBRANELOR

Restabilirea integrității membranelor hepatocitelor.	Normalizarea potențialului metabolic.	Mărirea potențialului de detoxicare.
Umplerea „fisurilor” membranare .	Activarea enzimelor membranare (fosfatidilmetil- transferazei, citocromoxidazei, adenilatciclazei).	Mărirea mobilității și a fluidității membranelor din contul acizilor grași nesaturați.



# TRATAMENTUL FICATULUI GRAS

## ACIDUL URSODEOIXICOLIC (URSOSAN)

- Doza de AUDC este de 10-15 mg/kg/zi, ceea ce în medie corespunde cu 3-4 capsule / zi (750-900mg).
- Inhibă activitatea citokinelor proinflamatorii
- Posedă acțiune imunomodulatorie
- Posedă acțiune anticoalestatică, condiționată de stimularea exocitozei pe calea activării L-proteinkinazei dependente de calciu și de scăderea concentrației acizilor biliari toxici pentru hepatocit (colic, litocolic, dioxicolic).
- Reduce oxidarea peroxistică a lipidelor și stabilizează membranele mitochondriale
- Ameliorează fluxul sanguin



# TRATAMENTUL FICATULUI GRAS

## **SILYMARINA**

- Silymarina este parte componentă a mai multor fitohepatoprotectoare, reprezintă un amestec din trei flavonoizi, extrași din fructele *Silybum marianum*. Cel mai activ dintre ele este Sillbinina, care
  - posedă capacitatea de legare a radicalilor liberi;
  - Inhibă formarea malondealdehidei;
  - scade utilizarea glutatationului;
  - stimulează oxidismutaza și, ca rezultat,
- **Posedă efect membranostabilizator și antioxidant.**

## **SILYMARINA 140 (SEDICO)**

- stimulează biosinteza proteinelor structurale și funcționale; precum și a fosfolipidelor;
- normalizează presiunea oncotică în hepatocite;
- reduce distrofia lipidică a celulelor hepatice;
- **activează regenerarea hepatocitelor;**
- Inhibă lipooxygenaza și sinteza colagenului;
- **posedă acțiune antifibrotică.**

**Asigură protecția maximă a ficatului !!!**



## TRATAMENTUL FICATULUI GRAS

- **Lecitina seminesaturată** (polienilfosfatidilcolina)
  - reduce stresul oxidativ;
  - normalizează metabolismul lipidic ( $\downarrow$ VLDL și  $\uparrow$ HDL), diminuează nivelul colesterolului, al trigliceridelor;
  - posedă efect antifibrotic grație distrugerii colagenului;
  - normalizează stabilitatea și fluiditatea membranei hepatocitului;
  - la animalele, care au primit PFC concomitent cu etanolul, nu s-a dezvoltat ciroza și fibroza septală.
- **Vitamina E** (în doze 400-1000 UI/zi)
  - reduce peroxidarea lipidelor și expresia TNF;
  - în SHNA ameliorează transaminazele, dar efectul asupra tabloului histologic nu este precizat.
- **Betaina** este un donator de metil care (în doze de 20 g/zi) intervine în:
  - metabolismul homocisteinei și lecitinei;
  - exportul grăsimilor din ficat, transportul trigliceridelor;
  - oxidarea grăsimilor în ficat și utilizarea lor;
  - biosinteza fosfolipidelor;
  - stabilizarea membranei mitocondriale.

### MEDICAȚIE HIPOLIPEMIANTĂ:

- Dacă după două luni **nu se obține scăderea în greutate** (conform dietei), atunci se pune problema tratamentului medicamentos hipolipemiant cu:
  - medicamentul din familia **Orlistat**, care împiedică absorbția grăsimilor;
- Pentru concentrația exagerată de trigliceride în sânge se recomandă **fibrați (Gemfibrozil, preparat cu acțiune lipolitică)**.
- În hipercolesterolemie se administrează **statine (Atorvastatina, Simvalimit)**.

# TRATAMENTUL FICATULUI GRAS

(Favorizant al ciclului ureei)

## AMINOACIZII

- Practica medicală modernă acordă o atenție deosebită **aminoacizilor**.
- Aceste elemente structurale ale tuturor proteinelor se află în vizorul cercetătorilor grație efectelor curative, astfel se conturează o nouă arle, un nou domeniu medical științific și aplicativ.
- Aminoacizii sunt indispensabili pentru sinteza tuturor proteinelor tisulare, a enzimelor, hormonilor și a altor substanțe biologice active.

## ARGININA

- Arginina este un aminoacid convențional esențial, implicat în sinteza proteinelor și a aminoacizilor la nivelul nucleului și în citoplasma celulelor.
- Contribuie la menținerea echilibrului azotului, participă în reglarea reacțiilor imunologice.
- Sporește circulația arterială în ficat, reduce rezistența venoasă în sistemul portal, ameliorează microcirculația la nivelul ficatului, reduce hipoxia hepatică.



## SARGENOR (aspartata de arginină)

- **Stimulează metabolismul proteic:**
- asigură aportul de aminoacizi necesari sintezei proteinelor
- intervine în sinteza acizilor nucleici ADN și ARN, favorizând sinteza de proteine la nivel celular
- **Antitoxic:**
- intervine în ciclul ureei,
- ↓ concentrația amoniacului rezultat în urma metabolismului proteic
- administrare doză unică în intoxicațiile cu amoniu →
- împiedică apariția semnelor de intoxicație

### Se administrează:

Adulți: 2 - 3 fiole pe zi

Copii: între 3 și 9 ani: 1 fiolă pe zi

între 9 și 12 ani: 1 - 2 fiole pe zi



- Fiolele se administrează diluate în puțină apă, de preferință înainte de masă.
- Durata unei cure de tratament este de 15 zile.

## COMPLICAȚIILE STEATOZEI HEPATICE

- Dezvoltarea fibrozei și a cirozel hepatice
- Formarea colestazei intrahepatice cu icter
- Embolizarea grăsoasă
- Compresia și obstrucția sinusoidelor cu dezvoltarea hipertensiunii portale și a ascitei
- Obstrucția intrahepatică a venei cava inferioară cu apariția edemelor
- Dereglări viscerale, cu afectarea creierului, miocardului, pancreasului, unde pot să se acumuleze trigliceride
- Insuficiență hepatică și renală, cu dezvoltarea comei

## PROGNOSTIC

- Evoluția steatozei hepatice macroveziculare, fără manifestări ale steatohepatitei, de regulă, este relativ benignă.
- În steatoza microveziculară progresarea afectării hepatice este mai rapidă, prognosticul mai grav.
- Prognosticul SNHA este mai serios. Supraviețuirea acestor pacienți în timp de 5-10 ani este mai mică versus populația generală de aceeași vârstă. Mortalitatea a fost cauzată mai frecvent de afecțiunea hepatică, decât de cea cardiacă.

### **FACTORI PREDICTIVI PENTRU PROGNOSTICUL SEVER AL FICATULUI GRAS**

- Gradul steatozei
- Gradul obezității
- Diabetul zaharat,
- Hipertensiune arterială
- Sex feminin
- Vârstă peste 40-50 ani
- Raportul activității AsAT / AlAT > 1
- Valori crescute ale  $\gamma$ -GT și a IgA
- Asocierea steatozei cu virusul hepatic C



# PROFILAXIA FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC

## PROFILAXIE PRIMARĂ:

- Promovarea și respectarea unui mod sănătos de viață
- Alimentare rațională, echilibrată
- Lupta cu hipodinamia, evitarea sedentarismului habitual și profesional
- Diagnosticarea persoanelor ce fac parte din grupul de risc: diabet zaharat la rude, obezitate, gută
- Persoanele suferinde de diabet zaharat, obezitate, gută *etc.* **necesită:**
  - **screening biochimic și sonografic anual.**
- Bolnavii cu maladii cronice ce administrează timp îndelungat medicamente (tuberculostatice, glucocorticosteroizi, estrogeni sintetici, salicilați, tamoxifen, amiodaronă *etc.*) **necesită:**
  - **evaluare biochimică o dată la 3 luni.**

## PROFILAXIE SECUNDARĂ:

- În cazul diagnosticării steatozei hepatice, tratamentul este orientat spre înlăturarea factorului etiologic.
  - **În cazul obezității:** scăderea treptată a masei corporale prin regim alimentar hipocaloric, cu micșorarea cantității de glucide și menținerea cantității echilibrate de proteine și vitamine. Se recomandă administrarea preparatelor hipolipemiente.
  - În cazul steatozei cauzate de **utilizarea îndelungată a medicamentelor**, se recomandă anularea administrării lor. Dacă acest lucru nu este posibil de efectuat, se va recomanda utilizarea concomitentă a agenților citoprotectori (Silymarina, Acidul ursodeoxicolic), a agenților antioxiđanți *etc.*

# BIBLIOGRAFIE

1. Andrzej Gabriel, Adam Ziolkowski, Pawel Radlowski, Krzysztof Tomaszek and Andrzej Dziambor. Hepatocyte steatosis in HCV patients promotes fibrosis by enhancing TGF- $\beta$  liver expression. *Hepatology Research* 2008; 38: 141-146.
2. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut* 2006; 55: 123-130
3. Castéra L, Hézode C, Roudot-Thoraval F, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* 2003;52:288-92.
4. Chao-Hung Hung, Chuan-Mo Lee, Fang-Ying Kuo, Shu-Rong Jiang, Tsung-Hui Hu, Chien-Hung Chen, Jing-Houng Wang, Sheng-Nan Lu et al. Steatosis correlates with hepatic expression of death receptors and activation of nuclear factor- $\kappa$  B in chronic hepatitis C. *Liver International* 2008, ISSN 1478-3223
5. Ching-Sheng Hsu, Chun-Jen Liu, Chen-Hua Liu, Chia-Chi Wang, Chi-Ling Chen et al. High hepatitis C viral load is associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Liver International* 2007, ISSN 1478-3223
6. Fartoux L, Chazouilleres O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 82-87
7. Francesco Negro and Arun J. Sanyal. Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data. *Liver International* 2009; 29 (s2): 26-37
8. Francesco Negro. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2006 November 14;12(42): 6756-6765
9. Francesco Negro. Steatosis in chronic hepatitis C: friend or foe? *Liver International* 2008, ISSN 1478-3223
10. Freeman-A-J, Law-M-G, Kaldor-J-M, Dore-G-J. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 2003, Vol/Iss/Pg. 10 /4 (285-293), ISSN: 1352-0504.
11. Gianni Testino. Liver steatosis and antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Liver International* 2007, ISSN 1478-3223.
12. Ichiro Konishi, Norio Horike, Yoichi Hiasa, Yoshio Tokumoto, Toshie Mashiba, Kojiro Michitaka, Yasuyuki Miyake, Suguru Nonaka, Kouji Jouko, Bunyo Matsuura, and Morikazu Onji. Diabetes mellitus reduces the therapeutic effectiveness of interferon- $\alpha$ 2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Research* 2007; 37: 331-336.
13. Jean-François Dufour. NASH and thiazolidinediones: Not to be taken lightly. *Journal of Hepatology* 47 (2007) 451-453.
14. Jens H. Henriksen, Helmer Ring-Larsen. Rosiglitazone: Possible complications and treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Journal of Hepatology* 48 (2008) 174-176.
15. Kumar D, Farrell GC, Kench J, George J. Hepatic steatosis and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1395-1400
16. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, Adinolfi LE, Asselah T, Jonsson JR, Smedile A, Terrault N, Pazienza V, Giordani MT, Giostra E, Sunzogni A, Ruggiero G, Marcellin P, Powell EE, George J, Negro F. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006; 130: 1636-1642
17. Mattias Ekstedt, Lennart E. Franzen, Ulrik L. Mathiesen, Marika Holmqvist, Goran Bodemar, Stergios Keshagias. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: A histopathological follow-up study. *Journal of Hepatology*. Volume 47, Issue 1, Pages 135-141 (July 2007)

18. Petit JM, Minello A, Jooste V, Bour JB, Galland F, Duvallard L, Verges B, Olsson NO, Gamber P, Hillon P. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in hepatitis C virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2240-2243
19. Ryder SD, Irving WL, Jones DA, et al. Trent Hepatitis C Study Group. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut* 2004;53:451-5.
20. Shinichiro Tada, Hidetsugu Saito, Hirotochi Ebinuma, Keisuke Ojio, Yoshiyuki Yamagishi, Naoki Kumagai Yasutaka Inagaki, Tetsuya Masuda, Jiro Nishida, Masahiko Takahashi, Hiroshi Nagata and Toshifumi Hibi. Treatment of hepatitis C virus with peg-interferon and ribavirin combination therapy significantly affects lipid metabolism. *Hepatology Research* 2009; 39: 195-199.
21. Sonia Mullna, Malerie Castet, Chantal Fournier-Wirth, Lydiane Pichard-Garcia, et al. The low-density lipoprotein receptor plays a role in the infection of primary human hepatocytes by hepatitis C virus. *Journal of Hepatology*, Volume 46, Issue 3, Pages 411-419 (March 2007)
22. Clement S., Negro F. Hepatitis C virus: The viral way to fatty liver. *Journal of Hepatology* 46 (2007) 985-987.
23. Tomohiro Nishide, Kenji Ikeda, Yusuke Kawamura, Tetsuya Hosaka, Masahiro Kobayashi et al. Clinicopathological improvement of non-alcoholic steatohepatitis associated with weight loss during a 14-year follow-up period. *Liver International* 2007, ISSN 1478-3223
24. Yuichiro Eguchi, Toshihiko Mizuta, Eriko Ishibashi, Yoichiro Kitajima, Noriko Oza, Shunya Nakashita, Megumi Hara et al. Hepatitis C virus infection enhances insulin resistance induced by visceral fat accumulation. *Liver International* 2009, ISSN 1478-3223.

# CIROZA HEPATICĂ: ASPECTE CONTEMPORANE ETIOPATOGENETICE, DIAGNOSTICE ȘI EVOLUTIVE

**Vlada-Tatiana Dumbrava**  
dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicină Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

**Iulianna Lupașco**  
dr.șt.med., Conf. cercetător,  
Catedra Medicină Internă nr.4

## RĂSPÂNDIREA CH

### ALCOHOL-RELATED DISEASE & DISABILITY WORLDWIDE (% DISABILITY-ADJUSTED LIFE YEARS IN EACH REGION)

- În majoritatea țărilor CH constituie a 9-a cauză a mortalității, în special la persoanele cu vârstă de 40-65 ani, preponderent la bărbați – a 5-a cauză a deceselor, iar în Republica Moldova – a 3-a cauză a mortalității.
- **Incidența** CH constituie circa 240 milioane anual.
- **Prevalența** CH după datele autopsiei - 4-10%.

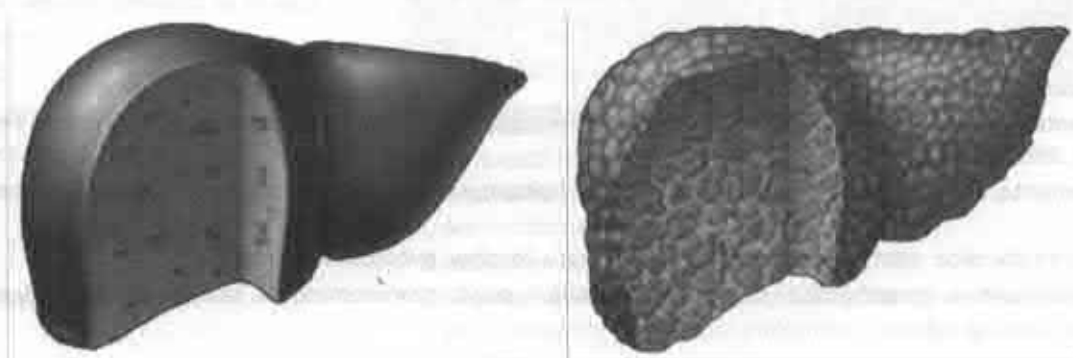


## DEFINIȚIA CIROZEI HEPATICE

- **Ciroza hepatică (CH)** este stadiul final al tuturor afecțiunilor hepatice cronice inflamatorii sau degenerative de etiologie diferită și evoluție progresivă.

## DEFINIȚIA FIBROZEI HEPATICE

- **Fibroza hepatică (FH)** reprezintă o afecțiune cicatricială a parenchimului hepatic indusă de leziuni necroinflamatorii cronice de etiologie multiplă, care evoluează progresiv atât timp cât persistă factorii etiopatogenici, dar care poate fi reversibilă după îndepărtarea acestora.
- La pacienții cu FH se formează țesut conjunctiv în exces, dispus anarhic, care dereglează arhitectura hepatică și, ulterior, funcțiile hepatice și circulația portală.



# ETIOLOGIE

- I. Alcool** (2/3 din CH în SUA sunt asociate cu consumul cronic de alcool).
- II. Infecții** (HC B, D, C, sifilis congenital, bruceloză, echinococoză, schistosomiază).
- III. Boli autoimune hepatice** (hepatite autoimune, CBP, CSP, colangită autoimună).
- IV. Anomalii vasculare** (congestie pasivă cronică – pericardită constrictivă, insuficiența cardiacă dreaptă, s.Budd-Chiari, teleangiectazia hemoragică ereditară, boala venoocluzivă, fibroză portală idiopatică, etc.).
- V. Boli metabolice** (ereditare): b.Willson, hemocromatoză genetică, atransferrinemie, talasemie, fibroză chistică – mucoviscidoză, deficit de  $\alpha$ -1-antitripsină, porfirie.
- **Tulburări ale metabolismului carbohidraților:** glicogenoze tip I, III, IV, galactozemie, intoleranța fructozei, sphingolipidoze – b.Gaucher, ganglioziidoze – b.Niemann-Pick, mucopolizaharidoze, mucolipidoze.
  - **Tulburări ale metabolismului lipidic:** b. Wolman, abetalipoproteinemie, xantomatoze, tirozinaemie, cistinoze.
  - **Tulburări ale metabolismului aminoacizilor:**
    - tirozinemie, cistinoze
    - defecte ale ciclului ureei
  - **Tulburări ale metabolismului acizilor biliari.**
- VI. Boli colestatice** – colangită cronică, s.Caroli, s.Byler, stenoza ductului biliar, s.Aagenaes, displazia arterei hepatice, atrezie biliară, chist biliar congenital.
- VII. Medicamente:** amiodaron, izoniazid, inhibitorii MAO, halotan, metotrexat, methyl dopa, nitrofurantoin, propylthiouracil.
- VIII. Substanțe chimice:** arseniu, carbon tetrachlorid, cupru, fosfor, micotoxine, fitotoxine.
- IX. Diverse/Idiopatice:** steatohepatită nonalcoolică, boală hepatică granulomatoasă, boală polichistică hepatică, ciroză hepatică a copilului indian.

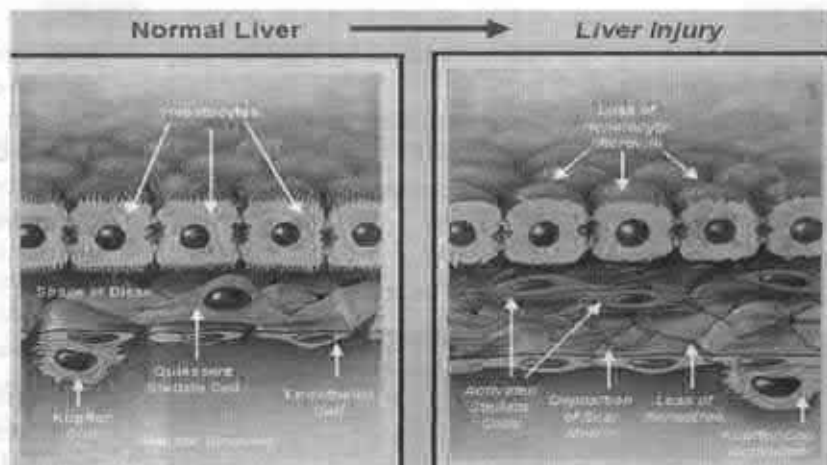
# PATOGENEZA CIROZEI HEPATICE

## I. NECROZĂ CELULARĂ

- Necroza celulară este punctul inițial, comun și obligatoriu în dezvoltarea CH, indiferent de factorii etiologici agresivi (figura 28, Anexe).
- Necroza celulară la pacienții cu CH poate fi similară procesului inflamator și există un timp îndelungat
- Localizarea procesului necrotic determină ulterior apariția benzilor de fibroză în aceste zone:
  - focală;
  - centrală;
  - porto-portală;
  - centro-lobulară, etc.

## II. FIBROZĂ (figura 28, Anexe)

## III. REGENERARE CELULARĂ



## EVOLUȚIA FIBROZEI

FH evoluează în 3 etape:

- I. Activarea celulelor Kupffer** și a altor celule care participă în procesul necroinflamator.
- II. Activarea celulelor stelate** hepatice (CHS).
- III. Formarea excesivă a miofibroblaștilor** cu secreția ulterioară a componentelor fibrozei în lipsa citokinelor (mutație somatică a CHS?).

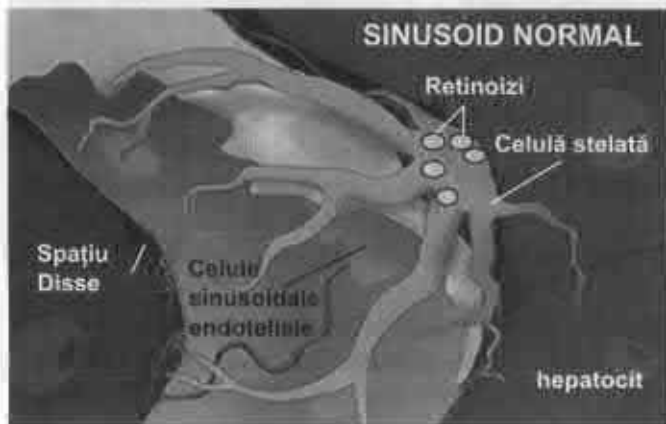


## ETAPA I EVOLUȚIA FIBROZEI

### ETAPA I

La această etapă are loc **activarea celulelor Kupffer**, care sintetizează mediatori:

- **TGF- $\beta$ 1** – factorul de creștere transformator, favorizează transformarea CHS în miofibroblaști
- **LSF** – factorul stimulator al lipocitelor, stimulează proliferarea CHS
- **TGF- $\alpha$**  – mitogen al CHS
- **Interleikina VI** – induce sinteza de colagen în CHS



### ETAPA II

- **Activarea celulelor hepatice stelate (CHS)** se realizează paracrin de către celulele endoteliale Kupffer, hepatocite, plachete.
- Această stimulare începe imediat după producerea leziunilor necro-inflamatorii hepatice.
- **CHS** reprezintă factorul cel mai important în fibrogeneză pentru că este **sursa matricei extracelulare-MEC** (cicatricea)

#### Celulele stelate neactive:

- Sunt celule mezenchimale eterogene care **depozitează retinoizi** (metaboliți de vitamina A), exprimă proteinele citoscheletale și au **potențial fibrogenic**.
- CHS se localizează în spațiul Disse între hepatocite și celulele endoteliale și constituie 1/3 din celulele neparenchimatose hepatice

## MATRIXUL EXTRACELULAR (MEC)

- **MEC în normă** constituie o componentă redusă a țesutului hepatic, în spațiile portale intră în componența membranei bazale în jurul vaselor și a canaliculelor biliari, este prezent în spațiul perisinusoidal Disse, în peretele venei centrolobulare.
- MEC este compus din **colagen** (I, III-VIII), **proteoglicani (PG)** și **glicoproteine** structurale.

- **Colagenul** tip I, III, V este situat interstițial, tip IV – în membrana bazală, tip VI – ubicitar în MEC.
- Colagenul tip I este dispus în benzi groase, tip III - în benzi subțiri, colagenul IV, V nu formează benzi

În ficatul fibrotic conținutul de **PG** crește de 5-6 ori.

Cele mai importante **PG** sunt:

- Dermatan sulfat
- **Acidul hialuronic**
- Heparan sulfat
- Glicozaminoglicani (Decorin, Perlecan, Aggregan, Lumican, Fibro-modulina)

Cele mai importante **glicoproteine** sunt:

- **Fibronectina**
- Osteonectina
- Tenascina
- **Laminina**
- Hentactina
- F.V.Willebrand

### Componentele principale ale MEC în ficatul fibrotic:

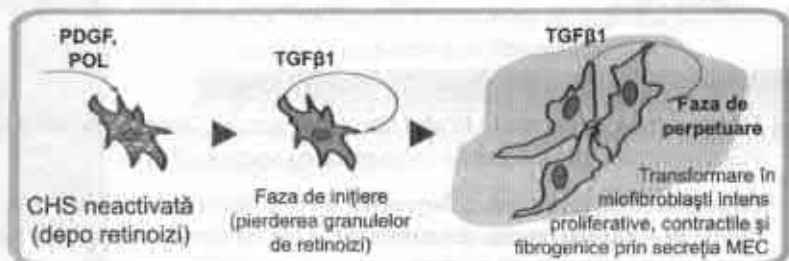
- **Fibronectina** secretată în ficatul fibrotic în spațiul Disse servește ca loc de ancorare pentru fibrele de colagen tip I, IV și PG, constituind primul pas în colagenizarea spațiului Disse.
- Depozitarea de **laminină**, colagenului tip IV și fibronectina în spațiul Disse duce la formarea de membrane bazale subendoteliale – "**capilarizarea sinusoidelor**", acest fenomen dereglează hemodinamica intraparenchimatoasă și contribuie la instalarea hipertensiunii portale.

## PERPETUAREA CHS ACTIVATE

**Această fază include diverse modificări fenotipice:**

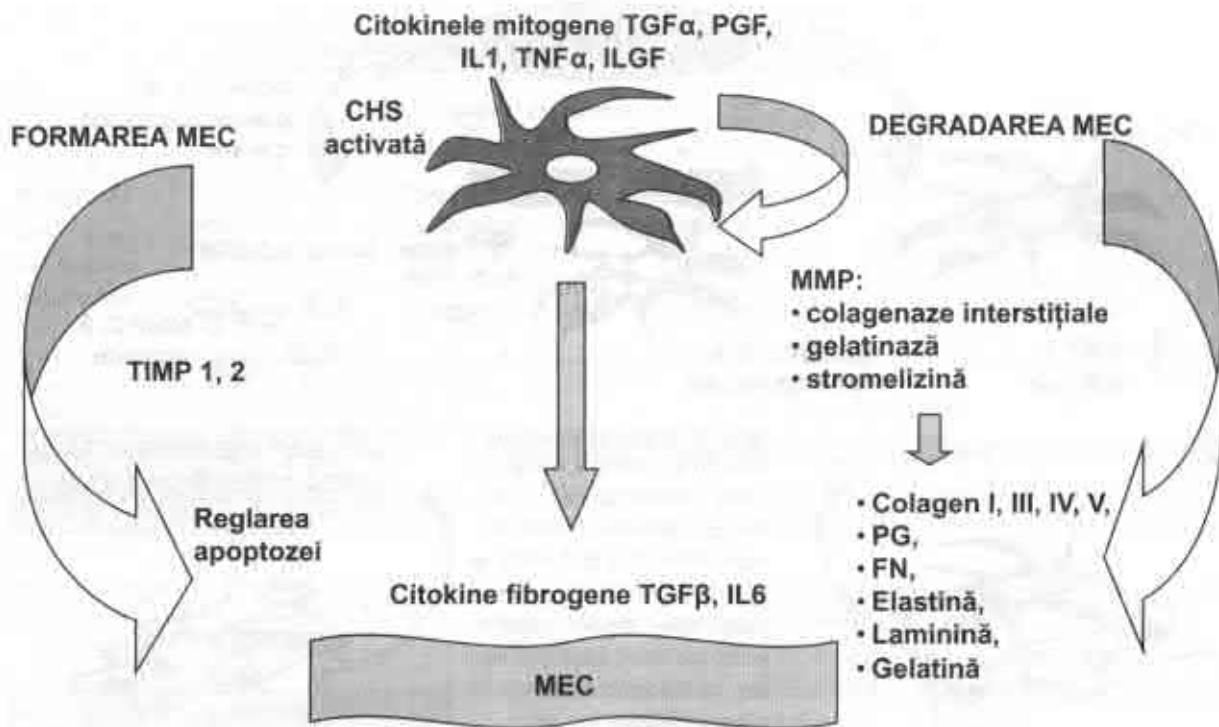
1. **Proliferarea CHS activate sub acțiunea factorilor de creștere** (EGF, TGF- $\alpha$ , PDGF este factorul mitogen principal).
2. **Chemotaxis:** atracția CHS de către citokinele eliberate de celulele inflamatorii.
3. **Eliberarea de substanțe chemotractante** pentru leucocite (monocite, neutrofile) și citokine.
4. **Pierderea retinoizilor stocați.**
5. **Stimularea fibrogenezei** cu creșterea marcată de colagen-1 cu participarea TGF- $\beta$ , a factorului de creștere al țesutului conjunctiv- CTGF, IL 1, TNF, retinoizi, POL.
6. **Contractilitatea CHS** este dependentă de apariția în structura lor a proteinei contractile de mușchi netezi  $\alpha$ -aktină. Stimul contractil al CHS este endoteleina-1. CHS produce și NO, care inhibă producerea endoteleinei-1 și, de asemenea, participă în procesele de contractilitate.

7. **Degradarea matrixului extracelular.** CHS participă atât în formarea și modelarea MEC cât și în degradarea sa. Degradarea se realizează de către un complex de enzime care formează **matrix-metaloproteaze (MMP)**: colagenază interstițială, gelatinază, stromelidină, MMP de tip membranar, metaloelastază.

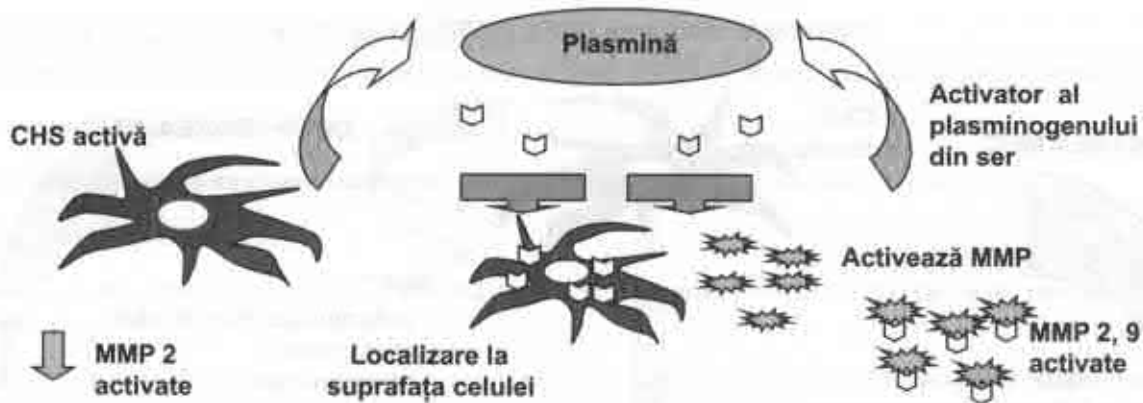


Etapele activării CHS

## PROCESELE DE FORMARE ȘI DEGRADARE MEC

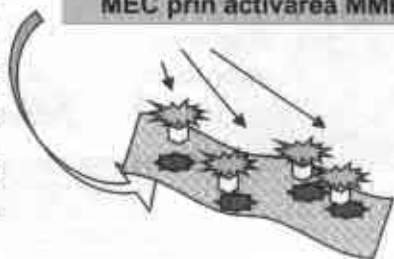


## MECANISME DE DEGRADARE A MEC

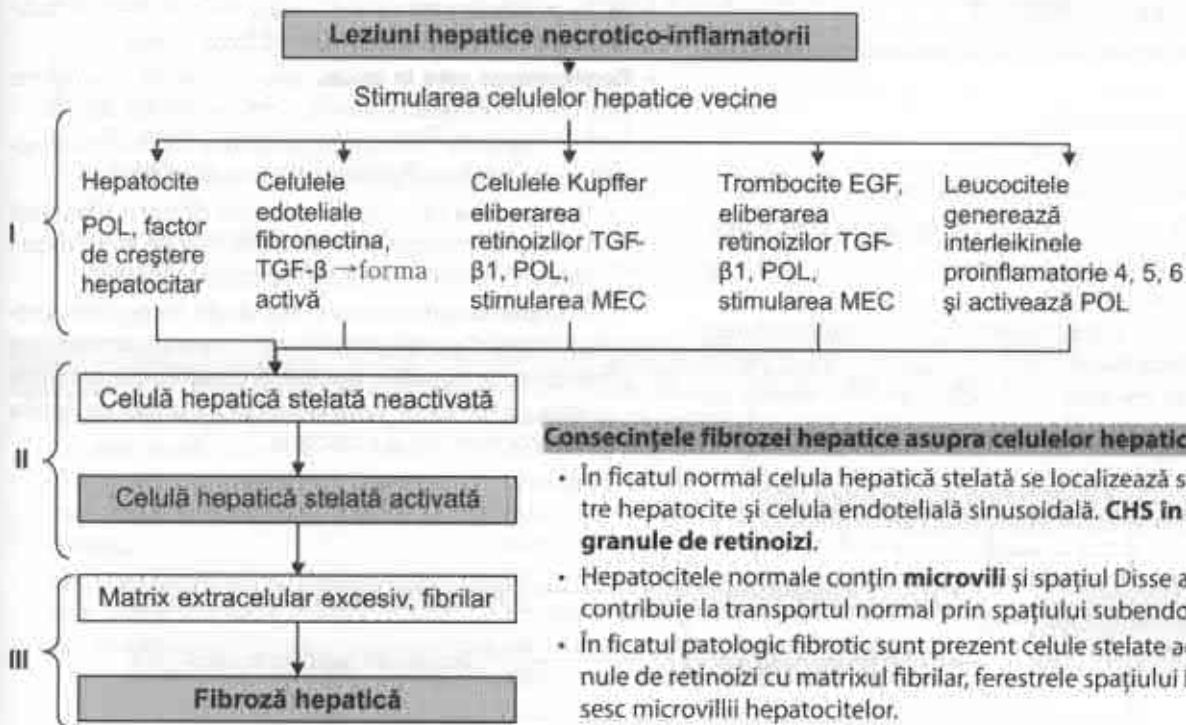


- MMP sunt secretate în stare neactivă și sunt activate de către plasmină sau o metaloproteinază membranară. Fibroza progresivă se dezvoltă când proteazele matriceale devin insuficiente iar inhibitorii tisulari de metaloproteaze devin preponderenți.

**DEGRADARE INDIRECTĂ a MEC prin activarea MMP**



## ETAPELE FIBROGENEZEI



### Consecințele fibrozei hepatice asupra celulelor hepatice sinusoidale:

- În ficatul normal celula hepatică stelată se localizează subendotelial între hepatocite și celula endotelială sinusoidală. **CHS în norma conține granule de retinoizi.**
- Hepatocitele normale conțin **microvili** și spațiul Disse are **ferestre** care contribuie la transportul normal prin spațiului subendotelial
- În ficatul patologic fibrotic sunt prezent celule stelate activate, fără granule de retinoizi cu matrixul fibrilar, ferestrele spațiului Disse dispar, lipsesc microvilli hepatocitelor.

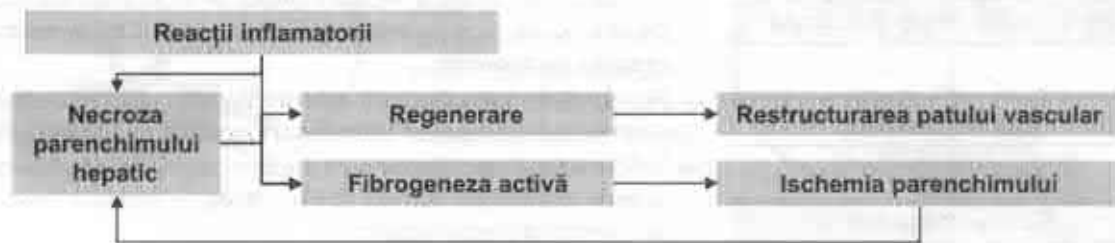
# PATOGENEZA CIROZEI HEPATICE

## III. REGENERAREA CELULARĂ (RC)

- RC este determinată de necroza celulară și e modelată de:

- citokine (IL1, IL6, TNF);
- endotoxinele intestinale;
- factorul de creștere legat de heparină;
- factorul de transformare a creșterii proteinei de adesiune celulară;
- nitric-oxid-sintetază;
- factorul de creștere epidermal (EGF) – preponderent în zona periportală;
- factorul de creștere hepatocitar (HGF) – stimulează sinteza ADN, etc.

- RC se produce prin celulele ovale din regiunea ductulară, posibil prin celule stem din măduva osoasă.
- Regenerarea este în exces, apar noduli de regenerare care comprimă țesutul parenchimos și fibros din jur.
- Aceste 2 procese: fibroza și regenerarea sub formă de noduli sunt obligatorii pentru diagnosticul de CH.
  - Patogeneza CH este determinată de particularitățile factorului etiologic și de mecanismele de autoprogresare a cirozei (comune pentru toate etiologiile).
  - În hepatita autoimună și cea virală fibrogenza progresa din spațiile porte spre zona centrolobulară, iar în hepatita alcoolică fibroza este inițiată în ariile perivenulare centrolobulare, în urma necrozelor hepatocitare din aceste zone.



## MORFOLOGIA CH

- Histologic CH se caracterizează ca patologie cu **fibroză difuză extinsă cu noduli de regenerare**, dezorganizarea arhitecturii hepatice normale cu dereglarea microcirculației, prezența facultativă a inflamației și a necrozel celulare (figuri 31, 33, Anexe).
- Morfologic pentru CH sunt necesare următoarele elemente:
  - **I. Procesul interesează întreg ficatul** (figura 31, Anexe).
  - **II. Distrugerea arhitecturală** se datorează nodulilor de regenerare ai parenchimului hepatic, care sunt înconjurați de țesut fibros.
  - **III. În noduli de regenerare** se dereglează vascularizarea, scade fluxul sanguin spre prin ficat, se depistează fluxul retrograd spre v. Porta; aceste modificări provoacă dereglări ale funcțiilor hepatice și apariția complicațiilor severe ale CH.

### Ciroza micronodulară

- **Noduli de regenerare <3mm**, ficatul este atrofic până la diminuarea 1/3 volumul normal, tip Laennec, mai frecvent la alcoolici (figura 31, Anexe).
- Spațiile porte sunt interconectate prin **benzi fibroase subțiri** (figura 32, Anexe).

### Ciroza macronodulară

- **Noduli de regenerare >3mm** până la 1 cm și mai mult, greutatea ficatului de la 1500g – 4000g, tip hipertrofic Gano, mai frecvent se dezvoltă după hepatită virală B, C, D (figura 33, Anexe).
- **Benzi fibroase groase** leagă între ele spațiile portale sau spațiile portale cu vena centrală (figura 34, Anexe).

### Ciroza hepatică mixtă

- Există un număr practic egal de noduli mici și mari (figura 35, Anexe).
- Se dereglează anatomia spațiilor Disse, tractele portale normale practic lipsesc, pot fi necroze celulare și alte manifestări care depind de procesul patologic (figura 36, Anexe).

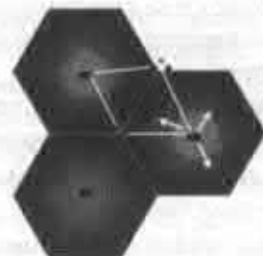


# MORFOLOGIA CH

Microscopic CH se divide în 2 forme:

- **A. Benzi fibroase cu debut centrolobular** (figura 37, Anexe):

- CH alcoolică
- Fibroză cardiacă
- Obstrucția fluxului venos (Badd-Chiari, b.venoocluzivă)



- **B. Benzi fibroase cu debut portal** (figura 38, Anexe):

- După hepatită cronică virală
- CBP
- Colangită sclerozantă
- Leziuni obstructive ale căilor biliare; etc.



## TABLOU CLINIC ÎN CH

- Clinica depinde mult de etiologia CH, de activitatea procesului hepatic și stadiul evolutiv al bolii.
- Ciroza poate fi latentă sau manifestă (activă sau neactivă).
- **Faza latentă** CH decurge fără semne clinice.
- **Ciroza manifestă** evoluează în 2 stadii:
  - **Stadiul compensat**
  - **Stadiul decompensat** cu decompensare preponderent **portală** sau **metabolică**.
    - Pacienții cu CH compensată în 40% nu prezintă acuze, diagnosticul se stabilește ocazional în baza datelor paraclinice.
- **Ciroza manifestă decompensată** cu semne preponderent de **hipertensiune portală** se caracterizează prin:
  - edeme, ascită, "caput medusae", hidrotorax, sindrom cardiovascular, gastropatie portal-hipertensivă, meteorism, splenomegalie, hipersplenism.
- **Ciroza hepatică cu decompensare preponderent metabolică** se caracterizează prin:
  - sindrom asteno-neurotic evident, encefalopatie hepatică, scădere în pondere, sindrom mucoso-tegumentar, edeme, ascită, sindrom hemoragipar, manifestări endocrine, febră, hepatalgii, artralгии, mialgii, crampe musculare, icter tegumentar, prurit, etc.
- În ciroza activă toate semnele clinice sunt mai exprimate în comparație cu cele în formele neactive.



# MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE ALE CH

## I. Tractul gastrointestinal:

- BRGE cu esofagită de reflux
- Gastrită HP +
- Ulcere gastrice și duodenale
- Pancreatite acute și cronice
- Litiază biliară

## II. Colecție pleurală, mai frecvent din dreapta

## III. Sistemul cardiovascular:

- tahicardie, hipotonie, suflu sistolic

## IV. Manifestări endocrine:

- hipogonadism, diabet zaharat sau hipoglicemie, disfuncția glandei tiroide, etc.

## V. Dereglări ale metabolismului:

- aminoacizilor (crește nivelul acizilor aromatici),
- lipidelor
- vitaminelor (C, B2, B6, B12, A, D, K, E)
- electroliților ( $\downarrow$ K,  $\uparrow$ Na,  $\downarrow$ Ca)

## VI. Sistemul osteoarticular:

- artralgi, sinovite, osteoartropatii, osteoporoză

# COMPLICAȚIILE CH

- Ascită refractară
- Hemoragii din varice esofagiene, gastrice, hemoroidale
- Peritonită bacteriană spontană
- Hipersplenism

- Sindrom hepatopulmonar
- Sindrom hepatorenal
- Coagulopatii
- Comă hepatică
- Cancer primar hepatic

# ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL CH

## ANAMNEZĂ

- Maladii hepatice sau biliare preexistente
- Intervenții chirurgicale
- Transfuzii de sânge sau ale substituenților de sânge
- Maladii metabolice
- Abuz de alcool
- Particularități în alimentație
- Toxică sau narcomanie
- Contact profesional sau habitual cu substanțe toxice
- Călătoriile în străinătate
- Perversiuni sexuale
- Maladii ereditare hepatice

## DATE PARACLINICE, DE LABORATOR

- anemie normocromă, micro- macrocitară sau hemolitică; leucopenie și/sau trombocitopenie,  $\uparrow$ AST și/sau ALT,  $\uparrow$ GGTP și/sau FA,  $\downarrow$ colinesterazel, hiperbilirubinemie, hipoalbuminemie și/sau hipoprotrombinemie, scăderea factorilor de coagulare,  $\uparrow\alpha_1, \alpha_2$  – globulinelor,  $\uparrow$ IgA, M, G.
- posibilă prezența autoanticorpilor către diferite structuri hepatice și/sau a
- markerilor infecției virale B, D, C.

## DATE CLINICE

### Acuze:

- astenie, anorexie, fatigabilitate, anorexie, inapetență, grețuri, intoleranța alimentelor grase, a alcoolului, fumului de țigară, balonare sau tensi-onarea abdomenului, dureri abdominale, hemoragii nazale, gingivale, digestive, manifestări cutaneo-mucoase hemoragipare, prurit cutanat, impotență, dereglări de somn, apatie, anxietate, iritabilitate.

### Inspecție:

- facies cirotic, parotide mărite, subicter/icter, scaun acolic, urină întunecată, eritem palmar/plantar, unghii albe, sub forma "sticlelor de ceas", piele "de papyrus", excoriații, degete "bastonașe de tobă", pete albe sau întunecate, limbă/buze roșii de lac, ginecomastie, atrofie testiculară, alopeție, "abdomen pleșuv", "caput medusae", hepato și splenomegalie, edeme, ascită, hipotonie, dereglări psihice și intelectuale, semnele sindromului hemoragic, etc.

# DIAGNOSTICUL FIBROZEI ȘI CIROZEI HEPATICE

## METODE INVAZIVE

- **Aprecierea gradului fibrozei în bioptatul hepatic** după scorul **Knodell, Ishak**, sau **Metavir** a fost detaliat descrisă în capitolul "Hepatita cronică virală B" din volumul I, pag. 297-299.

## METODE NON-INVAZIVE INDIRECTE

- Timp protrombinic, trombocite, ALT, AST, bilirubină, GGTP,  $\alpha$ 2-macroglobulină, haptoglobină, apolipoproteină- a1
- Colageni: procologen tip I, III, colagenul IV;
- Colagenaze: metaloproteaze matriceale (MMP1, MMP2, MMP3, MMP9)
- Inhibitori tisulari de metaloproteaze (TIMP 1, 2, 3)
- Glicoproteine și polisacaride: acid hialuronic, laminină, tenascină, chondrex

Există teste biochimice și moleculare speciale pentru aprecierea expresivității fibrozei în ficat:

- **Fibrometr, Fibrotest**
- **FibroTest-ActiTest-Fibro-Sure™**
- **Hepascore**

## MARKERI PENTRU APRECIEREA FIBROZEI:

Markeri care reflectă degradarea matrixului	Markeri de depozitare în matrix	Profibrinogenice	Puțin studiate
Peptida C de procologen tip IV Peptida N de procologen tip IV Colagene de tip IV Metaloproteinaze MMP 1, 2, 3, 9 Undulină, Desmosine, Hydroxylysylpyridolină urinară	Peptidă carboxy-terminală de procologen de tip I, Peptidă amino-terminală de procologen de tip III, Tenascină, inhibitori tisulari de metaloproteze TIMP1, 2, 3	TGF- $\beta$ , PDGF, EGF, IL 4, 5, 6, 10	Laminină, Acid hialuronic, Chondrex hialuronat

# ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL CH

## DATE INSTRUMENTALE

### Sonografie:

- specificitate în stadiile avansate 85-90%;
- echostructura ficatului nodulară neomogenă cu dimensiunile ficatului modificate;
- prezența splenomegaliei.

### Echo-doppler color vizualizează:

- mărirea diametrelor v.porta, v.lienalis, și/sau
- dereglări în viteză și volumul fluxului portal,
- obstacolul portal (extra- sau intrahepatic), și/sau
- tromboze ale v.porta sau v.splenice (figura 39, Anexe)

### CT și RMN

- Stabilește dimensiunile ficatului, splinei, dereglări în densitatea parenchimului hepatic.
- Confirmă sau infirmă existența proceselor neoplazice.

**CT:** se recomandă pacienților cu CH cu suspjecție la cancer hepatic primar sau metastatic, sau cu alte procese voluminoase (abcese, hemangioame, tbc, luis, echinococoză, chisturi, etc.)



*RMN carcinom hepatocelular*

# ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL CH

## DATE INSTRUMENTALE

- **Scintigrafie hepatică** cu Tc99 : relevă modificări în captare și repartizare a radioisotopului în ficat, splină sau extrahepatic (figura 41, Anexe).
- **Endoscopia esofagului și a stomacului** este o metodă de elecție pentru detectarea varicelor esofagiene și/sau gastrice, duodenale, gastropatii portal-hipertensive (figura 40, Anexe).
- **Examenul radiologic baritat al esofagului și al stomacului** relevă varicele esofagiene (mai rar în comparație cu examenul endoscopic), gradul II, III în 1/2 inferioară a esofagului și la nivelul cardiei.
- **Angiografia, splenoportografia** rar se aplică pentru diagnosticul CH, dar pot fi utile pentru diagnosticul hemoragiei digestive superioare necclare, trombozei v.portă, preoperator (transplant hepatic, rezecții hepatice, șunturi porto-sistemice)
- Pentru aprecierea fluxului prin colateralele portosistemice rar pot fi folosite metode cu **eritrocite marcate** cu  $^{51}\text{Cr}$  sau cu **microagregate de albumina**  $^{125}\text{I}$ , care se introduc direct în vena splenică sau mezenterică, cu studierea ulterioară a concentrației izotopului în v.porta și în v.hepatică.



# ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL CH

## DATE INSTRUMENTALE

- **Metode directe, care apreciază presiunea venoasă portală:** venografie transsplenică, portografie transhepatică cu folosirea cateterelor speciale.
- **Laparoscopie** – metodă utilă pentru diagnosticul CH,
- Determină dimensiunile, aspectul macroscopic, micro/macronodular al suprafeței ficatului, splinei, prezența colateralelor peritoneale, în timpul laparoscopiei poate fi efectuată biopsia hepatică
- **Biopsia hepatică** se efectuează prin metoda "oarbă", sub control ecografic sau laparoscopic; datele histologice prezintă informație pentru stabilirea etiologiei CH, a stadiului bolii, al activității procesului patologic în ficat, a expresivității fibrozei;
- Biopsia hepatică este utilă pentru diferențierea între HC și CH.
- **Paracenteza diagnostică** se efectuează la pacienții cu CH și ascită, cu studierea ulterioară a lichidului ascitic macroscopic, biochimic (nivelul albuminei, proteinei, glucozei, amilazei, LDH), microscopic și bacteriologic.
- Pentru diagnosticul expresivității procesului fibrotic în ficat se utilizează aparatul contemporan – **fibroscan și RMN elastografie** (figura 42, Anexe).



*Lieno-portografie percutană după șunt spleno-renal*



## CLASIFICARE INTERNAȚIONALĂ A CIROZELOR HEPATICE, REVIZIA X (CIB-10)

<b>K 74</b>	<b>Fibroza și ciroza ficatului</b>
<b>K74.0</b>	Fibroza hepatică
<b>K74.1</b>	Scleroza hepatică
<b>K74.2</b>	Fibroza și scleroza hepatică
<b>K74.3</b>	Ciroza biliară primitivă
<b>K74.4</b>	Ciroza biliară secundară
<b>K74.5</b>	Ciroza biliară fără precizare
<b>K74.6</b>	Ciroza ficatului. Alte și neprecizate
<b>K 70</b>	<b>Boala alcoolică a ficatului</b>
<b>K 70.3</b>	Ciroza alcoolică a ficatului

Ciroza ficatului criptogenă	
	De tip mixt
	Macronodulară
	Micronodulară
	Portală
	Postnecrotică

In opinia noastră, această clasificare nu este convenabilă din punct de vedere clinic, deoarece nu corespunde cu clasificarea etiologică a HC; nu reflectă etiologia, activitatea, evoluția și prognosticul.

## CLASIFICAREA CIROZELOR CHILD-PUGH

Manifestări/ scor	Clasa A (1 punct)	Clasa B (2 puncte)	Clasa C (3 puncte)
<b>Ascită</b>	Absentă	Moderată	Evidentă
<b>Encefalopatie</b>	Absentă	Stadiul I sau II	Stadiul III – coma
<b>Albuminemie</b>	> 35 g/l	28-35 g/l	< 28 g/l
<b>Bilirubinemie</b>	< 35 mcml/l	35-50 mcml/l	> 50 mcml/l
<b>Protrombină</b>	> 50%	40-50%	< 40 %

Se apreciază suma: clasa A – 5-6; clasa B – 7-9; clasa C ≥ 10

- Gravitatea cirozei hepatice după scorul Child-Pugh corelează cu indicii de supraviețuire a bolnavilor.
- Durata supraviețuirii pentru clasa A în mediu este de 6-7 ani,
- Pentru clasa C – 2 luni.

- Existența deceselor prin hemoragie din varicele esofagiene la bolnavii din clasa A a condus la **revizuirea scorului Child-Pugh**.
- Astfel a fost propusă (A.I.Hazanov, N.N.Nekrasova) includerea unor noi indici în acest scor – gradul de dilatare a venelor esofagiene.

Pentru clasa A	Pentru clasa B	Pentru clasa C
Varice esofagiene până la 2 mm	Varice esofagiene 3-4 mm	Varice esofagiene ≥ 5 mm
↓	↓	↓
<b>+ 1 punct</b>	<b>+ 2 puncte</b>	<b>+3 puncte</b>

Utilizarea scorului **Child-Pugh modificat** a exclus din cl.A decesele prin hemoragie din varice esofagiene.

## VARIANTE DE FORMULARE A DIAGNOSTICULUI

- **Ciroză hepatică de etiologie virală B, HBeAg+, macronodulară, faza activă, Child-Pugh B. Hipersplenism avansat.**
- **Ciroză hepatică etilică, micronodulară, faza activă, Child-Pugh C. Hemoragie din varice esofagiene (data, anul).**

## EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC ÎN CIROZA HEPATICĂ

- **Ciroza hepatică are tendința de a evolua progresiv, până la moarte. CH este, după neoplasme, cea mai frecventă cauză de deces în gastroenterologie.**
- **Evoluția CH poate fi însă foarte lentă – CH compensată poate persista chiar 20-30 ani. Ritmul decompensării este de 10% într-un an.**
- **În ciroza hepatică compensată supraviețuirea de 10 ani constituie 47%.**
- **În CH decompensată numai 16-21% dintre bolnavi supraviețuiesc 5-6 ani, iar peste 75% mor în acest interval.**
- **Apariția HCC la pacienții cu CH este de circa 1,5 - 5% anual.**
- **O terapie corectă poate stopa evoluția cirozei hepatice decompensate.**

# BIBLIOGRAFIE

1. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. American Association for the Study of Liver Disease revised 2005. 26 pages, NGC- 004333.
2. David C Woly. Definition, Epidemiology and Etiology of Cirrhosis. <http://emedicine.medscape.com/> Dec. 22.2009. 1-20.
3. Dumbrava Viada-Tatiana. Ciroza hepatică. În: *Bolile Ficatului (Scheme și tabele)*, 2003, Chișinău, p.181-220 (329p.)
4. Dumbrava Viada-Tatiana. Ciroza hepatică. În: *Hepatology bazată pe dovezi (Ghid practic național)*, 2005, Chișinău, p.177-189 (334 p.).
5. Guadalupe Garcia-Tsao. Approach to the patient with ascites complications. In book's: *Principles of Clinical Gastroenterology*, edited by Tadataka Yamada, 2008, Wiley-Blackwell, p. 442-467 (662 p.).
6. Guadalupe Garcia-Tsao. Ascites. In: *Zakim and Boyer's Hepatology. A textbook of Liver Disease. Fifth edition*, edited by Thomas D.Boyer, Teresa L.Wright, Michael P.Manns David Zakim, 2006, Vol.1, p.333-346 (1516 p.).
7. Heidebaugh J., Brudery M., Cirrhosis and chronic liver failure. Part I. Diagnosis and Evaluation *Amer. Fam. Phys.* 2002; 74: 756-762.
8. Helmreich-Becker L, Schimascher P, Denzer U. *Minilaparoscopy in the diagnosis of cirrhosis: superiority in patients with Child-Pugh A and macromodular. Disease Endoscopy* 2003; 35: 55-60 (Level IV Evidence).
9. Kuntz Erwin, Kuntz Hans-Dieter. Liver cirrhosis. In: *Hepatology and practice*, 2002, Springer, p.649-681 (825 p.).
10. Management of adult patient with ascites due to cirrhosis. AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases). Revised 2004, 16 pages, NGC 003590.
11. Moradpour D. and Blum H.E., Jaundice. In book's Walter S. *Differential Diagnosis in Internal Medicine*. Thiem Stuttgart-New York, 2007, p.760-796 (1104p.)
12. Pascu Olivia. *Cirozele Hepatice. În: Tratat de Hepatologie. Sub red. Mircea Grigorescu. 2004, Ed.Medică Națională, p. 652-672 (1258p.)*
13. Rogoveanu I., Ciurea T., Gheonea D. Ascita din ciroza hepatica. În: *Boli cronice hepatice (Ghiduri și protocoale)*, sub.red. Carol Stanoiu, 2008, Iași, Ed.Junimea, p.166-189 (309 p.).
14. Ruyon B. A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*, 1998; 27: 264-72.
15. Ruyon B. A., Montano Akridiadis E. A. et al. The serum – ascites albumin-gradient is superior to the exudates – transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 215-20 (Level III Evidence).
16. Stoika V., Sorin Șt. Arama, Comănescu V., et al., Ciroza hepatică. În: *Gastroenterologie și Hepatologie*, sub red. Tudorul Ciurea, Olivia Pascu, Carol Stanoiu, 2008, București, Ed.Med. p.609-749 (967 p.).
17. Алькова О.Ю., Андреева О.В., Полубенцева Е.И., Цирроз печени. В книге: *Планы ведения больных (доказательная медицина)*. 2007, Москва, изд. ГЭОТАР-Медиа, стр. 238-272.
18. Гартузенко Д.В., Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени, *РЖ. ГГК*, 2002, т. XII, №5, стр. 23-29.
19. Ивашкин В.Т. Лечение циррозов печени (метод.реком.). 2008, Москва, 48 стр.
20. Кашнина А. В., Хазанов А.И. Циррозы печени. *Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. (Руководство для врачей)*. Москва, Изд. Миклош, 2007, стр. 470-490.
21. Маевская М.В., Буверов А.О. Цирроз печени. В кн.: *Гастроэнтерология (национальное руководство под редакцией В.Т.Ивашкина, Т.Л.Палиной)*, 2008, Москва, изд. ГЭОТАР-Медиа, стр. 700.
22. Массимо Пинуани. Эпидемия фиброза печени: от гепатита к циррозу. *РЖ. ГГК*, 2002, XII, №5, с. 4-10.
23. Пирогова И.Ю., Пышкин С.А., Горфинкель А.Н., Погорелова С.Г., Абрамовская Н.В., Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени. *РЖ. ГГК*, 2009, т. XV, №4, стр. 48-55.
24. Хазанов А.И. «Циррозы печени». В книге: *Гастроэнтерология и гепатология под редакцией Кашнина А.В.*, 2007, Москва изд., Миклош, стр. 470-489.
25. Шерлок Ш., Дули Дж. Цирроз печени. Заболевания печени и её желчных путей, (Перевод с английского). Москва, ГЭОТАР, Медицина 1999, стр. 424-438.

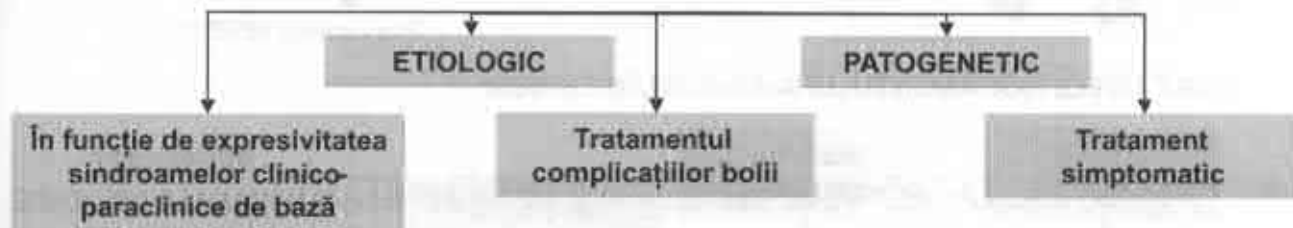
# DIRECȚIILE CONTEMPORANE ÎN TRATAMENTUL CONSERVATIV AL CIROZELOR HEPATICE

**Iulianna Lupașco**  
dr.șt.med., Conf. cercetător,  
Catedra Medicină Internă nr.4

## TRATAMENTUL CH

- Evoluția CH depinde de etiologie, gradului activității al procesului inflamator în ficat, de stadiului bolii, de prezența sau lipsa complicațiilor patologiei hepatice.
- Dacă medicul indică tratamentul corect și în stadiile inițiale ale bolii, evoluția CH este mult mai lentă și prognosticul este mai favorabil.

### DIRECȚIILE PRINCIPALE ALE TRATAMENTULUI CH



## CIROZA HEPATICĂ VIRALĂ

Obiectivul principal al tratamentului etiologic la pacienții cu **CH virală** constă în medicație antivirală și prevede:

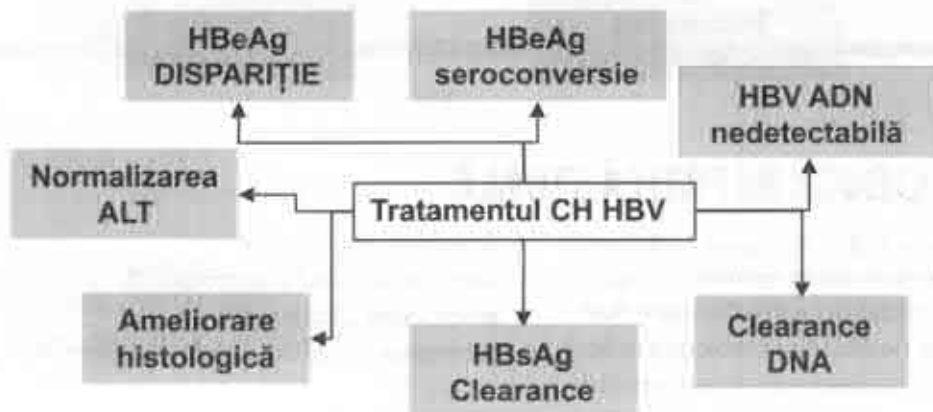
- suprimarea replicării virale până la dispariția viremiei sau diminuarea viremiei  $> 2$  log;
- diminuarea procesului necro-inflamator în ficat
- ameliorarea modificărilor histologice în ficat
- normalizarea probelor funcționale hepatocitare

- încetinirea evoluției CH
- diminuarea gradului decompensării CH
- ameliorarea calității vieții
- prevenirea complicațiilor CH, îndeosebi HCC

# SCOPUL PRINCIPAL ÎN TRATAMENTUL ANTIVIRAL ÎN CH VIRALĂ B



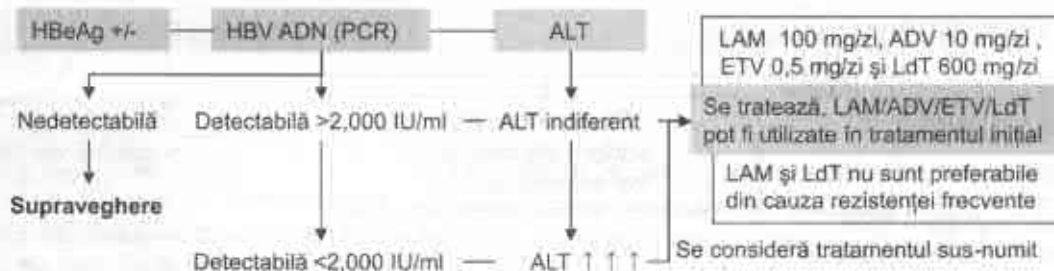
## OBIECTIVELE TRATAMENTULUI ANTIVIRAL ÎN CH HBV:



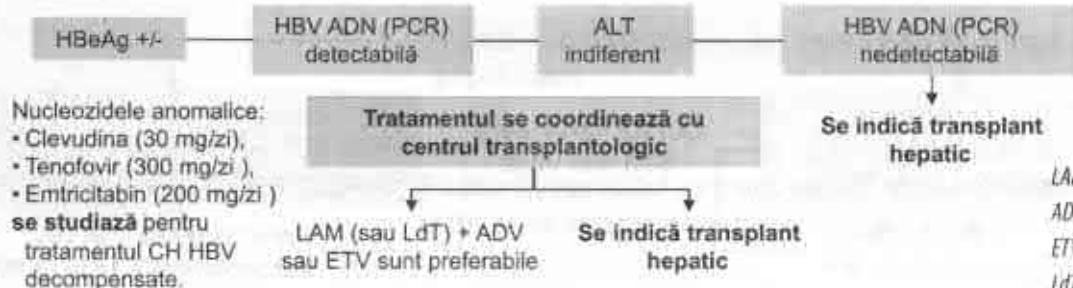
## PREPARATE ANTIVIRALE APLICATE ÎN TRATAMENTUL CH HBV:

- LAMIVUDIN (LAM)
- ADEFOVIR (ADV)
- ENTECAVIR (ETV)
- TELBIVUDIN (LdT)
- INTERFERON -  $\alpha 2\alpha$
- INTERFERON -  $\alpha 2\beta$

## TRATAMENTUL CH HBV COMPENSATE

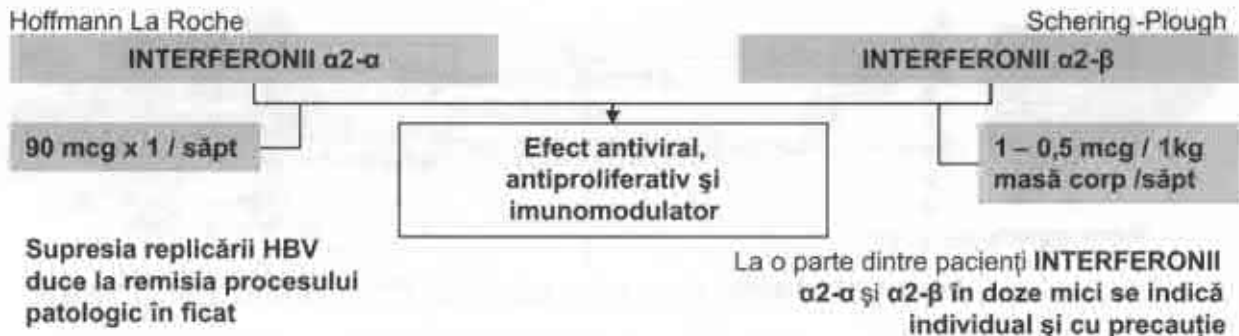


## TRATAMENTUL CH HBV DECOMPENSATE

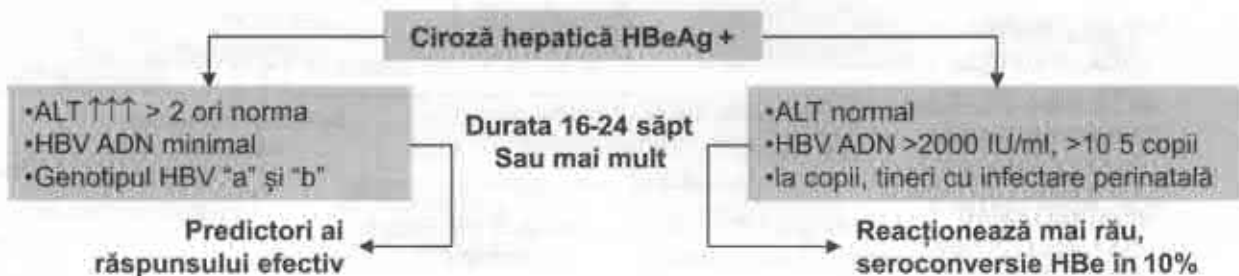




## TRATAMENTUL ANTIVIRAL CU IFN ÎN CH HBV



## EFICACITATEA TRATAMENTULUI CH HBV CU INTERFERONI



## TRATAMENTUL CH HBV CU IFN PEG



CH HBV HBeAg-

• ALT normal după monoterapia cu PEG IFN- $\alpha$  la 38% pacienți

• și <HBV ADN la 63%, timp de 48 săpt.



La pacienții HBeAg-, de asemenea, nu au fost demonstrate avantaje ale monoterapiei PEG-IFN vs terapia antivirală combinată cu lamivudină.

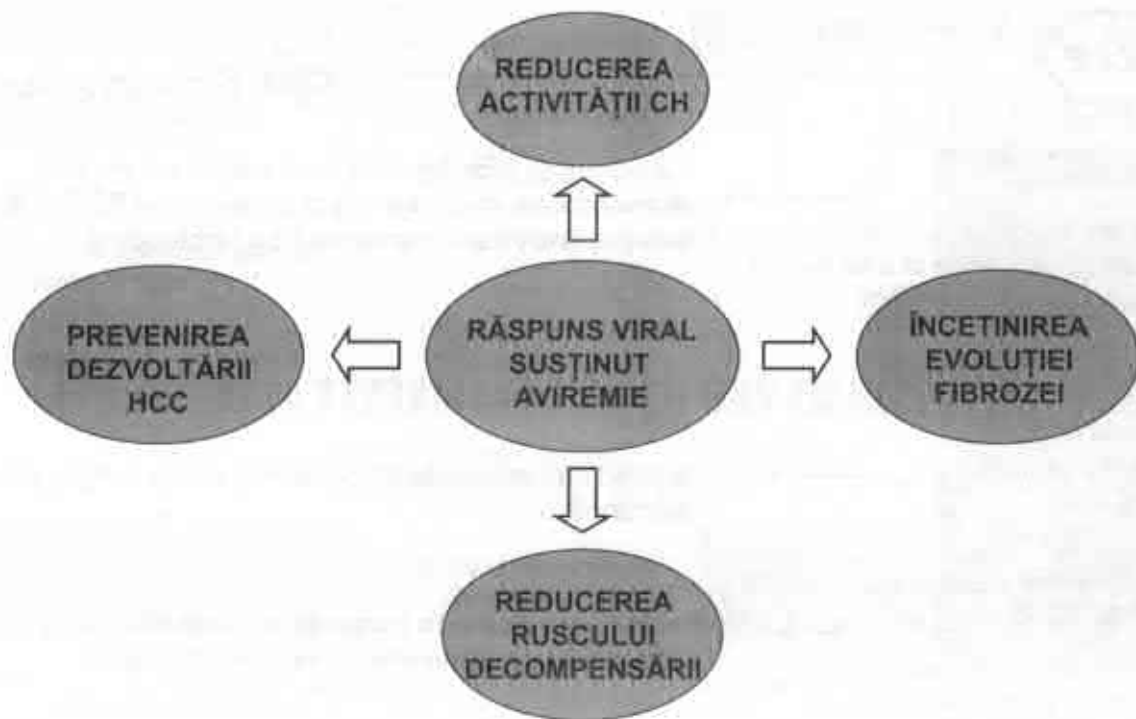


Dar durata tratamentului trebuie să fie lungă, până la 72 săptămâni

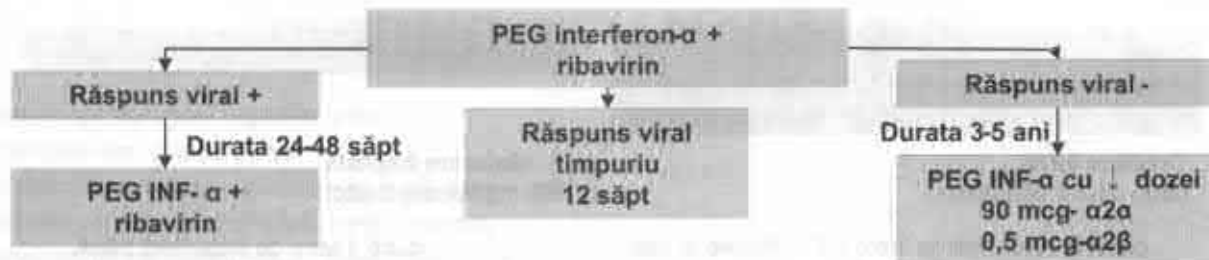


Factorii predictivi în tratamentul antiviral cu PEG IFN- $\alpha$  sunt similari tratamentului cu IFN-standard.

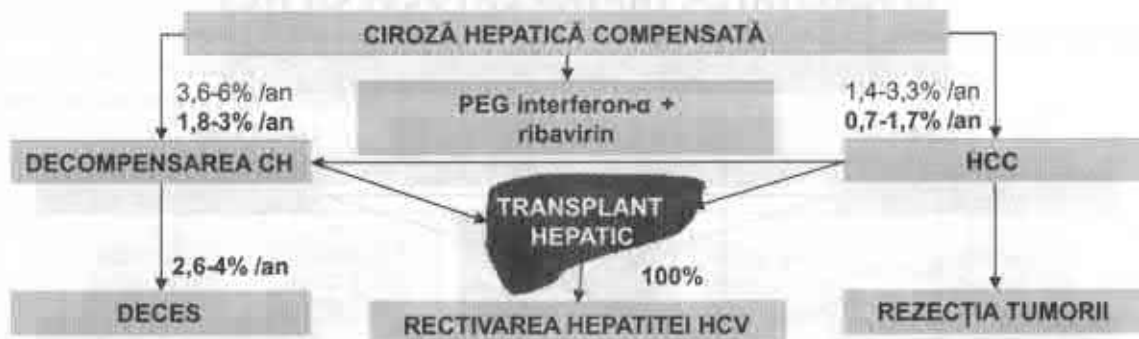
## SCOPUL TRATAMENTULUI CH DE ETIOLOGIE VIRALĂ C



## TRATAMENTUL CH HCV COMPENSATE



## EFICACITATEA TRATAMENTULUI CH HCV



Everson G.T., *Hepatology*, 2002; 36:2970, Thomas as RM. et al. *Liver Transpl.*, 2003; 9:905-915

## TRATAMENTUL CH HCV DECOMPENSATE

Terapia se inițiază cu doze mici de **intron- $\alpha$ 2 $\beta$**  1,5 mln ME x 3 ori/săpt, sau cu **PEG interferon- $\alpha$ 2 $\beta$**  0,5mcg/corp x 1/săpt

**Creștere lentă**  
(timp de 2-4 săptămâni)

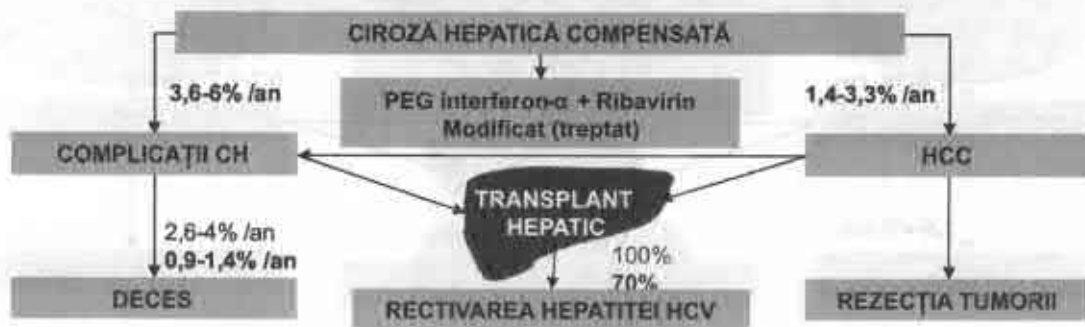
până la doza optima 3mln ME x fiecare zi sau  
PEG interferon- $\alpha$ 2 $\beta$  1-1,5mcg/corp x 1/săpt.

**Ribavirina** inițial se indică 600mg/zi

**Majorare treptată**  
cu 200 mg fiecare 2 săpt.

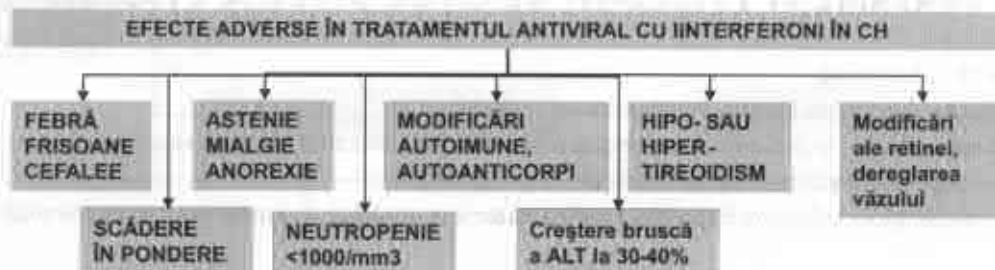
după 1 luna de tratament până  
la doza optimă (>106 mg/kg/corp x zi)

## EFICACITATEA TRATAMENTULUI CH HCV

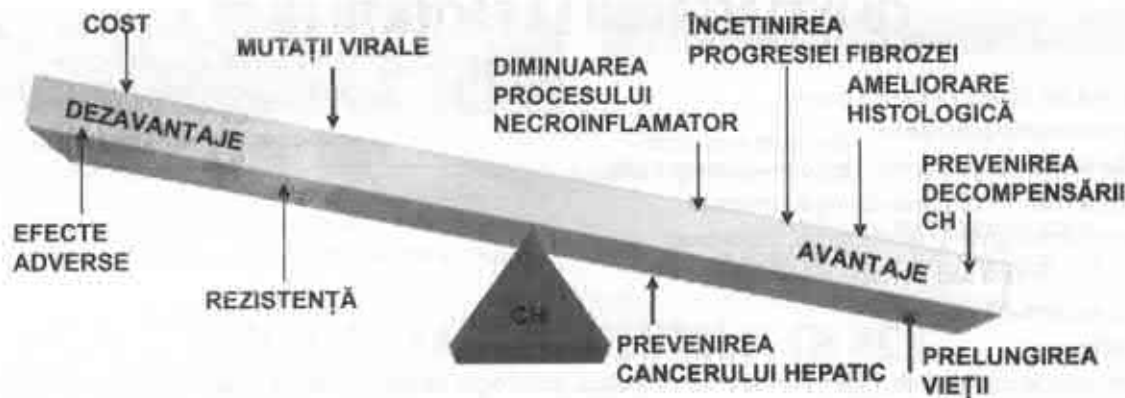


## CONTRAINDICATII PENTRU TERAPIA ANTIVIRALĂ CU INTERFERONII LA PACIENTII CU CH

- Complicații ale cirozei hepatice grave
- Hipersplenism moderat/sever
- Dereglări hematologice grave (leukopenii, anemii, etc.)
- Depresie severă necompensată medicamentos
- Recipienți de transplant renal, cardiac, pulmonar
- Hepatită autoimună sau alte boli autoimune
- Tiroidită autoimună
- Graviditate,
- Afecțiuni severe concurente: hipertensiune necontrolată, patologie cardiaca, maladii severe ale arterei coronare, diabet zaharat necompensat, maladii obstructive pulmonare
- Hipersensibilitate la preparate antivirale



## AVANTAJE ȘI DEZAVANTAJE ALE TRATAMENTULUI ANTIVIRAL ÎN CH

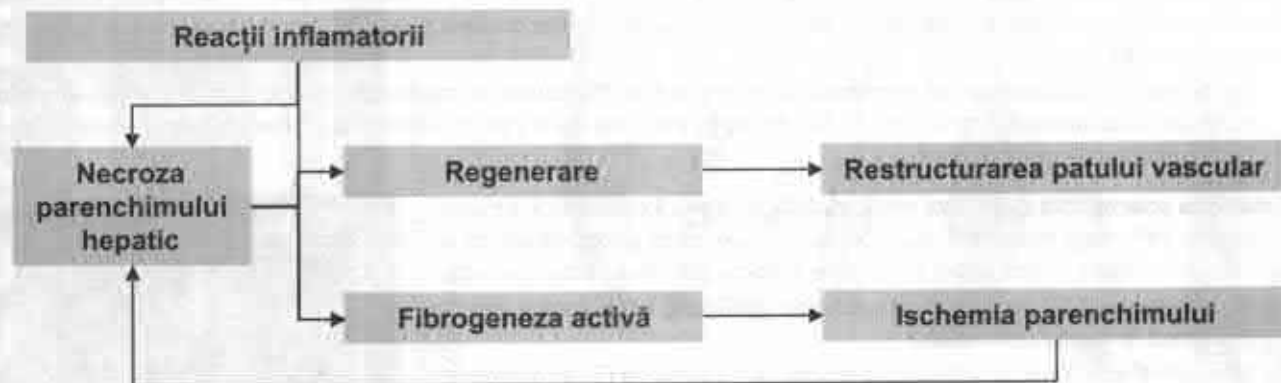


## TRATAMENT ETIOLOGIC AL CH DE DIVERSE ETIOLOGII

- **Ciroză alcoolică** – abținere
- **Hemohromatoză** – eliminarea fierului prin flebotomii repetate
- **Ciroză biliară secundară** – la pacienții cu colangită sclerozantă – înlăturarea obstrucției la nivelul căilor biliare
- **Boala Wilson** – administrarea chelatorilor cuprului – D-penicilamina
- La majoritatea pacienților cu CH este imposibil a indica tratament etiologic, în asemenea cazuri se indică tratament patogenic

## PATOGENEZA CIROZEI HEPATICE

- **Patogeneza CH** este determinată de particularitățile factorului etiologic și de mecanismele de autoprogresare a cirozei (comune pentru toate etiologiile).
- În **hepatita autoimună și cea virală** fibrogeneza progresează dinspre spațiile porte spre zona centrolobulară, iar în **hepatita alcoolică** fibroza este inițiată în ariile perivenulare centrolobulare, în urma necrozelor hepatocitare din aceste zone.





## TRATAMENTUL PATOGENETIC

- Medicul indică frecvent tratament patogenetic majorității pacienților, îndeosebi când sunt cunoscute mecanismele de dezvoltare a procesului patologic în ficat. **De exemplu:**
- **Ciroza autoimună** – prezintă o patologie hepatică cronică de etiologie necunoscută, dar în patogenезa ei predomină dereglări autoimune
  - Acestor pacienți se indică **prednizolon în doza 40-60mg**, ce duce la ameliorarea semnificativă datelor clinico-paraclice, la compensarea cirozei și la prevenirea evoluției nefavorabile.
- **Ciroza biliară primitivă** prezintă o boală colestatică primară în patogenезa căreia un rol central îl ocupă acumularea acizilor biliari hidrofobi endogeni toxici, care provoacă necroza și inflamația portală și periportală, disfuncția mitocondrială cu lezarea preponderentă a epiteliului biliar, cu destrucția lui interlobulară și septală, dezvoltarea fibrozei și, în final, a cirozei (figura 43, Anexe).
  - La pacienții cu **ciroză biliară primitivă** tratamentul specific constă în medicația cu acid ursodeoxicolic (**Ursotlak, Ursosan, Choludexan**) în doze optime 15 - 20 mg/kg x zi, divizată în 2 prize, dimineața și seara în timpul mesei. Cura de tratament stabilește individual.
- **Colangita sclerozantă primitivă** este o patologie cronică colestatică, caracterizată prin inflamație difuză și fibroza ductelor biliare intra-și extrahepatice, cu dezvoltare în final a cirozei bilare secundare. Etiologia CSP nu este cunoscută.
  - În patogenезa CSP sunt implicate diferite modificări imunologice care se realizează la nivelul căilor bilare.
  - La pacienții cu colangita sclerozantă primitivă în stadiul de CH de asemenea se recomandă UDC în doze mari 20-30 mg/kg corp x zi.



## ACIDUL URSODEOIXICOLIC



### MECANISME DE ACȚIUNE:

- Stimulează transportul și eliminarea acizilor biliari hidrofobi prin activarea transportului specific pentru anioni organici mrp2 de la nivelul membranei canaliculare, reducând concentrația intracelulară a acizilor biliari hidrofobi toxici.
- UDCA determină **creșterea fluidității bilei** prin modificarea raportului: secreția hidroelectrolitică/secreția de mucină.
- Inhibă absorbția acizilor grași toxici la nivel intestinal.
- Posedă acțiune **anticolectatică**, condiționată de stimularea exocitozei pe calea activării L-proteinkinazei dependente de calciu și de scăderea concentrației acizilor biliari toxici pentru hepatocit (colic, litocolic, dioxicolic).
- Reduce oxidarea peroxistică a lipidelor și **stabilizează membranele** mitochondriale.
- Are efect **citoprotector** de stabilizare a membranei hepatocitare.
- Ameliorează fluxul sanguin.
- Posedă efect **imunomodulator**:
  - Inhibă expresia aberantă a moleculelor HLA clasa I la nivelul hepatocitelor;
  - reduce producerea citokinelor.
- Inhibă apoptoza hepatocitelor colestatice mediată de acizi biliari hidrofobi (ABH).
- **Reduce fibroza** iar derivatul său, eliberator de oxid nitric reduce inflamația și fibroza în toate tipurile de hepatopatii cronice.
- Are efect anticanceros.

# CIROZA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

- **Ciroza hepatică alcoolică** este reprezentată de leziuni hepatice degenerative și inflamatorii, cu formarea nodulelor regenerative micronodulare și dezorganizarea arhitectonicii ficatului, condiționată de intoxicație etilică.
- Alcoolul posedă acțiunea toxică directă și indirectă, cu mecanisme de lezare a ficatului multilaterale.

## TRATAMENTUL CH ALCOOLICE:

- **Fosfolipide esențiale (Essentiale N, Hepalip),**
- **S-Adenosin-L-Metionina,**
- **Acid ursodeoxicolic (Ursofalk, Ursosan, Choludexan)**
- **Silimarină (Levasil, Silimarin, Silarsil),**
- **BioR**

## ACȚIUNEA FOSFOLIPIDELOR ESENȚIALE:

- Asigură plasticitatea și permeabilitatea membranei celulare;
- Favorizează creșterea potențialului metabolic, detoxifiant, energetic al membranei;
- Restabilesc structurile membranare ale celulei, din conținutul umplerii fisurilor cu fosfolipide esențiale;
- Diminuă citoliza celulară.



## ACȚIUNEA FOSFOLIPIDELOR ESENȚIALE

- Acțiune hepatoprotectoare;
- Stimulează sinteza fosfolipidelor endogene, scad nivelul colesterolului în ser;
- Protejează enzimele mitocondriale și microsomale de acțiunea alcoolului, toxinelor, virusurilor;
- Asigură funcționarea sistemelor de transport a hepatocitului;
- Favorizează digestia, absorbția și metabolismul lipidelor;
- Transportă grăsimile din ficat și din peretele intestinal în sânge;
- Se implică în formarea micelilor biliare.
- Participă în sinteza prostaglandinelor;
- Posedă proprietăți antioxidative, diminuează activitatea citohromului P450, ce preîntâmpină dezvoltarea stresului hepatotoxic în ficat;
- Proprietăți imunomodulatorii;
- Inhibă sinteza citokinelor proinflamatorii, IL-1 $\beta$ ;
- Inhibă transformarea lipocitelor în fibroblaști;
- Inhibă fibrogeneza, stimulează colagenaza celulelor stelate hepatice ;
- Micșorează apoptoza hepatocitară;



**Mod de administrare:** câte 2 caps. 3 ori/zi sau câte 3 caps. 2 ori/zi, administrate cu puțin lichid în timpul meselor.

# S-ADENOZIL-L-METIONINA

- **S-adenozil-L-metionina** prezintă o substanță biologic activă care se depistează în toate țesuturile organismului, dar în cea mai mare concentrație – în ficat
- Participă în 2 procese biochimice importante celulare:
  - **Trans-metilare** și **trans-sulfurare**, care explică efectele benefice ale preparatului.

## MECANISME DE ACȚIUNE:

- Crește fluiditatea membranei celulelor hepatice
- Sporește activitatea Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> – ATP-azei
- Majorează potențialul energetic al hepatocitelor și astfel posedă efect anticolestatic
- Ameliorează absorbția componentelor structurale ale bilei din sânge, transportul lor intracelular și excreția din ducturile biliare
- Mărește sinteza și cantitatea antioxidanților (glutatiei, taurinei, sulfatelor) în hepatocite, posedă acțiune anticitotoxică contra efectul negativ al radicalilor liberi de oxigen, acizi biliari și altor substanțe toxice
- Crește eliminarea radicalilor liberi și a altor metaboliți toxici din hepatocite
- Ameliorează funcția hepatocitelor
- Activează celulele hepatice stelate
- Sporește activitatea colagenazei, împiedică dezvoltarea fibrozei și a cirozei hepatice
- Are efect antidepresant și stimulator

**S-adenozil-L-metionina** se utilizează:

- **Parenteral 400 - 800 mg. 5-10ml, x 2 ori/zi, 10-14 zile și apoi**
- **Peroral 400 - 800 mg x 2 ori/zi – 1-2 luni**

## ALTE PREPARATE UTILIZATE ÎN TERAPIA CH ALCOOLICE

- **Acidul ursodeoxicolic** (*Ursoflak, Ursosan, Choludexan*) se indică în doze optime 10 - 15 mg/kg x zi, divizată în 2 prize, dimineața și seara în timpul mesei. Cura de tratament apreciază individual, cel puțin 2 luni;
- **Corticosteroizi** – sunt eficienți la cirofici în perioadele de activitate, sau în hepatitele alcoolice acute supraadăugate, dozele sunt individuale.
- **Silimarină**



## SILIMARINĂ (SILYBUM MARIANUM)

- **Silimarina** este un preparat compus din 3 flavonoizi:
  - *Silibininum, Silidianin, Sylicristine*
  - alte componente: betain, acizi grași esențiali
- Silimarin Sedico 140 mg
- Silimarin plus Sedico
  - Conține antioxidante (vitamine A, C, E) și Zn

**Posologie:** câte 240-900mg x zi, divizat în 2-3 prize.



## EFECTE TERAPEUTICE ALE SILIMARINEI

- Protejează celulele hepatice de variați agenți toxici, micșorând reacția de răspuns celular la agenții nocivi prin stimularea superoxidismutazei.
- Normalizează conținutul de glutation în hepatocite.
- **Efect antioxidant**, datorat interacțiunii silimarinei cu radicalii liberi, micșorând oxidarea peroxidică a lipidelor membranare.
- Inhibă lipooxigenaza.
- Sporește sinteza proteică, datorită activării mitozei celulare.
- **Scade sinteza colesterolului**, micșorând activitatea hidroxil-metilglutaril-reductazei.
- **Efect de imunomodulare.**



- **Efect antiinflamator** datorat inhibiției migrării neutrofilelor, activității celulelor Kupfer, sintezei leucotrienilor și formării prostaglandinelor.
- **Efect antifibrotic** prin reducerea proliferării și a conservării celulelor stelate în miofibroblaști.
- **Stimulează regenerarea hepatocitelor**, activând ARN-polimeraza și sporind sinteza proteinelor și a fosfolipidelor structurale și funcționale.

## HEPAPHYL

- **Hepaphyl** – preparat compus din două fitocomponente:
- **Phyllanthus amarus și Curcuma longa**
  - **Phyllanthus amarus** crește în regiunea Indiei Centrale și de Nord.

### Efecte:

- Coleretic și hepatotrop, iar alcaloizii și flavonoizii săi (kverțetin) îi asigură efect antiinflamator.
- Preparatul posedă și proprietăți hipoglicemice și hipocolesterolemice. De aceea poate fi aplicat în tratamentul diabetului zaharat, aterosclerozei.

### Curcuma longa posedă proprietăți:

- antioxidative,
- hepatoprotectoare,
- antiinflamatoare,
- antimicrobiale.

### Posologie: 2-3 pastile în zi, timp de 1-3 luni

- 1 capsulă de Hepaphyl conține 200 mg de Ph.amarus și 20 mg de Curcuma longa

**Efecte adverse** nu au fost înregistrate.





## PACOVERINA

- **Pacoverina** este un glicozid furostanomic, obținut din semințe de roșii.
- La elaborarea acestui preparat au contribuit specialiștii Centrului de Virusologie al CNȘPM al MSRM, Institutului de Genetică al AȘRM și al Institutului Național de Farmacie al MSRM.

### Indicații:

- hepatită acută virală B
- hepatită virală cronică
- ciroză hepatică de origine virală

### Mod de administrare:

- 1 pastilă de 2 ori în zi, până la luarea mesei, timp de 15-30 zile
- Contraindicații nu-s. Efecte adverse nu s-au depistat.
- În timpul tratamentului se recomandă de a se abține de la consumul de alcool.



FARMACO

## BioR

**BioR** – preparat obținut din biomasa algei cianofile *Spirulina platensis Geitl*. Conține principii bioactive ca:

- aminoacizi și oligopeptide;
- produși intermediari ai metabolismului glucidic și lipidic,
- macro și microelemente esențiale.

### Posedă acțiune:

- stabilizare a membranelor celulare și lisosomale;
- efect antioxidant;
- Imunomodulator;
- acțiune trofică cicatrizantă și de regenerare a țesuturilor lezate.

**POSOLOGIE:** 1 capsulă 5mg x 2 ori zi

# SARGENOR (aspartat de arginină)

## HEPATOPROTECTOR

- **Stimulează metabolismul proteic:**
  - asigură aportul de aminoacizi necesari sintezei proteinelor;
  - intervine în sinteza acizilor nucleici ADN și ARN, favorizând sinteza de proteine la nivel celular
- **Antitoxic:**
  - Intervine în ciclul ureei,
  - ↓ concentrația amoniacului rezultat în urma metabolismului proteic
- administrare doză unică în intoxicațiile cu amoniu →
- împiedică apariția semnelor de intoxicație
- **Posologie și mod de administrare:**
  - Adulți: 2 - 3 fiole pe zi
  - Copii: între 3 și 9 ani: 1 fiolă pe zi  
între 9 și 12 ani: 1 - 2 fiole pe zi
- Fiolele se administrează diluate în puțină apă, de preferință înainte de masă.
- Durata unei cure de tratament este de 15 zile.



## TRATAMENT ANTIFIBROTIC

- Tuturor pacienților cu CH indiferent de factorul etiologic, li se recomandă **medicamente cu efect antifibrotic**.
- Scopul tratamentului antifibrotic ar fi **evitarea unui răspuns cicatricial aberant**, dar nu asigurarea unei cicatrici eficiente în limitarea extinderii leziunilor hepatice.
- Obiectivele se referă la diminuarea, limitarea și anularea factorilor care declanșează și perpetuează fibrogeneza.
- Tratamentul etiologic al bolii primare reprezintă cel mai rațional tratament al fibrozei și cirozei hepatice.

**Tratamentul antifibrotic include următoarele etape de acțiune fibrogenă:**

### **1. TRATAMENTUL INFLAMAȚIEI ȘI CORECȚIA RĂSPUNSULUI IMUN**

- IFN  $\alpha$
- AUCD
- Corticosteroizi
- Colhicina
- Antagoniștii citokinelor proinflamatorii (captopril)
- Interleukinele 10, 12
- Antioxidante

### **2. TRATAMENTUL FIBROZEI**

- Acțiunea antifibrotică a IFN- $\alpha$ , AUCD, corticosteroizilor a fost discutată mai sus.

## COLCHICINĂ

- Inhibă migrația granulocitelor în sediul inflamației;
- Interferează cu degradarea polimorfonuclearelor;
- Diminuează asamblarea microtubulilor;
- Mobilizează transcelulară a colagenului și amplifică activarea collagenazei;
- Reduce depunerea de colagen și gradul fibrozei
- **Se administă în doză de 1 mg/zi – 5 zile pe săptămână timp îndelungat.**



## INTERLEUKINE

- **INTERLEUKINA 10** este un medicament antiinflamator, care inhibă activarea și proliferarea celulelor hepatice stelate.
- **INTERLEUKINA 12**, de asemenea, posedă efect antifibrotic, induce producerea de interferon- $\gamma$  și acționează pe cale similară IL10.

## PENTOXIFILINA

- Posibil **diminuează activarea celulelor Kupffer** și prin acest mecanism posedă efect asupra formării miofibroblaștilor.
- **Inhibă eliberarea citokinelor mitogene** IL 1, TNF-alfa și a altor chemokine), care activează celula hepatică stelată.
- **Inhibă PDGF** (factorului de creștere trombocitar), care participă în proliferarea CHS, micșorând fibrogeneza.
- Ameliorează **microcirculația**.
- Scade riscul sindromului hepato-renal.
- **Se administrează în doza de 200 mg x 3 ori/zi per os, timp de 2 luni.**

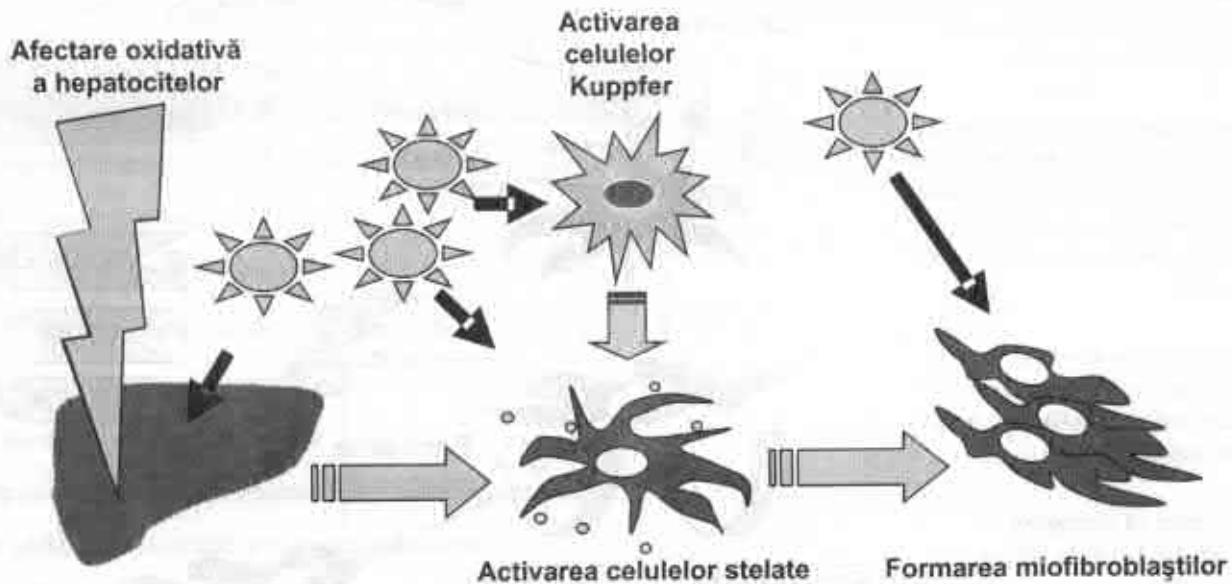
## INHIBITORII ACTIVĂRII CHS

- **Antioxidante.**
- Inhibitor TGF- $\beta$  (factor de transformare a celulei stelate activate).
- **Inhibitorii receptorilor enzimelor de conversie a angiotenzinei II** (candesartan) blochează TGF- $\beta$ , posedă efect antifibrozan.
- Inhibitorii enzimelor de conversie a angiotenzinei II (captopril).
- Inhibitorii serin-proteazei (camostat mesilat) reduce activarea proteolitică a TGF- $\beta$ 1.
- **Antagoniștii ai fibronectinei celulare** (care activează celula hepatică).
- Medicația anticontractilă – **antagonistul de endoteliina 1**- Bosentan.

## PREPARATE ANTIPROLIFERATIVE ALE MEC

- **Interferonii- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$** , care inhibă proliferarea miofibroblaștilor și inhibă formarea colagenului matriceal (acțiune asupra MMP).
- **Inhibitor CTGF** (factor de creștere a țesutului conjunctiv).
- **Antagoniștii receptorilor de endoteliină A** (ETAR) , care inhibă proliferarea și sinteza MEC.
- În proces de studiu este **octreotidul**, care are efect antifibrogen.

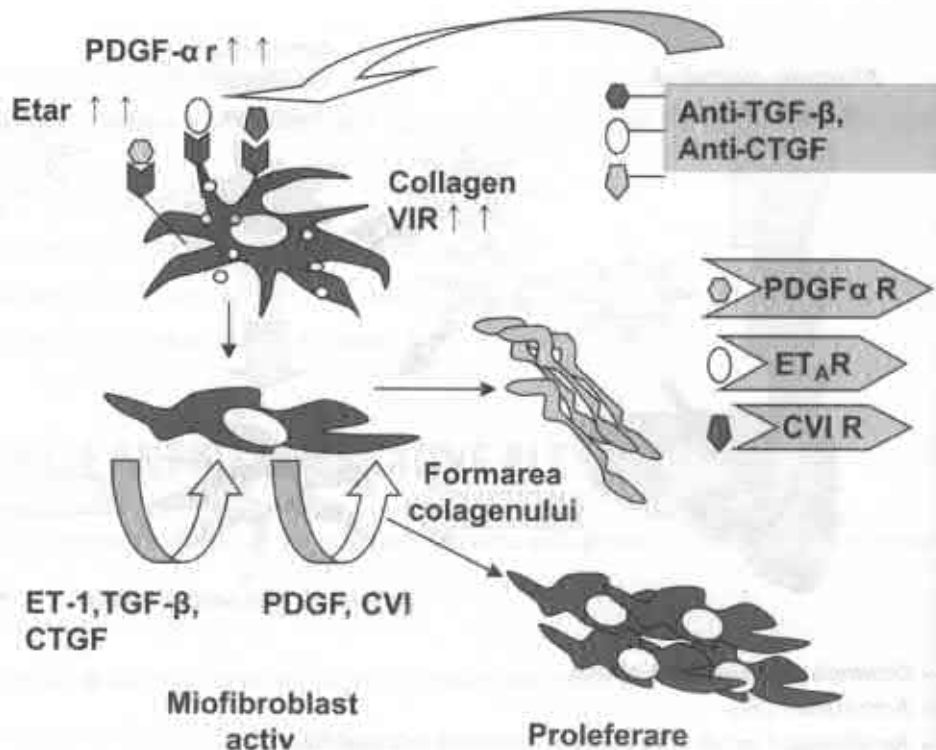
## ANTIOXIDANTE



- Diminuă peroxidarea lipidică
- Activitatea CHS
- Ameliorează producția matricei proteice extracelulare

## INHIBITORII ANTIFIBROZANȚI ÎN STUDIU

- Studiile contemporane au confirmat că CHS prezintă un rol central în fibrogenază.
- Medicamentele care se creează în prezent au acțiune patogenică la nivel intercelular molecular sau asupra receptorilor și în primul rând blochează activitatea CHS.
- Aceste preparate de perspectivă sunt ETaR (inhibitorul receptorii endoteliinei a), anti TGF, anti CTGF etc.
- Sunt date că silimarina, interferon- $\alpha$ , pentoxifilina, de asemenea, stopează fibrogenază și studiile ce vizează fenomenul continuă.



## 10.1 TRANSPLANTUL HEPATIC

- Transplantul hepatic este singurul tratament eficace pentru ciroza hepatică, cu o supraviețuire posttransplant în jur de 70% la 5 ani.

### **Criteriile de selecție a pacienților pentru transplant de ficat:**

- Prezența indicațiilor acceptate pentru transplant hepatic:
  - Maladie hepatică cronică avansată
  - Insuficiență hepatică acută
  - Tumoare hepatică malignă irezectabilă
  - Afecțiuni hepatice metabolice ereditare
- Lipsa alternativelor terapeutice
- Lipsa contraindicațiilor absolute pentru transplant hepatic
- Posibilitatea continuării tratamentului ulterior
- Abilitatea de a suporta cheltuielile pentru transplant hepatic



## ALGORITMUL TRATAMENTULUI CH

- Diagnostic corect al CH cu aprecierea etiologiei, stadiului bolii, activității procesului hepatic.
- **Tratament etiologic după posibilitate.**
- **Tratament patogenetic:**
  - reducerea proceselor necroinflamatorii
  - normalizarea statutului imun
  - deprimarea fibrozei
  - ameliorarea funcțiilor celulelor hepatice
- **Tratamentul sindroamelor esențiale ale CH**
- **Tratamentul complicațiilor CH**
- **Tratamentul simptomatic**

## PROFILAXIA CH

### PRIMARĂ

- Stil de viață sănătos (alimentație rațională, excluderea alcoolului, fumatului, drogurilor, toxicele, activitate fizică)
- Folosirea siringelor, instrumentelor chirurgicale de unică folosință
- Evitarea medicamentelor toxice
- Vaccinarea contra hepatitei B
- Testarea corectă a donatorilor, a sângelui și substituenților de sânge
- Expertiză genetică la gravide

### SECUNDARĂ

- Diagnostic precoce al patologiei hepatice
- Tratament individual corect la pacienții cu hepatite cronice anterior dezvoltării cirozei hepatice
- Tratament individual complex la pacienții cu ciroze hepatice
- Dacă medicul și pacientul rețin regulile profilaxiei și ale tratamentului, calitatea vieții pacienților cu CH se ameliorează și durata supraviețuirii crește.

## BIBLIOGRAFIE:

1. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. American Association for the Study of Liver Disease revised 2005, 26 pages. NGC: 004333.
2. Dumbrava Vlada-Tatiana. Ciroza hepatică. În: Bolile Ficatului (Scheme și tabele), 2003, Chișinău, p.181-220 (329p.)
3. Dumbrava Vlada-Tatiana. Ciroza hepatică. În: Hepatologie bazată pe dovezi (Ghid practic național), 2005, Chișinău, p.177-189 (334 p.).
4. Kuntz Erwin, Kuntz Hans-Dieter. Liver cirrhosis. In: Hepatology and practice, 2002, Springer, p.649-681 (825 p.).
5. Pascu Olivia. Cirozele Hepatice. În: Tratat de Hepatologie. Sub red. Mircea Grigorescu, 2004, Ed. Medicală Națională, p. 652-672 (1258p.)
6. Polyak S., Morichima C., Shuhart M., Wang C., Liu L., Lee D. Inhibition of T cell inflammatory cytokines hepatocyte NF- $\kappa$ B signaling, and HCV infection by standardized silymarin. Gastroenterology, 2007; 132: 1925-36.
7. Saller R., Melzer J., Reichling J., Brignoli R., Meier R. An updated systematic Review of the pharmacology of Silymarin. Forschende Komplementärmedizin, 2007; Vol. 14, N.2: 70-80.
8. Алькова О.Ю., Андреева О.В., Полубенцева Е.И., Цирроз печени. В книге: Планы ведения больных (доказательная медицина). 2007, Москва, изд. ГЭОАР-Медиа, стр. 238-272.
9. Ивашкин В.Т. Лечение циррозов печени (метод.реком.). 2008, Москва, 48 стр.
10. Маевская М.В., Буеверов А.О. Цирроз печени. В книге: Гастроэнтерология (национальное руководство под редакцией В.Т.Ивашкина, Т.П. Лалиной), 2008, Москва, изд. ГЭОАР-Медиа, стр. 700.
11. Хазанов А.И. «Циррозы печени», В книге: Гастроэнтерология и гепатология под редакцией Кашнина А.В., 2007, Москва изд., Миклош, стр. 470-489.

# ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

**Svetlana Țurcan**

dr.șt.med., Conf. cercetător,  
Catedra Medicină Internă nr.4

**Ina Romanciuc**

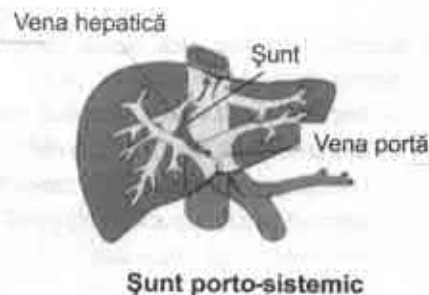
dr.șt.med

**Vlada-Tatiana Dumbrava**

dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicină Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

## DEFINIȚIE

- **Encefalopatia hepatică (EH)** include spectrul de tulburări neuropsihice, potențial reversibile, care se dezvoltă în cadrul insuficienței hepatice și/sau a șuntului porto-sistemic.
- Are ca substrat perturbarea difuză a metabolismului cerebral, ca urmare a metabolizării insuficiente (insuficiență hepatică) sau a ocolirii ficatului (șunturi porto-sistemice) de către produșii toxici azotați de origine intestinală, precum și sub acțiunea altor substanțe cu efect neurotoxic.
- Are caracter funcțional, potențial reversibil ce se confirmă prin absența EH după transplant hepatic.



## EPIDEMIOLOGIE

- Cele mai frecvente cauze ale EH fulminante sunt hepatitele virale acute și afectarea medicamentoasă a ficatului (70-80%).
- În 98% de cazuri EH cronică este condiționată de ciroza hepatică (CH).
- La 70% pacienți cu CH este prezentă EH de divers grad.
- EH *latentă* este prezentă la 50% - 80% dintre bolnavii cu CH.
- Circa 30% dintre cei cu CH decedază în sau prin EH severă.
- EH se dezvoltă la circa 30-53% pacienți cu șunturi portocavale și la 24-39% cu șunt spleno-renal distal.

## ETIOLOGIE

- **Insuficiență hepatică acută** condiționată de necroze masive ale parenchimului hepatic:
  - hepatită acută virală, alcoolică, medicamentoasă
  - afectare acută toxică a ficatului
  - Infecții generalizate cu afectarea ficatului (sepsis etc.)
  - necroză acută hepatică la gravide
  - ischemie acută a ficatului
- șoc chirurgical
- sindrom Budd-Chiari acut etc.
- **Șunt portosistemic** spontan sau chirurgical în absența insuficienței hepatice
- **Insuficiență hepatică cronică**, asociată cu ciroză hepatică (cu sau fără șunt portosistemic)

## PATOGENEZĂ

### **TEORII PATOGENETICE:**

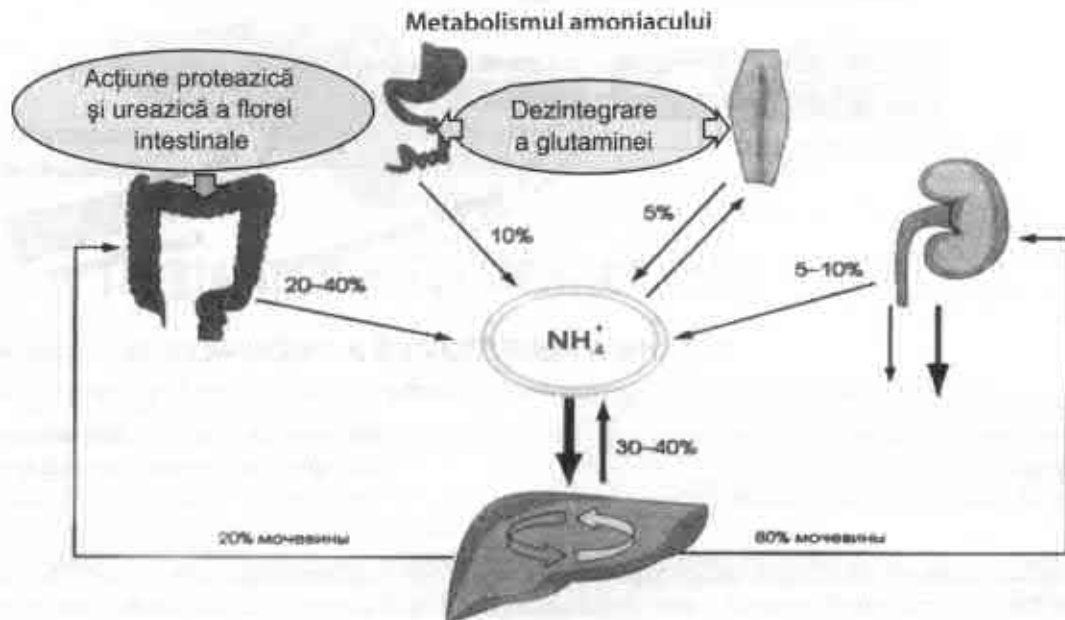
- **Teoria toxică – sinergismul factorilor neurotoxici**
  - Amoniacul
  - Mercaptanele
  - Fenoli
  - Aminoacizi aromatici
  - Acizi grași cu lanț scurt și mediu
- **Teoria neuromediatorilor falși**
  - Feniletanolamina
  - Octopamina
- **Teoria tulburării de neurotransmitere**
  - Creșterea permeabilității barierei hematoencefalice
  - Receptorii serotoninergici
- **Ipoteze integrative**

## TEORIA TOXICĂ: AMONIACUL

Cea mai elaborată ipoteză este cea privind acțiunea neurotoxică a amoniacului.

### Argumente:

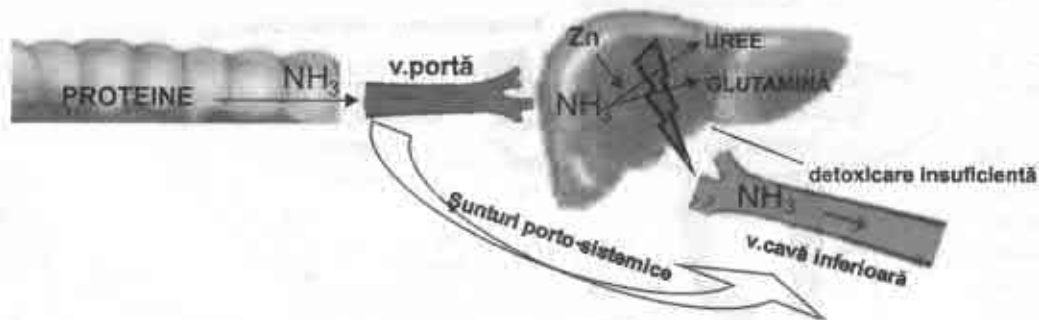
- Majoritatea pacienților cu EH au concentrație înaltă de amoniac în circulația sistemică și în lichidul cefalorahidian.
- Măsurile terapeutice care vizează reducerea producerii de amoniac la nivel intestinal sau scăderea concentrației în circulația sistemică au efecte clinice favorabile.



# MECANISMUL DEZVOLTĂRII HIPERAMONIEMIEI

Hiperamoniemia se dezvoltă:

- în rezultatul insuficienței de sinteză a ureei și a glutaminei în ficat (insuficiența funcției hepatice de sinteză în ciroza hepatică);
- prin șuntare porto-sistemică (spontană sau produsă chirurgical).



## ACȚIUNEA NEUROTOXICĂ A AMONIACULUI:

Amoniacul traversează bariera hemato-encefalică și își manifestă acțiunea neurotoxică asupra creierului prin:

- modificări morfofuncționale astrocitare;

- creșterea tonusului GABA-ergic;
- depleția glutamatului (**Glutamat – neurotransmitător cerebral excitator principal**);
- perturbarea transmisiei glutamatergice.

Dar toxicitatea amoniacului nu poate explica plenar toate manifestările metabolice cerebrale în encefalopatia hepatică, la 10% dintre pacienți în encefalopatie nivelul amoniemiei fiind normal, chiar în stare de comă profundă.

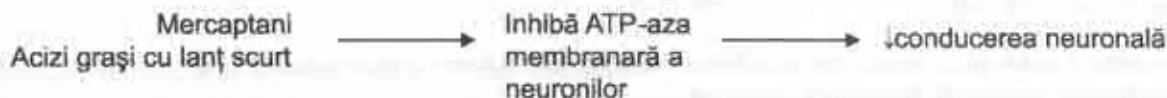
## TEORIA TOXICĂ: ALTE NEUROTOXINE



Produsele hidrolizei bacteriene în intestinul gros a aminoacizilor ce conțin sulf (metionina) și a grăsimilor alimentare

- **MERCAPTANI** cauza de „foetor hepaticus”
- **AMINOACIZI AROMATICI**
- **FENOLI**
- **ACIZI GRAȘI CU LANȚ SCURT**

*La persoanele sănătoase aceste substanțe sunt inactivate de ficat.*



## TEORIA NEUROMEDIATORILOR FALȘI

### Dezechilibrul aminoacizilor:

- În ciroza hepatică **crește conținutul aminoacizilor aromatici** și scade nivelul de *aminoacizi cu lanț ramificat*.
- Raportul aminoacizilor se poate calcula prin **coeficientul Ficher**:
- Coeficientul normal este de 3 – 4,5. În EH poate fi  $\leq 1$
- Aportul spre creier al aminoacizilor aromatici în exces induce sinteza **neurotransmiților falși** – substanțe care se aseamănă prin structura lor cu noradrenalina și dopamina, dar sunt mai puțin active.

$$CF = \frac{\text{Valin} + \text{Leucin} + \text{Izoleucin}}{\text{Fenilalanin} + \text{Tirozin} + \text{Triptofan}}$$



# TEORIA TULBURĂRII DE NEUROTRANSMITERE

## **În EH se modifică neurotransmițătorii și receptorii lor:**

- Se mărește cantitatea de serotonină și a receptorilor săi 5-HT<sub>1</sub>;
  - Serotonina se formează în exces din triptofan;
  - Serotonina reglează procesele de excitație din SNC, dispoziția, mecanismele somnului.
- Crește concentrația GABA;
  - Receptorii GABA-ergici se pot activa de benzodiazepinele endogene și exogene, fapt care explică amplificarea simptomelor EH la administrarea tranchilizantelor.
- Substituția neuromediatorilor adevărați de către falșii neuromedatori cu acțiune inhibitorie (b-feniletilenamina, tiramina, octopamina).

## IPOTEZA INTEGRATIVĂ

- **Ipoteza integrativă** multifactorială presupune că neurotoxinele au efect aditiv și sinergic asupra metabolismului cerebral.

## FACTORI PRECIPITANȚI AI EH

În majoritatea cazurilor apariția sau progresarea EH, în special în bolile hepatice cronice, este cauzată de diverse factori exogeni – factori precipitanți ai EH:

- **Hemoragie gastrointestinală:**

- hipovolemia, hipoxia, hipotensiunea reduc perfuzia hepatică și scad dezintegrarea amoniacului
- crește sinteza amoniacului în intestinul gros ca urmare a hidrolizei sângelui de către microflora intestinală

- **Infecții:**

- are importanță endotoxemia, creșterea catabolismului proteic și apariția hiperamoniemiei; de asemenea apare acidoza metabolică, care inhibă dezintegrarea amoniacului prin ciclul ornitinic

- **Paracenteză cu evacuarea lichidului ascitic în cantități mari:**

- hipovolemia reduce perfuzia hepatică, scade inactivarea hepatică a amoniacului; se adaugă și hipokaliemia, care comportă și mecanismul renal al hiperamoniemiei

- **Tratament diuretic agresiv:**

- se produc aceleași mecanisme ca și în cazul paracentezei; în plus, unele diuretice (mai ales tiazidele) inhibă dezintegrarea amoniacului în ciclul ornitinic

- **Administrare de preparate psihotrope** (efect neurosupresiv direct)

- **Consum de alcool** (efect neurosupresiv direct)

- **Abuz de proteine** (sporește producerea de amoniac în intestin)

- **Constipație** (favorizează creșterea florei intestinale amoniogene)

- **Operație de anastomoză portocavală** (înlăturarea ficatului din procesul de dezintoxicare)

- **Intervenții chirurgicale:**

- pot condiționa dezvoltarea EH prin sporirea catabolismului proteic și prin acțiunea neuro-supresivă a preparatelor de narcoză

# CLASIFICAREA ENCEFALOPATIEI HEPATICE

## CLASIFICARE PATOGENETICĂ:

- Encefalopatie **endogenă**
  - cauzată de insuficiența hepatocelulară acută
- Encefalopatie **exogenă** (portosistemică)
  - cauzată de șunturi portosistemice
- Encefalopatie **mixtă** (portosistemică și endogenă)

## CLASIFICARE CONFORM VARIANTEI CLINICE:

- EH **acută**
- EH **cronică**
  - *Episodică*
    - cu factor precipitant cunoscut
    - spontană
    - recurentă
  - *Persistentă*

## TABLOUL CLINIC AL EH

• EH se caracterizează prin variabilitatea și reversibilitatea spontană sau postterapeutică, caracterul recidivant al manifestărilor clinice.

• **Manifestările clinice sunt nespecifice**, fiind regăsite în numeroase tulburări metabolice și includ:

- tulburări de cunoștință;
- alterarea performanțelor intelectuale;
- tulburări de comportament;
- tulburări neuro-musculare.

• În EH acută tabloul clinic se completează cu alte **semne de insuficiența acută hepatocelulară**. (Vezi capitolul "Insuficiența hepatică")

• În EH cronică cauzată de CH, tabloul clinic se completează cu alte semne:

- **sindrom de insuficiența cronică hepatocelulară** (sindrom hemoragipar, tulburări endocrine, miros hepatic etc.)
- **sindrom de hipertensiune portală** (ascită, "capul meduzei" etc.). *Vezi capitolele respective.*

## TULBURĂRI NEUROPSIHICE ÎN EH

### • Tulburări de cunoștință:

- inversarea ritmului de somn.
- somnolență
- semistupor
- stupor
- comă.

• **Tulburări de intelect:** de la tulburări minime până la imposibilitatea de a executa operații aritmetice simple, a desena sau a construi din chibrituri figuri simple (un romb, o stea etc.), dezorientare în timp și spațiu, tulburări de atenție și de memorie.

• **Tulburări de comportament:** apatie, agitație, agresiune, excitabilitate, iritabilitate, anxietate, euforie sau depresie, comportament neadecvat, bizar, excentric.

• **Tulburări neuro-musculare:** tremor, tulburări de coordonare, ataxie, apraxie, tulburări de scris, tulburări de mers, asterixis (flapping tremor), dizartrie, vorbire monotona, hipo- sau hiperreflexie, reflexe patologice (Gordon, Jukovski etc.), mioclonie, rigiditate musculară, hiperventilație, rigiditate de decerebrare (membre în extensie), fenomene oculocefalice, dispariția răspunsurilor motorii la excitanții dureroși, în faza terminală: midriază (dilatarea

pupilelor), lipsa reacției pupilei la lumină, lipsa reflexelor corneale, mioclonie generalizată, plegia sfincterelor, stop respirator.

• **Asterixis „flapping tremor”** – mișcări de flexiune-extensiune în articulații, mai ales în cele carpiene și metacarpiene, asociate cu mișcări laterale ale falangilor; mișcări asemănătoare cu bătăile aripilor în zborul unui fluture.

• Poate fi evidențiat prin fixarea antebrațului și hiperflexia dorsală a mâinii. „Flapping tremor” mai poate fi provocat prin hiperflexia piciorului pe gambă; prin imposibilitatea de a menține buzele în poziția de fluiert sau prin imposibilitatea menținerii ochilor închiși.

• **Apraxie** – incapacitatea de a realiza gesturi adecvate unui scop, în absența oricăror tulburări neurologice elementare (deficit motor, de coordonare, tulburări de sensibilitate, mișcări involuntare).

• **Ataxie** - tulburare de coordonare în mișcările voluntare (mai ales, ale membrelor); se manifestă prin mișcări nesigure, mers instabil; se pune în discuție **după** (!) excluderea unui deficit motor, a tulburărilor de tonus și a diskineziilor.

## STADIILE EVOLUTIVE ALE EH (Criteriile West-Haven)

Stadiu	Tulburări psihice	Tulburări neurologice
0 sau EH latentă	<b>Lipsa modificărilor neuropsichice</b> la un examen clinic obișnuit. Se relevă prin teste psihometrice standardizate (ex.: test de unire a cifrelor)	Asterixis absent
I	<b>Atenția și concentrarea diminuate</b> , apatie ușoară, excitabilitate, iritabilitate, anxietate, euforie sau depresie, amnezie, dereglări de somn (hipersomnie, insomnie sau inversie)	Tremor ușor, tulburări de coordonare, apraxie ușoară, tulburări de scris, asterixis posibil
II	<b>Somnolență</b> , apatie, dezorientare spațială și temporală, comportament neadecvat	Asterixis, dizartrie, vorbire monotonă, ataxie
III	<b>Dezorientare gravă</b> , comportament bizar, neadecvat-excentric, agresiune, semistupor-stupor	Hipo- sau hiperreflexie, reflexe patologice (Gordon, Jukovski), mioclonie, rigiditate musculară, hiperventilație, asterixis
IV	<b>Comă</b> cu (IVA) sau fără (IVB) răspuns la stimuli dureroși	Rigiditate de decerebrare (membre în extensie), fenomene oculocefalice. Dispariția răspunsului la stimuli dureroși. În faza terminală: midriază, lipsa reacției pupilei la lumina, lipsa reflexelor corneale, mioclonie generalizată, stop respirator

## EVALUAREA GRADULUI DE INHIBARE A CUNOȘTINȚEI DUPĂ SCORUL GLASGOW

Probe funcționale	Caracterul reacțiilor	Scor
<b>Deschiderea ochilor</b>	Spontan	4
	La solicitare verbală	3
	La un excitant dureros	2
	Nu deschide ochii	1
<b>Activitate motorie</b>	La solicitare verbală	6
	La un excitant dureros: retragerea membrului	5
	La un excitant dureros: mișcări patologice tonice de flexie	3
	La un excitant dureros: mișcări patologice de extensie	2
	Nu este	1
<b>Răspuns verbal</b>	Adecvat, corect, prompt	5
	Disorientat, vorbire „impleticită”	4
	Neadecvat, cuvinte izolate	3
	Sunete izolate neadecvate	2
	Nu este	1

Pentru aprecierea gradului de inhibare a cunoștinței se sumează scorurile obținute la fiecare compartiment, iar rezultatul se evaluează în puncte.

Sumă de:

- **15 puncte** reflectă lipsa dereglărilor de cunoștință;
- **14-11 puncte** – precomă;
- **10-9 puncte** – somn;
- **8-3 puncte** – comă profundă.

## DIAGNOSTICUL EH

Diagnosticul EH include mai multe **etape** succesive:

- recunoașterea sindromului de EH
- aprecierea tipului evolutiv
- precizarea stadiului EH
- stabilirea etiologiei

### **Anamneză:**

- Cunoașterea existenței patologiei ficatului acute sau cronice
- Prezența factorilor precipitanți
- Anamnezic de EH suportată în trecut și/sau de sunt porto-sistemic

### **Tablou clinic:**

- Semnele insuficienței hepatice acute sau cronice
- Prezența semnelor de hipertensiune portală
- Statut neuropsihic afectat
- Se apreciază stadiul EH și punctajul scorului Glasgow

### **Investigații instrumentale și de laborator:**

Nu există teste de laborator specifice numai EH.

Testele recomandate se împart în două categorii:

**Teste relativ specifice:** *(se pot modifica și în alte patologii)*

- Amoniemia
- $\alpha$ -cetoglutaratul LCR
- EEG
- Teste psihometrice (în special valoroase în EH latentă)

**Teste nespecifice:** *(exprimă modificări asociate EH)*

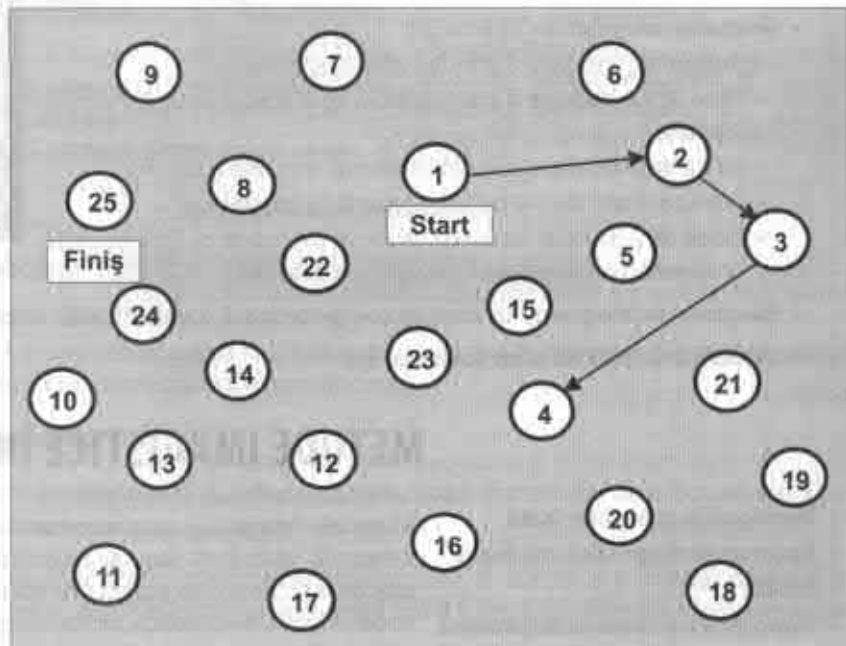
- Ionograma serică (K, Na, Mg, Ca, P)
- Echilibrul acido-bazic
- Teste de coagulare
- Albumina
- Aminotransferazele
- Enzimele de colestază
- Bilirubina
- Hemograma

# TESTE PSIHOMETRICE DE EVALUARE A TULBURĂRILOR NEUROPSIHICE

- **Test de unire a cifrelor (testul Reitan)** – test de conectare mecanică a primelor 25 de numere, care trebuie efectuat în maxim 40 secunde. Depășirea indică prezența encefalopatiei.
- **Test de conturare a figurilor punctate**
- **Test de construire din chibrituri a figurilor simple geometrice**
- **Probă de scris**

Modificările esențiale de scris, imposibilitatea de a desena sau a construi figuri simple geometrice apar în stadiile tardive ale EH (stadiile II-III), concomitent cu apariția „flapping tremorului”.

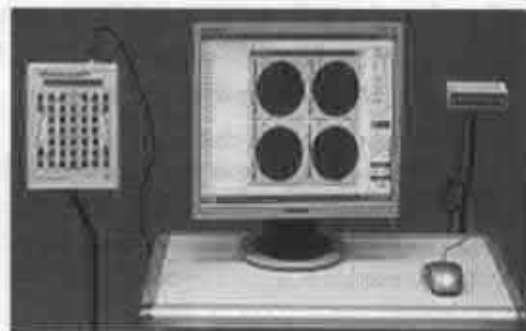
Timp, sec.	Stadiul encefalopatiei
< 40	EH lipsește
40-60	EH latentă
61-90	I, I-II
91-120	II
121-150	II-III
> 150	III





## METODE ELECTRONEUROFIZIOLOGICE

- **Electroencefalograma.** Modificările EEG: încetinirea ritmului undelor de activitate electrică cerebrală cu apariția ritmului delta și generalizarea undelor teta.
  - **Gradarea anomaliilor EEG în EH:**
    - Suprimare generală a ritmului alfa
    - Ritm alfa instabil pe fundalul cărui apar episoade de 5-7 cicluri /secundă
    - Unde de 5-6 cicluri /secundă bilateral, ritm alfa ocazional
    - Ritm constant de 5-6 cicluri /secundă în tot creierul
    - Unde de 2-3 cicluri /secundă bilateral, începând cu lobii frontali, cu răspândire ulterioară în regiunea occipitală
  - **Electroencefalograma cu analiză computerizată (cuantificată)** simplifică diagnosticarea encefalopatiei.
  - **Modificările EEG nu sunt specifice EH!**



## METODE IMAGISTICE ÎN EH

- **Tomografie computerizată**
- **Rezonanță magnetică nucleară**
- **EcoEG**
- **Tomografie cu emisie de protoni**

Metodele imagistice sunt recomandate pentru diagnostic diferențial cu patologia cerebrală vasculară sau cu formațiuni de volum etc. (mai ales la pacienții în precoma și coma). Un aspect normal al tomografiei computerizate pledează pentru encefalopatia metabolică, inclusiv hepatică, deoarece exclude leziunile organice.

# DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL EH

## • Tulburări metabolice

- Hipoglicemie
- Dezechilibru electrolitic
- Uremie
- Hipercapnie de diverse etiologii
- Cetoacidoză diabetică sau de alte etiologii
- Hiperamoniemie nonhepatică (tulburare congenitală a ciclului ureogenetic, sindrom Reye)

Prin analize  
biochimice și  
examen clinic

## • Leziuni neurologice intracraniene

- Accidente cerebrale vasculare
- Formațiuni de volum (tumori, abcese)
- Encefalite, meningite etc.

## • Dereglări neuropsihiatrice

Prin metode imagistice și examen clinic

## • Encefalopatii toxice medicamentoase

Prin analize  
toxicologice și  
examen clinic

- Alcoolice: intoxicații acute, sindrom de sevraj, sindrom Wernicke-Korsakoff;
- Intoxicații medicamentoase: anxiolitice, barbiturice etc.
- Intoxicații cu droguri psihoactive
- Intoxicații cu metale grele etc.

• Diferențierea EH de alte cauze de dereglare a cunoștinței poate fi dificilă la pacienții cu CH, deoarece CH poate coexista cu alte afecțiuni neuropsihice (intoxicație cu alcool, dezechilibru electrolitic etc.).

• Semnele neurologice de focar nu sunt caracteristice EH.

• În favoarea diagnosticului pozitiv de EH este ameliorarea disfuncției cerebrale, după procedurile de evacuare colonică, administrare de lactuloză.

• O situație particulară este reprezentată șunturilor porto-sistemice postchirurgicale, în special a șunturilor neselective (porto-cavale, mezo-cavale) și mai puțin a celor selectivă (distanțial spleno-renal) sau a șuntului porto-sistemic tranșjugular intrahepatic (TIPS).

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL EH

Semne clinice	Encefalopatie hepatică	Sindromul Wernicke	Delirium alcoolic	Hematom subdural
Semn tipic	Asterixis	Nistagm	Halucinații	Dureri la percuția craniului
Anamneză	Factori precipitanți	Alcoolism+alimentație insuficientă	Abstenență îndelungată	Traumă (amnezie posibilă)
Dezorientare în spațiu și timp	Apare la sfârșitul stadiului II	Deseori apare la debut	Pronunțată	Diferită
Comportament	Liniștit, în stadiul III – agresiv	Liniștit-apatic	Agitație pronunțată	Diferit
Halucinații	Foarte rar	-	++++	-
Fobie	-	-	+++	-
Motorică	Încetinită	Necoordonată, mai ales în timpul mersului	Agitație motorie pronunțată	Depinde de localizare Sindrom de leziune în focar
Tremor	Asterixis	-	De amplitudine mică și medie	
Vorbire	Încetinită	Fără modificări	Rapidă	
Semne oculare	-	Nistagm, pareză oculară	-	Pupila schimbată în funcție de gradul de compresiune
Convulsii	-	-	++++	+

## TRATAMENTUL EH

### **Obiectivele tratamentului EH:**

- **Identificarea, înlăturarea și controlul adecvat al factorilor precipitanți** (manifestările clinice ale EH încetează după stoparea hemoragiei digestive, lichidarea focarului de infecție, a anemiei, normalizarea echilibrului electrolitic și restituirea volumului de sânge circulant, reducerea aportului de proteine în alimentație etc.)
- **Combaterea hiperamoniemiei**
- **Reducerea amoniogenezei și absorbției enterale de amoniac:**
  - Regim dietetic hipo- sau aprotic
  - Îndepărtarea florei intestinale amoniogene
- **Îndepărtarea amoniacului tisular**
- **Îmbunătățirea neurotransmiterii**

### **Măsuri generale:**

- **Modificări de comportament**
- **Regim la pat**, respectarea căruia scade producerea amoniacului în mușchi, este recomandat în EH avansată; când se ameliorează starea clinică, regimul la pat nu este binevenit, deoarece are loc atrofia musculară și crește catabolismul proteic al mușchilor.
- **Regim dietetic**
  - **Recomandări dietetice pentru pacienții cu CH**
  - **Restricție proteică alimentară:**
    - în EH avansată conținutul de proteine în alimentație nu trebuie să depășească 20-30 g/zi;
    - după ameliorarea simptomatologiei, la fiecare 3 zile se adaugă câte 10 g proteine, până la nivelul de 1-1,5g proteine/1kg masă corporală;
    - sunt preferate proteinele vegetale și cele din lactate.
- **Evacuarea conținutului intestinal**
- **Clisme evacuatorii** (obligator în EH după hemoragii gastrointestinale)
- **Laxative.** Dizaharidele neabsorbabile (lactuloză, lactilol) sunt preferabile, deoarece nu provoacă pierderi mari de electroliți.

## ALIMENTAȚIE SPECIALĂ ÎN EH STADIUL III, IV

**Pentru prevenirea catabolismului proteic endogen rația calorică trebuie să fie 1500-2000 de calorii/zi prin alimentație orală sau prin sonda nazogastrală sau prin alimentație parenterală.**

- **Alimentație prin sondă nazogastrală** cu amestecuri speciale pentru bolnavii hepatici: **Nutrihep, Frezubip-hepa.**
- **Alimentație parenterală:**
  - *Glucoza* (soluție de 20-60%) se utilizează cu scop energetic (4 kkal/g);
  - *Aminoacizii* asigură 4 kkal/g. O particularitate a soluțiilor de aminoacizi pentru bolnavii cu EH este cantitatea redusă de aminoacizilor aromatici (fenilalanină, tirozină) și a metioninei, dar cu creșterea conținutului de arginină (6-10 g/l) și a aminoacizilor esențiali cu lanț ramificat (valină, leucină, izoleucină – 43,2 g/l): **Hepasol Neo** etc.
  - *Emulsiile lipidice* de asemenea reprezintă substraturi energetice. Trigliceridele cu lanț mediu duc la restabilirea funcției hepatocitelor, măresc viteza de utilizare a trigliceridelor, asigurând eliminarea energiei.

# TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL EH

## 1. Remedii care reduc hiperamonieia:

### A. prin inhibarea sintezei și absorbției a amoniacului în intestin:

- Lactuloză (*Diuphalac*);
- Preparate antibacteriene neabsorbabile sau puțin absorbabile în intestin:
- Rifaximina (*Alfa Normix*);
- Metronidazol;
- Irigarea ortogradă a intestinului cu soluție de mannit.

### B. prin stimularea metabolizării și eliminării amoniacului:

- L-ornitină-L-aspartat
- Ornitină- $\alpha$ -cetoglutareat
- Ademetonină
- Arginină (*Sargenor*)
- Acid glutamic
- Săruri de zinc (acetat de zinc)

## 2. Remedii care corectează profilul aminoacidic:

- Aminoplasmal Hepa 10%
- *Hepasol Neo 8%*

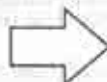
## 3. Remedii care modulează transmiterea GABA-ergică:

- Flumazenil ( în caz de EH provocată de benzodiazepine)

## DUPHALAC (LACTULOZĂ)



Dizaharid sintetic,  
inexistent în natură,  
compus din galactoză și  
fructoză



Nu este scindat de  
enzimele digestive



Nimerește în intestinul gros  
nemodificată



Servește ca mediu nutritiv pentru  
bifido- și lactobacterii



Suprimă flora amoniogenă

**Eficiența preparatului Duphalac în EH:**

- EH gr II – 75-90%
- EH gr III – 50-60%
- EH gr IV – 40%

## ALFA NORMIX (RIFAXIMIN)

Practic nu se absoarbe in tractul gastrointestinal (<1%), atinge concentrație înaltă în mucoasa intestinală (> 8,000 mcg/g)

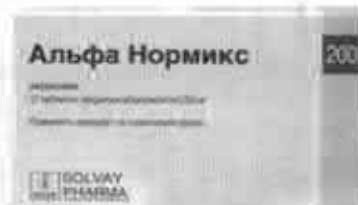
Acțiune selectivă la nivel de intestin

Minimalizarea efectelor adverse

Lipsa efectelor sistemice

Spectru larg antibacterian: majoritatea bacteriilor gram+ și gram-, aerobi și anaerobi

Inhibarea activității florei bacteriene producătoare de amoniac





## ORNITINE

- **L-ornitină-L-aspartat**

- 1 plic (5g) de substanță granulată per os, dizolvată preventiv în 200 ml apă x 2-3 ori/zi;
- 5-20 g (1-4 fiole) – până la 40 g (8 fiole) nictimeral / 500 ml sol. de infuz.; i/v
- Viteza maximală de infuzare – 5 g/oră

- **Ornitină- $\alpha$ -cetoglutarat**

- 15 - 20 g/zi i/v sau 9-18 g/zi per os.

## ARGININE

- **Aspartat de arginină (Sargenor)**

- Soluție pentru administrare per os în fiole de 5 ml; 20 fiole / cutie;

- **Dozare:**

- adulți: 2 - 3 fiole/zi;
- copii: între 3 și 9 ani: 1 fiolă/zi; între 9 și 12 ani: 1 - 2 fiole/zi;
- Durata – 15 zile.



## HEPASOL-NEO 8%

Conține am/acizi cu lanț ramificat  
Reduc producția amoniacului  
Anabolizante proteice

În total am/ac aromatici – 1,58 g  
Concentrația am/ac aromatici = 2%

**Doze și regim de administrare:**

• Infuzii i/v 1,0-1,25 ml/kg/oră (30-35 pic/min)

• Doza maximală diurnă: 18,75 ml/kg (1300 ml pentru m=70 kg)

## SCHEME DE TRATAMENT AL EH STADIUL I-II

Medicamente	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Dizaharide neabsorbabile <b>Lactuloza (Dufalac) sau</b> Lactitol	EH latentă	5-30 ml/zi
	EH stadiul I-II	30-60-90 ml/zi (scopul 2 scaune semisolide/zi)
Antibacteriene neabsorbabile sau puțin absorbabile <b>Rifaximina (Alfa Normix) sau</b>	EH stadiul I, II	400 mg 2-3 ori/zi, 5-7 zile
Metronidazol		250 mg 2-3 ori/zi, 7 zile
Remedii ce conțin zinc	EH latentă, EH stadiul I,II	200-400 mg/zi
Enterosorbenți		Carbofen, Enterodez, Enterosgel, Polifepan în doze standard
Flumazenil	EH provocată de administrarea benzodiazepinelor	0,4-1 mg/zi i/v

## SCHEME DE TRATAMENT AL EH STADIUL I-II

Medicamente	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Aminoacizi • L-ornitină-L-aspartat	EH stadiul I, II	5g 2-3 ori/zi sau 20-40 g/zi perfuzii i/v
• Ademetionină		400-1600 mg/zi per oral, i/m sau i/v
• Arginină		1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile)
• Ornitină-alfa-cetoglutarat		15-25 g/zi perfuzii i/v sau 2-6 g/zi i/m
• Hepasol Neo 8%		500 ml perfuzii i/v
• Aminoplasmal Hepa 10%		500 ml perfuzii i/v
• Acid glutamic		Sol. 1% 300-500 ml perfuzii i/v

*Schemele de tratament al EH stadiul III-IV sunt prezentate în capitolul "INSUFICIENȚA HEPATICĂ"*

## BIBLIOGRAFIE:

1. AASLD position paper: the management of acute liver failure. Polson JM, Lee WM. *Hepatology* 2005 May; 41(5):1179-97. [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov).
2. Akinobu Kato, Yuki Watanabe, Kei Sawara et al. Diagnosis of sub-clinical hepatic encephalopathy by Neuropsychological Tests. *Hepatology Research*, vol. 38, 2007, p. 122-127
3. Blei Andres T., Cordoba Juan and the Practice Parameters Committee of the American Coll. Of Gastroenterology. Hepatic Encephalopathy. Practice Guidelines. *The American J. Gastroenterol* Vol. 96, No 7, 2001, p. 1968-75.
4. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Nalk SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 May; 16(5):531-5
5. Falck-Ytter Y., Mc Cullough A.J. Cirrhosis. American College of Physicians, PIER, Physicians Information and Education Resource, 2006.
6. *Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Sub redacția V-T, Dumbrava, Chișinău, 2005, 334 p.*
7. Inedale, John P. Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments. *BMJ*. 327: 143-147, 2005
8. Javier Vaquero, Andres T. Blei, Roger F. Butterworth. Approach to the patient with central nervous system and pulmonary complications of end-stage liver disease. In: *Principles of Clinical Gastroenterology*. Sub red. Tadataka Yamada, David H. Alpers, Anthony N. Kalloo et al. 2008 Blackwell Publishing.
9. Langer B, Taylor BR, Mackenzie DR et al. Further report of a prospective randomized controlled encephalopathy, survival and quality of life. *Gastroenterology*, 1985; 88: 424-432
10. *Medicina internă sub. red. C. Băbiuc, V. Dumbrava. Ediția a II-a, volumul II, Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie. Medicina. Chișinău, 2009.*
11. Ryukichi Kumashiro. Treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology Research*, vol. 38, 2007, p. 129-131
12. Zeng Z, Li YY, Nie YQ. An epidemiological survey of subclinical hepatic encephalopathy // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2003 Nov 20;11(11):680-682
13. Zhang L.H., Chong Y.T, Zhang P., et al. Study on subclinical hepatic encephalopathy in patients with hepatic failure // *Zhonghua Gan Zang Bin Za Zhi*, 2003, apr; 11(4): 198
14. *Гастроэнтерология 2006-2007. Клинические рекомендации. Ред. Ивашкин В.Т., Москва, 2006, стр. 123-147.*

# HEMORAGIA VARICEALĂ LA PACIENTUL CIROTIC

**Svetlana Maev**

Cercetător științific,  
Laborator de Gastroenterologie,  
Catedra Medicina Internă nr.4

**Vlada-Tatiana Dumbrava**

dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicina Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

## GENERALITĂȚI

- Hemoragia digestivă superioară prin rupțură varicelor esogastrice este complicația și, în același timp, manifestarea clinică principală a hipertensiunii portale.
- Hemoragia variceală reprezintă o complicație cu risc vital, cu o rată medie a mortalității de 30-70%.
- Riscul de hemoragie apare atunci când gradientul presiunii venoase hepatice depășește 12 mmHg.

## DISTRIBUȚIA ANATOMICĂ A VARICELOR ESOFAGIENE ȘI GASTRICE

- Varicele apar la o creștere a gradientului presiunii venoase hepatice de peste 10 mm Hg.
  - 60-65% dintre episoadele hemoragice în ciroza hepatică sunt determinate de varicele esofagiene.
  - ~ 7% - de varicele gastrice.
  - 5-8% - de gastropatia portal-hipertensivă.



GOV1



GOV2



IGV1



IGV2

# FACTORI DE RISC PENTRU HEMORAGIE VARICEALĂ LA PACIENTUL CIROTIC

- Consum de alcool
- Deglutiția alimentelor solide
- Tuse
- Reflux gastroesofagian
- Mărimi considerabile ale varicelor esofagiene
- Prezența „semnelor roșii”, depistate endoscopic, care sunt, în esență, varice mici pe suprafața celor mari
- Stadiu avansat al cirozei, Child-Pugh C
- Ascită severă
- Consum de antiinflamatoare nesteroidiene
- Constipație
- Efort depus la ridicare

## TABLOU CLINIC

- **Hematemeza** se definește ca vomă cu sânge. Dacă voma survine la scurt timp după debutul sângerării, ea este roșie, iar mai târziu aspectul ei va fi roșu-închis, maroniu sau negru. Cheagurile de sânge precipitate și sângele degradat de acid din vărsătură vor produce un aspect caracteristic „în zaț de cafea”, atunci când sunt eliminate prin vomă.
- **Melena** reprezintă exteriorizarea de scaune devenite negre și cu aspect de smoală. Melena denotă, de regulă, sângerare din esofag, stomac sau duoden. Aproximativ 60 ml de sânge pot produce un singur scaun negru; pierderea acută de sânge mai mare decât această cantitate poate produce melenă timp de până la 7 zile. Culoarea neagră a melenei provine din contactul sângelui cu acidul clorhidric, producându-se hematină.
- Expresivitatea **semnelor de anemie** (slăbiciune, amețeli, sufocare, paloarea tegumentelor) și a **semnelor de hipovolemie** (sete, tahicardie, transpirații reci, hipotensiune arterială) depinde de gradul hemoragiei.

## APRECIEREA GRADULUI DE HEMORAGIE ȘI A GRAVITĂȚII STĂRII GENERALE A BOLNAVULUI CU HEMORAGIE

Indici	gradul I ușor	gradul II moderat	gradul III sever
Stare generală	satisfăcătoare	gravitate medie	gravă, șoc
FCC în poziție culcat	< 100	< 100	> 110
TA sistolică, mm Hg	> 100	100- 90	< 90
Hipotensiune posturală și tahicardie	absentă	prezentă	pronunțată
Presiune venoasă centrală cm col. apă	5-15	1-5	< 1
Dereglarea cunoștinței	absentă	anxietate, frică	dezorientare, agitație, comă
Diureză (ml/24 ore)	> 1550	< 1000	< 300
Volumul sângelui circulant (pierdere de la normă, %)	< 20%	< 30%	> 30%
Pierdere presupusă de sânge (ml)	500	1000	> 1000



## DIAGNOSTIC

- Confirmarea etiologiei variceale a HDS se realizează prin **endoscopie digestivă superioară**, efectuată în primele 6-12 ore după spitalizare.
- FEGDS se va realiza imediat după finisarea măsurilor de resuscitare.
- Endoscopic, se relevă varicele, gradul acestora și activitatea hemoragiei **după criteriile Forrest**: activă în jet, activă laminară, prezența cheagului aderent sau numai varicele fără stigmat de hemoragie recentă.
- Dacă este descoperită sursa sângerării, medicul endoscopist trebuie să determine dacă terapia endoscopică poate stopa sângerarea.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Hemoragia din varicele esofagiene trebuie diferențiată de alte cauze posibile ale HDS acute:

- Gastropatie erozivă hemoragică (aspirină, alte AINS, anticoagulante)
- Ulcer duodenal și gastric
- Sindrom Mallori-Weiss
- Malformații arterio-venoase, etc.

# TRATAMENTUL HEMORAGIEI ACTIVE VARICEALE

## MĂSURI GENERALE:

- **Monitorizarea funcțiilor vitale:** TA, puls, stare de conștiință, senzație de sufocare, diureză
- **Instalarea abordului venos cu lumen larg**
- Recoltare de sânge (Hb, Er, Ht, grupa sanguină, timpul de protrombină, electroliți, transaminaze etc.);
- Aplicarea pungii cu gheață în regiunea epigastrală
- Instalarea unei **sonde nasogastrale** pentru a goli stomacul și evaluarea rapidității sângerării, efectuarea lavajului cu apă sau soluție salină (la temperatura camerei)
- Efectuarea **clismei evacuatorii** pentru a preîntâmpina dezvoltarea encefalopatiei și comei, prin evacuarea sângelui din intestin și introducerea prin clismă a lactulozei

## TRATAMENT MEDICAMENTOS:

### Obiectivele tratamentului HDS variceale:

- Restabilirea **parametrilor hemodinamici** (resuscitarea) are 2 obiective majore:
  - **combaterea hipovolemiei** prin administrare de substanțe cristaloidice (Sol.Clorură de Sodiu 0,9%, Sol.Glucoză 5%), macromoleculare (Dextran 40,70) și sânge pentru a asigura o perfuzie sistemică adecvată (cu menținerea hematocritului 25-30%)
  - **corecția hematologică** prin transfuzii de masă eritocitară (pentru a asigura oxigenarea tisulară adecvată) și plasmă proaspăt congelată (pentru corecția coagulopatiei)
- Asigurarea hemostazei
- Prevenirea și tratamentul complicațiilor

## TRATAMENT MEDICAMENTOS AL HEMORAGIEI VARICEALE

- **Vasopresina**, 20 Un în 100ml glucoză 5%, timp de 10 minute sau continuu, 0,4 unități/min,
  - sau se utilizează **pituitrină** în perfuzie câte 20 Un în 200ml glucoză 5% timp de 15-20 min.(0,2-0,4 Un/min,
    - apoi câte 5-10 Un peste fiecare 30-40 min. pentru acțiune prelungită).
- Pentru reducerea efectelor secundare ale vasopresinei (vasoconstricție periferică, spasm intestinal, ischemie mezenterială, bradicardie, hipertensiune arterială, ischemia miocardului), se poate administra **nitroglicerina** i.v. 40 mcg/min.
  - sau prin aplicație epidermică de tip patch cu eliberare lentă (5-10 mg în 24 ore). **glypresina**, dar mai ales **terlipresina** (2 mg i.v. fiecare 4 ore) sunt derivate sintetice ale vasopresinei care par mai eficiente și cu efecte secundare mai reduse.
- **Somatostatina** și preparatul sintetic cu acțiune prelungită, **octreotidul**, produc vasoconstricție splanhnică selectivă.
  - Se administrează inițial în bolus cu 250 μg de somatostatină sau 50 μg de octreotid,
    - urmate de perfuzii continue cu aceleași cantități pe oră.
- **Vapreotidul** este un analog sintetic nou al somatostatinei:
  - se administrează inițial în bolus 50 μg,
    - apoi se continuă cu 50 μg pe oră.

## PREVENIREA ȘI TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

**Complicațiile** care pot provoca decesul pacientului cu HDS variceală sunt: aspirația, septicemia, encefalopatia hepatică și insuficiența renală.

- **Aspirația** poate fi prevenită prin intubația oro-traheală a pacienților.
- **Septicemia** reprezintă o complicație majoră la pacientul cirotic, în special în cursul episoadelor hemoragice.
  - Infecțiile bacteriene (peritonita bacteriană spontană, tromboflebita de cateter, infecțiile urinare) sunt atestate la 35-66 % dintre pacienții cu HDS variceală.
  - Pentru a preveni apariția infecțiilor sunt indicate chinolonele și cefalosporinele.
- **Encefalopatia hepatică** beneficiază de profilaxie prin administrarea: Rifaximinei (Alfa Normix) per os și a Lactulozei (Imoper) pe sondă nasogastrală sau în clisme.
- **Insuficiența renală** poate fi precipitată de HDS printr-o combinație de factori: necroza tubulară acută și sindromul hepato-renal, depleție de volum, septicemia.
  - Tratamentul constă în corecția volemică, administrare de soluții macromoleculare și agenți vasoconstrictori (Terlipresina sau Ornipresina).

# ALPHA NORMIX

## Forma de producere:

- Tablete acoperite cu membrană ce conțin **200 mg rifaximină**.
- În cutie 12 tablete.
- Antibiotic din gr. Rifamicinei (gr. Ansamicinei)
- Antibiotic cu acțiune **selectivă asupra TGI**
- **Spectru larg** de acțiune antimicrobiană, atât asupra bacteriilor Gram+, cât și Gram-
- Administrarea Alfa Normix doar timp de 3 zile duce la **normalizarea scaunului** și la cuparea sindromului dolo
- Nu duce la formarea tulpinilor rezistente

## INDICAȚII TERAPEUTICE:

- **Infecții gastro-intestinale acute:** 2 tab.x 2 în zi, durata tratamentului: 3-5 zile
- **Encefalopatie hepatică:** 2 tab.x 2 în zi, durata tratamentului: 7-10 zile
- **Diverticuli ai intestinului gros:** 2 tab.x 2 în zi, durata tratamentului: 7-10 zile
- Profilaxia complicațiilor în intervențiile **chirurgicale intestinale:** 2 tab.x 2 în zi, durata tratamentului: 3-5 zile înainte de intervenție chirurgicală

**Альфа Нормикс**

р/Солвей  
12 таблеток белого цвета по 200 мг  
Препарат, пригоден к применению сразу

 SOLVAY  
PHARMA

200

## IMOPER

- **Imoper** este un dizaharid sintetic, care se dezintegrează în intestin sub acțiunea lactobacteriilor ureazo-negative până la acid lactic și la acid acetic.

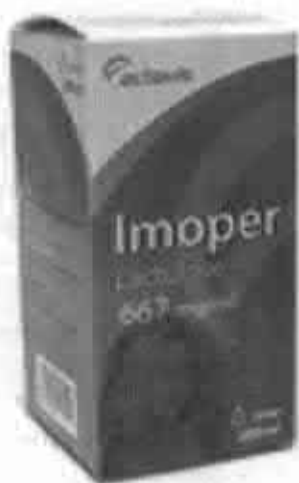
### MECANISM DE ACȚIUNE:

- inhibarea bacteriilor proteolitice prin creșterea bacteriilor acidofile (ex. lactobacillus),
- sechestrarea amoniacului în formă ionică prin acidifierea conținutului colonic, catarului datorat atât pH-ului scăzut de la nivelul colonului, cât și efectului osmotice și alterării metabolismului bacterian anaerob.

### INDICAȚII:

- constipație cronică, encefalopatie hepatică, salmoneloză; este utilizat în cazurile de defecație dureroasă, asociată cu fisură anală și hemoroizi; postchirurgical și la pacienții imobilizați la pat.

În cazul **hemoragiei variceale** la pacientul cirotic, pentru profilaxia encefalopatiei, se va administra câte 20 ml la fiecare 2 ore până la apariția diareei.

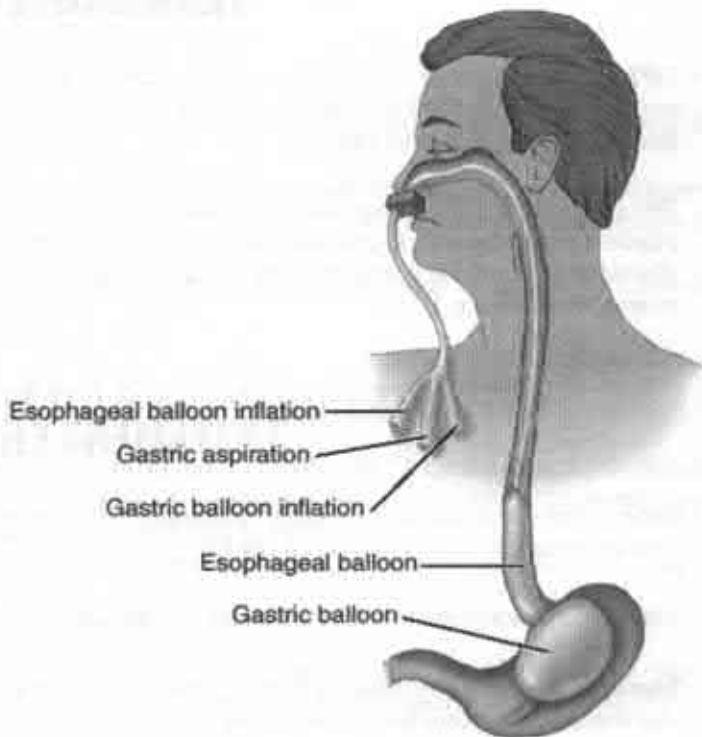


## TRATAMENT ENDOSCOPIC

- **Ligatura endoscopică a varicelor esofagiene** produce hemostază în 90% cazuri.
  - Se efectuează prin plasarea unor inele elastice în jurul bazei varicelor după aspirarea acestora în endoscop.
  - Eficiența ligaturii endoscopice variceale este similară scleroterapiei, iar rata complicațiilor este redusă (3%).
- **Scleroterapia** constă în injectarea unui agent sclerozant intra- și/sau paravariceal, prin intermediul unui ac introdus prin canalul de lucru al endoscopului.
  - Eficiența scleroterapiei în controlul hemoragiei variceale este variabilă, ≈ 70% după prima sesiune endoscopică și ≈ 90% după două sesiuni.
- **Complicațiile scleroterapiei:**
  - durere toracică
  - febră
  - disfagie tranzitorie
  - odinofagie
  - revărsat pleural
  - Ulcerațiile postsclerotice sunt înregistrate la 90% dintre pacienții imediat după terapia endoscopică, la 70% - la o săptămână, 30% - la 2 săptămâni și 10% - la 3 săptămâni.
    - Aproximativ 10% dintre acestea se complică cu hemoragie digestivă, incidența căreia poate fi micșorată prin administrarea inhibitorilor pompei protonice.

## SONDA SENGSTAKEN-BLAKEMORE

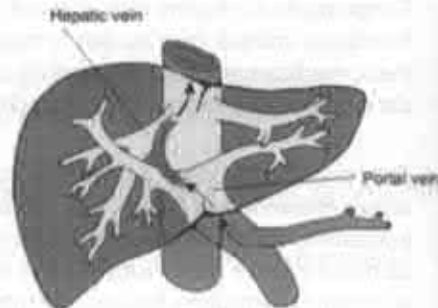
- **Tamponada cu balon** este aplicată în situațiile cu hemoragii masive care nu pot fi stopate prin tratament medicamentos, la pacienții la care scleroterapia sau ligaturile endoscopice sunt dificil de efectuat
- Tamponada cu balon se poate realiza cu sonda Sengstaken-Blakemore(3 tuburi) sau varianta modificată a acesteia, sonda Minnesota(4 tuburi). Tamponada cu balon trebuie menținută până la resuscitarea pacientului și instituirea terapiei definitive, în medie 6 ore și nu mai mult de 12 ore.
- Complicațiile asociate tamponadei sunt atestate la aproximativ 35% dintre pacienți, cu o rată a mortalității de 20%.
- Complicațiile includ: pneumonie de aspirație, necroza peretelui gastric sau esofagian, obstrucția căilor respiratorii prin migrarea balonului, durere toracică.





## ȘUNTUL PORTO-SISTEMIC INTRAHEPATIC TRANSJUGULAR (TIPS)

- **TIPS** constă în plasarea radiologică a unei proteze metalice expandabile ce conectează venele portă și hepatică, scăzând presiunea în vena portă și reducând riscul de sângerare variceală.
- TIPS este indicat pentru controlul hemoragiei active variceale care nu răspunde la terapia farmacologică și endoscopică sau la pacienții cu hemoragie digestivă recurentă necontrolată prin 2 sesiuni endoscopice, efectuate la un interval de 24 de ore.



## TRATAMENT CHIRURGICAL

- Tratamentul chirurgical în hemoragia variceală activă este indicat atunci când terapia farmacologică și/sau endoscopică repetată eșuează, iar TIPS nu este disponibil.
- Intervenția chirurgicală constă în transecție esofagiană sau tratament chirurgical decompresiv (șunt portocav).
- **Șunturile portocave** rezolvă, de fapt, hipertensiunea portală, dar mortalitatea operatorie ridicată și complicațiile, mai ales encefalopatia, care survine la 25-50% dintre pacienți, limitează mult indicațiile.

## HEMORAGIA DIN VARICELE GASTRICE

- Varicele gastrice **se clasifică în 3 categorii**:
  - **tipul I**, în care varicele gastrice sunt o extensie a celor esofagiene;
  - **tipul II**, în care există varice la fornixul gastric și
  - **tipul III**, în care varicele gastrice sunt izolate.
- **Riscul de sângerare** din varicele gastrice este condiționat de gradul decompensării cirozei după Child (C > B > A) și de prezența petelor roșii pe varice, apreciate la FEGDS.
- **Tratamentul** este similar tratamentului hemoragiei din varicele esofagiene. O modalitate terapeutică destinată hemoragiei din varicele gastrice izolate, este injectarea de trombină umană; tratament endoscopic (se preferă scleroterapia cu Cyanoacrylat).
- Când nu este posibil a utiliza tehnici endoscopice și terapie medicamentoasă, poate fi aplicat cu succes TIPS, rata de eficiență a procedurii fiind de 90%.

## HEMORAGIA DIN GASTROPATIA PORTAL-HIPERTENSIVĂ

- Gastropatia portal-hipertensivă este o manifestare a hipertensiunii portale la nivel gastric. Se caracterizează prin dilatații venoase și capilare ce determină o congestie a mucoasei gastrice și care, la examenul endoscopic, apare mozaicată, tigrată, cu aspect de piele de șarpe sau congestionată, roșu-aprins, pe toată întinderea sau peteșial.
- Hemoragia acută din GPH se manifestă, de regulă, ca melenă și are un prognostic favorabil, comparativ cu hemoragia variceală, reflectată de o mortalitate de 5% pe episod.
- GPH poate evolua cu sângerări cronice, oculte.
- Tratamentul hemoragiei acute prin GPH prevede terapia de bază din hemoragia variceală esofagiană, coagulare cu argon plasma; H<sub>2</sub>-blocații (Quamatel 20-40mg i/v de 2 ori în zi), inhibitorii pompei protonice, antiacide (Maalox); uneori fiind oportun TIPS sau intervenție chirurgicală decompresivă în regim de urgență.

## QUAMATEL

### Mecanism de acțiune:

- reduce secreția bazală și cea stimulată de suc gastric, prin antagonizarea receptorilor H<sub>2</sub> ai celulelor parietale din mucoasa gastrică.

### Indicații:

- ulcer gastric și duodenal,
  - reflux gastroesofagian și
  - alte stări cu hipersecreție (ex. sindromul Zollinger-Ellison).
  - profilaxia ulcerului recidivant,
  - prevenirea aspirației de suc gastric în anestezia generală (sindromul Mendelson).
- 
- Se administrează la pacientul cu **hemoragie digestivă superioară** cu scopul de a menține pH-ul gastric  $\geq 6,0$  care este necesar pentru asigurarea condițiilor optime pentru hemostaza locală (la pH sub 6,0 are loc dezagregarea trombocitelor, iar la pH sub 4,0 acidul clorhidric și pepsina dizolvă trombul de fibrină).



## ZOLIPAK

**Compoziție:** fiecare capsulă conține Lansoprazol 30 mg sau 15 mg.

### Proprietăți:

- Acțiunea antisecretorie a Lansoprazolului se datorează inhibiției pompei protonice (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>), sistemului enzimatic ATP-azei la nivelul suprafeței secretorii a celulelor gastrice parietale, blocând astfel etapa finală a producției de acid. Acest efect este doză-dependent și contribuie la inhibiția secreției gastrice bazale și stimulate.
- Absorbția Lansoprazolului este rapidă, în ser este legată de proteine în 97%. Metabolizarea se produce în ficat.
- Efectul antisecretor al Lansoprazolului se menține timp de 24 ore.

**Indicații:** ulcere gastrice și duodenale, esofagite erozive, alte condiții cu hipersecreție acidă gastrică.

**Contraindicații:** hipersensibilitate la preparat.

- Efecte secundare: Zolipac, în general, este bine tolerat, rareori este posibilă o ușoară flatulență, diaree sau constipații.
- Utilizarea în graviditate și perioada lactației: Zolipac se clasifică în categoria "B".

### Posologie:

- Ulcere gastrice sau duodenale: o capsulă /zi timp de 4-6 săptămâni.
- Esofagite erozive: o capsulă/zi timp de 8 săptămâni
- Alte stări patologice cu hipersecreție acidă, inclusiv sindromul Zollinger-Ellison: inițial 2 capsule (60 mg) /zi.

**N.B.** Pacientul în vârstă și cei cu insuficiență renală nu necesită ajustarea dozei. Doza de Lansoprazol va fi ajustată în cazurile de insuficiență hepatică severă.



# SEDO - MAG

## Conține în 5 ml:

- Magaldrat – 480 mg
- Simeticon – 100 mg
- Alginat de sodiu – 50 mg

## Proprietăți:

- Sedomag combină trei ingrediente active:
- Magaldarat – combinație de aluminiu și magneziu sulfat:
- Posedă acțiune rapidă de neutralizare a conținutului acid, inclusiv are acțiune citoprotectorie. Nu provoacă alcalinizare și rebound acid.
- Simeticonul reduce tensiunea de suprafață a bulelor de gaze, asigurând efectul antiflatulent.
- Alginatul de sodiu, puțin solubil în apă, formează soluție coloidală.

## Interacțiuni medicamentoase:

- Preparatul încetinește absorbția tetracicinelor, fierului.
- Potențează acțiunea acidului acetilsalicilic, diminuează efectele vitaminelor gr.B, digoxinei și antispasticelor.
- Hormonii suprarenali și salicilatele potențează acțiunea preparatului, iar anticoagulantele indirecte și sulfamidele – o inhibă.

## Indicații:

- Gastrite acute și cronice normo- și hiperacide,
- Ulcer gastric și duodenal,
- Esofagită de reflux,
- Alte situații clinice care necesită neutralizarea conținutului gastric acid (gastropatie portal hipertensivă, varice esofagiene),
- Meteorism.

## Posologie:

- Adulți: 1 linguriță (5 ml) 4 ori/zi
- Copii: 0,6 ml 4 ori/zi.
- Se administrează între mese (2 ore după mâncare sau 1 oră înainte de mâncare)

## Efecte secundare: rar constipații.

**Contraindicații:** insuficiență renală avansată, copii sub 1 an, gravitate, lactație.

**Precauții:** administrarea de durată în insuficiența renală cronică necesită monitorizarea nivelului aluminiului în ser.



# MAALOX

- **Maalox comprimate:** hidroxid de aluminiu 400 mg; hidroxid de magneziu 400 mg; excipienți aromatizați q.s.p. un comprimat.
- **Maalox suspensie buvabilă, plicuri:** hidroxid de aluminiu 0,5235 g; hidroxid de magneziu 0,5985 g; parahidroxibenzoat de metil 0,0150 g; parahidroxibenzoat de propil 0,0075 g; excipienți aromatizați q.s.p. 15 ml.
- **Maalox suspensie buvabilă, flacon:** hidroxid de aluminiu 3,49 g; hidroxid de magneziu 3,99 g; parahidroxibenzoat de metil 0,1 g; parahidroxibenzoat de propil 0,05 g; excipienți aromatizați q.s.p. 100 ml.

## **Indicații:**

- Tratatamentul simptomatic al tulburărilor datorate acidității patologice din: gastrită, hernie hiatală, dispepsie, ulcer gastroduodenal.



## PROGNOSTIC

- Prognosticul este determinat de cantitatea de sânge pierdut și de gradul insuficienței hepatice.
- Mortalitatea în cursul primului episod hemoragic este ≈ 30%.
- Mortalitatea prin hemoragie variceală la pacienții cu insuficiență hepatică avansată este de peste 70%, în timp ce la bolnavii cu funcție hepatică afectată anterior moderat sau puțin, mortalitatea este sub 15%.

## PROFILAXIE

### PRIMARĂ:

- Pacienții cu ciroză hepatică fără varice esofagiene necesită evaluare endoscopică la 2-3 ani interval pentru detecția apariției varicelor.
- Bolnavii cu varice esofagiene mici necesită screening endoscopic la 1-2 ani.
- În ciroză hepatică decompensată – screening endoscopic anual
- Profilaxia primară a hemoragiei variceale este indicată în cazul pacienților fără antecedente de HDS, dar cu risc sporit de sângerare: varice esofagiene mari (>5mm), prezența „semnelor roșii” pe suprafața varicelor.
- În tratamentul bolnavilor cu varice esofagiene mari, fără hemoragie în anamneză se folosesc **β-adrenoblocanți neselectivi**: *propranolol (anaprilin)* 10-40mg/zi, micșorând riscului apariției primului episod de hemoragie cu ~40%.
- Persoanelor cu contraindicații pentru β-adrenoblocanți li se recomandă **nitrați cu acțiune prelungită** (*izosorbid 5 mononitrat* 20mg×2 ori/zi) pentru o perioadă îndelungată. În ultimul timp tot mai des cu acest scop se utilizează antagoniștii receptorilor angio-

tensinei (*lozartan*) și inhibitorii enzimei de conversie (*enalapril etc.*). Se mai recomandă *molsidomină, spironolactonă*.

- **Tratamentul profilactic endoscopic** include ligaturarea varicelor esofagiene și scleroterapia.
- **Tratamentul chirurgical** constă în aplicarea anastomozelor porto-cavale: mezenterico-cavale, spleno-renale în asociere cu splenectomie sau fără ea.

### SECUNDARĂ:

- Cîrcă 30% dintre pacienții cu HDS variceală resângerează în primele 6 săptămâni după HDS, rata mortalității datorate resângerării ~ 50%.
- Cu scop de prevenire a resângerării se efectuează: **ligaturarea varicelor** esofagiene în combinație cu administrarea de **β-blocanți neselectivi** (propranolol, nadolol), **șuntare porto-sistemică, splenectomie**.
- Pacienții necesită evaluare pentru includerea pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. Se recomandă în scop profilactic aplicarea TIPS.

## BIBLIOGRAFIE:

1. Anghelici Gi., Moraru V., Cazacov V., Tîbînsă C., Hotineanu V. Aspecte ale patologiei hipertensiunii portale. Modificări ale hemocirculației portale la bolnavul cirotic. *Arta Medica* 2008, 1(78), 53-58.
2. Colombaro L. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol.* 2007 Nov-Dec;41 Suppl 3:S344-51.
3. Dell'Era A, de Franchis R, Lammuzi F. Acute variceal bleeding: pharmacological treatment and primary/secondary prophylaxis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(2):279-94.
4. D'Amico G, Pagliaro L, Pietrosi G, Tarantino I. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;3:CD002233.
5. Guideline. Esophagogastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension: consensus on prevention and management (2008). *Chin Med J* 2009;122(7):766-775
6. Fortune BE, Jackson J, Leonard J, Trotter JF. Vapreotide, a somatostatin analog for the treatment of acute variceal bleeding. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Oct;10(14):2337-42.
7. Jiannis V, Anastasios K, Christos T, Vlazis N, Sgouros S, Manolakopoulos A, et al. The effect of somatostatin versus octreotide in preventing the post-endoscopic increase of HVPG in cirrhotics with bleeding varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1479-1487.
8. Protocol clinic național „Hipertensiune portală la adult”, Chișinău, 2009.
9. Kravetz D. Prevention of recurrent esophageal variceal hemorrhage: review and current recommendations. *J Clin Gastroenterol.* 2007 Nov-Dec;41 Suppl 3:S318-22.
10. Pascu O. Hemoragia variceală în Tratat de hepatologie, sub redacția M. Grigorescu, Editura medicală națională, București, 2004: 320-329.
11. Willanueva C, Balanzó J. Variceal bleeding : pharmacological treatment and prophylactic strategies. *Drugs.* 2008;68(16):2303-24.
12. Willanueva C, et al. Clinical trial: a randomized controlled study on prevention of variceal rebleeding comparing nadolol + ligation vs. hepatic venous pressure gradient-guided pharmacological therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Feb 15;29(4):397-408. Epub 2008 Nov 1.



# HIPERSPLENISMUL

## **Svetlana Maev**

Cercetător științific,  
Laborator de Gastroenterologie,  
Catedra Medicina Internă nr.4

## **Vlada-Tatiana Dumbrava**

dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicina Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

## DEFINIȚIE

- **Hipersplenismul** reprezintă un sindrom caracterizat prin splenomegalie, citopenie sanguină periferică (anemie, leucopenie și trombocitopenie), adesea cu hiperplazie medulară a liniilor celulare periferice deficitare.
- Incidența splenomegaliei în ciroza hepatică, după diferite studii, variază între 36 și 92%, iar hipersplenismul a fost depistat la 11-55% dintre pacienții care aveau hipertensiune portală.

## PATOGENEZA HIPERSPLENISMULUI

- Sechestrarea patologică a eritrocitelor, care crește de la 5-15%, cât este normal, la 40% în splenomegalii moderate.
- Distrugerea prematură a elementelor figurate circulante în splină.
- Hipervolemie, consecutivă creșterii disproporționate a volumului plasmatic în splina mărită și în patul vascular splanhnic.
- Hiperplazia măduvei osoase, adesea prezentă în hipersplenism, apare din cauza deficitului periferic de elemente figurate.

## PATOGENEZA TROMBOCITOPENIEI

- Sechestrarea și distrugerea în splină
- Tulburarea producerii trombocitelor de către măduva osoasă (mielosupresie produsă de virusurile hepatice B și C, efect toxic al etanolului)
- Scăderea producerii de trombopoietină, o citokină sintetizată de ficat
- Scăderea timpului de supraviețuire a trombocitelor în circulație, de la 8-4 zile la persoane sănătoase, la 5-7 zile în hipersplenism

## TABLOU CLINIC:

- Splenomegalie
- Fenomene hemoragipare (epistaxis,gingivoragii), peteșiile, echimozele pot atrage atenția asupra trombocitopeniei produse de hipersplenism

## DIAGNOSTIC:

- Explorarea tuturor parametrilor sângelui periferic privind elementele figurate, calitativ și cantitativ.
- În cazuri speciale,atunci când se pune problema de diagnostic diferențial sau de tratament chirurgical, este necesară efectuarea medulogramei.

## COMPLICAȚII:

- Hemoragii digestive variceale
- Hipersplenismul sever poate servi ca factor de risc pentru dezvoltarea peritonitei bacteriene spontane
- Infarctul splinei; ruptura splinei

## CLASIFICAREA HIPERSPLENISMULUI

Parametrii / gradul	Hipersplenism ușor	Hipersplenism moderat	Hipersplenism sever
Eritrocite	> 3,5 mln/ml	3-3,5 mln/ml	< 3mln/ml
Leucocite	> 4 mii/ml	3-4 mii/ml	< 3mii/ml
Trombocite	>180 mii/ml	100-180 mii/ml	< 100mii/ml

## TRATAMENT

- Conduita terapeutică față de splenomegalie și hipersplenism, la bolnavii simptomatici, este dictată de afecțiunea cauzală și de stadiul său de evoluție. Se recomandă efectuarea tratamentului complex al hipertensiunii portale.
- Inițierea precoce a tratamentului hipersplenismului poate duce la prevenirea dezvoltării complicațiilor severe (hemoragii digestive variceale, ruptura splinei, infarctul splinei) și la ameliorarea calității vieții pacientului cirotic.
- **Tratamentul medicamentos** al hipersplenismului include:
  - **Trombopoietină**, un polipeptid cu 353-aminoacizi, care stimulează dezvoltarea megacariocitelor și producerea de trombocite.
  - **Factorul recombinant stimulator al formării de colonii granulocite-macrofage**, folosit în hematologie la bolnavii cu granulocitopenie severă.
- **Transplantul hepatic** influențează favorabil hipersplenismul, cu ameliorarea, în primul rând, al trombocitopeniei. Trombopoietina fiind sintetizată în principal în ficat, reluarea sintezei acesteia de către ficatul transplantat, în 6-7 zile postoperator, duce la creșterea numărului de trombocite.
- **Tratament chirurgical - splenectomia**, se va efectua după o selecție și evaluare preoperatorie a pacientului cirotic după criteriile clinice, paraclinice riguroase
- **Embolizarea splenică** este benefică dacă, în una sau mai multe ședințe, se obține embolizarea a 50-70% din țesutul splenic.

## BIBLIOGRAFIE:

1. Amin MA et al. Partial splenic embolization versus splenectomy for the management of hypersplenism in cirrhotic patients. *World J Surg.* 2009 Aug;33(8):1702-10.
2. Chikamori F. et al. Effect of liver transplantation on spleen size, collateral veins, and platelet counts. *World J Surg.* 2010 Feb;34(2):320-6.
3. Hayashi H. et al. Predictive factors for platelet increase after partial splenic embolization in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Oct;22(10):1638-42. Epub 2007 Aug 7.
4. McCormick PA, Walker S, Benepal R. Hypersplenism is related to age of onset of liver disease. *Ir J Med Sci.* 2007 Dec;176(4):293-6. Epub 2007 Oct 18.
5. Poordad F. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Nov;26 Suppl 1:5-11.
6. Rios R. et al. The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2005 Jun;100(6):1311-6.
7. Zhu K. et al. Partial splenic embolization for hypersplenism in cirrhosis: a long-term outcome in 62 patients. *Dig Liver Dis.* 2009 Jun;41(6):411-6. Epub 2008 Dec 12.
8. Qamar AA, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jun;7(6):689-95. Epub 2009 Mar 10.

## SINDROMUL HEPATO-PULMONAR

**Iurie Moscalu**

dr.șt.med., Conf. Universitar,  
Catedra Medicină Internă nr.4

# GENERALITĂȚI

- Ficatul și pulmonii pot fi implicați simultan în procese patologice severe ca: deficitul de  $\alpha$ 1-antitripsină și fibroza cistică.
- Afecțiunile autoimune hepatice se asociază frecvent cu pneumoniile interstițiale, alveolitele fibrozante, granulematozele și bronșiolitele obliterante.
- Sarcoidoza, de asemenea, afectează concomitent ficatul și pulmonii la 70% de pacienți.
- Unele medicamente ca amiodarona induc simultan schimbări în ficat și în pulmonii.
- Înseși afecțiunile hepatice pot provoca dereglări în sistemul respirator sub formă de **SHP (sindrom hepato-pulmonar)**, **HPP (hipertensie portopulmonară)** și hidrotorax hepatic.
- Simptomele respiratorii sunt relativ frecvente la pacienții cu ciroză hepatică, cel mai adesea acestea având substrat restrictiv (ascită voluminoasă, hidrotorax, infecții pulmonare). Există însă între acești pacienți un lot care prezintă **hipoxemie arterială** de cauză aparent neprecizată. Această constatare a fost făcută de aproape 100 de ani, dar abia în anul 1977 Kennedy T. și Knudson R.I. au avansat conceptul de SHP, considerând că dilatațiile vasculare intrapulmonare sunt cele ce declanșează anomaliile schimburilor gazoase la acești pacienți.
- Cercetările recente confirmă faptul că substratul acestor tulburări respiratorii ar fi reprezentat de **modificări vasculare intrapulmonare**, apărute la pacienții cu hipertensiune portală.
- În ultimii ani SHP s-a aflat mai mult în atenția clinicienilor, fiind **raportat cu o prevalență din ce în ce mai mare**. Acest lucru ar putea fi explicat, atât prin creșterea înțelegerii mecanismelor de producere și prin sporirea capacității de diagnostic, cât și prin schimbarea viziunii privind prognosticul acestei complicații devenită din contraindicație o indicație per se de transplant hepatic.

## DEFINIȚIE

SHP se definește ca mărire anormală a gradientului alveolar-arterial ( $AaPO_2$ ) la respirație în aerul ambietual, cu sau fără hipoxemie cauzată de vasodilatarea intrapulmonară, în prezența disfuncțiilor hepatice și a hipertensiunii portale.

**SHP se consideră a fi un proces patologic format din triadă:**

- afectare hepatică cu (sau) hipertensiune portală;
- prezența anomaliilor vasculare pulmonare, respectiv a dilatațiilor vasculare intrapulmonare;
- schimbarea anormală de gaze cauzată de creșterea gradientului alveolo-arterial ( $\Delta P (A-a) O_2$ ) la respirația în aerul ambietal ce duce la hipoxemie.

## PREVALENȚĂ

- SHP este raportat foarte diferit (4-47%; 9-29%), probabil din cauza lipsei în trecut a unor criterii unitare de diagnostic, precum și a metodelor diferite de diagnostic.
- Hipoxemia ușoară se atestă la o mare parte dintre pacienții cirofici, totuși o  $PaO_2 < 60$  mmHg nejustificată de afecțiuni cardio-vasculare concomitente trebuie să ridice clinicianului suspiciunea de SHP.

## ETIOPATOGENIE

- Etiopatogenia SHP nu este unitară, sunt afecțiuni hepatice și extrahepatice de diverse etiologii ce se complică cu SHP.
- În primii ani după introducerea noțiunii de SHP se credea că acesta apare întotdeauna cu o afecțiune hepatică, ulterior au fost raportate cazuri de SHP la pacienții cu hipertensiune portală prehepatică.



## AFEȚIUNI PULMONARE ASOCIATE CU SHP

- Ciroză hepatică indiferent de etiologie
- Colangită sclerozantă primară
- Boala Wilson
- Hemocromatoză
- Atrezie biliară
- Boala Gaucher
- Hipertensiune portală noncirotică

- Shistosomiază
- Hiperplazie nodulară regenerativă
- Rejet al grefei hepatice
- Histiocitoză cu celule Langerhans

Din cauza incidenței foarte mari a cirozei hepatice, cel mai adesea, apariția SHP a fost raportată la acești pacienți (până la 70% cazuri).

## PATOGENEZĂ

- În SHP se depistează un spectru de modificări în schimbul de gaze care ar putea fi divizate în:
  - dezechilibrul raportului ventilație – perfuzie;
  - dezvoltarea șunturilor intrapulmonare;
  - scăderea capacității de difuzie a oxigenului.
- La baza hipoxemiei acestor modificări stă vasodilatarea pulmonară precapilară și capilară. Se induce și formarea rețelei angiomatoase a membranei pleurale. Diametrul normal al capilarului pulmonar este de 8-15 mm, dar în SHP poate fi până la 500 mm.

## PATOGENEZĂ

- Vasodilatarea intrapulmonară este disimnată, dar mai frecvent afectează segmentele bazale. În geneza și susținerea vasodilatării pulmonare se mai intercalează:
  - incompetența ficatului afectat de a îndepărta din circulație agenții vasodilatatori pulmonari;
  - producerea de către ficat a unor substanțe circulante cu potențial vasodilatator;
  - inhibarea de către ficat a agenților vasoconstrictori circulanți.
- Conform datelor internaționale, rolul principal în procesul vasodilatator îl ocupă oxidul nitric (NO). În diferite studii se indică creșterea concentrației NO în aerul expirat de pacienții cu SHP, dar această situație a fost atestată și la subiecți cu ciroză hepatică și fără SHP. Acest fapt ne sugerează acțiunea concomitentă a mai multor factori vasodilatatori .
- Experimental s-a determinat creșterea activității nitric oxid sintetazei (NOS) endoteliale în arteriolele pulmonare intralobulare.
- Paralel cu creșterea sintezei de NO s-a constatat și o mărire a numărului macrofagilor în vasele pulmonare și, concomitent, a nivelului NOSintetazei inductibile. Posibil că acumularea intravasculară de macrofagi să fie secundară translocării bacteriene intestinale. Acest fapt se argumentează prin normalizarea NOSi după tratamentul cu Norfloxacină, Normix.
- Un alt agent inflamator ce ar putea induce vasodilatarea pulmonară este factorul TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor) a cărui concentrație sporită a fost depistată în experiment cu SHP. Antagonizarea acestui factor a determinat ameliorarea hipoxemiei.
- **Hipoxemia** – cel mai frecvent mecanism patofiziologic ce stă la baza dereglărilor vasodilatorii pulmonare descrise mai sus.

## TABLOU CLINIC

- În SHP persistă o combinație de semne sau simptome ce reflectă **disfuncția pulmonară și hepatică**. Peste 80% de pacienți prezintă simptome ale disfuncției hepatice primare. Există și situații când dispneea este simptomul inițial de adresare la medic (18% pacienți).

### DISFUNCȚIA HEPATICĂ

- Nu există o corelație constantă între indicatorii biochimici ai disfuncției hepatice sau clasa Child-Pugh (după scoruri) și riscul de a dezvolta SHP și deasemeni nici corelație cu severitatea hipoxemiei atunci când aceasta este prezentă.
- Apariția SHP nu se corelează cu etiologia patologiei hepatice. Totuși s-a constatat că unele dintre **dereglările hemodinamice** caracteristice acestor pacienți sunt mai pregnante la cei ce asociază SHP:
  - „stelutele” vasculare se determină mai frecvent la pacienții cu dereglări gazoase severe;
  - sindromul hiperkinetic, tahicardia și creșterea debitului cardiac sunt mai accentuate la pacienții cu SHP (> 7l/min).

### DISFUNCȚIA PULMONARĂ

Cel mai frecvent la acești pacienți persistă următoarele simptome, manifestări ale dereglării funcției aparatului respirator:

- Dispnee (în special la efort)
- Ortodeoxie
- Platipnee
- Cianoză
- Hipocratism digital

- **Platipneea** reprezintă dispneea survenită la trecerea pacientului din clinostatism în ortostatism, iar **ortodeoxia** prin desaturarea în O<sub>2</sub> (> 3 mm Hg; >10%) în aceleași circumstanțe și sunt prezente la 5% de pacienți cirolici fără SHP și la 88-100% pacienți cu SHP.
- Prezența platipneei și a ortodeoxiei se explică prin faptul că vasele ce prezintă anomalii mai frecvent sunt localizate predominant la bazele pulmonare și sub efectul presiunii hidrostatice, tind să se dilate mai intens în ortostatism determinând creșterea și încetinirea circulației sângelui la acest nivel și astfel provocând agravarea hipoxemiei.
- **Rata mortalității** este înaltă și constituie 41% din pacienți după 2,5 ani de la debutul bolii. Mai des cauza decesului nu este de origine respiratorie (sepsis, insuficiență renală, hemoragii).

# DIAGNOSTIC PARACLINIC

## CRITERII DE DIAGNOSTIC

- SHP se manifestă prin maladiile ficatului și prin schimb anormal de gaze ce induc hipoxemia (saturația cu  $O_2$  <70mgHg și/sau  $\Delta P$  ( $AO_1$  >20mm Hg). Dilatațiile vasculare intrapulmonare reprezintă marca anatomo-patologică a SHP și pot fi identificate prin 3 metode diagnostice:
  - **ecocografie cu contrast;**
  - **scintigrafie pulmonară cu albumina marcată (Tc99);**
  - **arteriografie pulmonară.**

Metodă	Avantaje	Dezavantaje
Ecocografie cu contrast	<ul style="list-style-type: none"><li>• Facilă, ieftină</li><li>• Diferențiază șunturile intracardiace de cele intrapulmonare</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nu diferențiază vasodilatația de șunturi</li><li>• Nu permite estimarea severității leziunilor</li></ul>
Scintigrafie cu albumina marcată cu tehnetiū	<ul style="list-style-type: none"><li>• Permite estimarea severității leziunilor</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nu diferențiază șunturile intracardiace de cele intrapulmonare</li></ul>
Arteriografie pulmonară	<ul style="list-style-type: none"><li>• Permite stabilirea exactă a tipului de modificări</li><li>• Permite măsurători hemodinamice</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Invazivă</li></ul>

# DIAGNOSTIC PARACLINIC

## RADIOGRAFIA PULMONARA

- este, în general, normală sau prezintă modificări minime de tipul accentuării desenului interstițial bazal, adesea interpretat ca afecțiune pulmonară interstițială.



## PROBELE FUNCȚIONALE RESPIRATORII

- deseori sunt în limitele normei, dar există o alterare moderat-severă a capacității de difuziune a bioxidului de carbon ( $CO_2$ ).
- Presiunea parțială arterială a oxigenului  $\Delta P$  ( $AaO_2$ ) la respirație în aer ambiental este micșorată ( $< 70-80$  mmHg), iar gradientul alveolo-arterial în oxigen ( $A-a O_2$ ) este crescut ( $> 20$  mmHg).
- La trecere din clinostatism în ortostatism există o scădere a saturației în  $O_2$  de minimum 10%.

Măsurarea fracției de șunt se efectuează prin calculul  $PaO_2$  în timp ce pacientul respiră pe gură timp de 20 min.  $O_2$  pur după formula:

$$\frac{Q_s}{Q_t} = \frac{(pAO_2 - paO_2) \times 0,003}{[(pAO_2 - paO_2) \times 0,003] + 5}$$

unde:  $Q_s$  – debit de șunt

$Q_t$  – debit total

$pAO_2$  – presiune parțială alveolară în  $O_2$

$paO_2$  – presiune parțială arterială a  $O_2$

Valori normale – de 5%

## DIAGNOSTIC PARACLINIC

**ECOGRAFIA CU CONTRAST** este metoda preferabilă de diagnostic a SHP. De obicei (în normă) substanța de contrast apare numai la nivelul cordului drept, fiind filtrată la nivelul circulației pulmonare. La apariția șunturilor dreapta – stânga, depistăm opacifieri și la nivelul cordului stâng.

- Diferența dintre șunturile intracardiace și cele intrapulmonare se face prin măsurarea timpului de opacifiere (primele 2-3 contracții cardiace, în cazul celor intracardiace și, mai târziu, în cele intrapulmonare).
- Varianta **ecocardiografiei transesofagiene**, comparativ cu cea transtoracică, este mai sensibilă grație vizualizării directe a substanței de contrast în venele pulmonare la vărsarea acestor în atrul drept.
- Dar la pacienții cu SHP, pe fundal de ciroză hepatică, această metodă comportă un **risc hemoragic** la bolnavii cu varice esofagiene, de aceea o recomandăm în cazuri când suspectăm SHP și alte metode nu ne permit precizarea diagnosticului.
- **Dezavantajul** principal al acestor metode este imposibilitatea evaluării gravității dereglărilor vasculare pulmonare, nu permite diferențierea vasodilatației de șunturile intrapulmonare, furnizând periodic și rezultate fals pozitive, în special în vasodilatații pulmonare.

### SCINTIGRAFIA PULMONARĂ DE PERFUZIE

- Metoda se bazează pe scanarea agregării microalbuminelor cu Tc99. Dacă se obține o captare secundară renal/cerebrală, putem suspecta trecerea substanței printr-un șunt intrapulmonar (sau intracardiac).
- Crește posibilitatea de stabilire a severității anomaliilor vasculare pulmonare prin intermediul raportului dintre radioactivitatea sistemică și cea inițială, dar nu ne permite diferența dintre vasodilatarea pulmonară și șunturile intrapulmonare.

# DIAGNOSTIC PARACLINIC

## ARTERIOGRAFIA PULMONARĂ

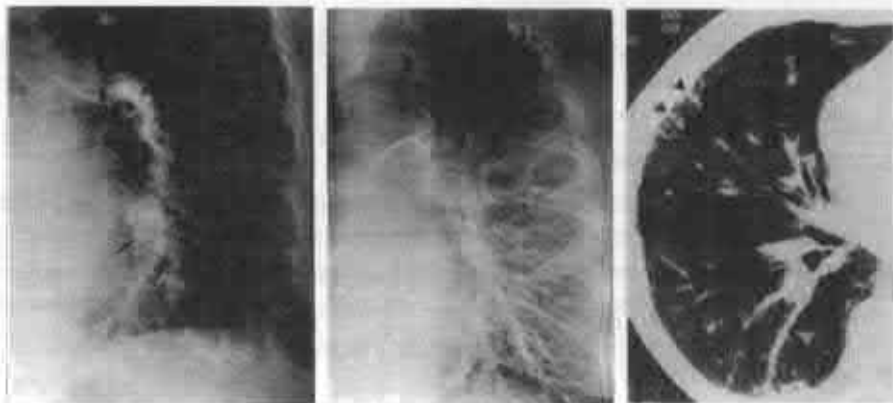
- este cea mai fidelă metodă de diagnostic, însă, având în vedere caracterul invaziv și coagulopatiile prezente în maladiile hepatice, se consideră metodă specială de diagnostic de rezervă.
- O recomandăm mai frecvent pentru excluderea altor cazuri de hipoxemie (hipertensiuni pulmonare, embolii pulmonare).

Studiile de referință descriu **două metode arteriografice:**

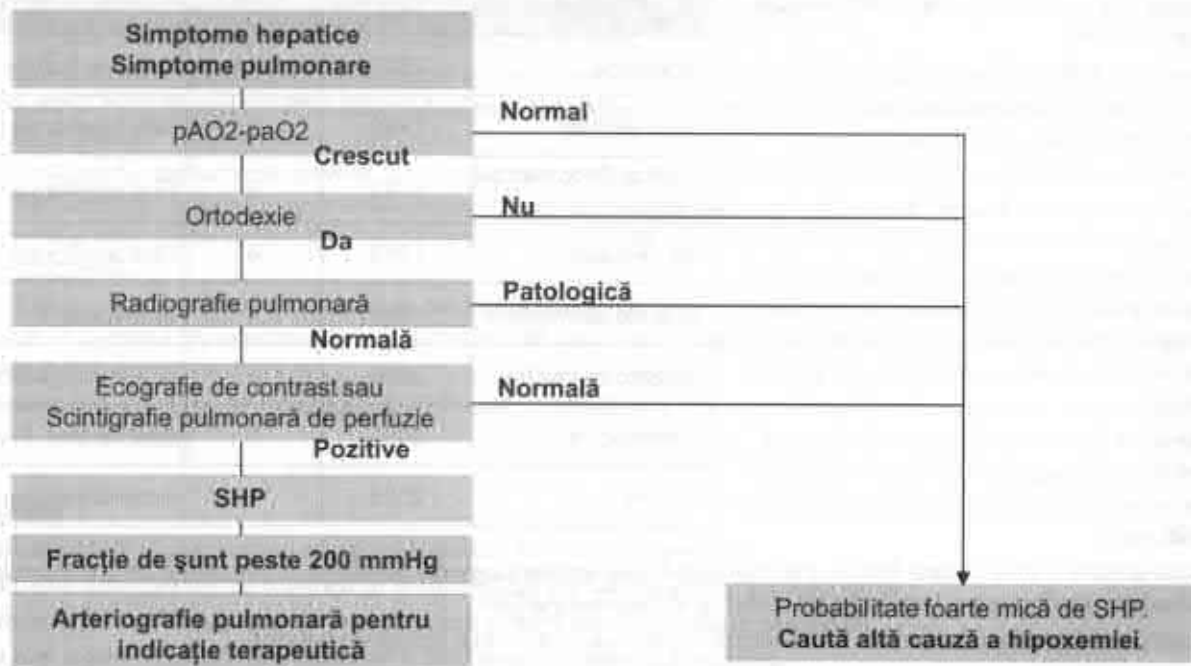
- **Tipul I (minimal pattern)** a fost caracterizat prin dereglări difuze fine de tip „spider”. Clinic se asociază cu hipoxemia severă și cu ortodexia, dar cu răspuns adecvat (100%) la  $O_2$ . Însă acest tip poate avansa spre o formă mai severă (advanced pattern) cu răspuns mai dificil la  $O_2$ .
- **Tipul II** se caracterizează prin comunicări A-V mai mari, localizate la distanță de unitatea de schimb gazos, cu răspuns slab la schimbul de  $O_2$ .

**TC** este aplicată în depistarea altor patologii care provoacă hipoxemie.

- În SHP poate demonstra o vasodilatare pulmonară.



## ALGORIM DE DIAGNOSTIC ÎN SINDROMUL HEPATO-PULMONAR (SHP)





## TRATAMENTUL SHP

- În baza datelor clinice și de experiment, au fost efectuate câteva tentative în **terapia medicamentoasă** a SHP:

- Blocarea producerii / eliberării de endotelină la nivel hepatic;
- Modularea producerii de oxid nitric, în special la nivel pulmonar;
- Contracarea producerii excesive și efectelor TNF- $\alpha$ .

- Administrarea de albastru de metilen (apt de a inhiba activarea de către oxidul nitric a guanilat ciclazei) induce ameliorarea hipoxemiei la un lot de pacienți redus, dar date randomizate nu există.

- În ultimii ani (2003) s-a demonstrat acțiunea favorabilă a preparatului L-NAME (L-nitroargininmetilester), care este un inhibitor al sintezei de oxid nitric.

- La noi se utilizează terapia **anti-TNF cu Pentoxofilină (sau anticorpi monoclonali)** și cu preparate de decontaminare intestinală, ca Norfloxacina, fără rezultate eficiente în tratamentul SHP.

- Șunturile transhepatice de asemenea ameliorează hipoxemia la un număr limitat de pacienți.

Agent terapeutic	Anul publicării	Număr cazuri	Rezultat
Fenilefrină	1977	2	Fără ameliorare
Plasmafereză	1990	6	Fără ameliorare
Analogi de somatostatină	1992	3	Fără ameliorare
Indometacină	1993	6	Fără ameliorare
Albastru de metilen	1994	1	Ameliorare
Albastru de metilen	2000	7	Ameliorare acută
Norfloxacină	2001	1	Ameliorare
L-NAME	2003	1	Ameliorare

## TRATAMENTUL SHP

- La momentul actual, singurul tratament eficient al SHP se consideră **transplantul hepatic**.
- Mult timp după delimitarea noțiunii de SHP, hipoxemia severă era considerată contraindicație pentru transplantul hepatic, din cauza persistenței hipoxemiei arteriale posttransplant.
- Cu toate acestea, experiența anilor următori a relevat ameliorarea oxigenării și regresul șunturilor pulmonare posttransplant, astfel încât, în prezent **SHP, este considerat indicație per se de transplant hepatic** chiar și la pacienții cu funcție hepatică stabilă.
- Nu există studii randomizate privind rolul transplantului hepatic în tratamentul SHP. Un studiu observațional pe 74 de pacienți, evaluați cardiorespirator extensiv pre- și posttransplant, a demonstrat că ameliorarea disfuncției respiratorii este prezentă la majoritatea pacienților, trei dintre pacienți cu ciroză hepatică stabilă fiind transplantați tocmai pentru hipoxemie progresivă.
- SHP trebuie **să intre uzual în variantele de diagnostic** la un pacient cu afectare hepatică și/sau hipertensiune portală la care se constată hipoxemie arterială semnificativă, ce nu are substrat restrictiv și nici nu este justificată de afecțiuni cardio-pulmonare concomitente.
- Actualmente, criteriile de diagnostic în SHP sunt standardizate, iar diagnosticul paraclinic, odată ridicată suspiciunea clinică, este accesibil.

### **CONCLUZII:**

- **Evaluarea SHP la pacienți cu afecțiuni hepatice cu HP este oportună.**
- **Aplicarea scintigrafiei cu contrast în diagnosticul SHP în condițiile RM este certă.**
- **Tratamentul medicamentos cu Pentoxifilină și Norfloxacină trebuie prelungit.**
- **Cea mai sigură metodă de tratament în SHP este transplantul hepatic.**

## BIBLIOGRAFIE:

1. Andrivet P, Cadranet J et al. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency: effects of indomethacin. *Chest*, 103: 500, 1993.
2. Barry B. Goldberg. *Textbook of Abdominal Ultrasound*, 1993.
3. Berhelot P, Walker J.G. et al. Arterial changes in the lung in cirrhosis of the liver-lung spider nevi. *N Engl. J. Med.*, 274: 291, 1966.
4. Blendis L., Wong F. Portopulmonary hypertension an increasingly important complication of cirrhosis. *Gastroenterology*, 2003, 126: 622-4.
5. Brussino L, Bucca C et al. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N (G)- nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome-*Lancet*, 362: 43, 2003.
6. Fallon M.B., Abrams G.A., et al. The role quantitative radionuclide method. *Am J. Med*, 63:746, 1977.
7. Halank M., Mart C., Use of inhaled iloprost in the treatment of PPS. *J. Gastroenterology*, 2004, 39: 1222-3
8. Hoepfer M.M, Krowka M.J., Strasburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome-*Lancet*. 363: 1461, 2004.
9. Jaime Bosch, Juan Carlos Garcia-Pagan. „Complications of cirrhosis. Portal hypertension”, *Journal of Hepatology*, 2000; 32: 141-156.
10. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-induced hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest*, 72: 305-9, 1977.
11. Krowka M. J, Wiseman G.A. et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, paO<sub>2</sub> response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest*, 118: 615, 2000
12. Krowka M.J., Cortese D.A. Hepatopulmonary syndrome: Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest*, 105: 1528, 1994.
13. Krowka M.J., Dickson E.R., Cortese D.A. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest*, 104: 515, 1993.
14. Krowka M.J., Mandell S.M., et al. HPS and PPS: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver transplant*. 2004, 10: 174-82.
15. R. Rodriguez-Roisin, M.J. Krowka, Ph. Hervé, M.B. Fallon, „Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders”, *European Respiratory Journal* 2004; 24: 861-880.
16. Schenk P, Madl C et al. Methylene Blue Improves the Hepatopulmonary Syndrome. *Ann Intern Med*, 133:701, 2000
17. Selim K.M., Akriviadis E.A., et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a successful treatment for hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol*, 93: 455, 1998.
18. Suchat Wongcharatrawee, Roberto J. Groszmann, „Diagnosing portal hypertension”, *Baillière's Clinical Gastroenterology* vol 14, No.6, pp.881-894, 2000.
19. Bratanescu S. Calanovic A. Sindromul Hepatopulmonar”, *Revista Medicală Română*, Vol. V., N.2, p.155, 2008.
20. Harisson W., Farber, Loscalzo J. Pulmonary Arterial Hypertension”. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 351 N. 16, p. 1655-1665, 2004

## SINDROMUL HEPATORENAL

**Liudmila Tofan-Scutaru**

dr.șt.med., Conf. univ.,  
Catedra Medicină Internă nr.4

**Vlada-Tatiana Dumbrava**

dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicină Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

## DEFINIȚIE

- **Sindromul hepatorenal (SHR)** prezintă o stare clinică determinată de *insuficiența renală funcțională, potențial reversibilă (cu sau fără transplant hepatic)*, apărută la pacienții cu boli hepatice avansate (în special, ciroză hepatică, dar și în hepatită cronică alcoolică), insuficiență hepatică și hipertensiune portală, excepțional, la pacienți cu insuficiență hepatică fulminantă.
- SHR este caracterizat printr-o combinație de tulburări circulatorii și ale funcției renale prin reducerea marcată a fluxului de plasmă renală urmată de diminuarea ratei filtrației glomerulare (RFG) în absența altor cauze de insuficiență renală.
- Semnul distinctiv al SHR este *vasoconstricția renală* intensă, dar în circulația extra-renală predomină *vasodilatarea arterială periferică (splanhnică)* însoțită de scăderea rezistenței vasculare splanhnice și hipotensiune arterială.
- Dereglarea funcției renale este menținută în absența modificărilor histologice în rinichi sau a proteinuriei.

## TIPURILE SINDROMULUI HEPATORENAL

- **SHR tip 1:** insuficiență renală rapid progresivă, definită prin dublarea valorilor creatininei serice, inițial până la un nivel  $\geq 221 \mu\text{mol/l}$  (2,5 mg/dl), sau prin reducerea RFG cu 50%, până la un nivel  $< 20 \text{ ml/min}$  în decurs de  $< 2$  săptămâni. În acest tip factorii precipitanți sunt frecvent identificați.
  - SHR tip 1 se dezvoltă *în strânsă conexiune cu un eveniment provocator*: infecții bacteriene, hepatită acută etanolică, paracenteze voluminoase fără administrare de albumină etc.
  - Infecțiile bacteriene, îndeosebi peritonita bacteriană spontană (PBS), pot provoca SHR tip 1 în  $\approx 30\%$  dintre cazuri, în pofida tratamentului adecvat și rezoluției infecției.
  - Paracentezele terapeutice voluminoase ( $\geq 5$  litri), fără administrare intravenoasă adecvată de albumină (8-10 g albumină pentru fiecare litru de ascită evacuat), pot provoca SHR tip 1 în  $\approx 20\%$  dintre cazuri.
  - Majoritatea pacienților cu SHR tip 1 au forme severe de ciroză hepatică caracterizate printr-un scor MELD (*Modelul pentru aprecierea Stadiului final al Bolilor Hepatice – Model for End-stage Liver Disease*)  $\geq 20$  sau Child Pugh  $\geq 12$ .
  - În absența transplantului hepatic, durata medie de supraviețuire a pacienților cu SHR tip 1 este de  $\approx 2$  săptămâni, majoritatea pacienților având o evoluție fatală în 2-3 luni de la diagnostic.
- Deși insuficiența renală este întâlnită în  $\approx 10\%$  din hemoragiile digestive la pacientul cirotic, cele mai multe dintre aceste cazuri sunt datorate **necrozei acute tubulare**, și nu SHR.
- Utilizarea substanțelor de contrast în cursul procedurilor radiologice nu reprezintă un factor de risc pentru SHR la pacienții cu ciroză hepatică și ascită.

- **SHR tip 2:** insuficiență renală moderată, cu instalare și progresare lentă, silențioasă, caracterizată prin creșterea creatininei serice la nivel  $> 1,5$  mg/dl în decurs de câteva săptămâni. Acest tip apare spontan în istoria naturală a cirozei hepatice și determină mecanismul principal care prezintă baza ascitei refractare, rezistentă la diuretice. Este considerat o formă extremă a disfuncției circulatorii din ciroza hepatică.
  - SHR tip 2 apare spontan în istoria naturală a cirozei hepatice, în mod caracteristic se observă la pacienții cu ascită refractară.
  - SHR tip 2 este considerat o formă extremă a disfuncției circulatorii din ciroza hepatică.
  - Supraviețuirea pacienților cu SHR tip 2 este superioară celei asociate cu SHR tip 1, dar inferioară celei întâlnite la pacienții cirofici fără disfuncție renală.
  - Supraviețuirea medie fără transplant este de aproximativ 6 luni.
  - Supraviețuirea este mai mică în cazul pacienților cu SHR tip 2 și scor MELD  $\geq 20$  (reflectând severitatea afecțiunii hepatice).
- **SHR tip 3:** boli de rinichi coexistente și sindromul hepatorenal.
- **SHR tip 4:** sindrom hepatorenal pe fondul insuficienței hepatice acute.

# INSUFICIENȚA RENALĂ ȘI BOLILE HEPATICE

## • Afecțiuni renale asociate cu diferite tipuri de boli hepatice

- Hepatita cronică cu virus C: glomerulonefrita (GN) membranoproliferativă, GN membranoasă, crioglobulinemia, nefropatia cu imunoglobulina (Ig) A, nefrita interstițială
- Hepatita cronică cu virus B: GN membranoproliferativă, GN membranoasă, nefropatia cu Ig A, crioglobulinemia esențială, poliarterita nodoasă
- Boala hepatică alcoolică: nefropatia cu Ig A
- Boala Wilson: acidoza tubulară renală secundară depozitelor de cupru

## • Afecțiuni sistemice care afectează rinichiul și ficatul

- Toxicitatea medicamentelor – paracetamol, aspirină
- Boli granulomatoase – sarcoidoza
- Boli infecțioase – malaria, lepra
- Boli infiltrative – amiloidoza
- Boli inflamatorii difuze ale țesutului conjunctiv – lupusul eritematos de sistem, sindromul Sjogren etc.
- Steatohepatita nonalcoolică și nefropatia diabetică
- Preeclampsia și sindromul HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*)
- Siclemia
- Șocul din insuficiența cardiacă congestivă, sepsis, hipovolemia



# PARTICULARITĂȚILE INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE (IRA) LA PACIENȚII CU PATOLOGIE HEPATO-BILIARĂ

## I. IRA secundară disfuncției hepatice

### A. Prerenală

- micșorarea volumului intravascular
- abuz de diuretice

### B. Insuficiența renală asociată cu icter sever (obstructiv)

### C. Insuficiența renală obstructivă

- necroză papilară

### D. Sindromul hepatorenal

## II. IRA cu afecțiune hepatică concomitentă

### A. Leziuni tubulo-interstițiale

- Medicamente sau toxine
- Septicemie
- Infecții (ex.: leptospiroza)
- Boli infiltrative (amiloidoza, limfomul)

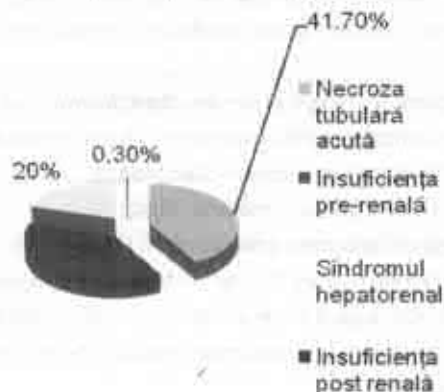
### B. Leziuni glomerulare și vasculare

- Crioglobulinemia

## III. Patologie renală asociată cu boală hepatică cronică

- Glomerulopatii (glomerulonefrita membranoasă asociată cu infecția cu viruși hepatitici HVB, HCV)

Insuficiență renală acută,  
la pacienții cu ciroză și ascită



## EPIDEMIOLOGIA SHR

- Datele privind frecvența SHR sunt controversate.
- La pacienții cu ciroză hepatică și ascită, insuficiența prerenală acută (41,7%) și necroza tubulară acută (NTA) (38%) reprezintă cele mai frecvente forme de insuficiență renală acută în timp ce SHR este mai puțin frecvent (20%), dar IRA postrenală se întâlnește rareori (0,3%).
- Incidența anuală a SHR în rândul adulților cu ciroză hepatică și ascită este de aproximativ 8%.
- Într-un studiu (Gines și coautorii, 1993) pe 234 pacienți nonazotemici cu ciroză hepatică și ascită s-a estimat probabilitatea SHR de 18% și 39%, respectiv, la un an și la 5 ani. Experții consideră că aceste date rămân actuale. Mai multe studii recente confirmă faptul că SHR constituie încă un număr semnificativ de risc de insuficiență renală la pacienții cu ciroză hepatică.
- SHR, tip 1 și 2 sunt cauza insuficienței renale acute IRA, respectiv, în 20 și 6,6% dintre cazuri.
- În unul dintre studiile mai recente (Wong L. P. și coautorii, 2005) necroza tubulară acută și SHR au fost raportate ca fiind cauzele cele mai frecvente de IRA la 102 pacienți cu ciroză.

## PATOGENIA SHR

- La pacienții cu SHR rezistența splanhnică vasculară este scăzută comparativ cu pacienții cirofici cu ascita, dar fără SHR.
- **Vasoconstricția arteriolară renală**, care este baza fiziopatologiei SHR, se dezvoltă într-un context marcat de o reducere a volumului efectiv circulant legat de vasodilatația arterială periferică. În dezvoltarea SHR este dovedită implicarea sistemelor endogene de vasoconstricție indusă de reducerea volumului circulant eficace.
- Crește eliberarea intrarenală de vasoconstrictoare foarte puternice, cum ar fi *20-HETE* și leucotrienele. Rolul endotelinei în patogeniza SHR are nevoie de investigații suplimentare.

### Aspecte noi în patogenia SHR:

- **Vasodilatația arterială periferică (extra-renală) apare mai ales în patul vascular arterial splanhnic, în timp ce în alte paturi vasculare, cum ar fi cele care furnizează sânge creierului și ficatului, poate fi vasoconstricție.** Acest lucru poate contribui, respectiv, la dezvoltarea de encefalopatie hepatică și insuficiență hepatică.
- **Debitul cardiac la pacienții cu SHR poate fi redus, normal sau ridicat, dar acesta este insuficient pentru nevoile pacientului din cauza rezistenței periferice reduse.** La pacienții cu CH și SHR, modularea debitului cardiac este *relativ inapt* de a preveni reducerea severă a volumului circulant eficace, din cauza vasodilatației arteriale splanhnice.
- Vasodilatația arterială splanhnică – consecința eliberării crescute de vasodilatatoare endogene din cauza HTP și / sau a insuficienței hepatice. Printre vasodilatatoarele endogene, *oxidul nitric, monoxidul de carbon, glucagonul, prostaciclina, adrenomedulina și opiaceele endogene*, par a fi implicate cel mai clar. Rolul relativ al fiecăreia dintre acestea poate varia în diferite etape ale bolii hepatice.

## PATOGENIA SHR

- În stadiile precoce ale bolii, scăderea rezistenței vasculare sistemice, datorită vasodilatației arteriale splanhnice, este compensată de creșterea frecvenței cardiace și a debitului cardiac (așa-numita "circulație hiperdinamică").
- La progresarea CH circulația hiperdinamică nu mai este adecvată a compensa severitatea reducerii volumului eficient de sânge din cauza vasodilatației arteriale splanhnice.
- Aceasta conduce la o **activare ulterioară compensatoare a sistemelor de vasoconstricție sistemică endogenă (sistemul nervos simpatic, sistemul renină-angiotenzină-aldosteron, arginin-vasopresină)**. Activarea acestor sisteme este principalul mecanism eferent de anomalii funcționale renale care caracterizează cursul bolii hepatice, cum ar fi retenția renală de sodiu, care conduce la ascită, retenția renală de apă, ce duce la hiponatremie și vasoconstricția arterială renală severă, care conduce la SHR (fig. 1). SHR se dezvoltă în etapele cele mai avansate de CH, în prezența unei reduceri extreme a volumului de sânge eficient și, în consecință, în prezența unei activări extreme a sistemelor de vasoconstricție sistemică.
- Volumul efectiv circulant nu depinde numai de rezistența vasculară periferică, dar și de o serie de alți factori, care sunt predispuși să fie modificați la pacienții cu CH.
- Determinante ale volumului efectiv circulant sunt: *rezistența vasculară sistemică; volumul de sânge; redistribuirea volumului de sânge; complianța vasculară totală; debitul cardiac; conformitatea arterială.*
- Se consideră că o circulație hiperdinamică este esențială pentru menținerea unui volum de sânge eficace la pacienții cu CH și că o scădere a debitului cardiac, ca urmare a unui eveniment provocator, cum ar fi o infecție bacteriană sau alți factori, poate duce la o hipovolemie eficientă severă, la o vasoconstricție severă arterială, grăbind astfel dezvoltarea SHR.

# MECANISME PATOGENETICE ALE SINDROMULUI HEPATORENAL ÎN CIROZA HEPATICĂ

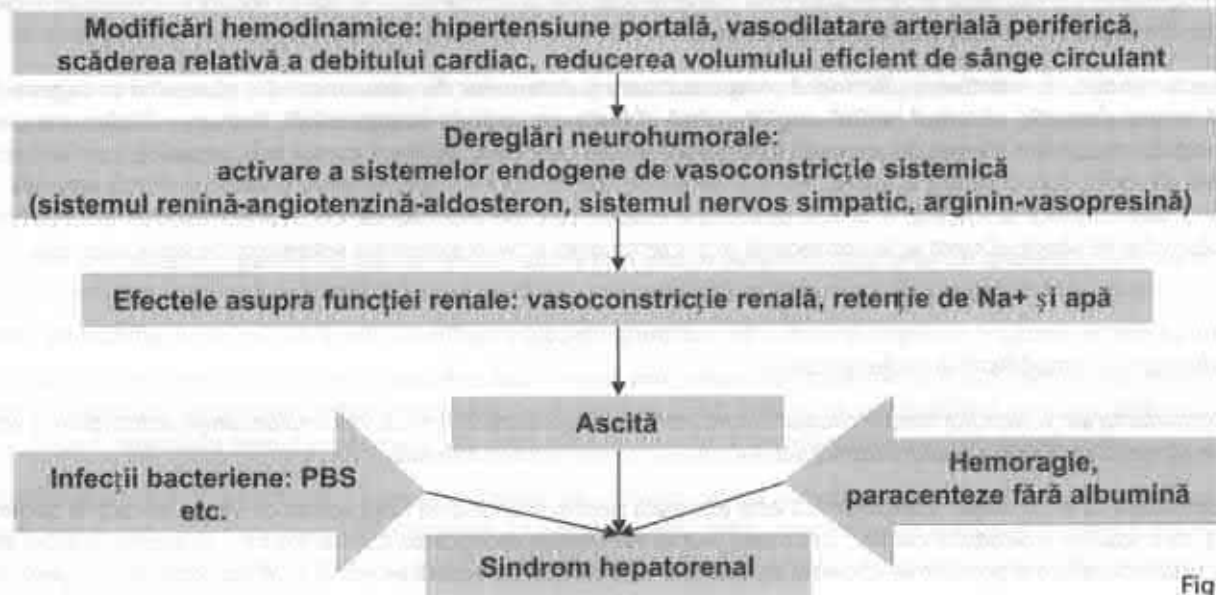


Figura 1

Notă: Adaptat din Salerno F. și al. Gut. 2007; 56:1310-1318.

## PATOGENIA SHR, TIP 1 ȘI TIP 2

- Datele clinice sugerează că tipul 1 și tipul 2 al SHR reprezintă entități distincte și nu expresii diferite ale unor dereglări comune care stau la baza acestora (tabel).

### Semne distinctive pentru diferite tipuri de SHR

	SHR Tip 1	SHR Tip 2
Insuficiența renală	Severă și progresivă; imită IRA asociată cu alte condiții, cum ar fi sepsis sau pancreatită severă, cu caracteristici de Insuficiență poliorganică, inclusiv insuficiența acută a funcției cardiovasculare, renale, hepatice și cerebrale și insuficiența relativă suprarenală (figura 2).	Moderată și constantă; probabil, reprezintă insuficiența renală funcțională autentică din ciroză. Aceasta ar fi o expresie extremă a insuficienței în funcția circulatorie renală, care se dezvoltă în mod spontan în timpul bolii.
Funcția circulatorie	Depreciere rapid progresivă a funcției circulatorii.	Stabilă.
Dezvoltarea	Asociată cu un eveniment provocator: cu peritonita bacteriană spontană (PBS), cu alte infecții bacteriene sau sângerări gastro-intestinale etc. Adesea, se dezvoltă într-un context de dereglări poliorganice caracterizate prin insuficiență cardiacă, encefalopatie, și deteriorarea în continuare a funcției hepatice. Această situație clinică complexă este frecvent definită ca " <i>insuficiență hepatică acută pe fon de cronică</i> ".	Se dezvoltă spontan în cele mai multe cazuri, reprezintă adevărată insuficiență funcțională renală asociată cu ciroză.
Consecințe clinice	Principala consecință clinică este insuficiența hepatorenală ce duce la moarte.	Principala consecință clinică este o ascită refractară.

## SHR – COMPONENTĂ A INSUFICIENȚEI POLIORGANICE

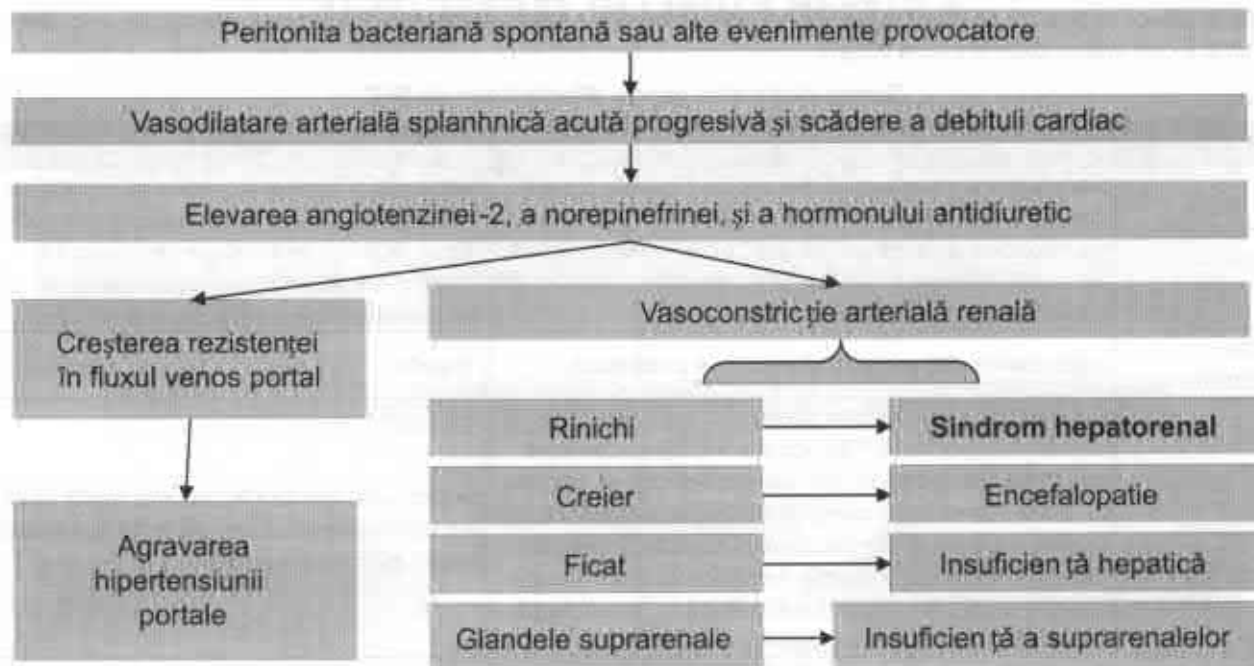


Figura 2

Notă: Adaptat după Arroyo V, Terra C, Gines P. *Advances in the pathogenesis and treatment of type 1 and type 2 hepato-renal syndrome. J Hepatol. 2007; 46:935-946.*

## FACTORI PROVOCATORI PENTRU DEZVOLTAREA SHR

- În **SHR tip 1**, un eveniment provocator este identificat în 70 – 100% dintre pacienții cu SHR, și mai mult de un singur factor provocator poate apărea la un singur pacient. **Factorii provocatori includ** (figura 3):
  - **Infecții bacteriene, în principal, PBS** (este stabilită o relație clară cronologică și patogenetică): 20 – 30% dintre pacienții cu PBS dezvoltă SHR în pofida tratamentului adecvat și a rezoluției infecției.
  - **Paracenteze evacuatorii de mare volum, fără perfuzie de albumină** – provoacă SHR tip 1 în 15% dintre cazuri.
  - **Hemoragiile gastro-intestinale**. Deși IRA, după hemoragiile gastro-intestinale, apare mai frecvent la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu cei fără boală hepatică cu o cantitate similară de sângerare (8% comparativ cu 1%,  $p < 0,05$ ), IRA se dezvoltă aproape exclusiv la pacienții cu șoc hipovolemic, determinând **necroză tubulară acută**, un diagnostic mai plauzibil; totuși este posibilă și dezvoltarea SHR.
  - **Hepatită alcoolică acută** – 25% dintre pacienții care prezintă hepatită alcoolică acută dezvoltă (eventual) în cele din urmă SHR.
- *Reducerea volumului intravascular prin utilizarea de diuretice* a fost considerată un factor de declanșare pentru SHR; cu toate acestea, dovezi care să susțină acest lucru lipsesc.
- Se sugerează că insuficiența renală în PBS se datorează citokinelor induse de agravarea disfuncției circulatorii cu *stimularea în continuare a sistemului renin-angiotensină-aldosteronă și a sistemului nervos simpatic și agravarea vasoconstricției renale*.



- Exacerbarea hipoperfuziei renale și agravarea ischemiei renale creează un ciclu vicios intrarenal, care favorizează eliberarea mai mare a vasoconstrictorilor renali și împiedică sinteza vasodilatatorilor renali. Acest ciclu vicios în cele din urmă va progresa la SHR, chiar dacă factorul provocator care a stat la bază a fost corectat (*figura 3*).
- O altă posibilă explicație este faptul că deteriorarea funcției renale este secundară la o deteriorare a funcției cardiace, ca urmare a dezvoltării, fie de cardiomiopatie septică sau agravarea unei latente cardiomiopatii din ciroză (*figura 3*).
- În SHR tip 2 și la unii pacienți cu SHR tip 1, nu poate fi identificat niciun factor de risc. Mecanismul de insuficiență renală în aceste cazuri este neclar, dar pare a fi legat de agravarea bolii hepatice cu insuficiență ulterioară a unor mecanisme compensatorii care erau menite să mențină perfuzia renală adecvată.

## TABLON CLINIC

- Pacienții care dezvoltă SHR prezintă **trăsăturile clinice caracteristice unei ciroze hepatice severe**, cu ascită, hipotensiune arterială, oligurie, retenție urinară severă de sodiu (sodiul urinar < 10 mEq/l) și hiponatremie diluțională (sodiul seric  $\leq$  130 mEq/l).
- Creșterea creatininei serice este absolut necesară pentru confirmarea suspiciunii clinice. Este important de menționat că nivelul creatininei serice în SHR este inferior celui întâlnit în insuficiența renală la pacientul non-cirotic datorită reducerii masei musculare și scăderii producției endogene de creatinină la pacientul cu ciroză hepatică.
- Clubul Internațional de Ascită a definit criteriile diagnostice ale SHR.

## ROLUL FACTORILOR PROVOCATORI ÎN SHR

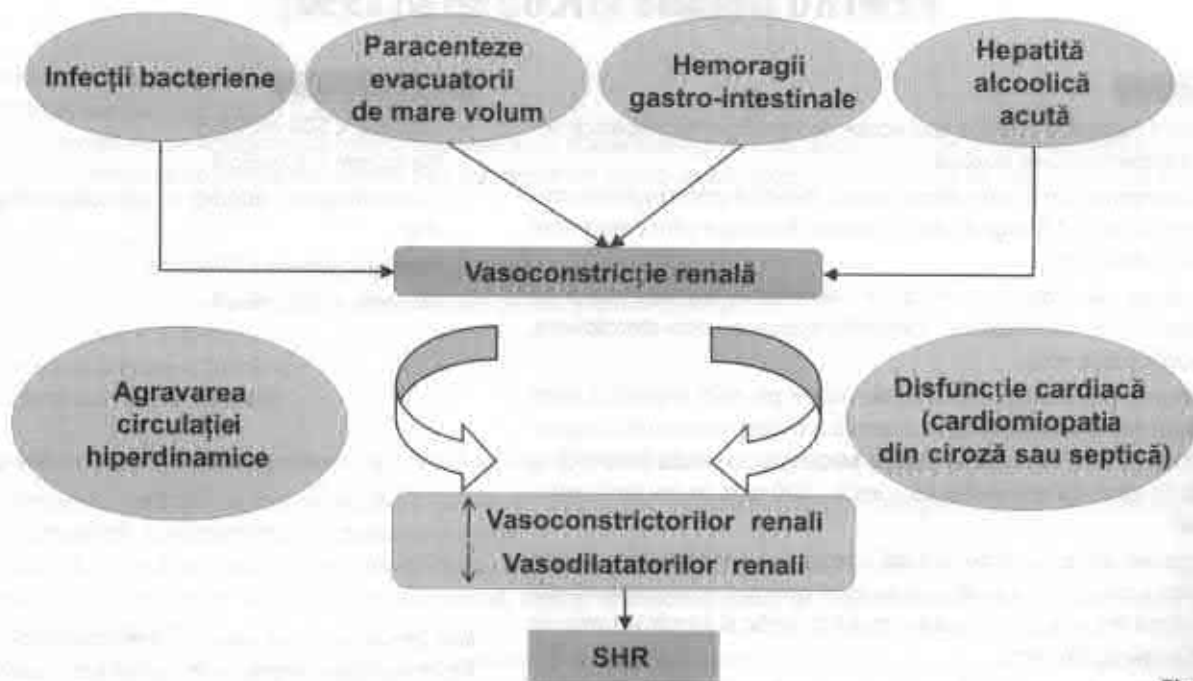


Figura 3

Adaptat după Wadei, H. M. și coautori; Clin J American Society of Nephrology, 2006;1:1066-1079

# CRITERIILE CLUBULUI INTERNAȚIONAL DE ASCITĂ (IAC) PENTRU DIAGNOSTICUL SHR (1996)

## Criterii majore

- Afecțiuni hepatice cronice sau acute cu insuficiență hepatică severă și hipertensiune portală.
- Reducerea ratei de filtrare glomerulară, definită prin creșterea creatininei serice  $> 1,5$  mg/dl sau scăderea clearance-ului creatininei în 24 h  $< 40$  ml/min.
- Excluderea stării de șoc, infecțiilor bacteriene, tratamentului cu medicamente nefrotoxice (antiinflamatoare non-steroidiene, aminoglicozide etc.).
- Excluderea pierderilor excesive de fluide pe cale digestivă (prin vărsături sau diaree severă) sau renală (scădere ponderală cu peste 500 g/zi, timp de câteva zile, la pacienții cu ciroză hepatică și ascită, în absența edemelor sau peste 1000 g/zi, în prezența edemelor).
- Funcția renală nu se ameliorează (creatinina serică nu scade sub 1,5 mg/dl, clearance-ul creatininei în 24 ore nu crește peste 40 ml/min) după întreruperea tratamentului diuretic și administrarea de soluție salină, 1500 ml.
- Proteinurie  $< 500$  mg / 24 ore, absența criteriilor ecografice indicând o afecțiune renală obstructivă sau parenchimatooasă.

## Criterii adiționale

- Diureza  $< 500$  ml/24 h
- Na urinar  $< 10$  mEq/l
- Osmolaritatea urinară  $>$  osmolaritatea plasmel
- Hematii urinare  $< 50$ /câmp
- Na seric  $< 130$  mEq/l

*Notă: Datorită caracterului nespecific al criteriilor adiționale (pot fi întâlnite la pacienții cu necroză acută tubulară și pot fi absente la pacienții cu SHR și hiperbilirubinemie), actualmente acestea nu sunt considerate necesare pentru diagnosticul SHR.*

## **NOILE CRITERII DE DIAGNOSTIC AL SHR (după Salerno F. și coautorii, 2007)**

- Ciroză hepatică decompensată vascular (ascită)
- Creatinina serică  $> 1,5$  mg/dl ( $133 \mu\text{moli/l}$ )
- Funcția renală nu se ameliorează (creatinina serică nu scade sub  $1,5$  mg/dl) după 2 zile de la întreruperea tratamentului diuretic și creșterea volumului plasmatic prin administrare de albumină (doza recomandată de albumină este  $1$  g/kg/corp până la maximum  $100$  g/zi)
- Excluderea stării de șoc
- Excluderea administrării recente/curente de medicamente nefrot toxice
- Excluderea afecțiunilor parenchimotoase renale pe baza următoarelor criterii:
  - proteinurie  $< 500$  mg/24 ore
  - hematii urinare  $< 50$ /câmp
  - ecografie renală normală

### **Principalele diferențe dintre noile criterii de diagnostic și cele elaborate în 1996 sunt:**

- clearance-ul creatininei a fost exclus din criteriile de diagnostic deoarece este mai complicat și pretabil erorilor fals pozitive comparativ cu determinarea creatininei serice
- insuficiența renală apărută la pacienții cu ciroză hepatică și infecții bacteriene, în absența șocului septic, trebuie considerată SHR; tratamentul farmacologic (albumină, agenți vasoconstrictori) al SHR trebuie inițiat fără a aștepta rezoluția completă a infecției
- se recomandă ca expansiunea volumului plasmatic să se realizeze prin administrare de albumină, preferată comparativ cu soluțiile saline datorită efectului său superior
- criteriile minore (adiționale) nu sunt esențiale pentru diagnostic și au fost excluse.

## DIAGNOSTICUL SHR

- Se stabilește pe baza unor *criterii pozitive de diagnostic al SHR* (prezentate anterior), asociate cu *excluderea altor cauze de insuficiență renală* la pacientul cu ciroză hepatică și ascită.
- **În primul rând este necesar de diagnosticat prezența insuficienței renale**, uneori, situație problematică, în cazul pacienților cu ciroză hepatică decompensată. Pentru aceasta sunt necesare cercetări clinico-paraclinice complexe.

### Evaluarea paraclinică

#### CERCETĂRI DE LABORATOR

- **Studiul general de laborator** nu dispune de teste specifice în diagnosticarea definitivă a SHR. Sindromul hepatorenal este un diagnostic de excludere.
- **Cercetarea creatininei serice.** Acest test are, de obicei, bună specificitate pentru rata de filtrare glomerulară scăzută. La pacienții cu insuficiență hepatică se pot releva valori ușor crescute sau chiar normale ale creatininei serice în prezența unei rate reduse de filtrare glomerulară datorită: 1) reducerii masei musculare, specifice pentru acești bolnavi; 2) scăderii producției de creatinină endogenă. De aceea, SHR poate fi subdiagnosticat în practică.
- **Conform criteriilor stabilite de Clubul Internațional de Ascită, SHR este definit prin creșterea creatininei serice la valori de peste 1,5 mg/dl sau reducerea clearance-ului creatininei în 24 ore sub 40 ml/min.** Reducerea clearance-ului creatininei este considerată un criteriu suboptimal de diagnostic, datorită erorilor de colectare a urinei, frecvente în practică, ce pot da naștere unei proporții crescute de diagnostice fals pozitive.

# DIAGNOSTICUL SHR

## Evaluarea paraclinică

- Nivelul **ureei** nu este util pentru evaluarea SHR. Nivelul poate fi anormal de scăzut datorită sintezei hepatice reduse și a aportului de proteine scăzut. Hemoragia gastrointestinală poate contribui la un nivel ridicat al ureei.
- **Cercetarea sodiului seric:** hiponatremie diluțională ( $< 125$  mEq/l) poate fi observată la pacienții cu sindrom hepatorenal. Această condiție este secundară capacității renale reduse de eliminare a apei, precum și eliberării crescute de vasopresină ca răspuns la dereglările arteriale severe.
- **Analiza sumară de urina:** diagnosticul de SHR este în mod constant asociat cu absența patologiei căilor urinare. Proteinuria clinic semnificativă ( $500 > \text{mg} / \text{dl}$ ) indică, de obicei, insuficiența renală secundară patologiei tubulare sau glomerulare și nu sindrom hepatorenal. Hematuria microscopică face diagnosticul de sindrom hepatorenal improbabilă și sugerează o patologie glomerulară. Celule tubulare sau culoare maro sugerează necroza tubulară acută ca etiologie a insuficienței renale.
- **Testul de osmolaritate urinară:** capacitatea de concentrare a rinichiului este păstrată în sindromul hepatorenal și osmolalitatea urinei este, de obicei mai mare decât osmolalitatea plasmiei. La unii pacienți, osmolalitatea poate scădea ocazional, când insuficiența renală progresează.
- **Electroliții urinari.** Capacitatea de reabsorbție tubulară este menținută la pacienții cu SHR, pentru că este doar insuficiență renală funcțională. Prin urmare, concentrația de sodiu urinar este de obicei mai mică de  $10$  mEq / L. Cu toate acestea, unii pacienți au excreția urinară de sodiu înaltă. Prin urmare, acest marker nu este de încredere în diagnosticul SHR.

# DIAGNOSTICUL SHR

## Evaluarea paraclinică

### STUDIUL IMAGISTIC

- **Ecografia renală** este utilă în special în cazul unui sediment urinar anormal, pentru eliminarea cauzelor structurale ale insuficienței renale, cum ar fi uropatia obstructivă și boala intrinsecă a parenchimului renal.
- **Ecografia Doppler** este efectuată pentru a determina rezistența vasculară arteriolară intrarenală, definită ca indicele rezistiv. Limitele normale pentru indicele rezistiv reprezintă  $\leq 0,7$ . **Indicele rezistiv poate fi un parametru mai sensibil decât clearance-ul creatininei.**

### PROCEDURI

- **Biopsia renală** este indicată pentru pacienții cu sedimentul urinar anormal (proteinurie sau hematurie), sau în constatări ultrasonografice renale sugestive pentru cauze organice ale insuficienței renale. **Pacienții cu sindrom hepatorenal sunt, de obicei, inapți să tolereze biopsia renală.**
- **Examenul histopatologic** al biopsatului renal relevă histologie normală sau modificări minime, deoarece sindromul hepatorenal este doar insuficiență renală funcțională. După transplantul de ficat la pacientul ce suferă, are loc restabilirea funcției renale.

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL SHR

- **Pentru afirmarea prezenței SHR este necesar de exclus alte cauze de insuficiență renală** la pacientul cu ciroză hepatică și ascită – de **efectuat diagnosticul diferențial**.
- **Excluderea stării de șoc** reprezintă un criteriu obligatoriu pentru diagnosticul SHR; prezența stării de șoc în antecedente se asociază, de regulă, cu insuficiența renală prin **necroză tubulară acută**.
- În **insuficiența renală acută de cauză pre-renală**, secundară pierderilor excesive de fluide pe cale digestivă (diaree sau vărsături severe) sau renală (diureză intempestivă), urmate de hipovolemie, funcția renală se ameliorează rapid după corecția volemică; având în vedere acest considerent, **corecția volemică este considerată un criteriu obligatoriu pentru diagnosticul SHR**. Pentru corecția volemică, albumina (1 g/kg/corp/zi intravenos, până la maximum 100 g/zi) este preferată soluțiilor saline și macromoleculilor de sinteză datorită efectului superior asupra presiunii coloid-osmotice a plasmiei).
- Aproximativ 1/3 din pacienții cu ciroză hepatică și infecții bacteriene dezvoltă insuficiență renală tranzitorie. **Insuficiența renală la pacienții cu ciroză hepatică și infecții bacteriene (indeosebi PBS), în absența șocului septic, este considerată SHR. Aceasta implică faptul că tratamentul farmacologic al SHR (albumină, agenți vasoconstrictori) trebuie inițiat imediat, fără a aștepta rezoluția infecției.**
- Pacienții cu ciroză hepatică prezintă un risc crescut de dezvoltare a insuficienței renale după **tratament cu aminoglicozide, antiinflamatoare nesteroidiene și vasodilatatoare**; de aceea, diagnosticul SHR necesită **excluderea** tratamentului cu acești agenți.
- De asemenea, pentru diagnosticul SHR este necesară **excluderea afecțiunilor renale intrinseci**, îndeosebi a glomerulonefritei.



**Pentru diagnosticul diferențial al SHR trebuie luate în considerare alte cauze ale insuficienței renale acute la pacienții cu ciroză hepatică:**

• **Cauze prerenale**

- Deshidratarea (pierderi de lichid pe cale renală sau gastro-intestinală)
- Hemoragii
- Șocul
- Sepsis
- Insuficiența cardiacă congestivă
- Medicamente (antiinflamatoare nesteroidiene, agenți de radiocontrast)

• **Cauze renale**

- Necroza tubulară acută
- Ischemie: toate cauzele de azotemie prerenală
- Toxine: agenți de radiocontrast, aminoglicozide
- Nefrita interstițială
- Imunoalergică (medicamente)
- Infecții

• **Cauze postrenale**

- Obstrucția căilor urinare

**Este necesar de efectuat diagnosticul diferențial și cu bolile cronice de rinichi, IgA nefropatia, sindromul nefrotic, sindromul hemolitic-uremic, glomerulonefritele etc.**

- **Excluderea insuficienței prerenale:** Funcția renală nu se ameliorează (creatinina serică nu scade sub 1,5 mg/dl) după 2 zile de la întreruperea tratamentului diuretic și creșterea volumului plasmatic prin administrare de albumină (doza recomandată de albumină este 1 g/kg/corp până la maximum 100 g/zi)

- **Excluderea stării de șoc,** inclusiv șocul septic asociat cu infecții bacteriene (PBC etc.)

- **Excluderea administrării recente/curente de medicamente nefrotoxice (anamneză, toxicologie)**

- **Excluderea afecțiunilor parenchimatose renale** pe baza următoarelor criterii: proteinurie < 500 mg/24 h, hematurie < 50 hematii/câmp, ecografie renală normală.

## CONFIRMAREA DIAGNOSTICULUI DE SHR ȘI EXCLUDEREA ALTOR CAUZE DE INSUFICIENȚĂ RENALĂ

- Internarea obligatorie în spital
- Întreruperea diureticelor
- Monitorizarea: tensiune arterială, aport de lichide, diureza, greutatea
- Linie venoasă centrală / periferică
- Investigații biologice sanguine (hemogramă, coagulogramă, teste hepatice, albumina serică, electroliți, uree, creatinina serică)
- Paracenteză exploratorie (albumină, polimorfo-nucleare, bacteriologie)
- Colectarea urinei: electroliți, osmolaritate, sediment, culturi
- Ecografie abdominală (hepatică, renală)
- Ecografie cu Doppler renală și a sistemului portal
- Utilizarea indexului urinar ajută la distincția între IRA de cauză renală de cea de cauză prerenală. Pentru interpretare corectă se prelevează sângele și urina înainte de administrarea diureticelor, a dopaminei și a altor medicamente.

Indexul urinar la pacienții cu IRA, cauzată de factorii prerenali (funcționali) și renali (intrinseci)

Index	Cauze prerenale	Cauze renale
Sodiul urinar (mmol/l)	< 20	> 40
Excreția fracționată de sodiu (%)	< 1	> 1
Rata creatininei urinare/ creatininei plasmatice	> 40	< 20
Rata osmolarității urinare/ osmolarității plasmatice	> 1,5	< 1,1

# TRATAMENTUL SHR

## SCOP

- Restabilirea funcțiilor homeostatice, dereglate în cadrul insuficienței renale
- Obținerea reversiunii (inversării) SHR
- Îmbunătățirea funcției renale prin tratament medical pentru ameliorarea supraviețuirii
- Supraviețuirea până la efectuarea transplantului hepatic
- Creșterea supraviețuirii pacienților cu SHR

## PRINCIPII GENERALE

- Dieta hiposodată (1-2 g/zi), hipoproteică (20 g/24 ore), aport hidric conform diurezei
- Excluderea preparatelor nefrotice
- Restabilirea volumului de sânge circulant (infuzie de soluție fiziologică, alte soluții cristaloides, albumină, dextrans)
- Corecția tulburărilor hidro-electrolitice
- Tratamentul factorilor precipitanți: infecții (PBS etc.)
- Tratamentul encefalopatiei hepatice
- Tratamentul hemoragiilor digestive, dacă există

# TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL SHR

- Tratamentul medicamentos este folosit ca o măsură temporară pentru a îmbunătăți în timp funcția renală a pacientului cu sindrom hepatorenal în așteptarea transplantului de ficat. Funcția renală poate fi îmbunătățită prin tratament medical la pacienții cu SHR și aceasta este asociată cu îmbunătățirea supraviețuirii.

## Vasodilatatoarele renale

- Din cauza efectelor adverse și lipsa de beneficii, utilizarea vasodilatatoarelor renale în SHR în mare parte a fost abandonată.

### **Dopamina**

- Eficiența administrării este controversată. Dopamina în doze mici (2 – 5 g / kg / min), este frecvent prescrisă la pacienții cu insuficiență renală, în speranța că proprietățile sale vasodilatatoare pot îmbunătăți fluxul sanguin renal. Există puține dovezi pentru a susține această practică. S-a demonstrat îmbunătățirea fluxului sanguin cortical și a aspectului angiografic de vascularizare corticală renală, fără îmbunătățire în RFG sau a diurezei la perfuzarea dozelor mici de dopamină, timp de până la 24 de ore. Un studiu placebo, controlat, randomizat n-a demonstrat niciun rol pentru doze mici de dopamină în disfuncția renală. Cinci studii au evaluat rolul dopaminei în SHR și nici unul n-a raportat schimbări semnificative în debitul plasmatic renal, precum și în rata de filtrare glomerulară și diureză. Acestea demonstrează că administrarea dopaminei la pacienții cu ciroză, cu sau fără SHR, nu îmbunătățește funcția renală. *Folosirea dopaminei în monoterapie nu este recomandată în managementul SHR.*

### **Antagoniștii receptorilor endotelinei**

- Antagonistul endotelinei-A BQ-123 a demonstrat o îmbunătățire a ratei de filtrare glomerulară dependentă de doză la trei pacienți tratați, dar *rolul blocantelor endotelinei în SHR este încă controversat*, deoarece studiile ulterioare au arătat un efect vasodilatator paradoxal al endotelinei la pacienții cu ciroză.

### **N-acetilcisteina**

- Administrarea N-acetilcisteinei (utilizată în mod tradițional în tratarea supradozajului cu acetaminofen) la 12 pacienți cu SHR, câte 1250  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minut}$ , timp de 2 ore, urmată de 6,9 mg/kg pe minut, timp de 5 zile a indus elevarea RFG peste 40 ml/min, fiind bine tolerată. Rata de supraviețuire a fost de 67% și 58% la o lună și trei luni, respectiv (inclusiv, 2 pacienți care au primit transplant de ficat, după îmbunătățirea funcției renale). Mecanismul de acțiune rămâne necunoscut, dar acest studiu interesant încurajează optimismul în continuare și *prezintă forme potențiale ale tratamentului, care necesită testare pe viitor*.

### **Prostaglandinele**

- S-a evaluat rolul misoprostolului (analog al sintetic al prostaglandinei E1) administrat parenteral sau pe cale orală în SHR. *Eficiența este controversată*. Niciunul dintre cinci studii recent efectuate n-au demonstrat o îmbunătățire în RFG, în excreția de sodiu, sau în funcția renală la pacienții cu SHR. Deși într-un studiu s-a demonstrat inversarea SHR la 4 pacienți, acești pacienți au primit, de asemenea, doze mari de coloide și, probabil, expansiunea volumului a jucat un rol predominant. Gînes și alți savanți n-au putut să reproducă aceste constatări cu misoprostolul în monoterapie. Nu este cunoscută influența prostoglandinei asupra supraviețuirii.

# TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL SHR

## Vasoconstrictori sistemici

- Abordarea farmacologică s-a modificat în ultimul timp. Actualmente tratamentul este mai mult axat pe agenți vasoconstrictori.
- Alegerea medicamentelor și programul de tratament este variat, conform diferitor studii.
- O serie de studii recente au sugerat că utilizarea îndelungată a derivatelor vasopresinei, cum ar fi ornipresina sau terlipresina, sau agoniștii  $\alpha$ -adrenergici (noradrenalina, midodrina), în asociere cu perfuzia prelungită de albumină umană sunt utile în tratamentul pacienților cu SHR tip 1.
- Utilizarea de albumină și agenți vasoconstrictori s-a dovedit a fi un sistem eficient de creștere a numărului de pacienți cu SHR tip 1, care ajung la transplant de ficat ortopic.
- În ansamblu, efectul acestui tratament poate fi rezumat după cum urmează:
  - recuperarea funcției renale este obținută în 40-60%;
  - recuperarea funcției renale este menținută la peste 70-80% din pacienți după ce tratamentul este retras;
  - dacă SHR face recurentă după retragerea tratamentului, reluarea tratamentului este adesea eficace;
  - procentul (40-50%) de supraviețuire după o lună de la transplant este mult mai mare decât la pacienți netratați;
  - în majoritatea cazurilor hiponatriemia diluțională asociată cu SHR se îmbunătățește.
- Rezultatele studiilor clinice controlate sunt încurajatoare și sugerează un rol tot mai important pentru terapia medicală, având în vedere lipsa actuală a donatorilor, în fața unei cereri tot mai mari de organe.

# TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL SHR

## Vasoconstrictori sistemici

### ***Midodrina și norepinefrina***

- *Midodrina și norepinefrina* – agoniști ai alfa-1 adrenoreceptorilor, conform datelor unor studii, au demonstrat **rezultate promițătoare în tratamentul SHR.**
- Experiența de utilizare a noradrenalinei în tratamentul pacienților cu SHR tip 1 este limitată. *Noradrenalina s-a demonstrat a fi eficientă și sigură.* Într-un studiu recent, pilot, deschis, randomizat, s-a comparat eficacitatea terlipresinei și noradrenalinei cu privire la funcțiile renale și rezultatele clinice la pacienții cu SHR tip 1 și s-a stabilit că noradrenalina poate fi o alternativă eficientă și sigură a terlipresinei în îmbunătățirea funcțiilor renale.

### ***Ornipresina***

- Eficiența administrării este controversată. Ornipresina este un agent vasoconstrictor eficient. S-a observat eficacitatea administrării ornipresinei în tratamentul complex al SHR. Totuși, ornipresina are efecte adverse ischemice grave la 30 - 50% dintre pacienții adulți, de aceea **nu este în prezent recomandată ca tratament pentru SHR.**

# TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL SHR

## Vasoconstrictori sistemici

### **Terlipresina**

- Experiența clinică largă, eficiența și profilul de siguranță superior, fac ca *terlipresina* să fie considerată *prima opțiune terapeutică la pacienții cu SHR tip 1*.
- Pentru a evalua eficacitatea și siguranța *terlipresinei* la pacienții cu SHR s-a efectuat o analiză sistematică, cu meta-analiză a studiilor clinice, prospective, controlate cu placebo, randomizate. S-au identificat cinci studii care au implicat 243 de pacienți cu SHR. În concluzie, meta-analiza arată că *terlipresina* are o eficiență mai mare decât placebo în inversarea funcției renale în populația cu SHR. Nu a fost niciun impact aparent al terapiei cu *terlipresină* asupra supraviețuirii la pacienții SHR, dar sunt necesare cercetări suplimentare de mari dimensiuni.

### **Administrarea terlipresinei și a albuminei**

- Gluud L. L. și colegii săi au analizat recent (în 2009) 10 studii randomizate și au stabilit că administrarea de *terlipresină plus albumină* poate duce la o reducere a mortalității pe termen scurt la pacienții cu SHR tip 1, dar nu s-a observat asemenea reducere la pacienții cu SHR tip 2. Utilizarea *terlipresinei* la populația cu SHR necesită o selecție atentă a pacienților și supravegherea clinică.
- În administrare singulară, eficiența *terlipresinei* în rezoluția SHR este inferioară administrării combinate de *terlipresină plus albumină*, sugerând faptul că *albumina este o componentă obligatorie în schema terapeutică*. Studii recente sugerează că mecanismul de acțiune al albuminei nu se rezumă la efectul de expansiune plasmatică, ci se asociază cu un efect vasoconstrictor în circulația arterială periferică.



# TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL SHR

## Vasoconstrictori sistemici

### *Octreotida*

- *Datele despre eficiența octreotidei sunt controversate.*
- La pacienți cu SHR tip 1 a fost comparată administrarea pe termen lung a midodrinei, octreotidei și albuminei cu administrarea de dopamină la doze mici și albumină. Niciunul dintre pacienții tratați cu dopamină n-au arătat îmbunătățire a funcției renale, dar toți cei 8 pacienții tratați cu midodrină și octreotidă au avut îmbunătățire a funcției renale (fără efecte adverse).
- Un studiu retrospectiv din SUA care implică 60 de pacienți tratați cu octreotidă / midodrină / albumină și 21 de controale concurente, nonrandomizate, tratate cu albumină au raportat mortalitatea redusă în grupul de tratament (43% față de 71%,  $P < 0,05$ ). Un studiu pilot necontrolat cu aceste combinații de medicamente, fiind urmate de *șuntul porto-sistemic transjugular (TIPS)* raportează îmbunătățirea funcției renale și a natriurezei.
- Un studiu (Kiser T. H. și coautorii, 2005) observațional, de comparare a perfuziei de vasopresină cu octeotridă la pacienții cu SHR a relevat o rată de răspuns complet la 41% pacienții tratați cu vasopresină, comparativ cu 0% pacienții tratați cu octreotidă
- Alt studiu, (Pomier-Layrargues G. și coautorii, 2003) randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo demonstrează că octreotida, în perfuzie, în combinație cu albumină nu este eficientă pentru tratamentul SHR la pacienții cirofici.
- Două studii, inclusiv unul randomizat, controlat, a demonstrat că *octreotida în monoterapie nu este eficientă pentru sindromul hepatorenal; este necesară asocierea midodrinei.*

## TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL SHR

- **Șuntul porto-sistemic transjugular (TIPS)** este utilizat ca o alternativă la paracenteza terapeutică în tratamentul ascitei refractare asociate sau nu cu SHR tip 2. Până în prezent au fost publicate câteva studii controlate de comparare a paracentezei terapeutice cu TIPS în ascită refractară sau tensionată. Se raportează reducerea creatininei serice și îmbunătățirea controlului ascitei după TIPS în SHR tip 2, supraviețuirea la un an – încurajatoare (70%). Deși nu s-au analizat separat pacienții cu SHR tip 2 în aceste studii, este rezonabil să se facă concluzia că:
  - TIPS este mai eficientă decât paracenteza în controlul ascitei
  - riscul de encefalopatie este mai mare la pacienții care sunt tratați cu TIPS
  - supraviețuirea este similară.
- Recenta meta-analiză pentru TIPS arată îmbunătățirea semnificativă de supraviețuire *transplant-free* la pacienții cirofici cu ascită refractară. Totuși, conform recomandărilor ghidurilor internaționale, până nu vor fi publicate studii controlate, TIPS nu este recomandat pentru tratamentul SHR, mai ales, pentru tratamentul SHR tip 1 (Grad II-3).
- **Șuntul peritoneovenos LeVeen sau Denver** a fost utilizat în trecut în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și ascită refractară, care frecvent este observată în asocieră cu SHR tip 2. Conform studiilor randomizate, controlate, la pacienții cu SHR tip 1, șuntul peritoneovenos previne progresarea insuficienței renale, dar nu prelungeste supraviețuirea, comparativ cu terapia de susținere. Utilizarea acestei metode a scăzut semnificativ din cauza efectelor secundare semnificative, precum și existența altor metode terapeutice, cu o eficacitate similară, însă cu mai puține efecte secundare. Din aceste motive, șuntul peritoneovenos este rar utilizat în prezent în tratamentul pacienților cu SHR.

# TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL SHR

## Transplantul de ficat ortotopic

- Transplantul de ficat ortotopic (TFO) reprezintă opțiunea de tratament ideal la pacienții cirofici cu SHR, pentru capacitatea sa de a elimina cauzele principale ale acestei complicații (hipertensiunea portală și insuficiență hepatică).
- Prezența SHR la momentul transplantului are influență negativă asupra rezultatului de transplant, evaluat de supraviețuire, costurile și calitatea vieții. Această influență nu este foarte marcată, deoarece rata medie de supraviețuire la trei ani este de 60%, comparativ cu 70-80% la pacienții fără SHR. Pacienții cu SHR supuși TFO au un risc crescut de complicații după TFO. La scurt timp după TFO rata de filtrare glomerulară (RFG) scade în continuare la pacienții cu SHR din cauza stresului provocat de intervenția chirurgicală, a infecțiilor, a utilizării de imunosupresoare și din cauza altor factori, astfel încât mulți pacienți necesită hemodializă (35% comparativ cu 5% pacienți fără SHR la momentul TFO). În pofida corectării rapide a anomaliilor hemodinamice și neurohumorale care se clarifică în termen de o lună de la TFO, RFG se recuperează doar parțial, ajungând la 30-40 ml/min la 1-2 luni. Această insuficiență renală moderată persistă în timpul *follow-up* și poate progresa la un stadiu terminal de insuficiență renală, în cazul în care strategia imunosupresoare nu este adecvată. Un grad moderat de insuficiență renală post-transplant este întâlnit în cazul receptorilor cu SHR, datorită nefrotoxicității crescute a ciclosporinei sau a tacrolimusului la pacienții cu disfuncție renală pre-transplant..
- Introducerea MELD, în calculul căreia intră creatinina, INR și bilirubina și a strategiei de stratificare a TFO în funcție de prioritate MELD au rezolvat parțial această problemă, deoarece pacienții cu valori ridicate ale creatininei serice au acum o prioritate mai mare pentru TFO.

# ALTE METODE DE TRATAMENT AL SHR

## Substituirea funcției renale

- **Tratamentul de substituție a funcției renale:** poate fi considerat fundamentat în insuficiența hepatică acută sau în așteptarea transplantului hepatic; sunt preferate hemofiltratia și dializa peritoneală vizavi de hemodializă; sunt preferabile heparinele de masă moleculară mică (riscul sporit de hemoragie) ca nadroparina sau dalteparina.
- **Hemodializa** este frecvent utilizată pentru a controla azotemia și a menține echilibrul electrolic în SHR în așteptarea unui transplant hepatic.
- Mulți pacienți au nevoie de hemodializă pentru un interval variabil de timp după transplant.
- Hipotensiunea arterială în timpul dializei constituie o problemă obișnuită. Cu toate acestea, fără transplant, supraviețuirea este minimă.
- În un studiu dintre 25 pacienți observați nu s-au raportat supraviețuitori.
- Un studiu recent raportează că 8 din 30 pacienți cu SHR au supraviețuit 30 de zile cu utilizarea hemodializei sau hemodializei continue veno-venoase în secția de terapie intensivă.
- **Hemofiltratia veno-venoasă continuă** / hemodializa cauzează mai puțin hipotensiune arterială, dar necesită implicarea continuă a unui specialist pentru dializă.
- **Hemodializa** sau **dializa peritoneală** au fost utilizate în tratamentul pacienților cu SHR și sunt raportate cazuri sporadice de ameliorare a funcției renale. Se sugerează că dializa nu este foarte eficace, deoarece mulți pacienți mor în timpul tratamentului și există o incidență mare de reacții adverse severe, inclusiv hipotensiune arterială, coagulopatie și hemoragii gastro-intestinale. Eficacitatea dializei în acest cadru nu a fost studiată în mod corespunzător.
- **Hemofiltratia continuă arterio-venoasă și veno-venoasă** au fost de asemenea folosite, dar eficacitatea lor rămâne să fie determinată.
- **Sistema absorbentului molecular recirculant** (MARS) este o nouă metodă, care mărește supraviețuirea, oferă speranță, dar încă necesită evaluare.

## MANAGEMENTUL DE TRATAMENT AL SHR TIP 1

- SHR tip 1 poate fi reversibil în urma tratamentului cu albumină și vasoconstrictoare intravenos. Normalizarea creatininei serice se produce după 7-14 zile de tratament în 60-75% dintre pacienți. Tratamentul pentru perioade mai scurte de timp îmbunătățește funcția circulatorie, dar nu și pe cea renală. Scopul tratamentului ar trebui să fie reducerea creatininei serice sub 1,5 mg / dl. Repetarea SHR după întreruperea tratamentului în acest caz este rară, dar este frecventă în cazul în care funcția renală este doar parțial îmbunătățită.
- Cele două componente ale tratamentului sunt importante, deoarece, SHR nu inversează atunci când vasoconstrictoarele sau volumul de expansiune plasmatică sunt administrate în monoterapie. Această caracteristică este în concordanță cu conceptul că SHR este secundar la apariția simultană a hipovolemiei centrale și a creșterii vasodilației splanhnice arteriale.
- Perfuzia constantă a vasoconstrictoarelor (ornipresina sau noradrenalina) este asociată cu complicații ischemice, caracteristică ce nu este observată când vasoconstrictoarele (terlipresina sau midodrina) sunt administrate intermitent.
- Este o întârziere de câteva zile între îmbunătățirea funcției circulatorii și creșterea ratei de filtrare glomerulară. Deși creatinina serică se normalizează la majoritatea pacienților și clearance-ul creatininei crește, nu există nici o normalizare în RFG. Clearance-ul creatininei rămâne între 30 și 50 ml / min la majoritatea pacienților.
- Inversarea SHR îmbunătățește supraviețuirea și un număr semnificativ de pacienți pot ajunge la transplantul hepatic.

## MANAGEMENTUL DE TRATAMENT AL SHR TIP 1

- Perfuzia de albumină plus administrarea medicamentelor vasoactive, cum ar fi octreotidul și midodrina ar trebui să fie luate în considerare în tratamentul SHR tip I (*recomandări bazate pe dovezi - Clasa II a, nivel B*).
- Una din schemele recomandate: octreotidul: 100 μg/zi, cu creștere ulterioară, dacă este necesar la 200 μg/zi, pentru a obține creșterea tensiunii arteriale (TA)  $\geq 15$  mm Hg, plus midodrina: 7,5 mg/zi, cu creștere ulterioară a dozei, dacă este necesar, la 12,5 mg/zi, pentru a obține creșterea TA  $\geq 15$  mm Hg, plus albumină: 20 - 40 g/zi, pentru a menține presiunea venoasă centrală.
- Altă schemă recomandată este administrarea combinată de terlipresină (doza: 0,5-1 mg la fiecare 4-6 ore; se dublează dacă creatinina nu scade cu peste 30% din valoarea inițială în decurs de 3 zile, doza maximă 12 mg/zi) plus albumină (1 g/kg corp în prima zi, doza maximă 100 g/24 ore, apoi 20 - 40 g/zi).
- În cazul pacienților responsivi, tratamentul trebuie continuat până când creatinina serică scade sub 1,5 mg/dl.
- Pacienților fără răspuns la tratamentul medicamentos sau cu răspuns parțial la agenți vasoconstrictori plus albumină li se poate aplica TIPS.
- Pacienții cu ciroză hepatică, ascită și SHR tip 1 ar trebui să albă o sesizare accelerată pentru transplantul de ficat (*recomandări bazate pe dovezi - Clasa I, nivel B*).

## EVALUAREA RĂSPUNSULUI TERAPEUTIC ÎN SHR TIP 1

- Răspunsul la tratamentul farmacologic la pacienții SHR tip 1 este evaluat prin măsurarea secvențială a concentrației creatininei serice în timpul tratamentului.
- Măsurarea tensiunii arteriale, activitatea reninei plasmatică și concentrația de sodiu seric sunt de asemenea utile. O creștere semnificativă (în jur de 10 mmHg) a presiunii arteriale indică un dozaj adecvat al agenților vasoconstrictori.
- Activitatea reninei plasmatică scade rapid atunci când există un răspuns pozitiv.
- Cu toate acestea, creatinina serică este cel mai important parametru pentru evaluarea răspunsului terapeutic. Dacă nu există reducere semnificativă a creatininei serice în primele 2 zile de tratament, doza de vasoconstrictori ar trebui să fie crescută, indiferent de schimbarea presiunii arteriale. Tratamentul trebuie continuat până creatinina serică scade la mai puțin de 1,5 mg / dL, în caz contrar, posibilitatea de recurență a SHR după oprirea tratamentului este ridicată. În cazurile fără răspuns (observat prin scăderea semnificativă a creatininei serice în primele 4 - 5 zile de tratament) sunt indicate alte opțiuni de tratament (de exemplu, TIPS).
- De menționat că, în ciuda utilizării de analogi ai vasopresinei (terlipresina), îmbunătățirea creatininei serice este constant asociată cu o creștere a concentrației serice de sodiu și dispariție a hiponatremiei diluționale prezente la acești pacienți. Aceasta indică faptul că deprecierea clearance-ului de apă liberă în ciroză este mult mai legată de insuficiență renală decât un nivel plasmatic ridicat al hormonului antidiuretic.

## MANAGEMENTUL DE TRATAMENT AL SHR TIP 2

La pacienții cu SHR tip 2 principala problemă clinică este ascita refractară. Tratamentul de alegere la acești pacienți este paracenteza totală plus perfuzie de albumină.

Paracenteza duce la scăderea presiunii intraabdominale, ceea ce contribuie la reducerea compresiei venei cava inferior și îmbunătățește debitul cardiac.

În managementul SHR tip 2 este important: utilizarea diureticelor pentru gestionarea ascitei - numai în cazul în care cauzează natriureză semnificativă (> 30 mmoli pe zi). Restricția aportului de sodiu la 40 - 80 mmoli pe zi.

TIPS prezintă o alternativă terapeutică eficientă pentru managementul SHR tip 2 și ascitei refractare. TIPS poate fi indicat doar la pacienții care necesită paracenteze foarte frecvente. TIPS reduce semnificativ necesitatea de paracenteză. Cu toate acestea, pacienții necesită tratament cu diuretice pentru a preveni reapariția ascitei; incidența de encefalopatie hepatică este mare.

Ca opțiuni de tratament se discută: blocarea simpaticului lombar; analogi ai Pg E1 (misoprostol); inhibitori tromboxanici, șuntul peritoneovenos LeVeen.

Administrarea de agenți vasoconstrictori și albumină în SHR tip 2 se consideră inefficientă. Deși unele studii au demonstrat că vasoconstrictoarele și extinderea volumului cu albumină, de asemenea, inversează insuficiență renală severă la pacienții cu SHR tip 2, experiența la acești pacienți este încă limitată. Procentul de răspuns la tratament în ceea ce privește recuperarea funcției renale a fost similar cu cel raportat la pacienții cu SHR tip 1, în timp ce supraviețuirea a fost în mod clar mai mare (100% la 3 luni).

Tratamentul de substituție a funcției renale poate fi utilizat în așteptarea transplantului hepatic. THO reprezintă principala modalitate terapeutică eficientă la pacienții cu SHR tip 2.



## PROFILAXIA SHR

- Transplantul hepatic este cea mai eficientă metodă de prevenire a SHR.
- Supravegherea periodică a funcției renale.
- Prevenirea SHR este potențial posibilă la unii pacienții cu risc ridicat.
- Profilaxia hemoragiilor digestive și a PBS.
- Recunoașterea semnelor de infecție la pacienții cu ciroză, cu insuficiență hepatică și ascită și inițierea precoce a tratamentului adecvat.
- Prevenirea apariției hepatitelor alcoolice severe și tratamentul adecvat în cazul diagnosticării acesteia. Administrarea pentoxifilinei și a inhibitorilor sintezei TNF- $\alpha$  scade mortalitatea la acești pacienți.
- Odată stabilit, SHR răspunde relativ slab la managementul medical, deși progresele recente au adus speranță pentru un prognostic îmbunătățit.

## PROGNOSTICUL SHR

- SHR este asociat cu un prognostic rezervat. Rata mortalității în SHR este de 80 – 95%.
- Rata medie de supraviețuire a adulților cu SHR tip 1 este estimată a fi de 2 săptămâni, rata de supraviețuire a pacienților spitalizați este de aproximativ 10% la 10 săptămâni.
- Rata medie de supraviețuire a persoanelor cu SHR tip 2 este de aproximativ de 20% la 6 luni.
- Regresarea spontană este rară.
- Supraviețuirea și recuperarea funcției renale depind de recuperarea funcției hepatice, obținută prin regresarea SHR sau prin transplant hepatic, realizat într-o minoritate de pacienți.

## BIBLIOGRAFIE:

1. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1282-1289.
2. Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type 1 and type 2 hepato-renal syndrome. *J Hepatol.* 2007; 46:935-946.
3. Arun J, Sanyal, Thomas Boyer, Guadalupe garcia-isao et al. A Randomized, Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Terlipressin for Type 1 Hepatorenal Syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-1368.
4. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet.* Dec 23-30 2000;356(9248):2139-43.
5. Boyer TD, Haskal ZJ. *The National Guideline Clearinghouse.* The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005 Feb;41(2):386-400.
6. Bruce A. Runyon. *AASLD PRACTICE GUIDELINES.* Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update. *Hepatology*, Vol. 49, June 2009, No. 6. : 2087-2107.
7. Cardenas A, Gines P. Management of hyponatremia in cirrhosis. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease.* Oxford (UK): Blackwell Publishing; 2005. p. 305-314 *dfcd.*
8. Esraïlian E, Pantogeo ER, Kyulo NL, Hu XQ, Runyon BA. Octreotide/midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepato-renal syndrome. *Dig Dis Sci.* 2007;52:742-748.
9. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Terlipressin for hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Artif Organs.* 2009 Mar; 32(3):133-40.
10. Ghauz LL, Christensen K, Christensen E, et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology.* Sep 9 2009.
11. Insuficienția renală acută. *Protocol Clinic Național.* Chișinău, 2008. 73 p.
12. Joseph K, Lim and Roberto J. Groszmann. *Vasoconstrictor Therapy for the Hepatorenal Syndrome.* *Gastroenterology.* Vol. 134, Issue 5, p. 1608-1611. (May 2008).
13. Kiser TH, Fish DN, Obritsch MD, Jung H, MacLaren R, Parikh CR. Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: a retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1813-1820.
14. Nazar A, Pereira GH, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2010 Jan;51(1):219-26.
15. Paolo Angelil, Carlo Merkel. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Review. Journal of Hepatology* 48 (2008) 593-5103.
16. Pomier-Layrargues G, Paquin SC, Hassoun Z, Lafortune M, Iran A. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology.* 2003;38:238-243.
17. Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 439-447.
18. Søren Møller, Jens H. Henriksen, and Flemming Bendtsen. Pathogenetic background for treatment of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatal Int.* 2008 December; 2(4): 416-428.
19. Stellos F, Assimakopoulos, Chrisoula Labropoulou-Karataz, Pentoxifylline: A first line treatment option for severe alcoholic hepatitis and hepatorenal syndrome? *World Journal of Gastroenterology.* 2009 July 7; 15(25): 3194-3195. ISSN 1007-9327.
20. Terra C, Guevara M, Torre A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology.* 2005;129:1944-1953.
21. Wong F, Pantea I, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2004;40 :55 -64.

# GASTROPATIA PORTAL HIPERTENSIVĂ

**Liudmila Tofan-Scutaru**  
dr.șt.med., Conf. univ.,  
Catedra Medicină Internă nr.4

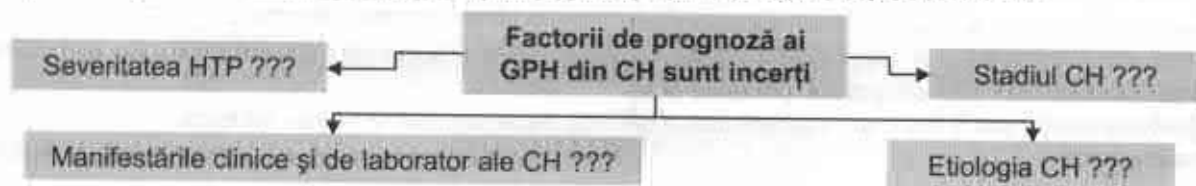
**Tatiana Ghelimici**  
Cercetător științific,  
Laborator Gastroenterologie  
Catedra Medicină Internă nr.4

## DEFINIȚIE

- **Gastropatia portal hipertensivă (GPH)** este o entitate endo-biopsică, caracterizată prin modificări morfologice și funcționale la nivelul mucoasei și a submucoasei gastrice în absența infiltratului inflamator semnificativ și, obligatoriu, în prezența hipertensiunii portale (HTP).
- GPH este una din complicațiile sindromului de hipertensiune portală, indiferent de etiologia acestuia, dar mai frecvent asociată *cirozei hepatice (CH)*.

## ACTUALITATE

- Semnificația clinică a GPH constă în potențialul său de a duce la hemoragie acută și cronică la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală, agravând în continuare funcția hepatocelulară la acești pacienți.
- Factorii de prognoză ai GPH din CH sunt incerti.
- GPH apare mai frecvent la ciroșici decât la nonciroșici cu HTP.
- Incidența GPH în ciroza hepatică se estimează la aproximativ 50-60%.
- GPH este răspunzătoare de 25 - 90% din hemoragiile digestive superioare (HDS). Mortalitatea în HDS acute din GPH constituie aproximativ 12%.
- GPH prezintă o problemă dificilă atât în plan diagnostic, cât și în plan patogenetic și de tratament.



## PATOGENEZA GPH

- Mecanismul prin care pacienții cu HTP dezvoltă GPH nu este pe deplin clarificat. Patogeneza GPH este multifactorială. Se sugerează că în patogeneza GPH sunt implicate:
  - presiunea crescută în sistemul venos portal
  - creșterea fluxului sanguin splanhnic
  - modificările în mecanismul de reglementare a tonusului vascular local.
- Creșterea fluxului sanguin gastric este o parte a modificărilor hemodinamice generalizate, care se dezvoltă la acești pacienți și unii cercetători au sugerat o corelație între severitatea GPH și creșterea perfuziei mucoasei gastrice. Prin urmare, probabil, ca apar modificări în mecanismul de reglementare a tonusului vascular stomacal, declanșate de acțiunea oxidului nitric (NO), a factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), a endotelinelor, glucagonului și a prostaglandinelor, care, în prezența hipertensiunii portale conduc la modificări în mucoasa gastrică (figura 2).
- Dovezi experimentale arată că mecanismele de apărare ale mucoasei gastrice sunt afectate în HTP.

### LOCALIZAREA LEZIUNILOR ÎN GPH:

- Fundusul gastric - cel mai frecvent
- Corpul gastric - frecvent
- Antrumul - rareori
- Pangastric - posibil
- Leziunile în GPH sunt localizate atât la nivelul mucoasei și submucoasei, cât și la nivelul musculareii mucoasei gastrice.
- Leziunile microvasculare sunt **obligatoriu prezente la nivelul submucoasei** și pot fi, sau - nu, însoțite de leziuni ale mucoasei gastrice.

### ALTERĂRILE FUNCȚIEI GASTRICE DIN GPH

- Fluxului sanguin este dereglat.
- Oxigenarea stratului epitelial este scăzută.
- Răspunsul vasomotor reflex la nivelul patului vascular - atenuat.
- Motilitatea gastrică dereglată.
- Secreția de mucus, de bicarbonat și de acid clorhidric - alterată.
- Secreția totală de fluide - inhibată.
- Permeabilitatea mucoasei gastrice - crescută.

## PATOGENEZA GPH

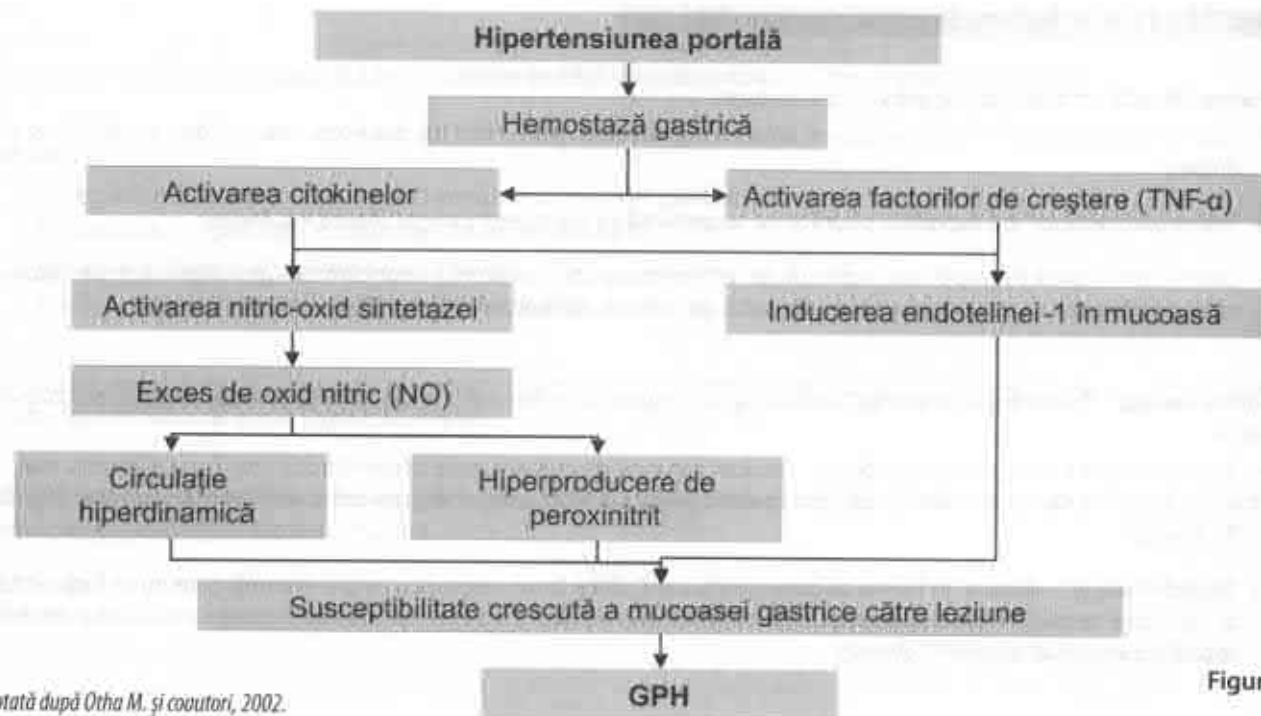


Figura 2

Adaptată după Otha M. și colab., 2002.

# CLASIFICAREA GPH

## PROPOUSĂ DE CLUBUL ENDOSCOPIC ITALIAN DE NORD, 1997

### 1. Forma blândă – "mild gastropathy", care include:

- "rash-ul scarlatiniform" – multiple leziuni difuze eritematoase, plâte, mici (cu diametru mai mic de 1 mm) (figura 47, Anexe);
- "eritemul superficial" pe suprafața pliurilor, ce se prezintă cu un aspect dungat (figura 48, Anexe);
- "snake-skin" – "piele de șarpe", sau aspectul de "eritem mozaicat" – prezența unor câmpuri poliuoghiulare de culoare roșie, cu dimensiuni mici, cu marginea abruptă, de culoare alb-gălbuie (figura 49, Anexe).

### 2. Forma severă – "severe gastropathy", endoscopic se suprapune leziunilor endoscopice blânde, cu două posibile aspecte:

- "cherry-red spots" sau "petele roșii-cireșii" – leziuni rotunde de culoare roșie cireșie (spoturi roșii), cu diametru mai mare de 2 mm, care proiemină în lumenul gastric și pot conflua, uneori sângerează la atingere sau spontan (figura 50, Anexe);
- "aspectul vărgat" – leziuni în formă de pete neregulate, plâte, brun-negre sau negre-maronii, care nu se îndreaptă la insuflarea aerului în lumenul stomacal (sunt provocate de hemoragii în mucoasă cu impregnare a hematomei în stratul subepitelial) (figura 51, Anexe).

## MODIFICĂRILE PATOMORFOLOGICE ÎN GPH

- Histologic, GPH este caracterizată prin dilatarea vaselor din submucoasa și din mucoasa stomacului.

### Se observă:

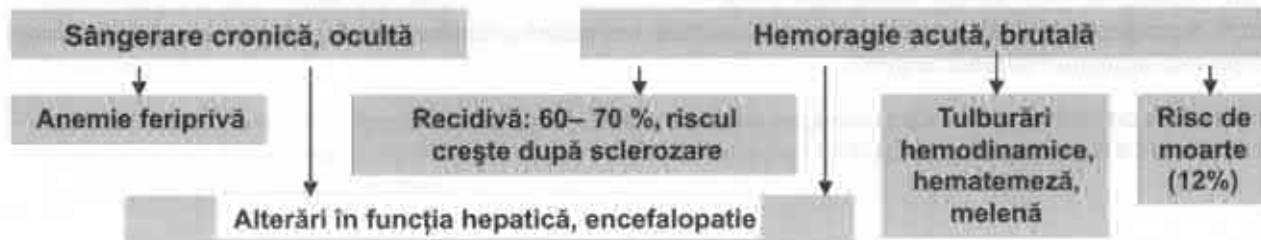
- dereglări de microcirculație – ectazii venoase și îngroșări capilare.
  - hiperplazia și hipertrofia musculaturii netede vasculare.
  - leziuni ale celulelor epiteliale ale mucoasei.
  - Posibil, minim infiltrat inflamator în lamina propria.
- 
- *În stadiile precoce ale HTP în mucoasa gastrică la pacienții cu CH pot predomina procesele de inflamare activă, asociate de prezența Helicobacter pylori (figura 52, Anexe).*
  - *Odată cu progresarea HTP de bază este patologia vasculară, schimbările distrofice și atrofice ale mucoasei gastrice, însoțite de micșorarea incidenței Helicobacter pylori.*



## DIAGNOSTICUL GPH

- Anamneza de boală hepatică.
- Actualmente, nu există nici un diagnostic *standard de aur*, nici o definiție consensuală pentru GPH. Astfel, în literatura de specialitate, se observă o largă variație privind prevalența GPH (7 - 98%). Divergențele pot fi din cauza diferențelor în selecția pacienților și gradul de subiectivitate a metodei endoscopice.
- Clinica GPH este "umbrită" de manifestările bolii de bază.
- Simptomatologia afecțiunii gastrice este nespecifică, similară cu cea din gastrita cronică și din dispepsiile funcționale.
- Evoluția clinică este torpidă.
- Baza diagnosticului o constituie datele cercetării endoscopice și histologice. Prevalența mai mică folosind metoda histologică poate fi cauzată de gradul de subiectivitate mai mic în comparație cu metoda endoscopică, deoarece există o similitudine în caracteristica mucoasei gastrice din GPH și din gastrită, astfel s-ar putea induce o eroare utilizând metoda endoscopică pentru diagnostic.

## COMPLICAȚIILE GPH



## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL GPH

- **Ectazia vasculară gastrică antrală** (*«watermelon stomach»*), descrisă de Jabari, 1984, - leziune, ce poate fi observată la pacienții cu CH și poate determina sângerări digestive recurente (*figura 53, Anexe*). Patogeneza este independentă de HTP.
- **Teleangiectazia hemoragică ereditară** (boala Rendu-Osler) - boală autosomal dominantă, rară, caracterizată prin leziuni angiodisplazice, ce ce pot conduce, ele însele, spre HTP.
- **Gastropatiile simptomatice, dezvoltate în rezultatul:**
  - administrării preparatelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), a glucocorticosteroizilor (GCS)
  - hipergastrinemiei (sindromul Zollinger- Ellison)
  - bolii de combustie (ulcerele Curling)
  - traumei cerebrale grave (ulcere de stres)
  - bolilor, care evoluează cu cuagulopatii
  - maladiilor hematologice (eritemia, etc.)
  - insuficienței respiratorii
  - sindromului carcinoid
  - bolii Crohn, etc.

# TRATAMENTUL GPH

- **Obiectivele tratamentului:**

- îmbunătățirea calității vieții;
- prevenirea complicațiilor.

- **Tratamentul de bază al GPH este tratamentul HTP**

- H<sub>2</sub>-blocantele și sucralfatul se consideră ineficiente în tratamentul PHG. Aceasta poate fi din cauza faptului că unii pacienți cu GPH sunt cu hipoclorhidrie.
- Eradicarea infecției cu *Helicobacter Pylori* are importanță.
- Tratamentul endoscopic al GPH este limitat pentru cazurile de hemoragie activă ; dar nu are un rol semnificativ în gestionarea hemoragiilor difuze oculte datorate GPH.
- Somatostatina poate fi eficace în tratarea pacienților cu hemoragii acute asociate cu GPH.
- Se discută despre splenectomia laparoscopică ca un tratament eficient pentru GPH severă, incontrolabilă, și util pentru profilaxia hemoragiilor datorate GPH.
- Actualmente, tratamentul care ar putea fi recomandat pentru profilaxia hemoragiilor din GPH este bazat pe β-blocantele non-selective, cum ar fi propranololul

## BIBLIOGRAFIE:

1. Bellis L, Nicodemo S, Galossi A et al. Hepatic venous pressure gradient does not correlate with the presence and the severity of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* 2007; 16: 273-7.
2. Burak K. W., Lee S. S. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. Review. *Gut* 2001;49:866-872.
3. <http://www.medscape.com/viewarticle/708863>
4. Merkel C, Schipilliti M, Bighin R et al. Portal hypertension and portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis: a haemodynamic study. *Dig. Liver Dis.* 2003; 35: 269-74.
5. Mezawa S, Homma H, Ohta HA et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt formation on portal hypertensive gastropathy and gastric circulation. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 1155-9.
6. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology.* 2000. 119:181-187.
7. Ohta M, Yamaguchi S, Goto N et al. Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: A clinical and experimental review. *Surgery* 2002; 131 (1 Suppl.): S165-70.
8. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, et al.
9. Sarin SK, Shahi HM, Jain M et al. The natural history of portal hypertensive gastropathy: Influence of variceal eradication. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 2888-93.
10. Sarin SK, Shahi HM, Jain M, et al. The natural history of portal hypertensive gastropathy: influence of variceal eradication. *Am J Gastroenterol* 2000. 95:2888-2893.

## PERITONIA BACTERIANĂ SPONTANĂ

### **Adela Țurcanu**

dr.șt.med., Asistent universitar,  
Catedra Medicină Internă nr.4

### **Vlada-Tatiana Dumbrava**

dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicină Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

## DEFINIȚII

- **Peritonita bacteriană spontană** reprezintă infectarea primară a lichidului ascitic la pacienții cu ciroză hepatică, în absența sursei intraabdominale de infecție care poate fi tratabilă chirurgical (absces, pancreatită sau colecistită acută).
- **Ascita neutrofilică cultură-negativă (ANCN)** reprezintă o variantă clinică de peritonită bacteriană spontană, caracterizată prin: polimorfonucleare  $> 250 \text{ mm}^3$  și prin examenul bacteriologic al lichidului ascitic negativ.
- **Bacteriascita nonneutrofilică (BANN)** – variantă clinică de peritonită bacteriană spontană, caracterizată prin: polimorfonucleare  $< 250 \text{ mm}^3$  și prin examenul bacteriologic al lichidului ascitic pozitiv.

### Peritonita bacteriană spontană

- **primară** – dezvoltată pentru prima dată la pacient
- **recurentă** – puseu repetat de peritonită bacteriană

## EPIDEMIOLOGIE

- Pacienții cu ciroză hepatică prezintă o susceptibilitate sporită la infecții: 25% - PBS, 20% - infecții urinare, 15% - pneumonii, 12% - bacteriemie.
- Prevalența PBS la pacienții cu CH a sporit în ultimii ani, iar mortalitatea prin PBS a diminuat.
- Astfel, în anii 1970-1980: prevalența prin PBS era de 5-10%, iar mortalitatea de 80-90%, pe când în anii 1990-2005 sporește până la 10-30%, iar mortalitatea se diminuează până la 5-30%, grație diagnosticării precoce și tratamentului adecvat.
- Este menționat că 92% dintre cazurile de PBS la pacienții cu ciroză hepatică sunt monomicrobiale: dintre care în 60-75% sunt provocate de enterobacterii gram negative (E.coli, Klebsiela pneumoniae) și în 25% - bacterii gram pozitive (streptococi-pneumococ).
- Probabilitatea dezvoltării primului episod de PBS la bolnavii cu ciroză hepatică și ascită constituie 11-29%. Acest procent crește până la 20-50% dacă sunt prezenți factorii de risc.
- Pacienții, care au supraviețuit după primul episod de PBS în 40-70% cazuri dezvoltă al doilea episod de PBS în timp de un an. Supraviețuirea timp de 2 ani după primul episod de PBS constituie 20%.

## FACTORI DE RISC

- **Ciroză hepatică decompensată, stadiul Child-Pugh C**
- **Hemoragie gastrointestinală**
- **Episod de PBS în antecedente**
- **Proteină în lichidul ascitic >1 g/100 ml;**
- **Creatinina serică > 2 mg/dl**
- **Hiperbilirubinemie > 2.5 mg/dl**
- **Sursă iatrogenă a bacteriemiei (instalarea cateterului intravenos)**
- **Reducerea fracției C3 < 13mg/dl a complementului în lichidul ascitic**

## PATOGENEZA PBS

**Hipertensie portală**

Imunodeficiență intestinală locală

Hipomotilitate intestinală

**Creștere bacteriană în exces**

Factori bacterieni  
de virulență

Edemațierea mucoasei intestinale  
Anormalități epiteliale

**Translocare bacteriană**

Colonizare bacteriană a  
nodulilor mezenterici

**Infecții urinare,  
respiratorii,  
tegumentare,  
iatrogene (cateter i/v)**

**Bacteriemie**

Disfuncția sist. reticuloendotelial

**Infecțare bacteriană a lichidului ascitic**

Funcția cel. Kupfer ↓

Deficit imun al lichidului ascitic:

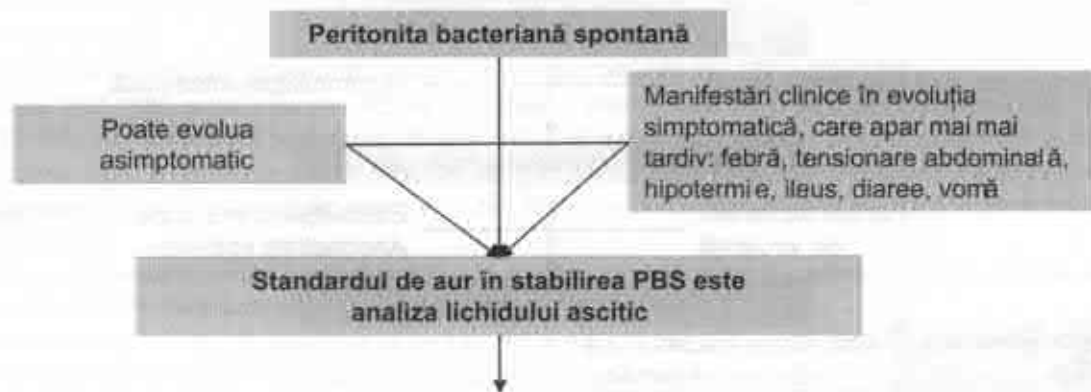
• Complement ↓

• Capacitatea de fagocitare a neutrofilelor ↓

**PERITONITĂ BACTERIANĂ SPONTANĂ**



## STABILIREA DIAGNOSTICULUI



### Recomandări pentru paracenteza de diagnostic în PBS:

1. Paracenteza de diagnostic este obligatorie la toți pacienții cu ciroză hepatică și ascită, spitalizați pentru determinarea PBS (care poate fi asimptomatică).
2. Paracenteza de diagnostic este obligatorie pentru pacienții cu ciroză hepatică și ascită spitalizați, care dezvoltă: semne locale sugestive pentru PBS sau semne clinice de alterare a motilității gastrointestinale (vomă, diaree, ileus); semne sistemice de infecție (febra, leucocitoză, șoc septic); encefalopatie hepatică sau alterarea bruscă a funcției renale, fără un anumit factor precipitant.
3. Paracenteza de diagnostic este obligatorie pentru toți pacienții cu ciroză hepatică și ascită cu hemoragie digestivă superioară.

# LICHIDUL ASCITIC ÎN PBS

**Aspect macroscopic:**  
serocitrin, serohemoragic

## Explorarea bacteriologică

- indică culturile poli- sau unimicrobiene pentru diferențierea PBS de peritonita bacteriană secundară.
- În 60% cazuri se determină cultură negativă a LA la pacienții cu CH și ascită, clinic sugestivi pentru PBS.

## Examen biochimic

- LDH >225 mU/l,
  - glucoza < 50 mg/dl,
  - proteina totală >1g/dl
- sunt sugestive pentru peritonita bacteriană secundară

## Examen citologic:

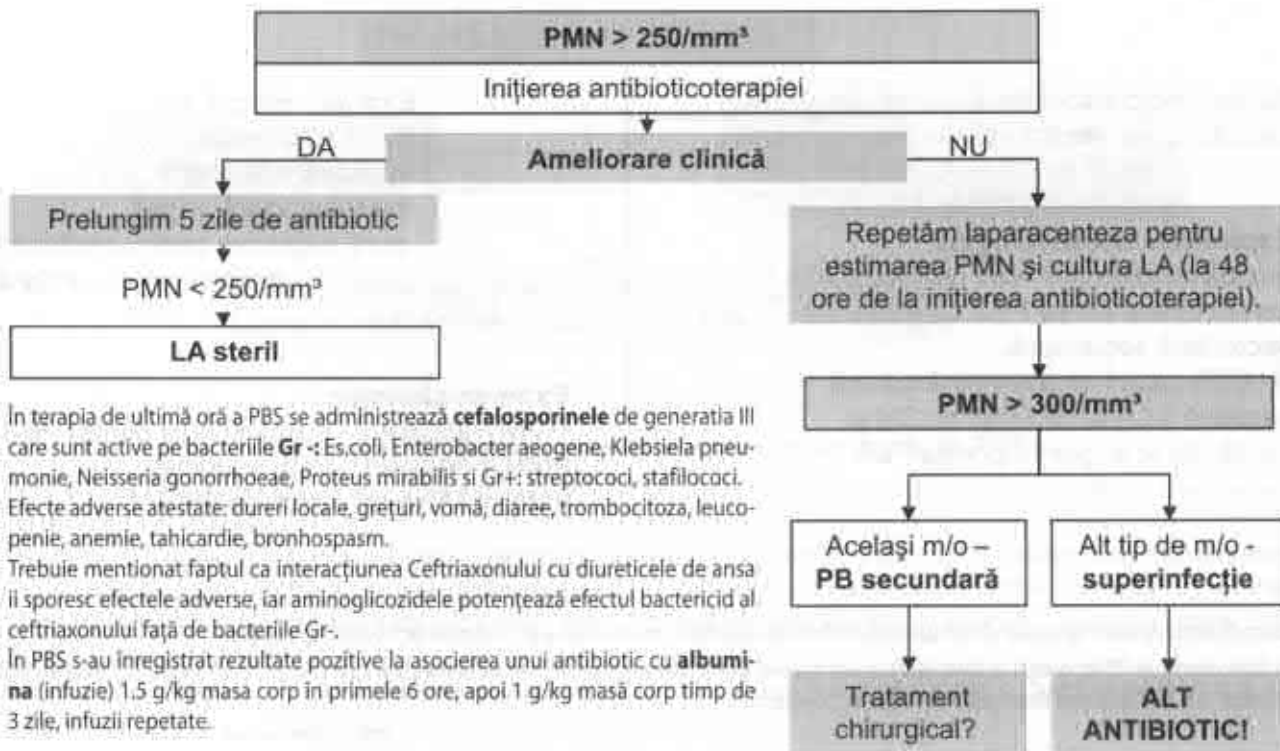
- PMN > 250/mm<sup>3</sup> - suspiciu înalt pentru PBS;
- PMN > 500/mm<sup>3</sup> - PBS veridică;
- PMN < 250/mm<sup>3</sup> - exclude PBS.

## NOTĂ:

- Aproximativ jumătate dintre episoadele de PBS sunt prezente în timpul spitalizării, menținându-se pe o perioadă de 7-9 zile de spitalizare.
- 92% dintre cazurile de PBS la pacienții cu ciroza hepatică sunt monomicrobiale, dintre care în 60-75% sunt provocate de enterobacterii Gram-negative (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*) și în 25% de bacterii Gram- pozitive (*Streptococi*, *Pneumococ*).

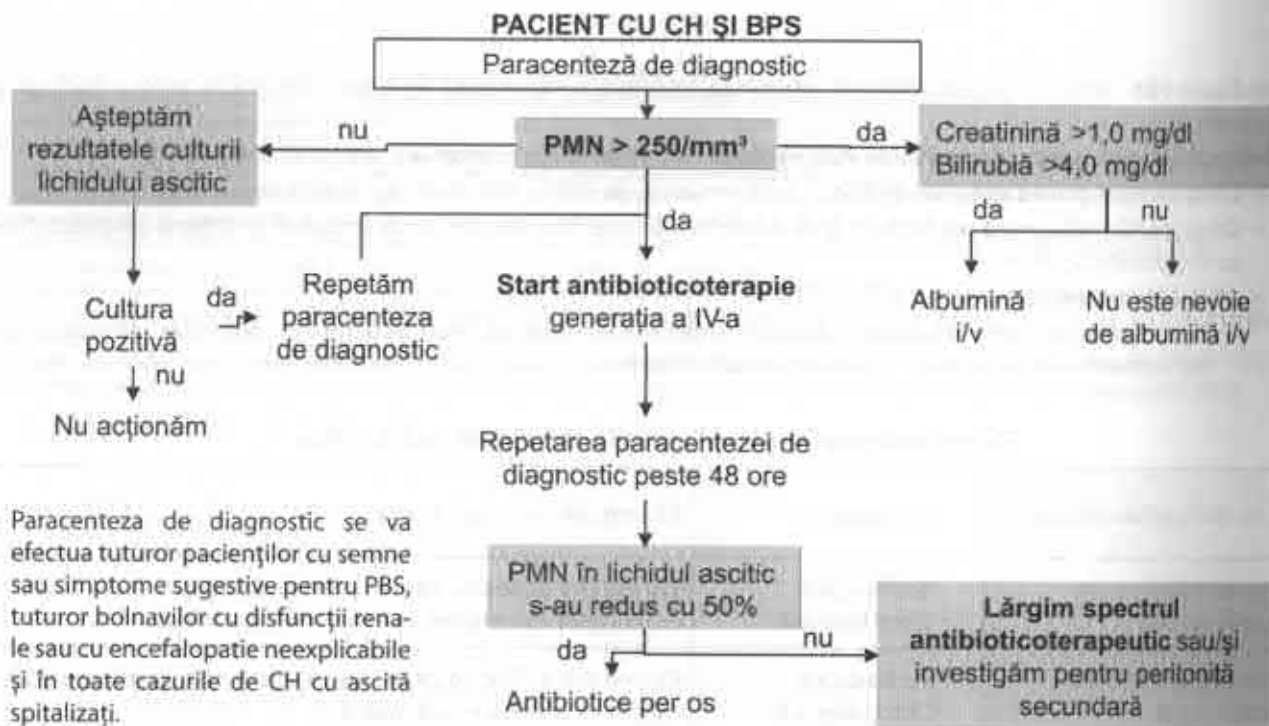
PMN - polimorfonucleare; LA - lichid ascitic; CH - ciroza hepatică

## ALGORITM DE TRATAMENT ÎN PBS



- În terapia de ultimă oră a PBS se administrează **cefalosporinele** de generația III care sunt active pe bacteriile **Gr-**: *Es.coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis* și **Gr+**: streptococi, stafilococi.
- Efecte adverse atestate: dureri locale, grețuri, vomă, diaree, trombocitopenie, leucopenie, anemie, tahicardie, bronhospasm.
- Trebuie menționat faptul că interacțiunea Ceftriaxonului cu diureticele de ansă îi sporesc efectele adverse, iar aminoglicozidele potențează efectul bactericid al ceftriaxonului față de bacteriile Gr-.
- În PBS s-au înregistrat rezultate pozitive la asocierea unui antibiotic cu **albumina** (infuzie) 1.5 g/kg masa corp în primele 6 ore, apoi 1 g/kg masă corp timp de 3 zile, infuzii repetate.

## ALGORITM DE CONDUITĂ ÎN PBS



## PROFILAXIA PBS

- **Profilaxia PBS** constă în decontaminarea intestinală selectivă, ce reprezintă inhibarea creșterii excesive a bact Gr- cu pastrarea Gr+.
- **Trei grupe de risc pentru dezvoltarea PBS necesită decontaminare intestinală selectivă obligatorie:**
  - **CH cu ascita și puseu anterior de PBS** induce recurențe de PBS în 43% (în 6 luni) și 69% (într-un an).
  - **CH cu ascită și albumină ascitică < 1 g/dl.** A fost demonstrat că activitatea antimicrobială endogenă corelează direct cu c% proteinei ascitice.
  - **CH cu hemoragie GI provoacă** în 50% PBS.
    - Mecanismul: afectarea temporară a funcției sistemului reticuloendotelial cu derglarea membranei mucoasei, sporirea permeabilității mucoale și translocării bacteriene.

### Decontaminarea intestinală selectivă la pacienții cu CH și PBS:

<b>CH cu HGI (cu/fara ascita)</b>	Norfloxacină	400 mg per os fiecare 12 ore , 7 zile
<b>CH cu ascită cu puseu anterior de PBS</b>	Norfloxacină Ciprofloxacina	400 mg per os fiecare 24 ore , până la disparitia ascitei, apoi 750 mg per os in fiecare săptămână
<b>CH cu albumină lichid ascitic &lt; 1g/dl</b>	Norfloxacină Ciprofloxacina	400 mg per os fiecare 24 ore, pe perioada spitalizării, apoi 750 mg per os in fiecare săptămână

# BIBLIOGRAFIE

1. Angeloni S, et al. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2757-2762
2. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Lahanas A, et al. Increasing frequency of Gram-positive bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int* 2005 Feb; 25(1): 57-61.
3. Filik L, Unal S: Clinical and laboratory features of spontaneous bacterial peritonitis. *East Afr Med J* 2004 Sep; 81(9): 474-9.
4. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 77-93
5. Guarner C, Soriano G: Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 Jan; 17(1): 27-31.
6. Harry HX Xia Spontaneous bacterial peritonitis *World J Gastroenterol* 2009 March 7; 15(9): 1042-1049
7. Koulaouzidis A, Bhat S, Karagiannidis A, Tan WC, Linaker BD. Spontaneous bacterial peritonitis. *Postgrad Med J* 2007;83: 379-383 · Suppl:604A.
8. Kulper JJ, de Man RA, van Buuren HR Review article: Management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Dec;26 Suppl 2:183-93
9. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. National Guideline Clearinghouse, 2007, [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
10. McHutchison, JG, Runyon, BA. Spontaneous bacterial peritonitis. In: *Gastrointestinal and Hepatic Infections*, Surawicz, CM, Owen, RL (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1995. p.455.
11. Runyon BA Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In M Feldman et al., eds., *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 2002, 7th ed., vol. 2, pp. 1517–1540. Philadelphia: W.B. Saunders.
12. Saadeh S, Davis GL: Management of ascites in patients with end-stage liver disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4(4): 175-85.
13. Scarpellini, E, Valezza, V, Gabrielli, M, et al. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed?. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:323.

## BOALA WILSON

### **Adela Țurcanu**

dr.șt.med., Asistent universitar,  
Catedra Medicină Internă nr.4

### **Vlada-Tatiana Dumbrava**

dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicină Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

## DEFINIȚIE

- Boala Wilson (degenerescenta hepato-lenticulară) este o dereglare congenitală în metabolismul cuprului, care afectează, în special, transportul și depozitarea acestuia.
- Boala Wilson descrisă inițial în 1912 de Kinneer Wilson, este considerată o intoxicație cronică de cupru, care duce la afectare hepatică, patologie neurologică letală, afectare renală de tip tubular și depozitare de cupru în cornee.

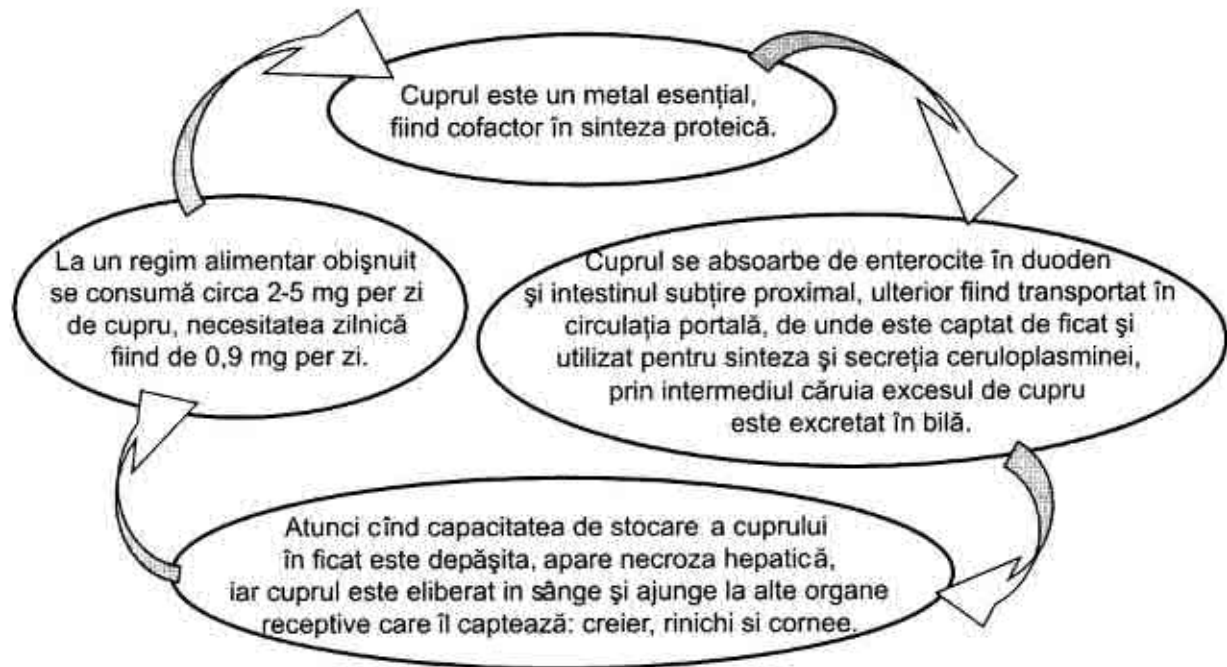
## EPIDEMIOLOGIE

- Incidența bolii este evaluată la 10-30 cazuri la un milion locuitori,
- iar frecvența genei la 0,3-0,7%.
- Incidența la nou-născuți – 1 la 30000-1 la 55000 locuitori.
- Se depistează mai frecvent la copii și adolescenți.
- Punctul culminant al bolii se atestă la 10-13 ani, iar manifestările neurologice la 19-20 ani.
- Bărbații suferă de această patologie mai frecvent (4:1) decât femeile.
  
- Dacă ambii părinți sunt purtători ai unei copii de genă anormală, ei prezintă o șansă de 25% de a avea un copil cu 2 gene normale, de 50% de a avea un copil purtător al genei (prezintă o singură copie a genei defectuoase și o copie normală), și o șansă de 25% de a avea un copil cu 2 gene anormale, care va dezvolta boala. Aceste șanse rămân neschimbate la fiecare sarcină.



# PATOFIZIOLOGIA BOLII WILSON

**Boala Wilson** este determinată de acumularea patologică a cuprului în organism



## ETIOPATOGENIA BOLII WILSON

- Boala Wilson Boala are transmitere autosomal recesivă.
- Afecțiunea apare în cazul homozigoților (cca 1% din populație), heterozigoții pot prezenta doar valori scăzute ale ceruloplasminei serice, dar nu dezvoltă boala și nu necesită tratament.

- Gena responsabilă de Boala Wilson este ATP7B, fiind identificată în anul 1993.
- Gena anormală este situată pe brațul lung al cromozomului 13 (q14-21).

- ATP7B codifică o proteină transportoare a cuprului transmembranară hepatocitară, care funcționează ca o pompă, folosind ca sursă de energie ATP.

- S-au descoperit circa 80 de mutații la nivelul acestei genei ATP7B.
- La bolnavii din cadrul aceleiași familii există aceleași mutații.

Absența sau reducerea funcției proteinei ATP7B induce scăderea excreției hepatocelulare a cuprului în bilă.

Excesul de cupru inhibă formarea ceruloplasminei din apoceruloplasmină și cupru. Capacitatea hepatocitelor de a stoca cuprul este depășită și astfel acesta este eliberat în sânge, survenind depozitarea extrahepatică.

## MORFOPATOLOGIA ÎN BOALA WILSON

- În Boala Wilson nu există leziuni patognomonice, dar prezența steatozei și a corpiilor Mallory, a nucleelor glicogenate și a clusterelor de hepatocite eozinofile ridică suspiciunea diagnostică.
- Uneori se vor depista semne morfologice pentru hepatita autoimună clasică, altele – apoptoza hepatocelulară, în special, în formele hepatice acute. Țesutul hepatic cirotic este, de obicei, macronodular.
- Depozitele de cupru (Rhodamina pozitive) sau cupru-proteina sunt frecvent irelevante. În stadiile inițiale de boală Cu se depozitează în citoplasmă, în stadiul tardiv – în lisosomi.
- Diagnosticul este modificările ultrastructurale, care constau în pleomorfism mitocondrial, cu lărgirea spațiilor intercristale.
- Decesul se poate produce din cauza depunerilor de cupru de la nivelul SNC, provocând necroza neuronilor cupru cavitatie.
- În rinichi, depunerile de cupru produc puține modificări structurale și nu alterează în general funcția renală.
- În figura 9 (Anexe) se prezintă tabloul morfologic în Boala Wilson, stadiul de ciroză. Colorația cu rhodanină relevă acumulari de cupru (granule roșii) de diferit grad, mai pronunțat în custerul nodular al hepatocitelor (stânga).

## MANIFESTĂRI CLINICE ÎN BOALA WILSON

- La persoanele cu boala Wilson cuprul începe să se acumuleze în ficat imediat după naștere, însă simptomele apar rar înainte de vârsta de 5-6 ani.
- Aproape în toate cazurile boala devine evidentă înaintea vârstei de 30 de ani, însă simptomele pot uneori să apară și la vârsta înaintată.

**MANIFESTĂRILE HEPATICE** – cele mai frecvente manifestări, se depistează în 42% cazuri.

- Hepatomegalie asimptomatică – depistată ocazional, de obicei la copii.
- Splenomegalie izolată – fără semne de ciroză hepatică sau hipertensie portală.
- Steatoză hepatică – mai frecvent depistată la biopsia hepatică.
- Hepatita acută – se determină în 25% cazuri și evoluează ca o hepatită acută infecțioasă, remisia apare rapid. Se dezvoltă mai frecvent la tineri.
- Hepatita cronică se atestă la adolescenți și prezintă toate manifestările clinico-biochimice caracteristice pentru hepatita cronică. De aceea tinerii cu vârsta până la 35 ani, cu semne de hepatită, trebuie să fie suspecți pentru BW.
- Hepatita autoimună – se pot depista unele semne pentru hepatită autoimună, dar această formă nu răspunde la terapia hormonală.
- Ciroza hepatică – de regulă apare în stadiile tardive și este macronodulară.
- Insuficiența hepatică fulminantă – rar, la adolescenți, de obicei cu sfârșit letal.
- Carcinom hepatocelular – rar, s-a identificat colangiocarcinom.

**MANIFESTĂRI NEUROLOGICE** – se depistează la 34% dintre bolnavi.

- Apar aceste manifestări, de regulă în a II-a – a III-a decadă de viață.

**Semne neurologice timpurii:**

- tremor al mâinilor, al capului, grimase
- tulburări de scris
- mișcări involuntare
- dizartrie

**Semne neurologice tardive:**

- contractură de flexie
- rigiditate musculară
- crize grand mal
- migrenă
- disautonomie
- distonie rigidă

**TULBURĂRILE PSIHIATRICE** se asociază în 10-20% cazuri.

- Manifestate prin psihoză, depresie, neuroză, schimbare de personalitate.

**MANIFESTĂRI OCULARE:**

- Inelul Kayser-Fleischer prezent în 50-62% cazuri, un inel de culoare auriu-verzuie, localizat la limbul sclero-corneean, se datorează depunerii de cupru pe fața posterioară a membranei Descemet.
- Apariția acestui inel poate precede cu câțiva ani clinica bolii.
- La 17% bolnavi s-au mai descoperit cataracte sub formă de floarea soarelui.

**ALTE MANIFESTĂRI:**

- **renale** sunt puțin evidente și sunt descoperite de laborator (hematurie, aminoacidurie, glucozurie);
- **hemoliza intravasculară și anemia hemolitică** pot fi prezente în 10-15% cazuri, osteoporoza prematură și artropatia – în 20-50% cazuri.

## DIAGNOSTICUL BOLII WILSON

### SCREENING-UL PERSOANELOR DIN GRUPUL DE RISC

Screening-ul se va efectua la persoanele cu vârsta de 535 ani, care vor prezenta:

- aminotransaminaze sporite de geneză neclară
- afecțiune hepatică acută sau cronică de origine neidentificată
- modificări neurologice de etiologie neclară
- dereglări psihice în asociere cu modificări neurologice sau/și cu
- afecțiuni hepatice, care nu cedează la tratamentul tradițional
- inelul Kayser-Fleischer depistat la un examen de rutină
- anemie hemolitică Coombs negativă neexplicabilă
- anamneză familială de Boală Wilson

### TESTE DE DIAGNOSTIC

- De laborator
- Biopsie hepatică
- Teste genetice

**Dozarea ceruloplasminei**  
< 20 mg/dl (specificitate 90%).

#### Aprecierea nivelului de cupru prin:

- Cupruurie: excreția cuprului prin urină este crescută 100-200  $\mu\text{g}/24$  ore (specificitate 85%).
- Dozare serică a cuprului (Cu total - norma este de 700-1500 mg/l, Cu liber – 50-100 mg/l).
- Dozarea cuprului în țesutul hepatic > 250 mcg/gr de ficat uscat.

**Testele cu radiocupru** decelează: reducerea ratei de incorporare a radiocuprului în ceruloplasmină la nivelul ficatului, alterarea ratei de captare a izotopului de către ficat.

**Puncția biopsia hepatică**, evidențiază leziuni variabile, începând cu fibroza portală inactivă, steatoză hepatică, hepatita autoimună și finalizând cu ciroza constituită.

# DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL ÎN BOALA WILSON

## Recomadări pentru diagnosticul diferențial al Bolii Wilson:

- Toți copiii și adolescenții, care prezintă simptome caracteristice hepatitei autoimune, necesită a fi investigați pentru Boala Wilson.
- Adulții suspecți pentru hepatita autoimună, precum și cei diagnosticați cu hepatita autoimună, dar care nu răspund la corticoterapia standard necesită a fi examinați pentru Boala Wilson.
- La unii pacienți pot evolua două maladii concurente: hepatita autoimună și Boala Wilson.
- Boala Wilson cu elemente de steatoză hepatică necesită a fi diferențiată de steatohepatita cronică nonalcoolică. Totuși la unul și același pacient pot evolua ambele boli.
- Boala Wilson trebuie să fie suspectată la toți bolnavii cu insuficiență hepatică fulminantă cu hemoliză intravasculară Coombs negativă și aminotransferaze serice modest sporite sau cu nivel redus de fosfatază alcalină și raportul fosfatază alcalină/bilirubina  $< 2$ .

## TRATAMENTUL BOLII WILSON

Tratamentul se bazează pe un regim alimentar sărac în cupru.

RECOMANDAT	EXCLUS
<ul style="list-style-type: none"><li>• Carne de vită, iepure</li><li>• Castraveți, ceapă uscată, cartofii, morcov, mărar, porumb, varză, zarzavaturi, ardei dulce</li><li>• Crupă de griș, paste făinoase</li><li>• Peștele de râu</li><li>• Mere, pere, zmeură, cireșe, vișine, pepene verde și pepene galben,</li><li>• Lapte, cașcaval, brânzeturi, unt</li><li>• Pâine albă</li><li>• Ceai (verde și negru)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Carne de miel, porc, pasăre</li><li>• Măruntaie: ficat, rinichi, cord, creier</li><li>• Boboase (fasole, mazăre, linte)</li><li>• Soia și produsele din soia</li><li>• Roșii, ridiche, ciapă verde, usturoi, spanac, pătrunjel</li><li>• Crupă de hrișcă, ovăz, arpacaș</li><li>• Produse de mare: pește, melci, raci, icră roșie sau neagră</li><li>• Ciuperci</li><li>• Miere</li><li>• Nuci, struguri, citrice, prune,</li><li>• Piine neagră, produse făinoase ce conțin drojdii</li><li>• Cafea, cacao, ciocolată albă și neagră</li><li>• Alcool (inclusiv cvas, bere fără alcool)</li><li>• Toate tipurile de conserve</li></ul>



## TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL BOLII WILSON

Medicament	Mod de acțiune	Posologie
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>D-penicilamină</b></li><li>• <b>Trientine</b></li><li>• <b>Zinc</b></li></ul>	Formarea unui chelat solubil cu cupru, excretat prin urină. Bochează absorbția intestinală de cupru.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inițial 150 mg/zi (15 zile), apoi - 300 mg/zi (15 zile), urmând 600 mg/zi (15 zile), în final - doza de 1000-2000 mg/zi, care este continuată toată viața sau pentru o perioadă îndelungată.</li><li>• 750-2000 mg/24 ore.</li><li>• 100-150 mg Zn elementar/zi.</li></ul>

- Actualmente, se consideră că schema medicamentoasă cea mai eficientă în tratamentul BW cu afectare hepatică severă este asocierea penicilaminei cu săruri de zinc (cu mențiunea că nu se administrează concomitent, deoarece penicilamina poate chela zincul).
- Transplantul hepatic rămâne singura metodă salvatoare în cazul asocierii hepatitei fulminante cu anemia hemolitică cu test Coombs negativ, ca și în cazul pacienților cu intoleranță la penicilamina sau în cazul celor care întrerup brusc tratamentul. Transplantul hepatic constituie o alternativă viabilă și în cazul cirozei hepatice decompensate sau în cazul progresiunii afectării neurologice sub terapie.
- Tratamentul simptomatic se va adresa insuficienței hepatice, complicațiilor cirozei, precum și patologiei neurologice.

## PROGNOSICUL

### **Prognosticul pacienților tratați este bun.**

- Pacienții, în cazul cărora terapia s-a inițiat în etapa presimptomatică nu dezvoltă tabloul clinic al bolii.
- Starea pacienților simptomatici se ameliorează treptat, atât în cazul suferinței hepatice, cu normalizarea testelor funcționale hepatice, cât și în cel al suferinței neuro-psișice.
- Prognosticul este rezervat sau grav la bolnavii cu insuficiență hepatică acută și hemoliză, ca și la cei a căror boală, în absența tratamentului, s-a agravat în timp.

## PROFILAXIA BOLII WILSON

**Profilaxia primară** ar putea fi posibilă prin diagnostic prenatal, în familiile în care părinții sunt heterozigoți, iar mutațiile existente sunt cunoscute. Aceștia pot fi diagnosticați, prin screening genetic.

### **Profilaxie secundară:**

- Inițierea terapiei specifice în perioada presimptomatică a bolii.
- În acest scop, se recomandă ca toți membrii din familie în care s-a diagnosticat un pacient cu BW să fie supuși unui screening care să includă:
  - examen clinic,
  - examen oftalmologic (cu lampa cu fantă), teste funcționale hepatice, ceruloplăsmică serică,
  - cupru seric și excrețiile urinară de cupru/24 de ore.
- Dacă unul sau mai multe teste sunt anormale, se indică biopsia hepatică și determinarea cuprului în țesutul hepatic.
- Copii < 6 ani trebuie retestați în cursul următorilor 5-10 ani.

## BIBLIOGRAFIE

1. Brewer GJ. Copper lowering therapy with tetrathiomolybdate as an antiangiogenic strategy in cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2005;5:195-202.
2. Gaffney D, Fell GS, O'Reilly DS. ACP Best Practice No 163. Wilson's disease: acute and presymptomatic laboratory diagnosis and monitoring. *J Clin Pathol* 2000;53:807
3. Jung KH, Ahn TB, Jeon BS. Wilson disease with an initial manifestation of polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005;62:1628-1631.
4. Petrasek J, Jirsa M, Sperl J, Kozak L, Taimr P, Spicak J, et al. Revised King's College score for liver transplantation in adult patients with Wilson's disease. *Liver Transpl* 2007;13:55-61.
5. Roberts and Schilsky. *Diagnosis and Treatment of Wilson Disease:An Update AASLD PRACTICE GUIDELINES*, Hepatology, Vol. 47, No. 6, 2008.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=wilson>
- <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Older%20Versions/WilsonDisease2008.pdf>
- <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=wilsonsdisease>

## HEMOCROMATOZA

**Adela Țurcanu**

dr.șt.med., Asistent universitar,  
Catedra Medicină Internă nr.4

**Vlada-Tatiana Dumbrava**

dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicină Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

## DEFINIȚIE

**Hemocromatoza (H.)** - supraîncărcarea cu fier a organismului cu apariția fibrozei și a insuficienței organelor afectate (ficat, cord, pancreas și hipofiză).

**Codul bolii** (revizia a X-a). E18.1 Dereglarea metabolismului Fierului

### Tipuri de hemocromatoză:

- Ereditară (Idiopatică)
- Secundară

## EPIDEMIOLOGIE

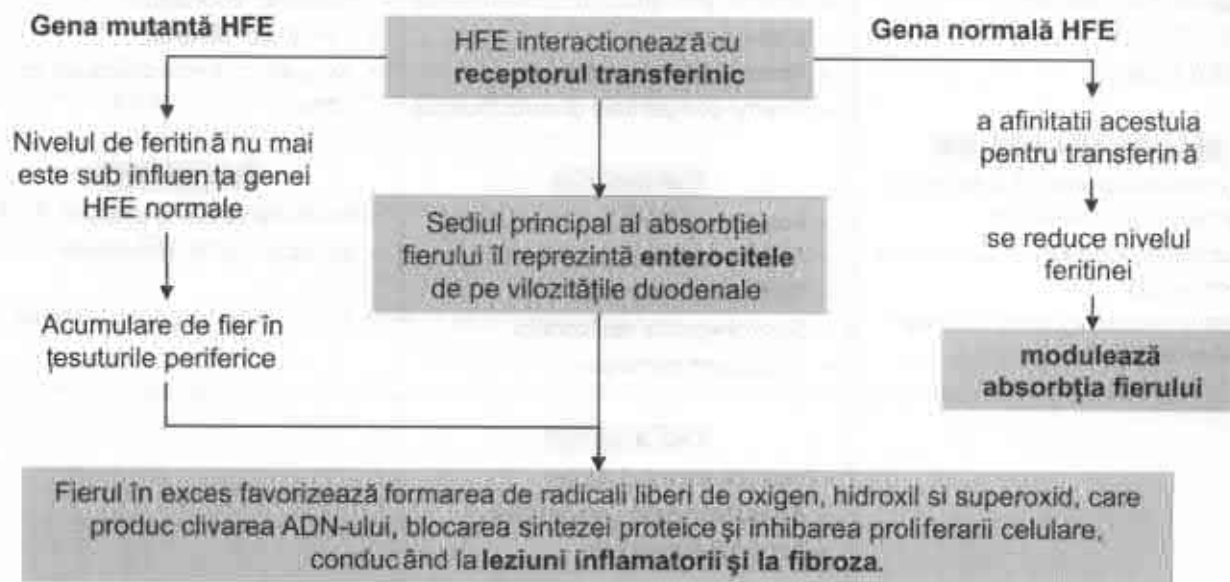
- H. este cea mai frecventă boală genetică atestată în rândul populației caucaziane.
- Frecvența maximă - 1/200 la populația originară din nordul Europei.
- Prevalența constituie 1 caz la 300 persoane în SUA.
- Incidența necropsică a H. este de 3,2 cazuri la 100000 necropsii.
- Mortalitatea - 1.7 cazuri la 10000 decese.
- Reprezentanții sexului masculin prevalează printre afectații de hemocromatoză (raport bărbați : femei de 1,8:1).

## PATOFIZIOLOGIE

- Hemocromatoza este o afecțiune ereditară în care fierul se acumulează excesiv în corp.
- Nivelul constant al fierului ionic se menține prin controlul absorbției în funcție de necesitățile organismului.
- La persoanele cu hemocromatoză absorbția zilnică de fier din intestin este mai mare decât necesarul.
- O persoană cu H. poate depozita în organism 20g de fier până la 40-50 de ani.
- Pierderile normale fecale zilnice conțin 0,3 mg fier,
- O cantitate mică este excretată prin urină 0,1 mg.
- Un bărbat pierde zilnic 1 mg de fier, în special prin descuamarea pielii și prin secrețiile intestinale și tegumentare.
- În perioada fertilă a vieții femeile pierd 1 mg în plus prin menstruație și naștere.

## ETIOPATOGENIA HEMOCROMATOZEI

- Boala se dezvoltă la indivizii homozigoți printr-o genă autosomală anormală.
- Defectul este situat la nivelul cromozomului 6
- Gena responsabilă de hemocromatoza idiopatică – HFE



# CAUZE DE SUPRAÎNCĂRCARE CU FIER

## **Hemocromatoză ereditară:**

- Raportată la gena HFE:
- C282Y/C282Y
- C282Y/H63D

## **Neraportată la gena HFE:**

- Mutația receptorului 2 al transferinei (autosomal-recesivă)
- Mutația feroportinei -1 (autosomal-dominantă)
- Hemocromatoza juvenilă (autosomal-recesivă)

## **Încărcare cu fier secundară:**

- Anemie prin eritropoeză inefficientă
- $\beta$  talasemie
- Anemie sideroblastică
- Anemii congenitale diseritropoetice

## **Boli hepatice**

- Boală hepatică produsă de alcool
- Hepatite cronice virale B și C
- Porfirie cutanea târzie
- Steatohepatita nealcoolică
- După șunt porto-cav

## **Cauze diverse**

- Ingestie excesivă de fier
- Atransferinemie congenitală
- Acerulopasminemie

## **Încărcare parenterală cu fier:**

- Transfuzii eritrocitare
- Injecții fier-dextran
- Asociată cu hemodializă pe termen lung

## **Cauze diverse:**

- Încărcare cu fier la africani
- Încărcare cu fier neonatală

## TIPURI DE HEMOCROMATOZĂ EREDITARĂ

### **Tipul I** (forma clasică), **mutația HFE**.

- Există mai mult de 20 de mutații ale genei, dar cele mai cunoscute și întâlnite sunt C283Y și H63D.
- Mai frecvent la caucazieni.

### **Tipul II** (forma juvenilă) nu este asociat cu gena HFE.

- Asociat cu mutația genei - G320V, de pe cromozomul 1.

### **Tipul II b**, asociat cu cromozomul 19 prin mutația peptidei hepcidin.

- Debutează la 30 de ani.

### **Tipul III** - mutația receptorului transferinei de pe cromozomul 7.

### **Tipul IV** - mutația feroportinei, o proteina care elimină fierul din celule în circulația sanguină.

- Mai frecvent la africani.



## MORFOPATOLOGIA HEMOCROMATOZEI

### In hemocromatoză se constată:

- fibroză variabilă, până la aspect de fibroză extensivă, în punți
- sau aspect de ciroză hepatică.

### Concentrația hepatică de fier sporește odată cu anii la majoritatea homozigoților pentru hemocromatoză.

- Astfel, la bolnavii cu hemocromatoză cu vîrsta > 40 ani s-a determinat c% hepatică de Fer > 10.000 mg/g de țesut hepatic uscat, iar biopsia a determinat aspect de fibroză sau ciroză.

**IHF – indice hepatic de fier** (în micromoli /g de țesut hepatic uscat) se divide după mai mulți ani. IHF > 1.9 micromoli/g per an de viață este eficient pentru a distinge homozigoții pentru H. de bolnavii cu supraincarcare de fier secundară (ex.boala alcoolică).

- Pentru evaluarea distribuției celulare și a mărimii depozitelor hepatice de fier, se utilizează **colorația Perls Prussian** (figura 16, Anexe).
- Cel mai frecvent utilizat, scorul Ludwig-Batts, consemna procentul de hepatocite cu colorație pozitivă pentru fier în funcție de localizarea acestora în diferite regiuni ale acinilor hepatici, stabilindu-se următoarea gradare:
  - 1 – în zona periportală;
  - 2 – în acinii hepatici;
  - 3 – pericentral,
  - 4 – difuz.

# MANIFESTĂRI CLINICE ÎN HEMOCROMATOZĂ

## Factori ce contribuie la expresia clinică a hemocromatozei:

- **Vârsta** (se manifesta mai rar înainte de 20 de ani, frecvent la 40-60 de ani).
- **Sexul** (la femei semnele clinice apar cu 10 ani mai târziu decât la bărbați, din cauză pierderilor de sânge prin menstruație și alăptării sugarilor).
- **Influența alimentară:** suplimente cu Fe, vit. C
- **Consumul de alcool** sporesc absorbția fierului.
- **Pierderile de fier** (donatorii de sânge,
  - hemoragii oculute, sarcini).
- **Rata absorbției de fier**
- **Prezența altor boli**

## STADIU PRECOCE (asimptomatici sau prezintă semne clinice nespecifice):

- Astenie fizică
- Pierdere ponderală
- Durere abdominală
- Artralгии

## STADIU TARDIV (se dezvoltă, de obicei, la 40-50 ani):

- **Pigmentarea tegumentelor** (90%) (fața, suprafața extensorie a antebrațului, dorsul mâinilor, regiunea ombilicului, a mameloanelor, a organelor genitale externe)
- **Dureri abdominale** (30-40%) însoțite, de regulă, de tulburări dispeptice (greturi, vomă, diaree)
- **Prezența diabetului zaharat** (60-80%)
- **Hepatomegalie** (65-70%) și *splenomegalie* (50%-65%)
- **Artrita** (44%) (se afectează, în special articulațiile metacarpo-falangiene, interfalangiene proximale)
- **Deregări sexuale** (impotență - 45%, amenoree-5-15%, hipopituitarism, hipogonadism)
- **Deregări cardiace** (aritmii, insuficiență cardiacă, cardiomiopatie) (20 - 50%)
- Bolnavii sunt mai susceptibili la anumite **infecții bacteriene**, cum ar fi cele cu *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Vibrio vulnificus*.

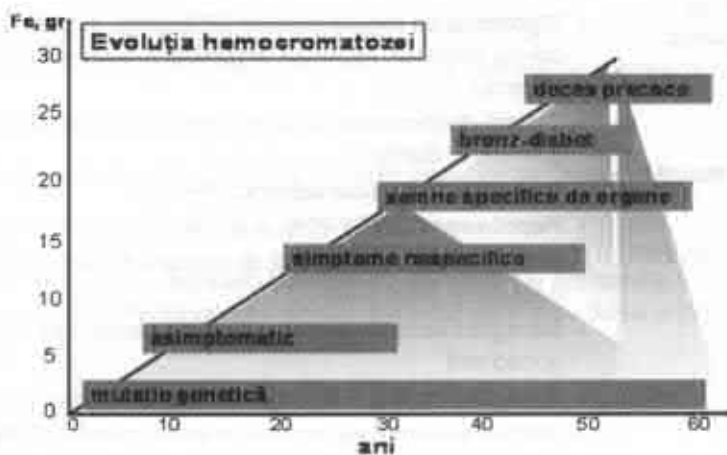
### Triada clasică a hemocromatozei

apare la concentrația fierului din organism de 20 grame (>5 x N):

- ciroză hepatică,
- diabet zaharat și
- pigmentarea tegumentelor

## ASPECTE CLINICE ÎN HEMOCROMATOZĂ

- Formele clinice se pot delimita în funcție de severitate (ușoară, medie, gravă) și de elementele prezente în cadrul tabloului clinic.
- Primul organ afectat în hemocromatoză este ficatul. Hepatomegalia este unul dintre cele mai frecvente semne clinice depistate în H., fiind urmată de ciroza hepatică.
- Carcinomul hepatocelular este cea mai severă complicație.
- Evoluția naturală a hemocromatozei depinde de cantitatea de fier în organism și de vârstă.



# DIAGNOSTICUL HEMOCROMATOZEI

## SCREENING-UL PERSOANELOR DIN GRUPUL DE RISC:

### I. Pacienți simptomatici

- cu manifestări hepatice clinice și/sau de laborator inexplicabile
- cu diabet zaharat tip II, în special asociat cu hepatomegalie sau cu aminotransaminaze sporite sau cu boli cardiace atipice
- cu artropatii precoce atipice cu/fără asociere cu afecțiuni cardiace necaracteristice, cu porfirie

### II. Pacienți asimptomatici

- rude de gradul I al bolnavului de hemocromatoză confirmată
- persoane cu fier seric sporit depistat la un examen de rutină
- persoane cu sporire inexplicabilă de minotransferaze sau cu depistarea întâmplătoare a hepatomegaliei (la USG, TC)

## DIAGNOSTIC DE LABORATOR. TESTE BIOCHIMICE OBIGATORII:

1. FIERUL SERIC (F5) $>220\mu\text{g/dl}$  – sugestiv pentru hemocromatoza
2. CAPACITATEA TOTALĂ DE CONJUGARE A FIERULUI (CTCF)
3. CAPACITATEA TOTALĂ DE CONJUGARE A FIERULUI NESATURAT (CTCFN)
4. SATURAREA TRANSFERINEI (TS)
5. FERITINA SERICĂ

## TESTE BIOCHIMICE OBIGATORII

**SATURAREA TRANSFERINEI (TS)**  $TS = FS/CTCF \times 100$  sau  $TS = FS / (FS + CTCFN) \times 100$ .

- **TS** (sensibilizate 85%) reprezintă **treapta I** în evaluarea hemocromatozel.
- Valoarea **TS** poate fi **fals sporită** într-o serie de condiții: la utilizarea vitaminei C, a suplimentelor cu fier, a preparatelor cu estrogeni.
- Valoarea **TS** poate fi **fals redusă** în caz de inflamații, cancer, suprarăceli sau în alte afecțiuni severe hepatice.
- **TS** poate fi utilizat ca **screening test** în populația generală pentru determinarea bilanțului de fier în organism.

Transferin-saturare (%)	Interpretare	Acțiune
<16%	Micșorat	Deficiență de fier.
16-45%	Normal	Nu este nevoie de evaluare suplimentară pentru H.
>45%	Crescut	Se determină ulterior feritina serică

### TESTUL CU FERITINA SERICĂ (FS)

- **FS** reprezintă a **II-a treaptă** în diagnosticarea hemocromatozei.
- Nivelul feritinei serice reflectă depozitul de fier în organism.
- **FS** poate spori în procese inflamatorii, infecțioase, oncologice.

*(EASL 2002; CDC Expert Panel on Hemochromatosis, 2000 and 2002)*

FS, ng/mL	Interpretare	Acțiune
<200 ng/ml la femei în premenopauză sau <300 ng/ml la bărbați	Normal	Control repetat la 2 săptămâni, dacă va fi normal – excluderea altor cauze de TS crescut
>200 ng/ml la femeile în premenopauză sau >300 ng/ml la femei în postmenopauză sau >300 ng/ml la bărbați	Crescut	În absența altor cauze, se recomandă flebotomia, pentru îndepărtarea fierului în exces.

## DIAGNOSTICUL HEMOCROMATOZEI

### Confirmarea diagnosticului de hemocromatoză reprezintă treapta III de diagnostic.

#### • Flebotomia indirectă cantitativă

- Îndepărtarea a 3g și mai mult din fierul depozitat, prin flebotomii săptămânale sau bisăptămânale, confirmă diagnosticul clinic (500 ml sânge – 200 mg de fier).

#### • HFE genotip

- Numai în combinație cu clinica, examenul fizic, biochimic acest test va fi evaluat ca criteriu de confirmare a diagnosticului. Se caută mutația genetică HFE2, C282Y și H63D.
- Genotiparea și detectarea genei HFE anormale se recomandă persoanelor cu markerii serici pentru evaluarea Fierului anormal sau rudelor de gradul I al unui bolnav de hemocromatoză.

#### • Biopsia hepatică (BH)

- BH - test mai important pentru prognostic, decât pentru diagnostic.
- Conținutul hepatic de fier poate fi stabilit în materialul histologic prelevat în timpul biopsiei hepatice (norma de fier este < 1800mg/g de țesut uscat, în hemocromatoza > 10000 mg/g).
- Biopsia hepatică se recomandă tuturor homozigoților cu clinică specifică afecțiunii hepatice,
- pe fundal de feritina serică > 1000 ng/ml.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL ÎN HEMOCROMATOZĂ

Parametrii	Hemocromatoza ereditară	Hemocromatoza secundară (în ciroza hepatică)
Sex masculin	92%	80%
Sex feminin	8%	20%
Ficat	mare	mic
Hipertensiune portală	rară	frecventă
Melanodermie	intensă, precoce	discretă, tardivă
Diabet	sever	ușor
Semne endocrine	importante	moderate
Manifestări cardiace: clinice electrice	prezente frecvente	absente posibile
Teste funcționale hepatice	modificate ne semnificativ, în stadiul tardiv	intens modificate
Albuminemie gr\dl	normală	<3.5
Sideremie μg\dl	>250	<200
TS, %	85-100	85-100
Siderurie (mg\ 24 ore)	2.5	9-23

# TRATAMENTUL HEMOCROMATOZEI

## REGIMUL ALIMENTAR ÎN HEMOCROMATOZĂ

- Excluderea medicamentelor sau a suplimentelor ce conțin fier.
- Excluderea medicamentelor ce conțin cantități > 500 mg de vitamina C per zi (vitamina C sporește absorbția fierului)
- Se recomandă restricția alimentelor bogate în fier:
  - limitarea cărnii și a organelor animale: rinichi, ficat, splină etc.;
  - restricția consumului de cereale și pâine;
  - limitarea sau excluderea alcoolului;
  - excluderea fumatului;
  - excluderea preparatelor de mare, crude (pește, scoici);
  - se recomandă ceai, cafea (taninele inhibă absorbția fierului).
- La inițierea tratamentului se recomandă administrarea suplimentelor cu vitamine din complexul B, vitamina E, acidul folic (ajută la eliminarea fierului).



## **FLEBOTOMIE**

- Flebotomia terapeutică este tratamentul preferențial aplicat bolnavilor cu H.ereditară.
- Factorii care vor fi luați în considerație la efectuarea flebotomiei: vârsta, sex, masă corporală, starea generală, complianța persoanei.

### **Faza inițială**

Volumul extras de sânge va varia individual:

- tipic – 1 unitate (500 ml sânge = 250 mg de fier) per săptămână
- bolnavilor cu masă ponderală redusă, vârstnicilor, persoanelor cu anemie, cu afecțiuni cardiace sau pulmonare li se va extrage o cantitate de 250 ml.

### **Monitorizarea tratamentului**

- Depleția de fier inițială e completă, dacă:
  - feritina serică 25-50 ng/ml
  - Hb > 11.0 ng/dl
  - hematocritul > 0.33 timp de 3 săptămâni
- Anual vor fi efectuate 3-4 flebotomii la bărbați și 1-2 la femei
- Se recomandă a utiliza circa 2 l de lichid per zi înainte și după flebotomie și excluderea efortului fizic excesiv cu 24 ore înainte și după procedură
- Complicațiile flebotomiei: anemie, hipovolemie.

## **AGENȚI CHELATORI**

- Pacienților cărora nu li se indică flebotomie (anemie severă, boli cardiovasculare grave) li se recomandă terapia cu Deferoxamină (Desferal) 50 mg/kg corp.
- Desferal este unicul chelator aprobat de FDA.

# PROGNOSTICUL ȘI PROFILAXIA HEMOCROMATOZEI

## PROGNOSTIC

- Un factor important în prognosticul hemocromatozei îl constituie prezența fibrozei/cirozei hepatice.
- În absența cirozei hepatice bolnavii cu hemocromatoză pot supraviețui normal, fiindu-le monitorizând boala regulat.
- Supraviețuirea pacienților cu hemocromatoză ereditară până la 10 ani este evaluată la 80% bolnavi, iar până la 20 ani în 50-70% cazuri.
- Supraviețuirea bolnavului cu hemocromatoză este invers proporțională cu volumul fierului din depozite, evaluat după numărul flebotomiilor efectuate.

## PROFILAXIE

- Anchetă familială (membrii familiei trebuie investigați prin măsurarea combinată a saturației transferinei și a nivelului feritinei serice, dacă aceste teste sunt anormale se impune efectuarea biopsiei hepatice).
- Toți descendenții hemocromatozicilor de sex masculin, cu hipersideremie, decelarea mutațiilor genei HFE, vor fi supuși unui program preventiv de flebotomii iterative.

# BIBLIOGRAFIE

1. Acton RT, Barton JC, Passmore LV, et al. Accuracy of family history of hemochromatosis or iron overload: the hemochromatosis and iron overload screening study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Aug 2008;6(8):934-34.
2. Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. *Lancet.* Dec 1 2007;370(9602):1855-60.
3. Anthony S. Tavill Diagnosis and Management of Hemochromatosis, AASLD Practice Guideline, *Hepatology*, May 2001,1322-28.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Iron overload and hemochromatosis. May 2006
5. Deugnier Y, Bourgain C, Mosser J. [Acquired and genetic factors influencing the penetrance of HFE haemochromatosis]. *Bull Acad Natl Med.* May 2008;192(5):873-81.
6. Gao J, Chen J, Kramer M, Tsukamoto H, Zhang AS, Enns CA. Interaction of the hereditary hemochromatosis protein HFE with transferrin receptor 2 is required for transferrin-induced hepcidin expression. *Cell Metab.* Mar 2009;9(3).
7. Janssen MC, Swinkels DW. Hereditary haemochromatosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(2):171-83.
8. Mair SM, Weiss G. New pharmacological concepts for the treatment of iron overload disorders. *Curr Med Chem.* 2009;16(5):576-90.
9. Phatak PD, Sham RL, Raubertas RF. Prevalence of hereditary hemochromatosis in 16031 primary care patients. *Ann Intern Med.* Dec 1 1998;129(11):954-61..
10. Phatak, P. D., Borokovsky, H. L., Kowdley, K. V. (2009). Screening Strategies for Hemochromatosis. *Ann intern med* 150; 566-566
11. Picot J, Bryant J, Cooper K, et al. Psychosocial aspects of DNA testing for hereditary hemochromatosis in at-risk individuals: a systematic review. *Genet Test Mol Biomarkers.* Feb 2009;13(1):7-14..
12. Pietrangelo A. Inherited metabolic disease of the liver. *Curr Opin Gastroenterol.* Apr 1 2009;.
13. Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med.* Feb 13 2006;166(3):294-301.
14. Rogowski, W. H. (2009). The Cost-Effectiveness of Screening for Hereditary Hemochromatosis in Germany: A Remodeling Study. *Med Decis Making* 29: 224-238
15. Schranz M, Talasz H, Graziadei I, et al. Diagnosis of hepatic iron overload: a family study illustrating pitfalls in diagnosing hemochromatosis. *Diagn Mol Pathol.* Mar 2009;18(1):53-60.

<http://www.nih.gov/news/pr/sep2001/nhlbi-25.htm>

<http://www.cdc.gov/ncbddd/hemochromatosis/>

## CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ

**Nicolae Proca**

dr.șt.med., Conf. univ.,  
Catedra Medicină Internă nr.4

**Vlada-Tatiana Dumbrava**

dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicină Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

## DEFINIȚIE

- **Ciroza biliară primitivă (CBP)** este o afecțiune de etiologie necunoscută, ce evoluează cu colestază cronică, distrucție progresivă a ductelor biliare intrahepatice, inflamație portală cu dezvoltarea în final a cirozei.

## EPIDEMIOLOGIE

- Boala este răspândită pe tot globul și afectează toate rasele.
- Aproximativ 0,6 – 2% dintre toți pacienții, ce decedează de ciroză hepatică, au CBP.
- Maladia este mai frecventă la femeile cu vârsta de 21-60 ani (vârsta medie: 40-45 ani).
- Actualmente nu este clară cauza afinității bolii pentru femei.
- Raportul femei/bărbați este de 9:1
- **Boala nu a fost descrisă la copii !!**
- În prezent **incidența** constituie 3,5 – 15 cazuri la 100 mii populație.

Prevalența CBP în diferite regiuni geografice  
(Mackay I.R., 2000)

Zonă	Prevalența la 1.000.000 populație
Australia	19
Canada	25
Marea Britanie (Nord)	240
Olmstey, Statul Minnesota SUA	402

### • Cauzele creșterii indicilor de incidență CBP în ultimii ani:

- Medicii cunosc mai bine această maladie
- Anticorpilor antimitocondriali (AAM) se determină în stadiile inițiale
- Folosirea pe scară largă a metodelor biochimice automatizate de diagnostic au contribuit la diagnosticarea bolii în stadiul asimptomatic, în special în cazurile cu hiperfosfatazemie.

## ETIOPATOGENEZĂ

### Etiologia bolii este incertă!!

- Se cunosc doar verigile patogenetice ale bolii, fără precizarea factorului inițial ce declanșează cascada de procese imunologice.

### Factori declanșatori pot fi:

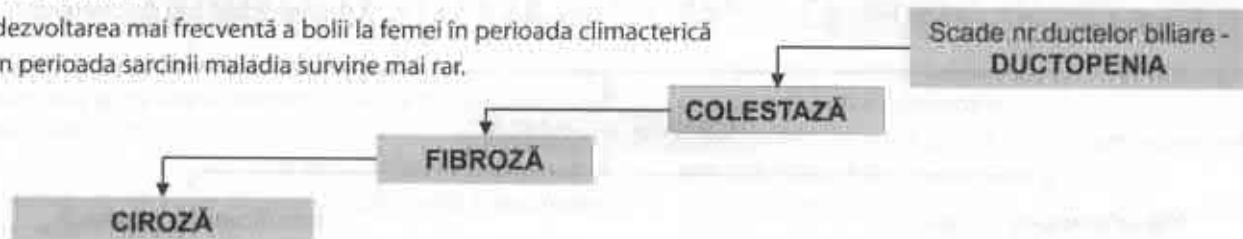
- bacteriile (enterobacterii, helicobacter)
- virusurile (hepatotrope)
- sau alți antigeni
- Dezvoltarea bolii este condiționată și de **factorii de mediu**, asociați cu cei **genetici**.
- **Acizii biliari** primari și secundari în concentrație crescută sunt hepatotoxici !!
- **Distrugerea nonsupurativă a ductelor biliare** în interacțiune cu leziunile hepatocitelor induse de acizii biliari cauzează leziuni hepatice !!
- În CBP se produce **ductopenia**.

### CBP se asociază cu o mulțime de boli autoimune:

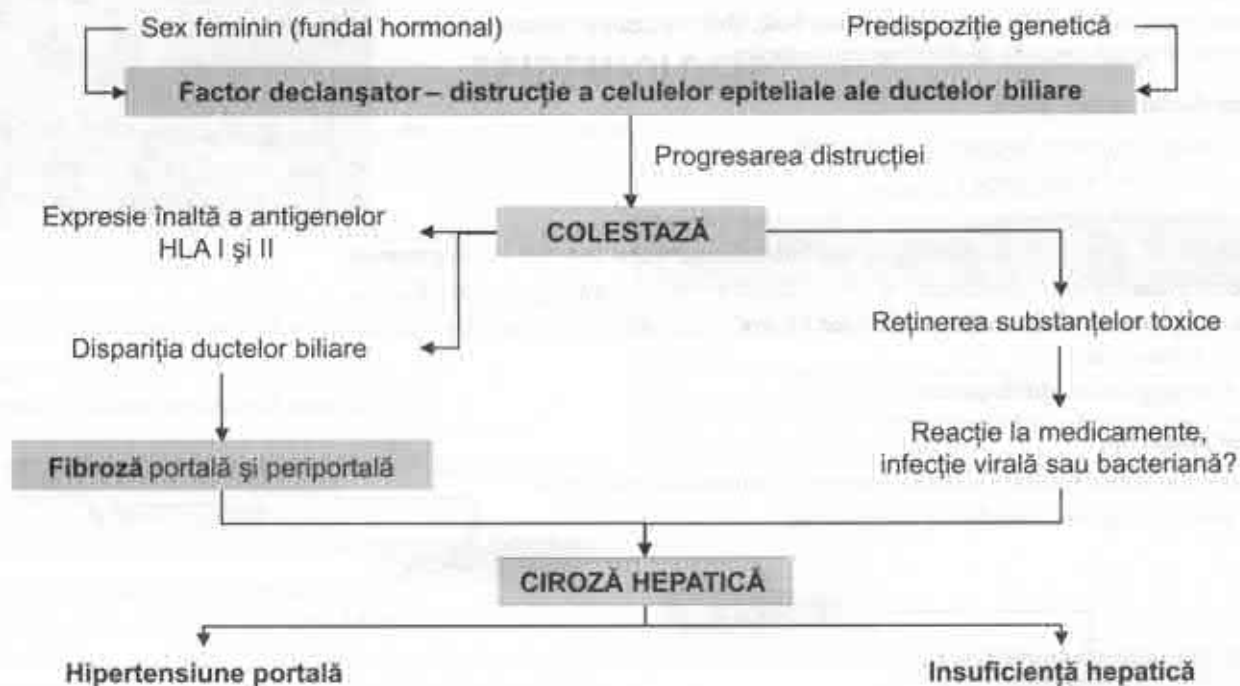
- Sclerodermia
- lupusul eritematos
- Dermatomiozita
- poliartrita reumatoidă
- Tiroidita autoimună etc.

### Factori endocrini

- dezvoltarea mai frecventă a bolii la femei în perioada climacterică
- în perioada sarcinii maladia survine mai rar.



# MECANISME PATOGENETICE ALE CBP (Широкова Е.Н., 2002)



## ANOMALII CE VIZEAZĂ IMUNITATEA UMORALĂ ÎN CBP

- Deficitul funcțional al limfocitelor T supresori permite secreția de către limfocitele B a unor cantități mari de Ig M. **Ig M serică este mult crescută.**

În serul bolnavilor cu CBP pot fi prezenți următorii anticorpi:

- anticorpii antinucleari
- anticorpii antitiroidieni

• Cel mai comuni dintre aceștia, vizând 95-100% bolnavi cu CBP, sunt **AAM**.

- La pacienții cu CBP se atestă întun titru crescut **complexe imune circulante** (formate din **AAM** și din **antigenii biliari**).

- anticorpii antireceptori acetilcolinici
- anticorpii antiplachetari
- anticorpii **anticorpi antimitocondriali (AAM)** etc.

- AAM reprezintă un grup eterogen, în sensul că reacționează cu diferite structuri antigenice.
- În mitocondrii există cel puțin 9 structuri antigenice (**M1-M9**) care condiționează apariția anticorpilor.
- În CBP se înregistrează mai frecvent anticorpii: Anti M2, M4, M8 și M9

## ANOMALII CE VIZEAZĂ IMUNITATEA CELULARĂ ÎN CBP

- Prezența granuloamelor și a infiltratului limfocitar în ficat, alergia la țesuturile cutanate constituie expresia unui defect al imunității celulare.
- Celulele T supresoare sunt reduse numeric și prezintă anomalii funcționale. În spațiul port există o acumulare de celule T helperi.
- Funcția T limfocitelor helperi pare a fi normală, dar este redusă activitatea supresoare. Acest defect ar predispuce la hipergamaglobulinemie, prin scăparea de sub control a limfocitului B.
- Aberațiile imunologice descrise induc distrugerea ductelor biliare interlobulare și septale.

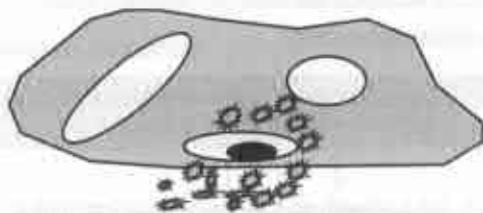


## TABLOU HISTOLOGIC ÎN CBP

**Stadiul 1** – portal, stadiul lezării ducturilor biliare. Se caracterizează prin destrucție inflamatorie a ducturilor interlobulari și septali cu diametrul sub 100  $\mu\text{m}$ . Caracter de focar. Poate fi necroză a regiunii periductuale. Infiltratele tracturilor portale sunt prezentate de limfocite, cu incluziuni nesemnificative de neutrofile și eozinofile. Parenchimul hepatic este intact.



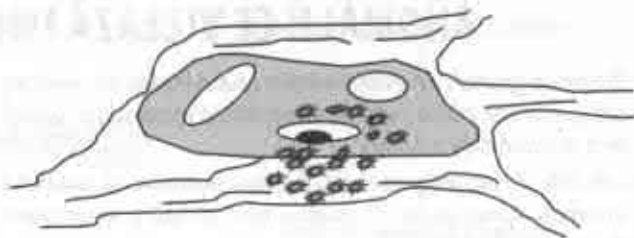
**Stadiul 2** – proliferare ductală, stadiul periportal. Infiltratul inflamator se extinde de la tractul portal spre centrul lobulului (hepatită interstițială), apar necroze în trape. Are loc distrucția ductelor biliare cu proliferare.



**Stadiul 3** – modificări fibrotice fără noduli de regenerare. Se păstrează infiltratele portale și centrolobulare.



**Stadiul 4** – ciroză. Se dereglează structura lobulară, apar noduli de regenerare pe fundalul modificărilor fibrotice.



## STADIILE CIROZEI BILIARE PRIMITIVE

TABLOU HISTOLOGIC	INDICI DE LABORATOR	TABLOU CLINIC
<b>Stadiul I.</b> Inflamația tracturilor portale, destrucția ducturilor biliare și proliferarea lor	Nivel FA, GGTP crescut ATR, AST majorare moderată, IgM normal sau nivel crescut AMA prezenți	Astenie generală, anorexie, grețuri, dureri în hipocondrul drept, prurit cutanat
<b>Stadiul II.</b> Modificările din stadiul I + infiltrat limfocitar extins spre parenchimul periportal al ficatului	Nivel FA, GGTP în continuă creștere IgM crescut AMA titru înalt	Simptomele stadiului I, Xantome, xantelasme
<b>Stadiul III.</b> Intensificarea proliferării ducturilor biliare	Modificările prezente în stadiului II, Nivel IgG și IgA crescut, Bilirubina în valori supranormă	Simptomele stadiului II, Icter, Steatoree ușoară
<b>Stadiul IV.</b> Prezența modificărilor caracteristice cirozei hepatice	Modificările stadiului III, Bilirubina în continuă creștere Prezența grăsimilor în masele fecale	Dezvoltarea varicelor esofagiene, Edeme, ascită, Tablou de ciroză hepatică

## VARIANTE CLINICE ALE STADIULUI INCIPIENT AL CBP

**Varianta I** – predominarea sindroamelor nespecifice

- sindrom colestatic (similar colecistitelor)
- sindrom dispeptic
- sindrom hematologic
- sindrom musculo-articular

**Varianta a II-a** – sindrom de coleastă incipientă (prurit cutanat)

**Varianta a III-a** – sindrom de coleastă constituită (prurit cutanat asociat cu icter tegumentar)

### EVOLUȚIA CBP

- Oscilează între 2 și 12 ani
- În mediul constituie 6–8 ani
- Depinde de timpul apariției și caracterul primelor simptome clinice
- În varianta I termenul de transformare a stadiilor I și II în III și IV în CBP – 8-9 ani
- În varianta a II-a termenul de transformare a stadiilor I și II în III și IV în CBP – 5-6ani

## PRINCIPALELE SIMPTOME ȘI SINDROAME ÎN CBP

### HEPATICE

- SINDROM DE COLESTAZĂ (icterul, pruritul) – 98%
- SINDROM COLECISTIC (asemănător colecistitelor) și SINDROM DISPEPTIC – 42%
- HEPATOMEGALIE – 97%
- SPLENOMEGALIE – 60%
- SINDROMUL HIPERTENSIUNII PORTALE – 45%
- SINDROM CUTANAT – 79%
- SINDROM ASTENOVEGETATIV – 87%
- SINDROMUL MODIFICĂRILOR OSOASE – 65%

### EXTRAHEPATICE

- SINDROM ENDOCRIN – 41%
- SINDROM PULMONAR – 64%
- SINDROM HEMATOLOGIC – 34%
- SINDROM HEMORAGIPAR – 34%
- SINDROM MUSCULOARTICULAR 34%

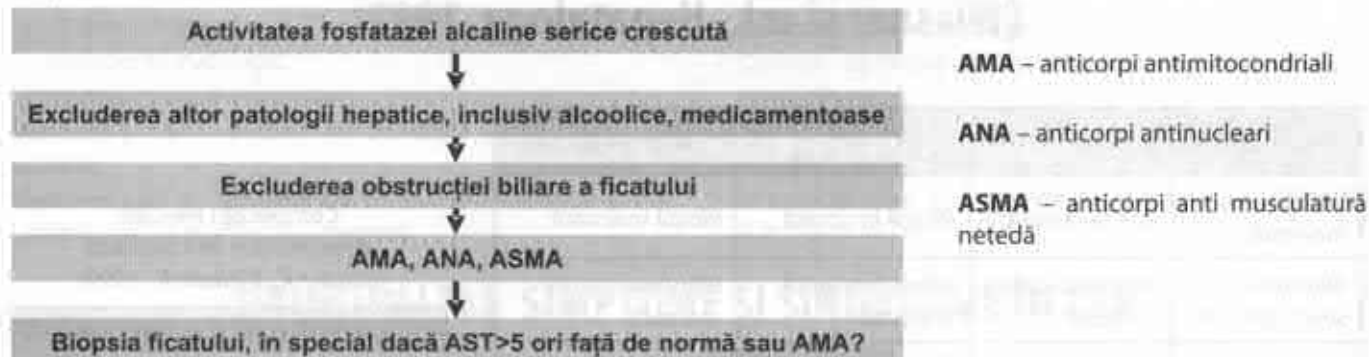
## PARAMETRI CLINICI ȘI DE LABORATOR PENTRU DETERMINAREA SUPRAVIEȚUIRII BOLNAVILOR CU CBP (Wiesner și col., Hepatology, 1992)

Glasgow	YALE	Grupul European de Studiu	Clinica Mayo
Vârstă înaintată	Vârstă înaintată	Vârstă înaintată	Vârstă înaintată
Bilirubina serică crescută	Bilirubina serică crescută	Bilirubina serică crescută	Bilirubina serică crescută
Ascită	Hepatomegalie	Scăderea albuminei serice	Scăderea albuminei serice
Fibroză	Fibroză/ciroză	Ciroză	Timpul de protrombină crescut
Colestază		Colestază	Edeme
Corpii Mallory			

Complicații ale CBP  
determinate de colestază  
(Lindor K., Diskson F., 1999)

Complicații	Frecvență %
Prurit	50
Osteoporoză	35-50
Hipercolesterolemie	85
Deficit de vitamine liposolubile	20
Steatoree	Rar

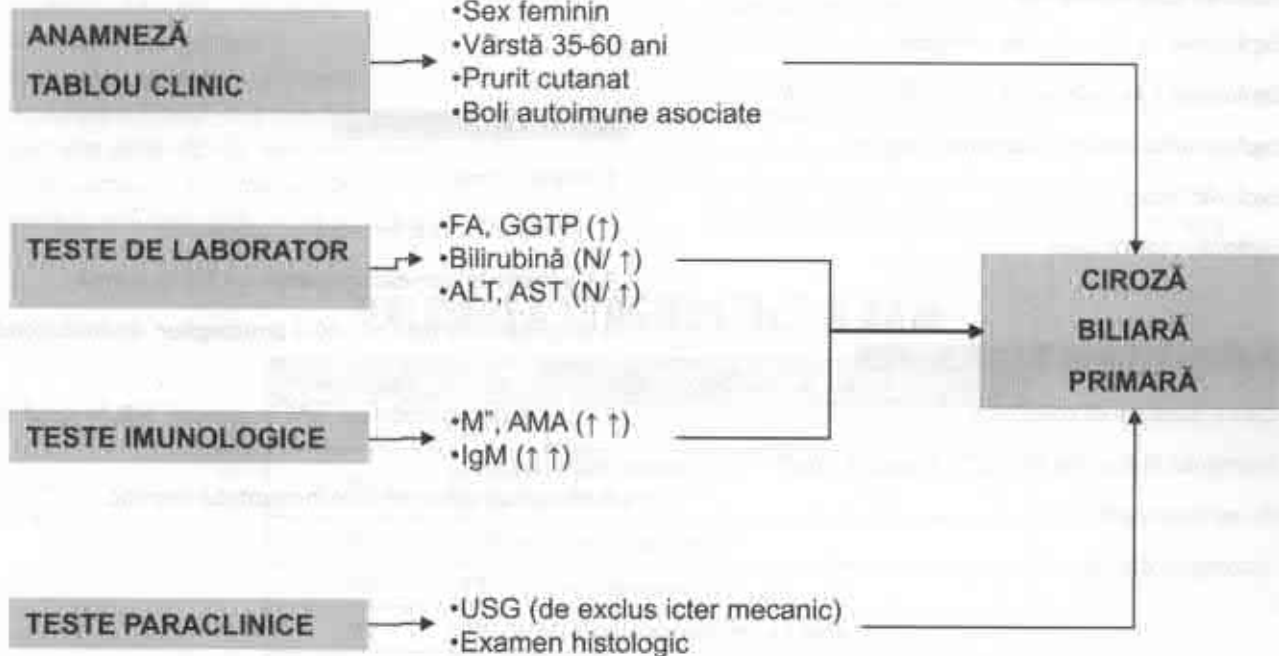
## ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL PACIENȚILOR SUSPECȚI DE CBP (Lindor R. et al., 2009)



## MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU CBP (Lindor R. et al., 2009)

- Probe hepatice la fiecare 3-6 luni
- Starea glandei tiroide anual
- Osteodensitometrie la fiecare 2-4 ani
- Nivelul vitaminelor A, D, K, anual, dacă bilirubina > 2,0
- Endoscopie digestivă superioară la fiecare 1-3 ani la pacient cirotic sau cu risc > 4,1 (scara Mayo)
- USG și nivelul  $\alpha$ -fetoproteinei în ciroza suspectă sau confirmată

## ETAPE DE DIAGNOSTIC ÎN CBP



## DIAGNOSTICUL CBP

### EXPLORĂRI DIAGNOSTICE:

- Explorarea sindromului de colestază
- Explorarea funcției hepatice inclusiv colestază
- Explorarea modificărilor imunologice
- Explorări imagistice
- Explorări morfologice

### PARAMETRII DIAGNOSTICULUI POZITIV:

- Clinici (*sindrom de colestază*)
- Biochimici (*bilirubină, FA, GGTP, 5-nucleotidază*)
- Imunologici (*IgM, AAM*)
- Histologici (*ductopenie*)

### CRITERII DE DIAGNOSTIC:

1. Prurit cutanat
2. Nivelul crescut al fermenților colestazei
3. Ducturile biliare extrahepatice la USG în normă
4. Depistarea în titru  $> 1:40$  a anticorpilor antimitocondriali
5. Creșterea concentrației IgM, în special M2, în serul sanguin
6. Modificări caracteristice în bioptatul hepatic

Diagnosticul CBP se stabilește în prezența criteriilor 4 și 6 sau 3 și 4.

## INDICI BIOCHIMICI AI GRADULUI DE ACTIVITATE A CBP

### Activitate minimă

- hiperbilirubinemie <4,0 mg%
- activitate FA exprimată
- hipercolesterolemie < 350 mg%
- activitate AST, ALT <1,2 mmol/l
- proteina generală – în limitele normei
- hipergamaglobulinemie sub 26%
- excreția glicozaminglicanilor cu urina <60 mg/g

### Activitate maximă

- hiperbilirubinemie >4,0 mg%
- activitate FA exprimată
- hipercolesterolemie > 350 mg%
- activitate AST, ALT >1,2 mmol/l
- proteina generală – în limitele normei
- hipergamaglobulinemie peste 26%
- excreția glicozaminglicanilor cu urina <60 mg/g

## VALOAREA DIAGNOSTICĂ A AAM

Anticorpi	Caracteristic
M2	CBP
M4	Hepatita autoimună/CBP Overlap sindrom
M8	CBP – rapid progresivă
M9	CBP – stadii incipiente
M3	HC de etiologie medicamentoasă
M5	Bolile țesutului conjunctiv



## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

**CBP trebuie diferențiată de o serie de patologii însoțite de obstrucție hepatobiliară sau coleastă:**

- obstrucția ducturilor biliare extrahepatice: concremente, stricturi, tumori
- colangită sclerozantă primară,
- Carcinom al ducturilor biliare extrahepatice,
- hepatită autoimună,
- coleastă cauzată de medicamente,
- hepatită cronică virală C,
- sarcoidoză

- Este important diagnosticul diferențial al **CBP** cu **obstrucția căilor biliare extrahepatice** deoarece deseori pacienții cu CBP sunt impuși laparotomiei nejustificate- fiind presupus icterul mecanic (subhepatic)- **18%**
- Diagnosticul se stabilește prin biopsia ficatului intraoperator.

**CBP suspectată la un copil sau adolescent se va diferenția cu:**

- hipoplazia ducturilor biliare intrahepatice,
- colangioplasia (fibroză hepatică înăscută)
- CB în cadrul mucoviscidozei

**Pentru diagnosticul diferențial al CBP cu:**

- obstrucția căilor biliare extrahepatice
- colangita sclerozantă primară
- hipoplazia căilor biliare intrahepatice
- fibroza înăscută a ficatului

În stadiile precoce, diagnosticul diferențial al **CBP** de **hepatită autoimună** în lipsa tabloului histologic cert în 15-20% cazuri prezintă dificultăți. Însă:

- AAM clasa M2
- creșterea Ig M
- prevalența afectării ducturilor biliare în biopsat **sugerează CBP**
- aminotransferaze crescute
- depistarea anticorpilor către musculatura netedă **sugerează hepatită autoimună**

e necesară vizualizarea arborelui biliar prin:

- sonografie endoscopică,
- colangiografie retrogradă sau transcutanată transhepatică.

**Colestaza cronică cauzată de medicamente provoacă distrucția ducturilor intralobulare mai puțin pronunțată**

- AAM lipsesc
- Sistarea medicamentului provocator duce la regresarea procesului

## TRATAMENTUL CBP

- **Obiectivul tratamentului patogenetic:**

- "stoparea" mecanismelor imune declanșate,
  - încetinirea evoluției bolii,
  - ameliorarea calității vieții bolnavilor.
- La moment se aplică cu succes în tratamentul CBP Acidul ursodeoxicolic
- Studiile efectuate demonstrează că tratamentul cu AUDC mai mult de 4 ani mărește evident rata de supraviețuire a pacienților cu CBP și îndepărtează necesitatea transplantului hepatic.

### ACIDUL URSODEOXICOLIC

Protejează membrana hepatocitului

Preîntâmpină  
leziunile  
mitohondriale

Inhibă apoptoza  
hepatocitelor  
indusă de toxine

Reduce leziunea  
oxidativă a  
hepatocitelor



# ACIDUL URSODEOIXICOLIC



Acțiune triplă

**Imunosupresivitate**

Reduce concentrația  
T-limfocitelor  
citotoxice

Reduce sinteza  
antigenilor HLA,  
capabile să activeze T-  
limfocitele citotoxice

**Hepatoprotectoare**

Inhibă absorbția  
acizilor biliari toxici în  
intestin

Reduce cantitatea  
acizilor biliari în  
circuitul enterohepatic  
general

**Coleretică**

Induce formarea  
bilei

Crește pasajul  
bilei

# ACIDUL URSODEOICOLIC

Inhibă sinteza colesterolului în ficat precum și absorbția lui în intestin

Modifică raportul dintre conținutul colesterolului și a acizilor biliari în bilă (crește conținutul)



Mărește solubilitatea colesterolului în bilă prin transformarea lui în cristale solubile

CONTRIBUIE LA DIZOLVAREA CALCULILOR COLESTEROLICI

## TRATAMENTUL CBP

### Tratament de bază (patogenetic)

- Acid ursodeoxicolic 20-25 mg/kg corp/zi
- Methotrexat 15 mg/săptămână divizat în 3 prize
- Ciclosporină 10 mg/kg corp/zi
- Azatioprină 1-2 ,g/kg corp/zi
- Colchicină 1-1,2 mg/zi
- D-penicilamină 300, 600 până la 900 mg/zi
- Corticosteroizi (prednizolon) 20-30 mg/zi
- Clorambucil de la 0,5 până la 4 mg timp de câteva luni.

### Rezultatele tratamentului cu AUDC în CBP:

- Normalizarea indicilor de laborator – 30%
- Ameliorare veridică a indicilor de laborator – 60-70%
- Ameliorarea stării generale – 50%
- Micșorarea intensității pruritului – 30%
- Dispariția pruritului – 20%
- Ameliorarea tabloului histologic al ficatului
- Preîntâmpinarea varicelor esofagiene
- Posibilitatea evitării sau amânării transplantului de ficat

(Poupon R.E., Hepatology 29, 1999)

### Preparate patogenetice în tratamentul CBP (Ивашкин В.Г., Буеверов О., 2001)

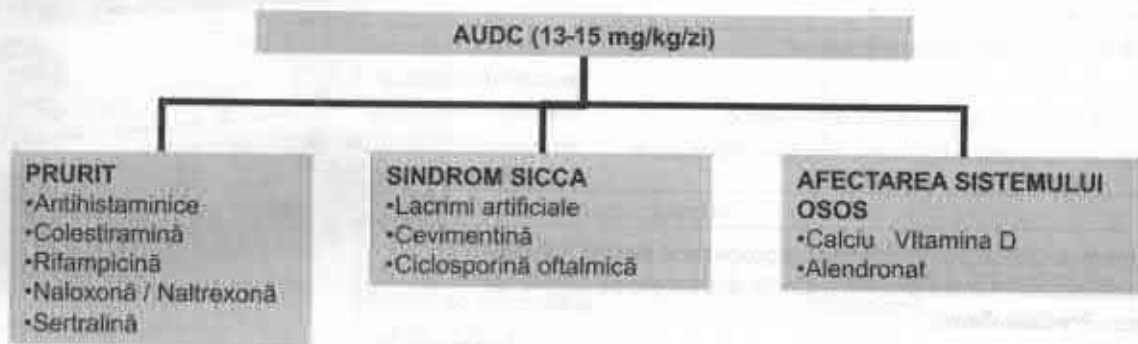
Preparate	Eficacitate	Efecte secundare
Corticosteroizi	Posibilă	+
Azatioprină	Minimală	±
Ciclosporină	0	+
D-penicilamină	0	+
Metotrexat	În studiu	+
Colchicină	Minimală	0
Cloranbutil	Minimală	+
Mazotilat	0	0
Talidomid	0	+
AUDC	Dovedită?	0

Având în considerație **lipsa efectului cert** în stoparea progresării CBP și **prezența complicațiilor** grave, preparatele: *Azatioprina, Ciclosporina, D-penicilamina, Colchicina, Metotrexatul* **nu sunt recomandate** în tratamentul CBP.

## TRATAMENTUL CBP

### Tratament simptomatic:

- Rifampicină 10 mg/kg/zi per oral,
- Metronidazol (trihopol) 250 mg 3 ori/zi per oral 7-8 zile,
- Fenobarbital 0,05-0,06 g 3-4 ori/zi per oral,
- Heptral 800 mg/zi i/v sau i/m,
- Antigistamine (dimedrol, diazolin, tavegil, suprastin, etc),
- Plasmafereză.



## CORTICOSTEROIZII ÎN TRATAMENTUL CBP

Corticosteroizi pe termen scurt



efect favorabil

Corticosteroizi pe termen lung



agradează osteoporoza

Corticosteroizi în combinație cu bifosfonatele (arendronat, etidronat)



micșorează dezvoltarea osteoporozei

### Tratamentul cu Prednisolon

ameliorează simptomatologia clinică prin:

- micșorarea intensității pruritului
- scăderea activității aminotransferazelor
- reducerea nivelului de Ig G
- DAR nu influențează nivelul bilirubinei serice
- Histologic se constată micșorarea reacției inflamatorii

- În tratamentul CBP se poate administra preparatul steroid – **Budesonid**, activitatea imunosupresivă a căruia depășește de câteva ori activitatea **Prednisolonei**.



### Budesonida

- glucocorticosteroid de generația a II-a
- activitate sistemică joasă asupra organismului
- nu prezintă efecte secundare.

## EVALUAREA TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS ÎN CBP

MEDICAMENTE	AȚIUNE PRIMARĂ	BENEFICIILE TERAPEUTICE
<b>Trialuri controlate</b>		
D-penicilamină	Cupruuretică	Nu
Colchicină	antifibrotică	Biochimic, histologic?
Corticosteroidi	Imunosupresivă	Clinic, biochimic
Ciclosporină	Imunosupresivă	Biochimic
Azatioprină	Imunosupresivă	Nu
Metotrexat	Imunosupresivă	Biochimic
AUDC	Imunomodulatoare	Biochimic, histologic
<b>Tratament necontrolat</b>		
Budesonid	Imunosupresivă	Biochimic
Malatilat	Imunomodulatoare	Biochimic
Cloranbucil	Imunomodulatoare	Nu
Thalidomid	Imunomodulatoare	Nu
simvastatin	Imunomodulatoare	Biochimic
<b>Tratament combinat</b>	Comparat cu studiul retrospectiv	
Corticosteroidi + colchicină	AUDX monoterapie	Biochimic
AUDC + Metotrexat	Fără grup de control	Similar AUDC monoterapie
AUDC + Budesonid	Fără grup de control	Biochimic
AUDC + Sillamarină	AUDX monoterapie	Nu
AUDC + Bezafibrat	AUDX monoterapie	Biochimic
AUDC + Sulindac	Fără grup de control	Biochimic
AUDC + Tetraciclină	Fără grup de control	Nu
AUDC + Combivir		Biochimic



## TRATAMENTUL SUPLIMENTAR ÎN CBP

- Regim
- Dietă
- Tratament cu multivitamine:
  - Duovit, Fortevit, Oligovit, Decamevit etc. 1-2 pastile 1-2 ori/zi;
  - Vitamina A 50000 UI 2 ori/zi 20-30 zile per oral;
  - Vitamina D 3000UI nictemeral 30-60 zile per oral;
  - Vitamina E 30 mg nictemeral 10-20 zile per oral sau 5% 1 ml i/m 1 dată/zi;
  - Vitamina K sol de 1% -1 ml 1-2 ori/zi până la lichidarea sindromului hemoragipar sau cure câte 5 zile care se reperă peste 5-7 zile
- Alendronat 70 mg 1 pastilă pe săptămână.

## TRATAMENTUL CHIRURGICAL ÎN CBP

**Transplantul hepatic** este metoda de elecție în tratamentul CBP decompensate. **Indicații:**

- Nivelul bilirubinei serice > 150 mcml/l
- Prezența semnelor caracteristice decompensării bolii:
  - ascită refractară
  - hemoragii repetate din varicele esofagiene
  - encefalopatie hepatică

- Conform datelor centrelor europene, **supraviețuirea** bolnavilor timp de 5 ani după transplant hepatic este de 80-90 %.
- Majoritatea bolnavilor, după transplant hepatic reușit, își restabilesc complet activitatea fizică, ceea ce demonstrează eficacitatea acestei metode de tratament.

La pacienții cu:

- prurit cutanat insuportabil și rezistent la tratament,
- osteoporoză pronunțată,
- micșorarea bruscă a calității vieții.

**Transplantul hepatic poate fi efectuat și în stadiul precirotic.**

# BIBLIOGRAFIE

1. Ahrens E.H. Jr., Pagne M.A., Kunkel H.G., et al. Primary biliary cirrhosis. 1950 *Medicine* (Baltimore), Sep. 1994; 73 (50): 264-78; discussion 278-80. Medline.
2. Charatzharoenwithaya P, Pimentel S, TaiWakar J.A. et al. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl. Sep. 2007; 13 (9): 1236-45.* Medline.
3. Chayouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis - autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J. Hepatol. 2006; 44: 400-406.*
4. Chazouilleres O, Wendum D. Maladies de voies biliaires intrahepatiques. Diagnostic et principes du traitement. *Gastroenterology Clin Biol. 2003. vol. 27, p. 307-318.*
5. Drebber U, Mueller J.J., Klein E., Kasper H.U., Schulze F., Schardt K. et al. Liver biopsy in primary biliary cirrhosis: clinicopathological data and stage. *Pathol. Int. Aut. 2009; 59 (8): 546-54.* Medline.
6. Kuntz E., Kuntz H.D. *Hepatology: Principles and practice.* 2002, 850 p.
7. Fanas A.O., Gancalves L.L., Bittencourt E.L., Demelo E.S., Abrantes-Lemon C.P., Porta G. et al. Applicability of the Iaihg scoring system to the diagnosis of anti-mitochondrial/ anti M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. *J. Gastroenterology hepatology 2006; 21: 887-893.*
8. Gershwin M. E., Selmi C., Worman H.J., Gold E.B., Watnik M., Utts J. et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based of 1032 patients. *Hepatology 2005; 42: 1194-1202.*
9. Gossard A.A., Lindor K.D. Development of autoimmune hepatitis in primary biliary cirrhosis. *Liver Int. 2007; 27: 1086-1090.*
10. Heathcote E.J., Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the study of liver Disease practice guidelines. *Hepatology 2000, Apr. 31 (4), p. 1005-13.*
11. Heruguai A., Vitry F., Diebold M. D., Yaziji N., Bernard-Chabert B., Pennaforte J.L., et al. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterology Clin. Biol. 2007; 31: 17-25.*
12. Kaplan I.A.M., Gershwin M.E. Primary biliary cirrhosis. *N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1261-1273.*
13. Keith D. Lindor, M. Eric Gershwin, Raoul Poupon, et al. Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology. 2009; Vol.50, N.1: 296-297.*
14. Levy C., Lindor K.D., Current management of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology 2003; Vol. 38: 924-927.*
15. McNally R.J., Ducker S., James O.F. Are transient environmental agents involved in the cause of primary biliary cirrhosis? Evidence from spacetime clustering analysis. *Hepatology. Jun. 24, 2009; Medline.*
16. Mendes F.D., Kim W.R., Pedersen R. et al. Mortality attributable to cholestatic liver disease in the United States. *Hepatology. Apr. 2008; 47 (4): 124-7.* Medline
17. Nakamura M., Kondo H., Mori T., Komori A.M., Matsuyama A. M., Ito M., et al. Anti- $\alpha$ -210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology 2007; 45: 118-127.*
18. Nezu S., Tanaka A., Yasui H., Imamura M., Nakajima H., Ishida H., et al. Presence of anti-mitochondrial autoantibodies in patients with autoimmune hepatitis. *J. Gastroenterology hepatology 2006; 21: 1448-1454.*
19. Nikolaos T. Pappasopoulos, K. Rajender Reddy. Primary biliary cirrhosis. Dec. 2009; 23: 1-7.
20. O'Brien C., Joshi S., Feld J., Guindi M., Dienes H., Heathcote E.J. Long-term follow-up anti-mitochondrial antibody positive autoimmune hepatitis. *Hepatology 2008; 48: 550-556.*
21. Sakauchi F., Mori M., Zeniya M., Toda G. Anti-mitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis in Japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid. *J. Epidemiol. 2006; 16: 30-34.*

22. Selmic C., Gershwin M. E. The role of environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Trends. Immunol.* Aug. 2009; 30 (8) 415-20. Medline.
23. Silyeira M.G., Talwalkar J.A., Angulo P., Lindor K.D. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *Am J. Gastroenterol.* 2007; 102: 1244-1250.
24. Solís Herruzo J.A., Solís Muñoz P., Muñoz Yague T. The pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Rev.Esp. Enfer. Dig.* Jun. 2009; 101 (6): 413-23. Medline.
25. Sorokin A., Brown J.L., Thompson P.D. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007; 194: 295-299.
26. Ciroza hepatică compensată la adulți. PCN-19, Chișinău 2008, 9 p.
27. Babiuș C., V-T. Dumbrava. *Medicina internă*, Vol. II, Ediția a 2-a, 2008, p. 448-454.
28. Creanga E., Ciobanu M., Chișari S., Matei S., Țibîrnă I. Ciroza biliară primitivă – modalitatea de diagnostic pozitiv și diferențial. Volumul de rezumate. *Congresul II de Medicină internă cu participare internațională*, 2007, p. 24-27.
29. *Medicina internă*. Volumul II, ediția a 2-a, Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie, sub redacția C. Babiuș, V-T. Dumbrava, Chișinău, 2008, 384 p.
30. Proca N. Ciroza biliară primitivă: clinica, diagnosticul. *Analele Științifice*. Ediția VI, volumul IIIA. Probleme actuale în medicină internă, 2005, p. 390-394.
31. Dumbrava V.-T. Ciroza biliară primitivă. Hepatologie bazată pe dovezi.  *Ghid paractic național*, 2005, p. 301-313.
32. Ивашкин В.Т., Буеверюв А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. Москва, 2001, стр. 31-54.
33. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. *Практическое руководство*. Перевод с английского. Москва, 1999, 864 стр.

## CANCER HEPATIC

**Ina Romanciuc**  
dr.șt.med.

**Vlada-Tatiana Dumbrava**  
dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicina Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

**Victoria Babițchi**  
Secundar clinic, specialitatea gastroen-  
terologie,  
Catedra Medicină Internă nr.4

# DEFINIȚII

- Etimologia cuvântului "**Cancer**" provine din limba greacă, KARKINOS înseamnă crustaceu.

## **Cancerul este un grup de patologii, caracterizate prin:**

- Creștere necontrolată a unui grup de celule (dividerea celulară depășește limitele normale)
- Invazie (pătrunderea în și distrucția țesuturilor adiacente)
- Metastazăre (diseminarea cu limfa sau sângele a celulelor canceroase la distanță de la locul originii)

Aceste **proprietăți maligne** ale cancerului îl **diferențiază de tumorile benigne** (autolimitante, noninvazive, nonmetastazante).

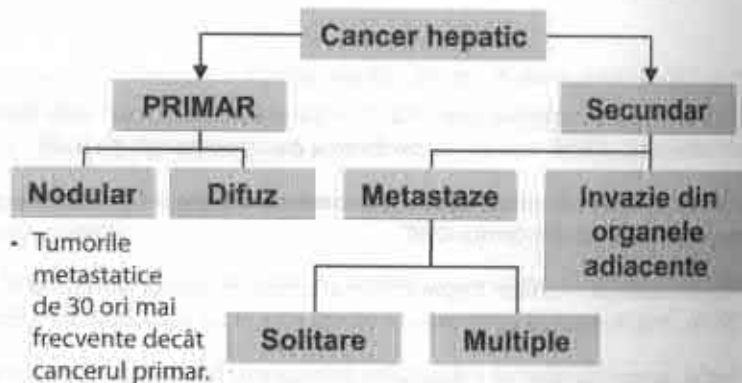
## **CLASIFICAREA CANCERULUI DUPĂ TNM** (Pier Dero, 1943-1952)

- Sistemul **TNM** (**T**: tumor, **N**: nodes, ganglioni, **M**: metastasis) reprezintă expresia extensiei anatomice a bolii neoplazice și se bazează pe definirea a 3 componente:
  - **T** – extensia tumorii primare;
  - **N** – absența sau prezența invaziei ganglionilor limfatici regionali;
  - **M** – absența sau prezența metastazelor la distanță.
- Cancerul afectează populația de orice vârstă, dar riscul dezvoltării cancerului crește cu vârsta.
- Cancerul cauzează cca 13% din toate decele în populație—7,6 milioane de decese în 2007.

# TUMORILE HEPATICE



- Adenom
- Cistadenom
- Papilomatoză
- Hemangiom
- Lipom, fibrom
- Hamartom mezenchimal



## CLASIFICAREA HISTOLOGICĂ A CANCERULUI HEPATIC PRIMAR (OMS, 1983):

### I. Hepatocelular

- carcinom hepatocelular (CHC)
- carcinom hepatocelular fibrolamelar (FL-CHC)

### II. Colangiocelular (cancerul ducturilor biliare)

- colangiocarcinom intrahepatic (CCIH)
- colangiocarcinom central (tumora Klaukin)
- holangiocarcinom extrahepatic (periferic)

### III. Hepato-colangiocelular (mixt):

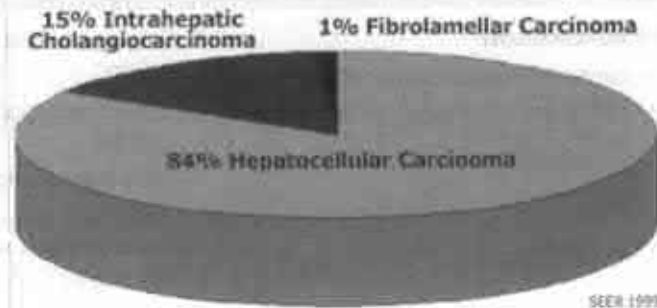
- hepatoblastom
- carcinosarcom

### IV. Cancer mezodermal

- mezenchiom
- angiosarcom
- limfosarcom

## EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI HEPATIC PRIMAR

- Cancerul hepatic primar, dezvoltat din epitelul hepatic, cum este carcinomul hepatocelular (CHC) și colangiocarcinomul intrahepatic (CCIH) reprezintă **probleme de importanță globală**.
- Aceste cancere constituie **5,6% din toate cancerele** și se rezultă în aproximativ o jumătate de milion de decese anual, majoritatea fiind din contul CHC.
- Mortalitatea prin cancer hepatic primar crește cu vârsta, atingând 37 decese la 100000 populație în vârsta de 85-90 ani (SUA). Însă în această categorie de vârstă este mare și mortalitatea din alte cauze.
- Astfel, proporția relativă a deceselor prin cancer hepatic primar este **maximală la vârsta de 50 ani** (1,34% din toate decesele).
- **Carcinomul hepatocelular fibrolamelar (FL-HCC)** constituie 1-9 % din toate CHC în America de Sud și Europa.
- Se dezvoltă pe «ficat sănătos», nu în ciroza hepatică.
- Mai des apare la pacienții tineri(≈23 ani).
- În FL-HCC prognoza este mai bună în comparație cu CHC.



SEER 1999

## EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI HEPATIC PRIMAR

- **Carcinomul hepatocelular (CHC)** se plasează pe locul 5 în lista celor mai frecvente cancere în lume și pe locul 3 ca mortalitate, cu prevalența cea mai mare în Asia de Sud-Est.
- Anual pe glob cca 1 mln de oameni contractează CHC (1 caz la 5000 populație).
- CHC este cea mai răspândită dintre tumorile hepatice (cca 84%); el survine în 10-20% cazuri pe un ficat sănătos, mai frecvent pe un ficat cu boala hepatică (ciroză, hepatită cronică).
- Hepatocarcinomul este legat adesea de virusul hepatitelor B și C, ficat alcoolic, uneori de poluarea alimentelor, în special cu aflatoxină (toxina fungică).
  
- **Colangiocarcinoamele (CC)** (intra și extrahepatice) se caracterizează prin indici de morbiditate mai mici comparativ cu CHC, însă pe parcursul ultimelor 2 decenii, incidența și mortalitatea colangiocarcinoamelor hepatice cresc dramatic.
- Infecția HCV este factor de risc important pentru CCIH (dar nu și extrahepatic).
- CC constituie 5% din toate tumorile TGI și 10% din toate tumorile primare ale ficatului.
- În SUA incidența CC este de 1 caz/ 100.000 populație; în majoritatea țărilor occidentale – de 2-6 cazuri /100.000 populație; în Japonia 5,5 cazuri /100.000 populație; în Israel – 7,3 cazuri /100.000 populație.
- Raportul bărbați/femei pentru colangiocarcinom este de 1:2,5 (pentru vârsta 60-70 ani) și de 1:15 (pacienți sub 40 ani).
- În Tailanda de Sud – 96:100.000 de bărbați. În Asia de Est 500:100.000 de bărbați.



## FRECVENȚA CHC DUPĂ LOCALIZARE GEOGRAFICĂ ȘI FACTORI DE RISC (Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003)

Localizare geografică	B/F	HCV	HBV	Alcool	Alte
<b>Europa</b>		60-70%	10-15%	20%	10%
-vest	5,8/1,6				
-sud	9,8/3,4				
-nord	2,6/1,3				
<b>America de Sud</b>		50-60%	20%	20%	10%
-nord	4,1/1,6				
-sud	4,8/3,6				
<b>Asia și Africa</b>		20%	70%	10%	<b>aflatoxin</b>
(Japonia)		70%	10-20 %	10%	10%
Asia de Est	35,4/12,6				
Asia S-E	18,3/5,7				
Africa de Nord	24,2/12,9				
<b>În lume</b>	14,9/5,5				

## FACTORI DE RISC

### Infecțiile cu VHB și VHC

- La nivel global, cca **95%** dintre persoanele cu **CHC** sunt pozitivi pentru infecțiile VHB și/sau VHC.
- Există corelații directe între răspândirea infecțiilor VHB, VHC și incidența CHC.
- În SUA **infecțiile cu VHB și VHC** sunt responsabile de 30-40% dintre CHC, cu toate că pentru țările în curs de dezvoltare este mai proprie asocierea **CHC cu VHB**.
- Incidența CHC la persoanele cu hepatite cronice este de 0,46% anual.

### Alți factori de risc

- **Alți factori de risc** pentru CHC sunt: ciroza **alcoolică**, hemocromatoza, ciroza biliară, deficit de alfa-1-antitripsină, pofiria cutanată, tirozinemia, boala Wilson, glicogenozele, consum de aflatoxine, steatohepatitele nonalcoolice, consumul de **aflatoxine**, administrarea contraceptivelor orale, anabolizantelor steroidiene.
- Consumul de cafea reduce riscul dezvoltării cancerului hepatic.

### Ciroza hepatică

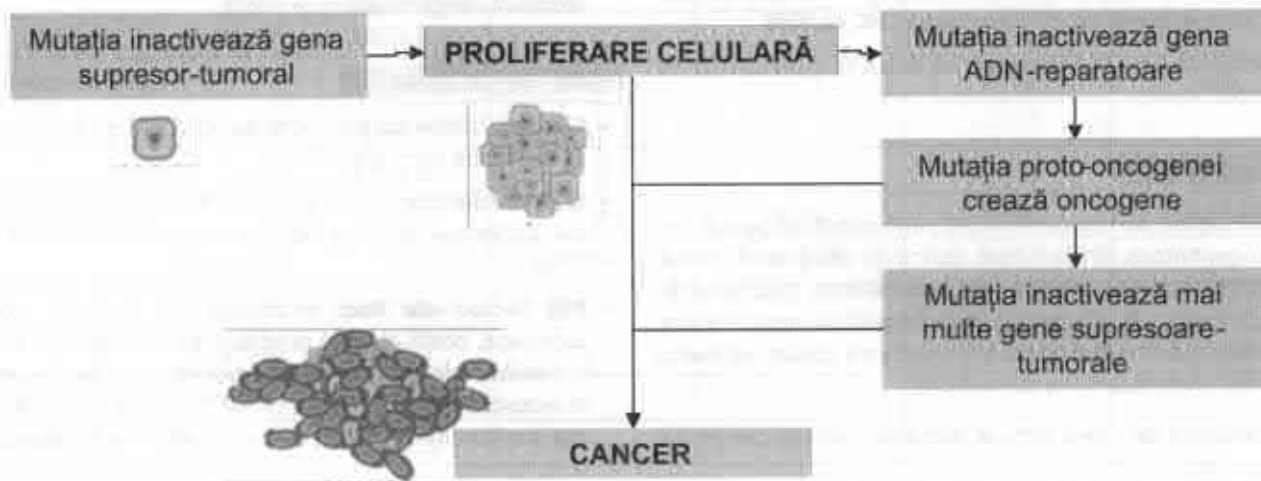
- **CH**, indiferent de etiologie este factor de risc pentru CHC.
- 60-80% dintre pacienții cu CHC au ciroză hepatică.
- Riscul anual de dezvoltare a CHC la persoanele cu ciroză este de 1-6%.
- Riscul pentru CHC crește proporțional cu activitatea proliferativă a hepatocitelor în ciroză.

### Factori de risc pentru CC

- **Cirozele, diabetul și infecția cu VHC** au fost identificate ca factori de risc pentru CCIH.
- **Inflamațiile cronice ale tractului biliar**, ca colangita primară sclerozantă, pot predispuce către CCIH (risc de 10-20%).
- **Alți factori de risc:** trematode ale ficatului, colită ulceroasă, boală chistică ereditară a ficatului, chist alcoledocului, administrare de thorotrast, noxe profesionale în industriile de cauciuc, de prelucrare a lemnului, adenome, papilomatoză biliară, deficit de alfa-1-antitripsină.

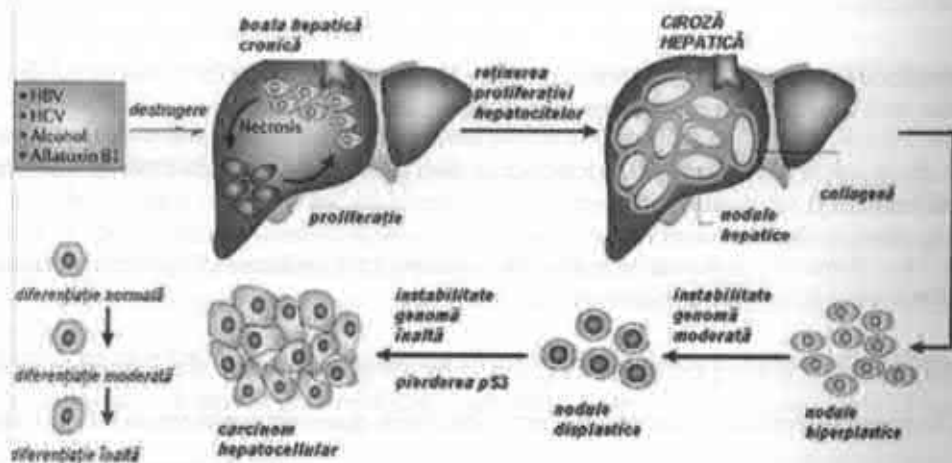
## PATOGENEZA CANCERULUI HEPATIC

- **Patogeneza cancerului hepatic** încă nu este pe deplin studiată, inclusiv mecanismele prin care influențează factorii de risc. Cancerogeneza este un proces complex, ce depinde atât de factorii cancerigeni, cât și de organismul gazdei.
- Factorii de risc cancerigen posedă un potențial mutagen pentru materialul genetic al celulelor.
- Celulele care au suferit mutații se caracterizează prin replicare exagerată și/sau deficit de apoptoză și formează tumoare – o masă de celule maligne.



## PATOGENEZA CHC

- Infecțiile VHB și VHC pot conduce spre CHC prin **stimuli repetitivi** către sistemul imun al gazdei **de a ataca celulele hepatice**.



- Aceste cicluri de agresiune asupra celulelor sunt urmate de regenerare, iar ciclurile repetate de regenerare se pot produce cu "greșeli", conducând la carcinogeneză. Această ipoteză este, în prezent, mai aplicabilă pentru infecția cu VHC.
- Infecțiile cronice cu VHC cauzează CHC, trecând prin stadiul de ciroză.
- În infecțiile cu **VHB**, însă, **integrarea genomică a virusului** cu materialul genetic al gazdei poate induce direct dezvoltarea CHC în ficatul noncrotic.
- Consumul **excesiv de etanol** poate produce efecte similare. Alcoolul este considerat co-cancerogen, dar poate favoriza cancerogeneza și prin supresie imună.

## PATOGENEZA CC

- **Colangiocarcinomele (CC)** sunt tumori maligne ale sistemului ducturilor biliare (intra- sau extrahepatice). Cele extrahepatice pot fi perihilare (tumori Klatskin) sau distale (pâna la ampula Vater).
- 95% dintre aceste tumori sunt adenocarcinome ductale, majoritatea pacienților la momentul diagnosticării prezentând boală irezectabilă sau metastatică.
- Procesele inflamatorii de durată (ex.colangita sclerozantă primară) sau infecțiile parazitare cronice induc hiperplasia, proliferare celulară și, în final, transformare malignă.
- Colangiocarcinomul intrahepatic (CCIH) poate fi asociat cu colita ulcerosă și cu colecistitele cronice.
- CC au o creștere lentă, infiltrând pereții ducturilor biliare, disecând aceste țesuturi longitudinal.
- Expansiunea locală a CC implică ficatul, hilul hepatic, nodulii limfatici regionali celiaci și pancreatoduodenali.
- Există riscul dezvoltării infecțiilor cu pericol de viață (colangite supurative), care necesită intervenții urgente de terapie antibacteriană și drenaj biliar agresiv.

## TABLOU MORFOLOGIC ÎN CHC

- În **funcție de gradul malignizării**, tumorile hepatice traversează întreg diapazonul de modificări histologice: de la noduli de regenerare benigni – până la tumoare malignă (figuri 44, 45, Anexe).
- **Displazia** hepatocitelor ocupă un loc intermediar și este prezentă în 60% cazuri de CHC apărut pe fundalul cirozei hepatice și în 10% pacienți cu CHC fără ciroză.
  - Hepatocitele displasice se caracterizează prin polimorfism nuclear, prezența celulelor polinucleare. Riscul malignizării este mai mare când hepatocitele displasice au dimensiuni mici.
- Este posibilă asemănarea de diferit grad a celulelor CHC cu hepatocitele normale. Celulele CHC se plasează sub formă de excrescențe digitiforme sau trabecule solide. Uneori celulele canceroase sunt **secretoare de bilă și conțin glicogen**. **Stroma intercelulară lipsește**, iar celulele tumorale sunt dispersate în arii umplute cu sânge.
- Celulele CHC, de obicei, sunt mai mici comparativ cu hepatocitele, au formă poligonală și citoplasmă granulară. Uneori se depistează și celule atipice gigante.
- **Citoplasma** este, de regulă, eozinofilică, dar cu creșterea gradului de malignizare, capătă proprietăți bazofile. **Nucleele** sunt hiperchrome, de diferite dimensiuni. Indicator al tumorii CHC înalt diferențiate este densitatea crescută a nucleelor celulare (>1,3 ori).
- În centrul tumorii sunt posibile zone de necroză.
- Indicator precoce servește infiltrarea nodulilor limfatici periportali cu celule canceroase.
- În 15% cazuri, în special la pacienții cu concentrație serică înaltă de AFP, se depistează **incluziuni globulare PAS-pozitive**, rezistente la diastază – glicoproteine produse de hepatocite.
- În țesutul tumoral deseori se depistează a-1-antitripsină și AFP.
- Este descris și **tipul CHC cu celule slab colorate**, cu citoplasmă "spumoasă". Citoplasma lor conține lipide, glicogen. Acestei tumori se pot asocia stări de hipoglicemie, hipercolesterolemie.

## RĂSPÂNDIREA TUMORII

### **INTRAHEPATICĂ:**

- Metastazarea se produce, în special, pe cale hematogenă. La nivelul organului afectat poate cuprinde un lob sau întreg ficatul. Este posibilă și metastazarea limfogenă, dar și invazia tumorală a țesuturilor sănătoase.

### **EXTRAHEPATICĂ:**

- Tumoarea poate invada ramurile mici și mari ale venelor porta și hepatică, dar și în vena cava. Metastazele pot atinge venele esofagiene, chiar și cele sclerozate.
- Se atestă metastaze în pulmonii. Este posibilă embolizarea tumorală și tromboza arterelor pulmonare.
- Metastazarea sistemică a CHC poate atinge orice zonă a corpului, mai ales țesutul osos.
- Este frecventă afectarea nodulilor limfatici din hilul hepatic, dar și a celor cervicali și mediastinali
- În stadiile terminale CHC diseminează peritoneul, producând ascită hemoragică.

### **SEMNE HISTOLOGICE DE METASTAZARE:**

- Morfologic metastazele se aseamănă cu tumoarea primară, uneori pot fi secretoare de bilă și conțin glicogen.

## TABLOU CLINIC ÎN CANCERUL HEPATIC

- CHC se caracterizează **prin tablou clinic variat**: de la evoluție asimptomatică în stadiile inițiale (rolul screening-ului în diagnosticare), predominarea tabloului clinic al bolii hepatice de bază (HC sau CH), iar în stadii avansate cu decompensarea metabolică și portală a CH, apariția fenomenelor paraneoplazice, metastazarea tumorii condiționează simptomatologie polimorfă și stare generală gravă.

Tabloul clinic în cancerul hepatic se combină din 3 grupe de simptome:

### Simptome locale:

- Hepatomegalie
- Conglomerat sau tumoare palpabilă
- Hemoragii
- Sindrom algic și/sau ulceratii
- Compresia țesuturilor adiacente poate cauza icter
- Semne de colestază intra- extrahepatică (mai specifice pentru CC)

### Semne ale metastazării

- Noduli limfatici măriți (supraclaviculari pe dreapta)
- Tuse, hemoptizie, colecții pleurale
- Embolia arterelor pulmonare (hipertensiune pulmonară, dispnee)
- Osaigii, fracturi
- Simptome neurologice
- Sindrom algic

### Simptome sistemice

- Scădere în pondere
- Inapetență, astenie, fatigabilitate
- Transpirații exagerate
- Anemie
- Fenomene paraneoplazice (tromboze, dereglări hormonale)
- Hipercalcemie (pseudohiperparati-reoză)
- Hipoglicemii (stocare excesivă de glicogen)
- Hiperlipidemii
- Pseudoporfirie



## DIAGNOSTIC DE LABORATOR

**MODIFICĂRILE BIOCHIMICE** se pot înscrie în tabloul bolii hepatice de bază (HC, CH). Deseori se depistează activități mult crescute ale fosfatazei alcaline în ser și hipertransaminazemie.

### MARKERI SEROLOGICI:

- **Alfa-feto-proteina (AFP)** este o proteină fetală. După a 10-a zi de viață norma AFP este sub 20 ng/ml.
  - În CHC AFP poate crește progresiv, dar și pe fundalul cirozei hepatice sunt posibile majorări tranzitorii de AFP până la 100 ng/ml, chiar și în lipsa CHC.
  - Riscul dezvoltării CHC în următorii 5 ani la pacienții cu ciroză care au avut creșteri repetate de AFP până la 100 ng/ml este de 36%.
  - De obicei concentrația AFP corelează cu dimensiunile tumorii. HCC  $\leq 2$  cm în 30% nu produc AFP.
  - Pentru CHC fibrolamelar și în colangiocarcinom creșterea AFP nu este caracteristică.
- **CA (carbohydrate antigen) 19-9** crește în colangiocarcinom. Nivelul mai mult de 1000 UE/ml vorbește despre tumoare neoperabilă. CA 19-9 poate fi crescut și în cancer pancreatic și în colangite bacteriene.

- **Feritina serică** crescută se datorează secreției sporite de către celulele CHC, însă este lipsită de specificitate, deoarece poate crește în orice leziune hepatocitară activă.
- **Des-g-CarboxiProtrombina (des-g-CPT)** este un precursor al protrombinei dependent de vitamina K sintetizat de hepatociți și de celulele CHC. Creșterea valorilor până la 100 ng/ml posedă **specificitate** pentru CHC (în hepatitele, ciroze și cancer hepatic metastatic rămâne în limitele normei), însă sensibilitatea acestui marker este joasă în CHC de dimensiuni mici.
- **A-L-Fucozidaza** poate fi folosită în diagnosticul precoce al CHC la pacienții cu ciroză hepatică.

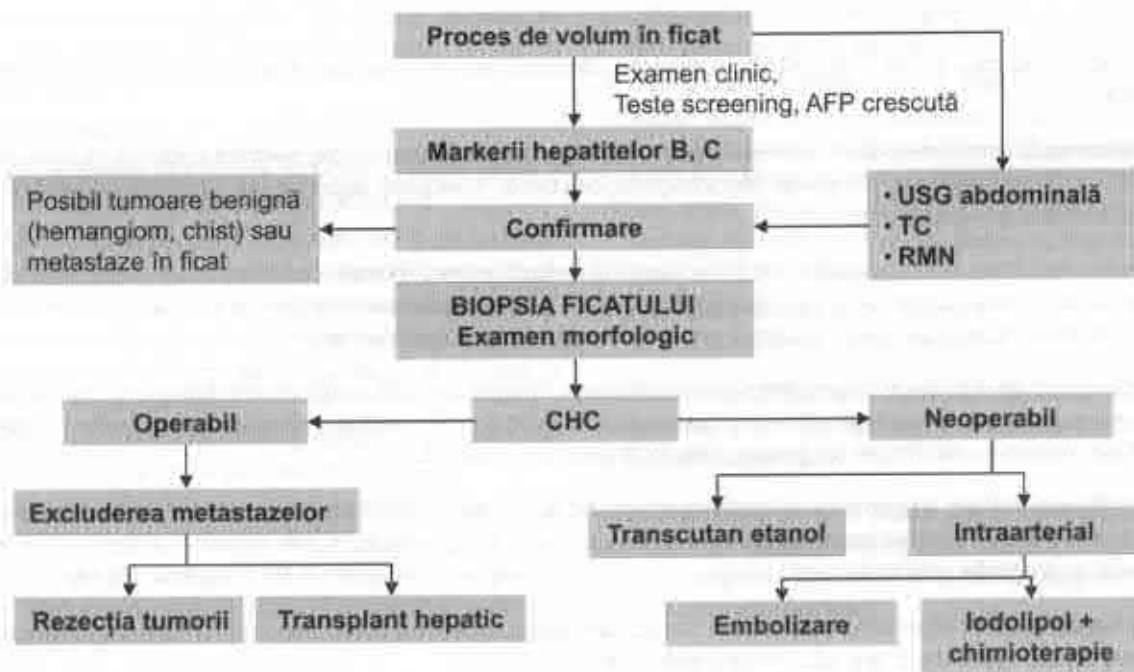
**TABLOU HEMATOLOGIC:** leucocitoză neutrofilă, posibilă eozinofilia, trombocitoza, rar eritrocitoză (secreție tumorală de eritropoetină).

**DEZECHILIBRU ÎN SISTEMUL DE COAGULARE:** scăderea activității fibrinolitice (secreție tumorală a inhibitorilor fibrinolizei), creșterea fibrinogenului, disfibrinogenemii (producerea fibrinogenului fetal).

## DIAGNOSTIC INSTRUMENTAL

- Prin metode imagistice poate fi vizualizată tumoarea, dimensiunile ei, consistența, omogenitatea, relația cu organele adiacente.
- **USG abdominală** este o metodă de screening cu sensibilitate și specificitate înalte, permite vizualizarea formațiunilor de volum  $>2$  cm. Tumoarea este, de obicei, hipocogenă, cu contur neregulat, neomogenă. Examenul cu **escho-Doppler** depistează infiltrarea venei porta.
- **CT** permite vizualizarea CHC, caracterizat prin densitate redusă, aspect mozaic, posibile septuri, incapsulare, infiltrația venei porta, formarea șunturilor arterioportale. Este utilă CT cu **contrastare**. Iodolipolul introdus în artera hepatică se reține în țesutul CHC pe parcursul a 2 săpt. și poate fi observat la un examen repetat.
- **RMN** este informativă în depistarea tumorilor ficatului, prin imagini care diferențiază densitatea CHC de cea a țesutului hepatic normal, se poate distinge infiltrarea tumorală a vaselor, tumori satelite. Folosirea substanțelor de **contrast** pe bază de iod mărește posibilitățile diagnostice ale RMN în depistarea CHC.
- **Angiografia** este utilă în diagnosticarea cancerului hepatic, stabilește localizarea tumorii, apreciază dacă este rezectabilă și permite controlul eficacității tratamentului. Substanța de contrast se introduce prin trunchiul celiac sau a.mezenterică superioară (angiografie selectivă).
- **Biopsia hepatică** (prin acces laparoscopic sau transcutan cu ghidaj echoscopic) cu examen morfologic ulterior permite aprecierea tipului morfologic, gradului de diferențiere al tumorii.

# MANAGEMENTUL CANCERULUI HEPATIC



## ROLUL SCREENING-ULUI PENTRU CHC

- Fiind cunoscuți factorii de risc crescut pentru cancerul hepatic primar, în aceste grupe de pacienți este binevenit screening-ul, pentru depistarea CHC în stadii precoce, care se supun tratamentului și au un prognostic de viață mai favorabil.

### Testele de screening pentru CHC trebuie efectuate la:

- Bărbați, vârsta 40-60 ani cu infecții cronice cu virus B și/sau C,
- Alte boli cronice difuze ale ficatului, în special ciroza hepatică macronodulară (indiferent de etiologie).

### Metode de screening pentru depistarea precoce a CHC:

- USG abdominală
- AFP la fiecare 6 luni (pacienți cu ciroză hepatică) pentru CHC
- CA 19-9 pentru CCIH
  
- Valoarea acestui screening diferă în funcție de zona geografică și de bunăstarea economică a țării. În Japonia CHC se deosebesc prin creștere lentă, sunt deseori încapsulate, iar USG și AFP se efectuează gratuit, astfel screening-ul este valoros. În țările cu creștere rapidă și grad de malignizare înalt al tumorii (Africa de Sud) aceste teste au o valoare practică minimală. Țările europene ocupă un loc intermediar în acest sens.
  
- În țările cu nivel economic nefavorabil, cheltuielile pentru efectuarea testelor screening necesare pot fi considerate nejustificate economic, mai ales din cauza agresivității tumorii și a prognosticului nefavorabil.

## OPȚIUNI DE TRATAMENT ÎN CANCERUL HEPATIC

- **Transplantul de ficat** este o metodă chirurgicală prin care se înlocuiește ficatul afectat (sau o parte din organ) cu unul sănătos, prelevat de la donator.
  - Această metodă complicată se folosește în CHC în stadiile inițiale (st. I). Uneori la etapa pretransplant se folosesc alte metode paliative, care stopează creșterea tumorii: chemoembolizare, radioablație, criochirurgie.
- **Rezecția hepatică** este un procedeu chirurgical de înlăturare a țesutului hepatic afectat de tumoare sau a unei porțiuni de ficat.
  - Mulți dintre pacienți nu eligibili pentru rezecție (3-30% pot fi candidați), deoarece efectuarea acesteia este posibilă numai în lipsa metastazării.
  - Pentru a stopa creșterea tumorii în perioada preoperatorie, de asemenea, se pot folosi alte metode paliative.
  - Omul poate supraviețui după rezecția a 90% din țesutul ficatului. Letalitatea postoperatorie după rezecție în lipsa cirozei este de 3%, iar pe fundal de ciroză hepatică – 23%. Rezecția hepatică este contraindicată pacienților cu CH Child C și în prezența icterului.
  - După rezecție există risc de recidivare a CHC în ficatul rămas (57% pe parcursul a 2 ani). Supraviețuirea de un an se atestă în 55-80% cazuri, supraviețuirea de 5 ani – în 25%.
- **Tratamentul chimeoterapeutic** este destinat să stopeze producția de celule canceroase, utilizând diverse preparate chimeoterapice. Chimeoterapicele intervin în ciclul celulelor tumorale, stopează creșterea și proliferarea lor, dar posedă efecte secundare nefavorabile.
- **Chemoembolizarea\*** – metodă de introducere a preparatului chimeoterapeutic prin artera hepatică. Se folosește dacă tumoare nu depășește limitele ficatului (figura 46, Anexe). Este posibilă și embolizarea cu iodolipol în combinație cu chimeoterapia.

## OPȚIUNI DE TRATAMENT ÎN CANCERUL HEPATIC

- **Radio-termo-ablația\*** prezintă distrugerea tumorilor <4 cm prin temperaturi ridicate (80-100°C) prin intermediul curentului electric de frecvență înaltă (350-500 kHz).
- **Radiochirurgia\*** presupune aplicarea radioterapiei direct pe tumoare, intraoperator. Instrumentul folosit este Cyber-Knife
- **Terasferile\*** sunt microsferi umplute cu elemente radioactive. Microsferile eliberează radiații direct în țesutul tumoral. Se folosește la pacienții not-eligibili pentru rezecție.
- **Injecția de etanol\*** în tumoare distruge celulele canceroase. Metoda este aplicată când CHC nu poate fi supus rezecției chirurgicale și în caz de tumori de dimensiuni mici.
- **Criochirurgia\*** implică înghețarea țesutului tumoral cu azot lichid. Metoda se folosește când intervenția chirurgicală nu este oportună. Procedeeul este benefic în tumorile de dimensiuni mici.
- **Imunoterapia** constă din utilizarea celulelor killer autologe activate limfokinic în combinație cu interleukina-12 cu acțiune distructivă pentru CHC. Metoda este bine tolerată, dar eficacitatea nu este demonstrată.
- Cercetările curente sunt în căutarea de noi generații de remedii anticanceroase, capabile să distrugă tumoarea în mod specific și selectiv, cu acțiune asupra celulelor stem cu potențial canceros, neafectând populațiile de celule stem normale, producând în final o regenerare completă de țesut normal.
- Terapia moleculară se bazează pe contribuția patofiziologică în dezvoltarea CHC a factorului de creștere vascular endotelial, a factorului de creștere epidermal și a cascadelor inițiate. Acest tip de terapie, fiind încă la etapa de cercetare, promite acțiune directă asupra celulelor cu creștere rapidă în CHC diferențiat.

*Notă: \* - metode cu semnificație paliativă*

## PROGNOSTIC

- Supraviețuirea timp de un an la bolnavii cu CHC asimptomatici, cu ciroză hepatică compensată, st.A după Child constituie 90%, iar a pacienților simptomatici – 40%.
- Șansa de supraviețuire de 5 ani în CHC este de 2-6%.
- 52% dintre pacienții cu CHC care au atins remisie, vor contracta CHC repetat.
- După rezecția ficatului supraviețuirea de un an se atestă în 55-80% cazuri, supraviețuirea de 5 ani – la 25% rezecțați.
- După transplant de ficat cel mai bun prognostic este în cazul tumorilor de dimensiuni mici (<5 cm).
- Rata supraviețuirii după transplant de ficat timp 4 ani este de 75%. În prezența HBsAg și în ciroza hepatică prognosticul este mai nefavorabil.
- Pentru CCIH, în pofidă terapiei anticanceroase agresive și a intervențiilor paliative (stenturi parietale, drenaje biliare percutane), rata supraviețuirii este joasă, iar majoritatea pacienților (90%) nu sunt eligibili pentru rezecții curative.
- Supraviețuirea medie este de aproximativ 6 luni.

## PROFILAXIE

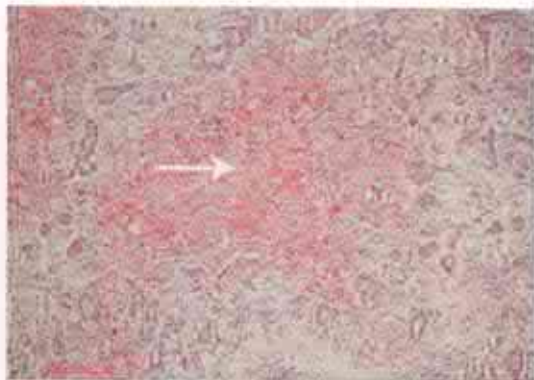
- Profilaxia infecțiilor virale B, C.
- Profilaxia și tratamentul cirozei hepatice, indiferent de etiologie.
- Depistarea precoce a cancerului hepatic prin efectuarea scenering-ului persoanelor din grupul de risc crescut.
- Tratament adecvat și profilaxia recidivelor la bolnavii cu cancer hepatic.

# BIBLIOGRAFIE

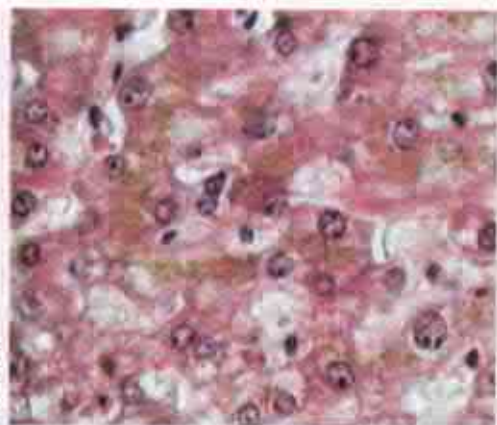
1. American Cancer Society (December 2007). "Report sees 7.6 million global 2007 cancer deaths". Reuters. <http://www.reuters.com/article/healthNews/idUSN1633064920071217>. Retrieved 2008-08-07.
2. Anzola M. Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C viruses' proteins in hepatocarcinogenesis. *J Viral Hepat* 2004; 11: 383-93.
3. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191-211
4. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:55-16.
5. Brauser Deborah. Dietary Nutrient Composition Associated With Cirrhosis, Liver Cancer. *Hepatology*. 2009;50,175-184 From Medscape Medical News. July 10, 2009. <http://www.medscape.com/viewarticle/705688>
6. Cancer Research UK (January 2007). "UK cancer incidence statistics by age". <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/incidence/age/>. Retrieved 2007-06-25.
7. Di Bisceglie AM. Issues in screening and surveillance for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127: S104-7.
8. Di Maio M, De Maio E, Perrone F, Pignata S, Daniele B. Hepatocellular carcinoma: systemic treatments. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35(Suppl. 2): S109-14.
9. El-Serag HB, Engels EA, Landgren O, et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: a population-based study of U.S. veterans. *Hepatology* 2009; 49: 116-23
10. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 674-87
11. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127: S35-50.
12. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
13. Kassahun WT, Fangmann J, Harm J, Hauss J, Bartels M. Liver resection and transplantation in the management of hepatocellular carcinoma: a review. *Exp Clin Transpl* 2006; 4: 549-58.
14. Kinsler, Kenneth W.; Vogelstein, Bert (2002). "Introduction". *The genetic basis of human cancer* (2nd, illustrated, revised ed.). New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division. p. 5 <http://books.google.co.uk/books?id=pYG090PbXpQC&pg=PA5&dq=%22from+defects+in+oncogenes%22&lr=&ei=EJ8oSujtDYWkgSqjBkIbw#PPA6.M1>.
15. Klonisch T, Wiechez E, Hombach-Klonisch S, et al. Cancer Stem cell markers in common cancers-therapeutic implications. *Trends Mol Med* 2008; 14: 450-60.
16. Larsson SC, Wolk A (2007). "Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis". *Gastroenterology* 132 (5): 1740-5.
17. Laura A. Dawson. High-Dose Focal Radiotherapy to Treat Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastases. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 49th Annual Meeting, October 28, 2007 <http://www.medscape.com/viewarticle/565097>
18. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
19. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001;33: 1353-7.
20. Patel T, Dangel C., Maheshwari S. Impact of Age on Screening and Surveillance for Primary Liver Cancer. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(4):768-774
21. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A case-control study. *Gastroenterology* 2005;128: 620-6
22. Terence Kin Wah Lee; Antonia Castilho; Stephanie Ma; Irene Oi Lin Ng. Liver Cancer Stem Cells: Implications for a New Therapeutic Target. *Liver International*. 2009;29(7):955-965
23. Thomas HB, Abbuzzese JL. Opportunities for targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8093-108.
24. WHO (February 2006). "Cancer". World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Retrieved 2007-06-25.
25. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 72-8.



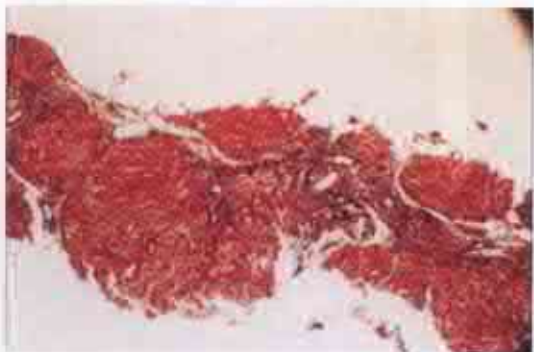
# ANEXE



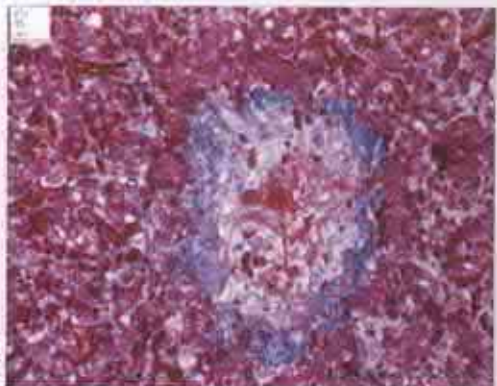
**Figura 1.** Necroza lobulară (marcată), lipsită de hepatocite, înconjurată de proliferarea ducturilor biliari, derivați din tracturile portale.



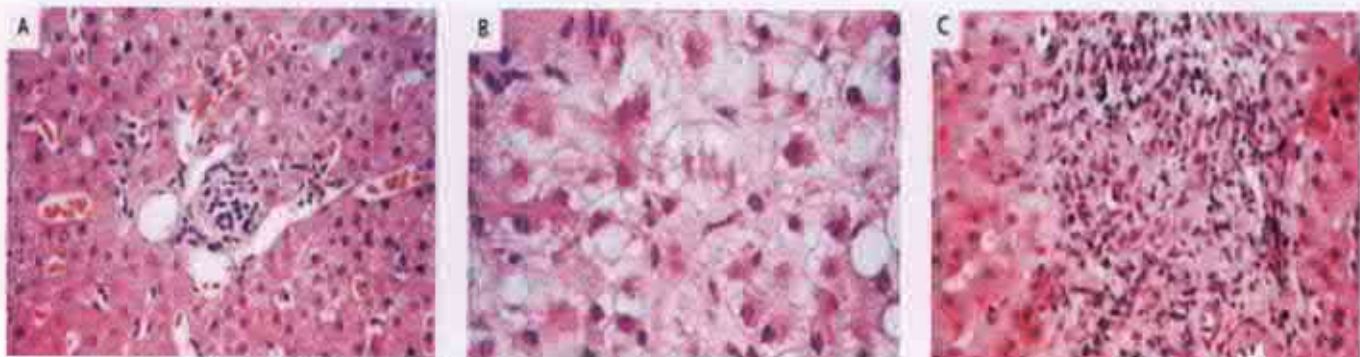
**Figura 2.** Hepatită toxică acută, cu coleastă intracelulară.



**Figura 3.** Prezența fibrozei hepatice, colestezei și formarea de pseudolobuli după utilizarea Centella asiatica.



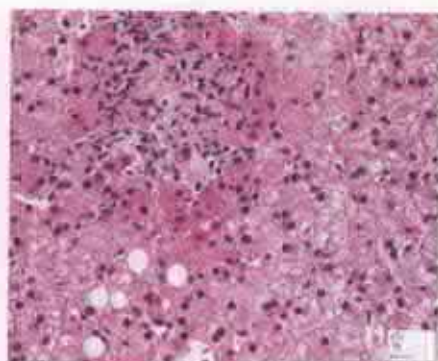
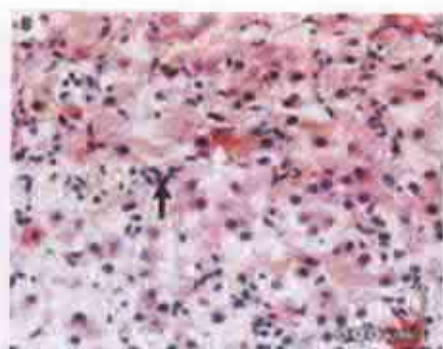
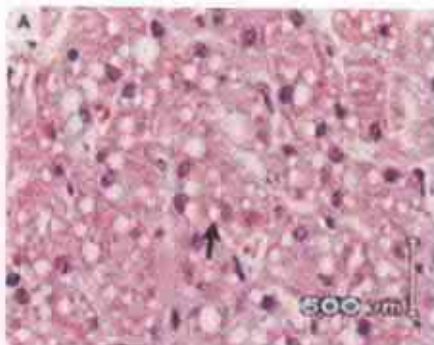
**Figura 4.** Tablou morfologic în ocluză venoasă hepatică



**Figura 5 (a, b, c, d, e, f).** Modificări histologice hepatice caracteristice, apărute sub acțiunea medicamentelor.

• distrofia grasă a hepatocitelor; • focare de necroză colicvatională în jurul venelor centrale; • infiltratul inflamator cu o cantitate mărită de eozinofile; • granuloame cu structură nespecifică; • afectarea căilor biliare cu dezvoltarea modificărilor distrofice epiteliale; • restructurarea lobulilor hepatici cu formarea de pseudolobuli, tip monolobular, separați prin septuri fibrotice.

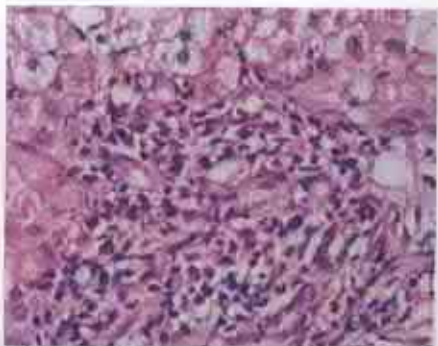
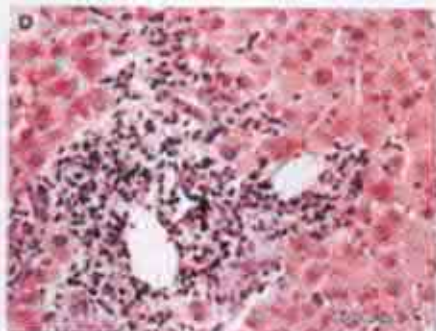
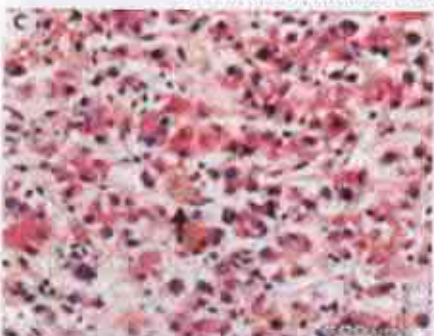




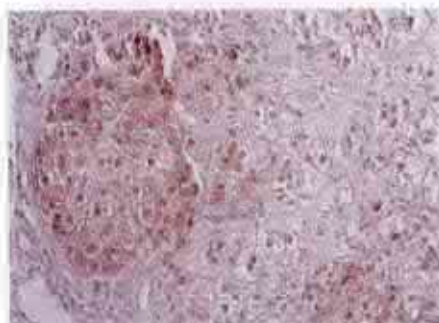
**Figura 6 (a, b, c, d, e)** reprezintă următoarele modificări histologice:

- A. Steatoza macroveziculară, după terapia cu tetraciclină; B. Hepatita acută, provocată de izoniazidă,  
C. Colestază, pe fondul terapiei cu amoxicilină/clavunolat,  
D. Infiltrația eozinofilică a tracturilor portale, indusă de fenitoină.*

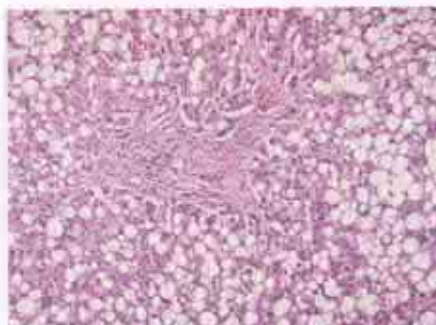
**Figura 7.** Micropreparat. Granulom hepatic.



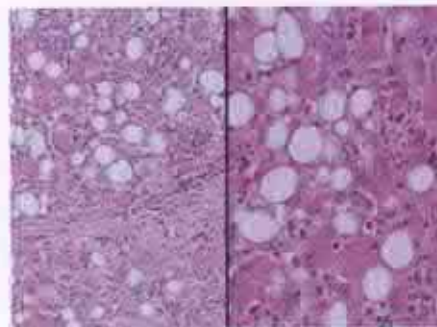
**Figura 8.** HAI. Extensio infiltratului inflamator limfoplasmocitar la periferia lobului hepatic



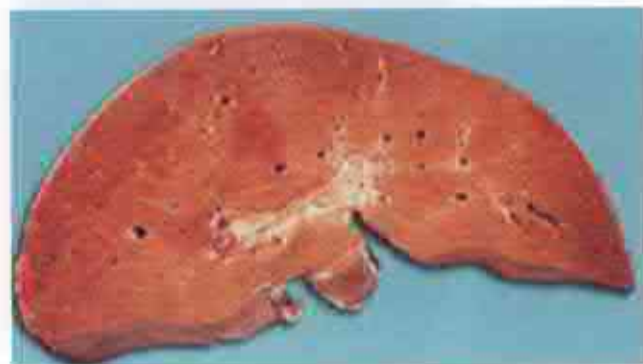
**Figura 9.** Boala Wilson, stadiul de ciroză. Colorație cu rhodanină. Acumulări de  $\text{Cu}$  (granule roșii) mai pronunțat în custerul nodular al hepatocitelor (în stânga).



**Figura 11.** Micropreparat. Steatoză hepatică alcoolică.



**Figura 12.** Micropreparat. Hepatita alcoolică.



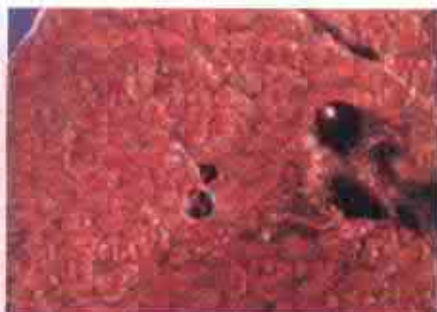
**Figura 10.** Macropreparat. Steatoză hepatică alcoolică. Ficat mărit, ferm, culoare galbenă.



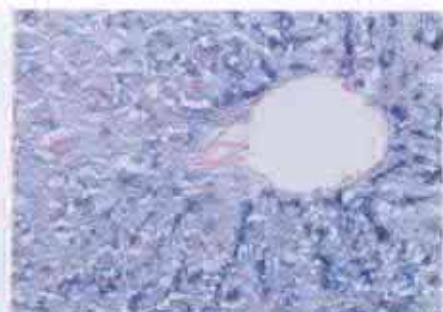
**Figura 13.** Micropreparat. Corpusculi Mallory în hepatita alcoolică



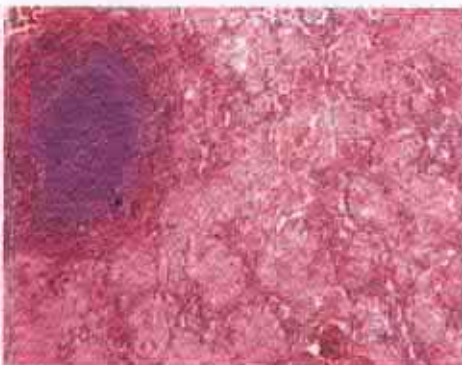
**Figura 14.** Tablou morfologic în ciroza alcoolică micronodulară



**Figura 15.** Aspectul pe secțiune a ficatului în ciroza alcoolică micronodulară.



**Figura 16.** Micropreparat, Accumulare hepatică de Fe, color Perls.



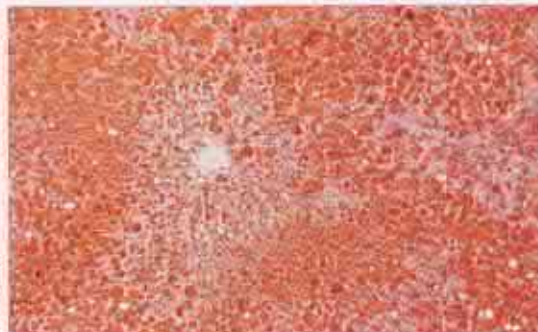
**Figura 17.** Micropreparat. Eozinofilie granulară a macrofagilor splenici



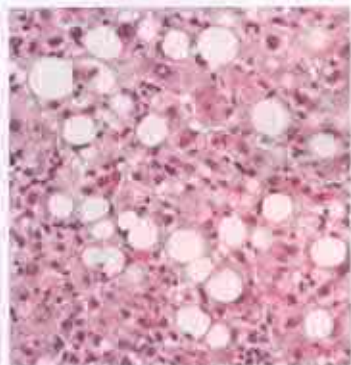
**Figura 18.** Tablou morfologic reprezintă celule "spumoase" în B.Niemann-Pick



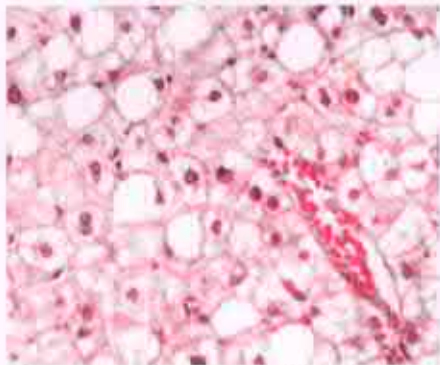
**Figura 19. Macropreparat.**  
*Ficatul în steatoza hepatică  
 (mărit uniform, margine rotunjită,  
 suprafață netedă, colorație  
 gălbuie, pătată sau difuză).*



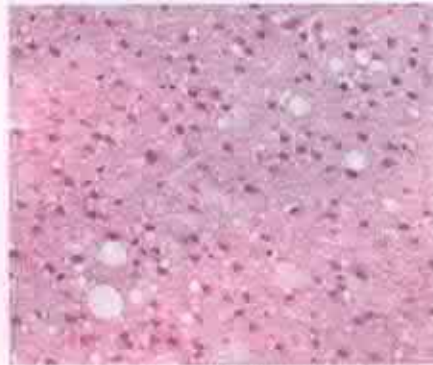
**Figura 22. Tablou morfologic  
 SNA. „Chisturi” lipidice extracelulare.  
 Arhitectonica lobulului păstrată.**



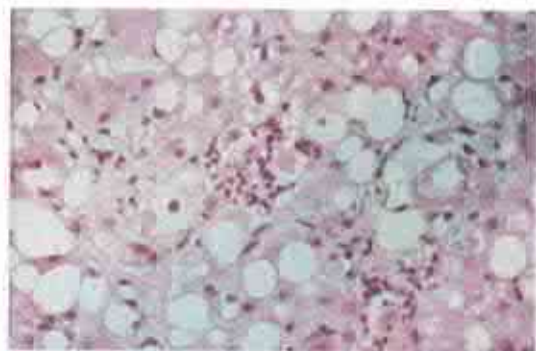
**Figura 20. Tabloul histologic în SNA.**  
*Lipidele în citoplasmă au aspectul  
 veziculelor mici, medii sau mari.*



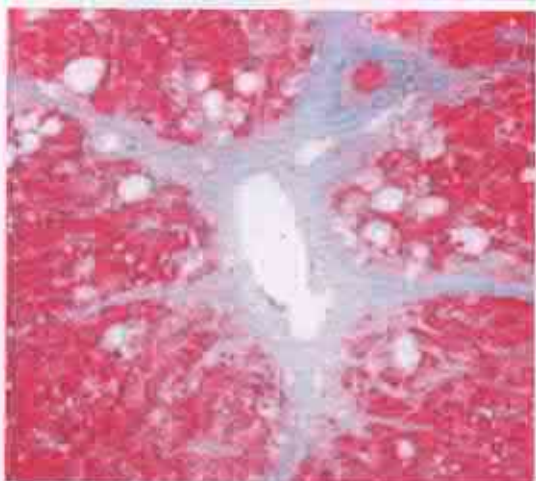
**Figura 21. Micropreparat în SNA. Vezicule mari  
 de lipide în citoplasmă hepatocitelor,  
 deplasarea nucleului spre periferia  
 celulei.**



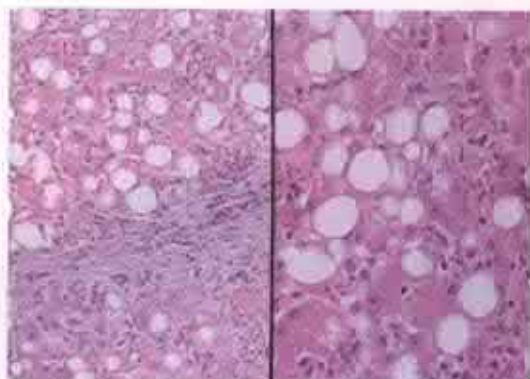
**Figura 23. Steatoză lipidică microveziculară.**  
*Multiple vezicule lipidice, nucleu în centrul  
 celulei.*



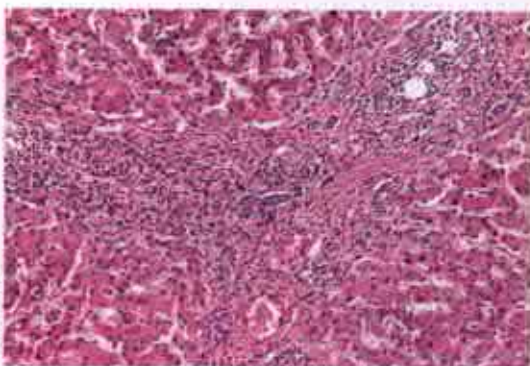
**Figura 24.** SHNA. Acumulare de grăsimii macroveziculare și infiltrat inflamator mixt.



**Figura 26.** Tablou morfologic SHNA cu fibroză perivenulară.

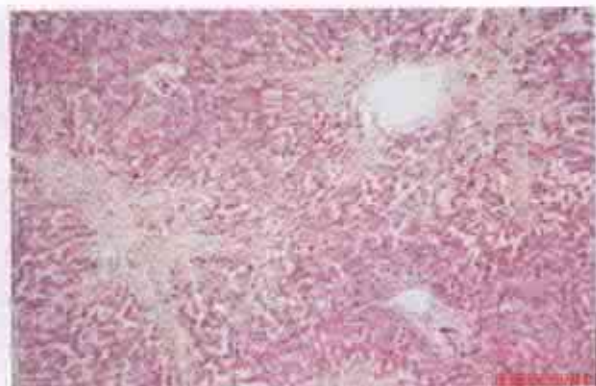


**Figura 25.** Micropreparat în SHNA. Corpi Mallori, balonizarea hepatocitelor.

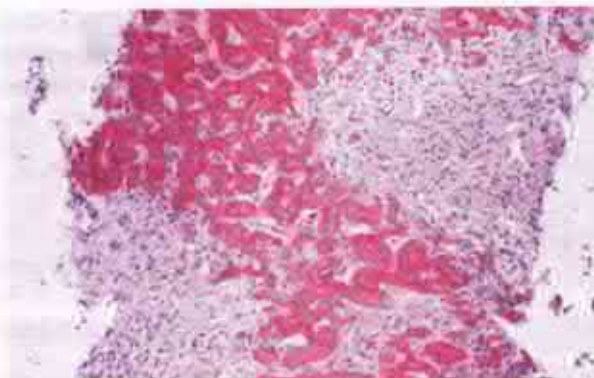


**Figura 27.** Tablou histologic în SHNA stadiul de ciroză hepatică.

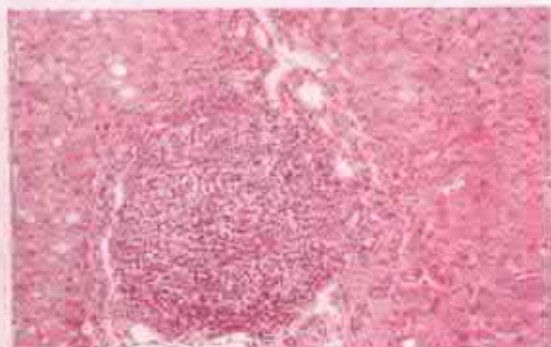




**Figura 28.** Tablou histologic de necroză perivenulară și congestie sinusoidală.

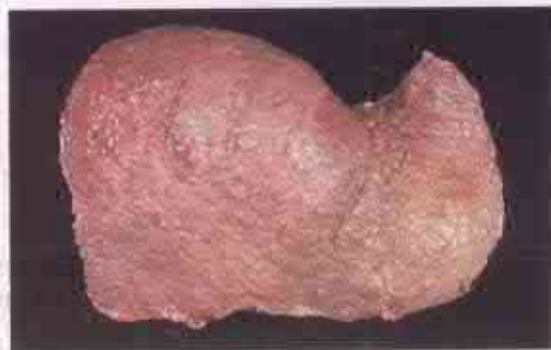


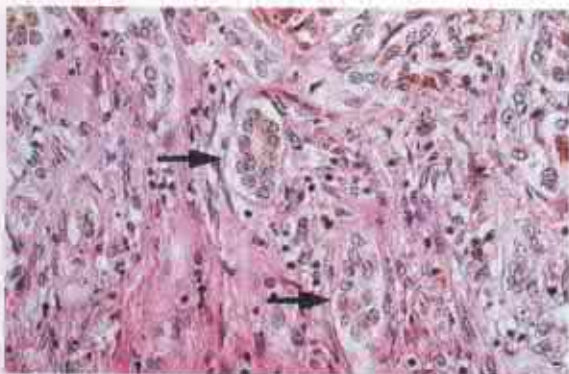
**Figura 29.** Tablou histologic al fibrozei portale, periportale și în punte.



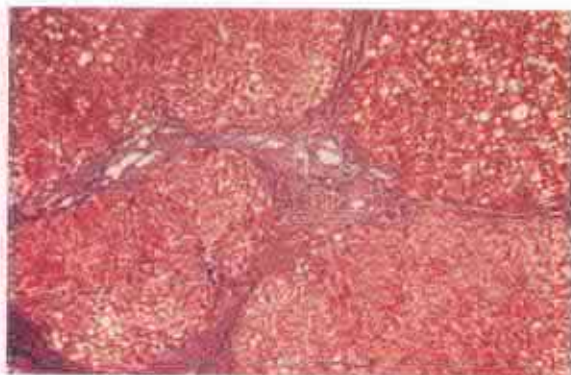
**Figura 30.** Tablou morfologic de ciroză hepatică.

**Figura 31.** Ficat cu CH micronodulară.





*Figura 32. Tablou histologic de CH micronodulară.*



*Figura 34. Tablou morfologic de CH macronodulară.*



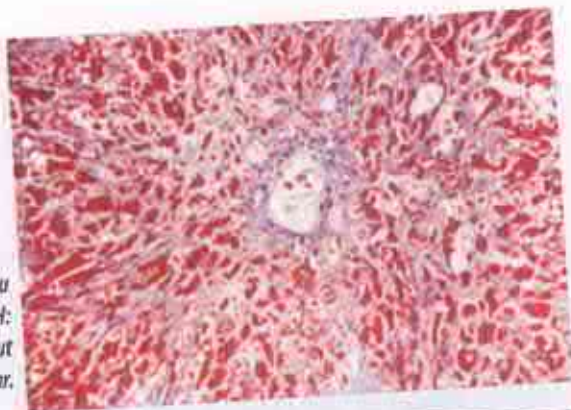
*Figura 33.  
Macropreparat. Ficat  
cu CH macronodulară.*



*Figura 35.  
Macropreparat.  
Ficat cu CH mixtă  
micro-macronodulară.*



**Figura 36.** Tablou histologic de CH micronodulară.



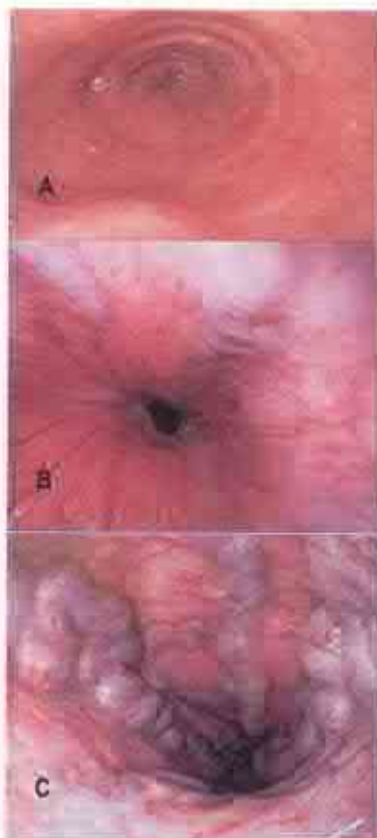
**Figura 37.** Tablou histologic în CH: benzi fibroase cu debut centrilobular.



**Figura 38.** Tablou morfologic de CH: benzi fibroase cu debut portal.

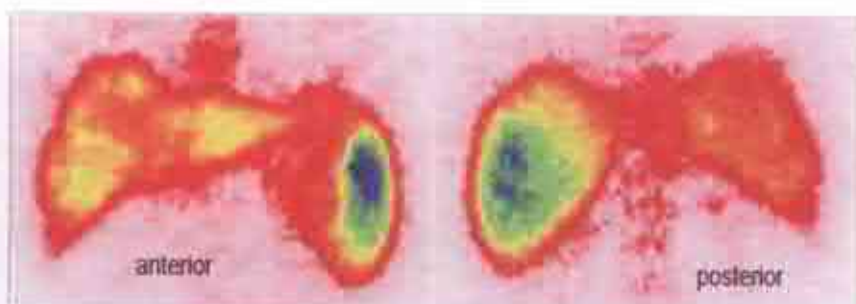


**Figura 39.** Imagine echo-doppler color. Tromboza v. porta.

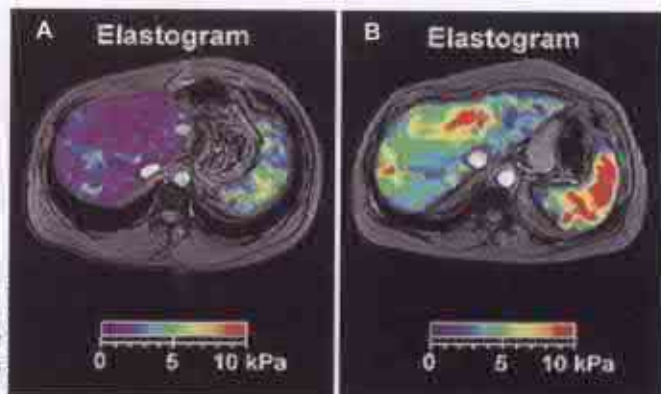


**Figura 40.** EFGDS:

- A – Esofag aspect normal;
- B – Varicoză esofagiană incipientă;
- C – Varicoză esofagiană dezvoltată.

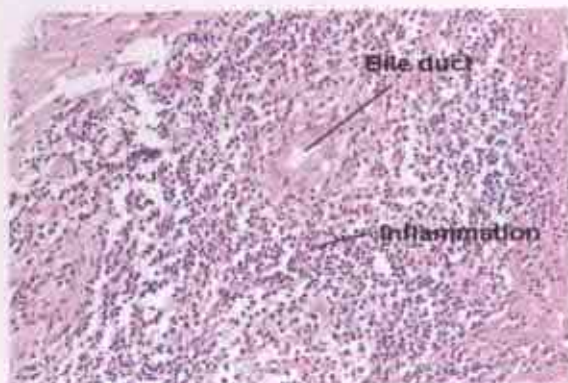


**Figura 41.** Scintigrafia ficatului cu Tc99 în CH. Captare redusă și neuniformă la nivelul ficatului. Captare extrahepatică a RFP. Splina mărită, acumulare excesivă a RFP.

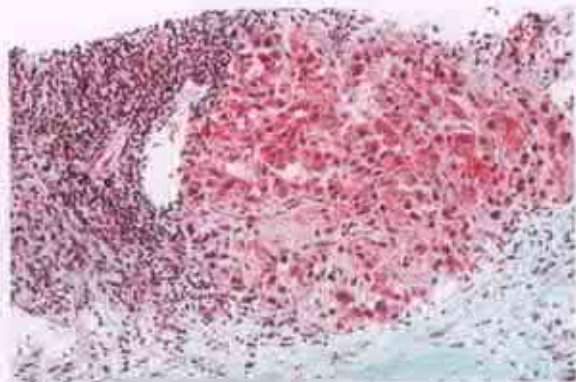


**Figura 42.**  
Elastografie.

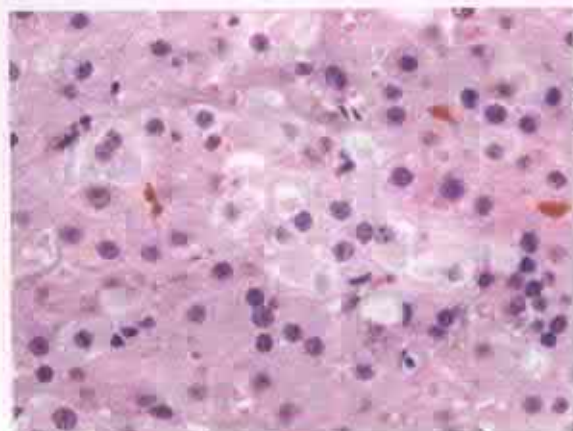
- A – ficat normal;
- B – fibroză hepatică



**Figura 43.** Tablou histologic ciroză biliară primară.



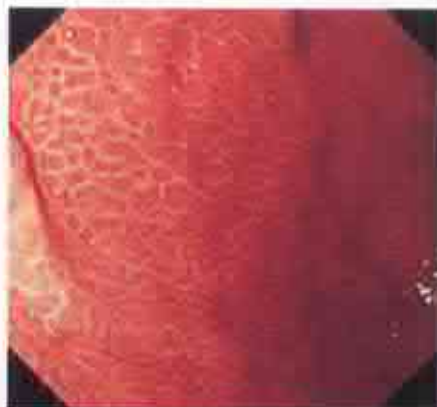
**Figura 44.** Tablou histologic în carcinom hepatocelular cu grad moderat de msalignizare.



**Figura 45.** Carcinom hepatocelular cu malignizare avansată.



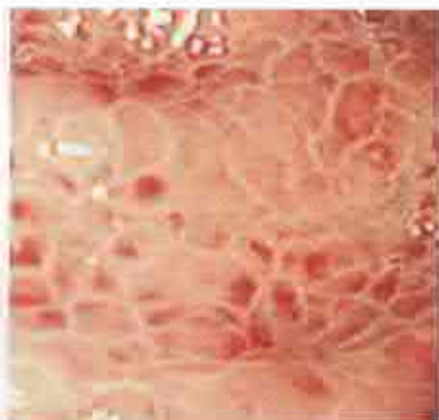
**Figura 46.** Carcinom hepatocelular după embolizare.



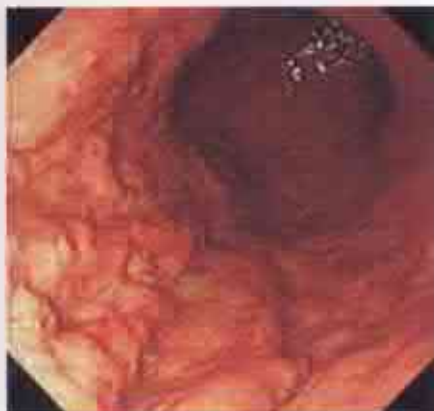
**Figura 47.** Tablou endoscopic. Gastropatie portal-hipertensivă, "rash scarlatiniform"



**Figura 48.** Tablou endoscopic. Gastropatia portal-hipertensivă, "eritem superficial" pe suprafața pliurilor.



**Figura 49.** Tablou endoscopic. Gastropatia portal-hipertensivă, "snake-skin" – "piele de șarpe"; sau aspectul de "eritem mozaicat".



**Figura 50.** Tablou endoscopic. Gastropatia portal-hipertensivă, "cherry-red spots" sau "petele roșii-cireșii".




**Figura 51.** Tablou endoscopic. Gastropatie portal-hipertensivă, "aspectul vârgat" – leziuni în formă de pete neregulate.

**Figura 52.** Tablou endoscopic. Gastropatia portal-hipertensivă, predomină procesele de inflamare activă, asociate de prezența *Helicobacter pylori*



**Figura 53.** Tablou endoscopic. Gastropatia portal-hipertensivă, Ectazia vasculară gastrică antrală ("watermelon stomach").





Primăvara ne re-învie  
sufletul din nostalgie  
- și - ntr-un mugure virgin  
ea - strecoară un vis Divin.

*Tomara Negară Rusnac*