

INSUFICIENȚA HEPATICĂ FULMINANTĂ TOXICO-ALERGICĂ INDUSĂ DE MEDICAMENTE, REZOLVATĂ PRIN TRANSPLANT HEPATIC. CAZ CLINIC

Doriana COJOCARU^{1,2}, Victor COJOCARU^{1,2},
Virgiliu GUȚAN^{1,2}, Sergiu URSUL^{1,2},
Alexandru BOTIZATU^{1,2}, Nadejda DIMA¹,
¹USMF Nicolae Testemițanu,
²Spitalul Clinic Republican

Summary

Acute drug-induced toxic-allergic hepatic failure solved by liver transplant. Case report

Acute hepatic failure is a result of toxic effects of used medication, viral hepatic infections, autoimmune hepatitis, but also there are unknown underlining causes. Hereby we present a case of violent acute, toxic-allergic, drug induced (sulfasalazin, metilprednisolon) hepatic failure, addressed by liver transplantation.

Keywords: acute hepatic failure, liver transplant

Резюме

Молниеносная печеночная недостаточность медикаментозного, токсико-аллергического генеза, разрешенная пересадкой печени. Клинический случай

Наиболее распространенные причины молниеносной печеночной недостаточности являются токсические эффекты препаратов, вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, а также неизвестные или неопределенные причины. Мы представляем клинический случай молниеносной печеночной недостаточности токсико-аллергического, медикаментозного (сульфасалазин, метилпреднизолон) генеза, которая была решена путем трансплантации печени.

Ключевые слова: молниеносная печеночная недостаточность, пересадка печени

Introducere

Insuficiența hepatică fulminantă este o afectare rapidă a stării generale la pacienți fără antecedente hepatice, cu instalarea encefalopatiei și cu un potențial de evoluție rapidă spre comă hepatică, sindrom de CID, icter sclero-tegumentar, secundar necrozei acute hepatocelulare, în timp relativ scurt de la debutul maladiei hepatice sau în absența unei hepatopatii preexistente [7].

Cele mai frecvente cauze ale insuficienței hepatice fulminante sunt efectele toxice ale medicamentelor, hepatitele virale, hepatitele autoimune, dar sunt și cauze necunoscute sau nedeterminate. Până la apariția transplantologiei hepatice, rata supraviețuirii atinge cifra de 15%, însă odată cu introducerea

în practică a transplantării supraviețuirea pe termen scurt este de 65% [2, 5, 7].

Actualmente este demonstrată hepatotoxicitatea mai multor medicamente. Toxicitatea paracetamolului este prima cauză a insuficienței hepatice acute în țările dezvoltate. Utilizarea de lungă durată a unor medicamente sau polipragmazia poate induce o sinteză masivă de mediatori, ca urmare a declanșării unui șir de fenomene patologice, care se desfășoară în lanț, concomitent sau succesiv, inducând o reactivitate imună policlonală a limfocitelor, cu pierderea specificității față de antigen și apariția unei specificități largi, inclusiv față de propriile celule, declanșând astfel procese autoimune cu urmări grave patologice, inclusiv insuficiență hepatică acută [5, 7].

Caz clinic

Bolnava M., 22 de ani, internată la 18.03.2016 în Clinica *Anestezie și Terapie Intensivă*, din cadrul IMSP SCR, cu diagnosticul: sindrom Stevens-Johnson, dermatită toxico-alergică de etiologie medicamentoasă (posibil infecțioasă).

Acuze: prezența erupțiilor maculopapuloase difuze, confluențe pe toată suprafața corpului, erupții hemoragice în regiunea membrelor superioare și mărirea ganglionilor limfatici axilari și cervicali, slăbiciune generală, greață și vomă.

Anamneza bolii: pacienta se află în evidența medicului-reumatolog din 2014 cu sindromul articular asimetric, cu debut în membrele inferioare. A suportat amigdalectomie în ianuarie 2015. A fost supusă tratamentului cu leflunomid, diprosan intra-articular, AINS, doxiciclină, ofloxacină. La 20.02.2016 se inițiază tratamentul artritei reumatoide, pentru prevenirea deteriorării articulare și reducerea umflăturilor și a rigidității acestora, cu sulfasalazină și aferon, după care apar erupții cutanate maculopapuloase roșii pe peretele abdominal, febră.

A fost suspectată mononucleoza infecțioasă și s-a administrat dexametazon, antihistaminice. Pacienta este spitalizată în Clinica de toxicologie, ulterior în Clinica de boli infecțioase. Terapia efectuată în aceste clinici – fără efect pozitiv. Cu diagnosticul sindromul Stevens-Johnson, este transferată la noi în clinică.

Examenul obiectiv: la momentul internării, prezintă stare generală satisfăcătoare, afebrilitate, subicter sclero-tegumentar și sublingval, sindrom hemoragipar, ficat nedureros la palpare, la 1 cm sub rebord, cu margine rotundă; TA 120/70 mmHg, AV 76 bătăi/minut. Datele paraclinice la internare: analiza generală a sângelui – hemoglobina 107g/l, eritrocite $3,6 \times 10^{12}/l$, hematocritul 0,35; trombocite $224 \times 10^9/l$, leucocite $13,1 \times 10^9/l$, mielocite 4%, nesegmentate

10%, segmentate 52%, limfocite 20%, monocite 9%, euzinofile 5%, VSH 10 mm/oră; anizocitoză++, hipocromie+; proteinele sangvine 58g/l; bilirubina generală 58 mcmmol/l, directă 0, indirectă 19 mcmmol/l; ALAT 112 mmol/l, ASAT 355 mmol/l; ureea 3,8 mmol/l; creatinina 68 mmol/l, amilaza sângelui 23 g/l/oră. Coagulograma: INR 1,2; protrombina 80%, fibrinogenul 2,7 g/l, timpul de trombină 32 sec., APTT 24 sec, activitatea fibrinolică 380 min, timpul de trombină 20 sec. Echilibrul gazos și acido-bazic: sânge venos pH 7,43, PCO₂ 4 mmHg, PO₂ 28 mmHg, BB 53 mmol/l, BE + 2,3 mmol/l, SB 26 mmol/l, AB 27 mmol/l, acidul lactic 2,4. Sânge arterial: pH 7,42, PCO₂ 34 mmHg, BB 46 mmol/l, BE -1,8, SB 23 mmol/l, AB 24 mmol/l, CO₂ 25 mmHg, PO₂ 93 mmHg. Echilibrul ionic: Na 141 mmol/l, K 3,6 mmol/l, Ca 1,8 mmol/l, Cl 95 mmol/l. Analiza generală a urinei: culoare galbenă, slab turbure, reacție alcalină, densitatea 1015, proteine absente.

S-a efectuat *ecografie abdominală* de urgență, care a arătat ficat în limite normale, fără obstrucție litiatică sau dilatații ale căilor biliare, semne minore de hipertensiune portală, lichid liber în cavitatea peritoneală. Vena cavă internă și venele hepatice moderat dilatate. Nu se exclude sindromul Budd-Chiari.

La *tomografia computerizată* abdominală s-a depistat hepato-splenomegalie ușoară, hipertensiune portală, colecistită cronică, pancreatită acută, ascită.

Prin consiliu (intensivist, alergolog, hepatolog, hematolog, infecționist) se concretizează diagnosticul: SIRS, dermatită toxico-alergică de etiologie mixtă (medicamentoasă), hepatită toxico-medicamentoasă cu activitate maximă, complicată cu disfuncție hepatică cu sindroamele citolitic și colestatic, limfadenopatie reactivă, poliartrită, eczemă cronică recidivantă (din copilărie). Intoxicație endogenă avansată.

S-a instalat monitoringul: Tas, Tad, Tam (invaziv și neinvaziv), ECG, PVC (cateter în vena subclaviculară), SpO₂, diureza orară, metabolismul gazos și acido-bazic, coagulograma, analizele biologice (sânge, urina restantă).

Tratament: dieta pentru pacient cu statut alergic agravat, semipulsterapia cu sol. metilprednisolon 500 mg i.v, desensibilizante, gastroprotectoare, enterosorbenti, terapia infuzională cu cristalizi. S-au efectuat două ședințe de plasmafereză izovolemică, în volum de 600 ml fiecare, volumul restituit prin administrarea de soluție fiziologică.

La a 4-5 zi de la spitalizare au regresat manifestările cutanate, dar a apărut cefalee chinuitoare. Parametrii clinici și paraclinici ai statusului hepatic s-au agravat, încadrându-se în criteriile insuficienței hepatice acute. Sindromul citolitic a evoluat

fulminant, transaminazele crescând: ALAT de la 112 mmol/l la 1440 mmol/l și ASAT de la 355 mmol/l la 2505 mmol/l.

Sindromul colestatic s-a manifestat prin creșterea bilirubinei generale de la 20 mmol/l la 205 mmol/l. A suferit modificări esențiale și procesul de ureogeneză, ureea serică atingând valori de 2,4 mmol/l, fenomen care argumentează cefaleea chinuitoare. Sindromul hepatopriv s-a evidențiat prin hipoprotrombinemie, hipofibrinogenemie, hipoalbuminemie.

Au fost efectuate teste pentru determinarea prezenței altor virusuri cu tropism hepatic: testul la HIV prin metoda ELISA – negativ; helmintioză – negativ; antitoxoplasma IgM – negativ, antitoxoplasma IgG – pozitiv; markeri virali CMV IgM – negativ; CMV IgG – pozitiv. EBV VCA IgM – negativ; EBV VCA IgG – pozitiv; EBC EA-D IgG – negativ; EBV EBNA IgG – pozitiv; markeri infecțioși: citomegalovirus – anticorpi IgM (negativ), citomegalovirus – anticorpi IgG (pozitiv), virus Epștein-Bar (EBV) anticorpi VCA IgM (negativ), virus Epștein-Bar (EBV) anticorpi EBNA IgM (negativ), virus Epștein-Bar (EBV) anticorpi EBNA IgG (pozitiv), Yersinia enterocolitică IgG (pozitiv). Valorile crioglobulinelor de 2 ori mai mari față de normă au presupus depozitarea de complexe imune circulante, în principal a crioglobulinelor, cu dezvoltarea vasculitei crioglobulinemice secundare și a șuntului arteriovenos.

Efectuarea testului Latex (alergograma) la peste 20 de preparate a indicat acțiune toxică hemolitică a mai multor medicamente: metilprednisolon, alergostop și sulfasalazină. În continuare a fost sistată terapia cu metilprednisolon și substituită cu doze analogice de dexametazonă. Administrarea tuturor remediilor medicamentoase s-a efectuat doar sub controlul acestui test. Oftalmoscopia – fără modificări patologice vizibile. La tomografia computerizată cerebrală: encefalopatie discirculatorie incipientă. Dopplerografia sistemului portal: semne de dilatare a căilor biliare intrahepatice și de hipertensiune portală nu au fost depistate.

Echilibrul acido-bazic: în sângele venos – pH 7,44, SvO₂ 96%, PvCO₂ 44 mmHg, BB 52 mmol/l; BE +1,4 mmol/l; SB 26 mmol/l; AB 26 mmol/l; PvO₂ 82 mmHg; în sângele arterial – pH 7,5; SaO₂ 99%; PaCO₂ 31 mmHg; BB 50 mmol/l; BE +2,8 mmol/l; SB 26 mmol/l; AB 24 mmol/l; PaO₂ 142 mmHg. Calculul aprovizionării tisulare cu O₂ a constatat un aport mic de O₂ (DO₂ 406,8 ml/min), cu un coeficient de extracție critic (ERO₂ 4,29%), fenomene care au determinat un consum de O₂ (VO₂ 17,5 ml/min) foarte deminuat.

Ținând cont de starea extrem de gravă a pacientei, manifestată prin progresarea insuficienței

hepatice severe, s-a inițiat terapia de restituire a factorilor de coagulare (plasmă proaspăt congelată, crioprecipitat, albumină umană). Reacții alergice la terapia cu componente și preparate sangvine nu s-au înregistrat. S-au efectuat 4 ședințe de plasmafereză izovolemică-izooncotică (cu restituirea volumului exfuzat cu plasmă proaspăt congelată).

Starea generală – în continuare cu agravare: la insuficiența hepatică fulminantă s-a asociat sindromul de CID, sindromul anemic, alterarea cunoștinței, manifestată prin anxietate, ulterior evoluând în obnubilare. Toate sindroamele hepatice prezente, cu evoluție negativă: transaminazele (ALT, AST) au început brusc să se diminueze (sindrom citolitic); în același timp, bilirubina creștea, atingând valori peste 300 mcml/l (sindrom colestatic); protrombina a atins valori de 17%, iar fibrinogenul – 1,1 g/l (pe fundalul administrării crioprecipitatului și plasmei proaspăt congelate în doze mari).

Sindromul anemic a fost corijat prin administrarea de eritrocite spălate. Ținând cont de scăderea drastică a protrombinei, de icterul persistent, ascita și scăderea în dimensiune a ficatului, s-a indicat dializa hepatică și s-au inițiat pregătirile pentru un eventual transplant hepatic. Pacienta a fost transportată urgent în România pentru efectuarea dializei hepatice și a unui eventual transplant hepatic

Discuții

Majoritatea cazurilor de hepatită acută virală se vindecă după 1-2 luni, cazurile care evoluează către insuficiență hepatică fulminantă având o frecvență joasă. Insuficiența hepatică fulminantă apare la 1-2% din pacienții cu hepatită acută simptomatică, în special la cei cu hepatită cauzată de virusurile B și D, și mai rar la cei cu virusul C [2].

Insuficiența hepatică fulminantă alcoolică este cazuistică, se instalează la persoane cu antecedente de consum de alcool pe fundalul hepatitei alcoolice cronice [3].

Suspiciunea de toxicitate medicamentoasă o pot trezi reacțiile alergice cutanate, forme atipice de coleastăz și hepatită, administrarea unui medicament cu hepatotoxicitate cunoscută cu 5 până la 90 de zile anterior apariției simptomatologiei. Alte cauze foarte rare confundate cu hepatita virală sunt mononucleoza infecțioasă, citomegalovirusul, herpesul simplex, virusurile coxackie, toxoplasma, leptospira, candida, brucella, mycobacteria și pneumocystis, dar aceasta nu generează insuficiență hepatică fulminantă [2, 3].

La pacienții plasați în unitatea de terapie intensivă cu status alergic agravat este necesar de investigat statusul imun și de efectuat testul LAI (modificarea membranei celulare a eritrocitelor și trombocitelor) la toate medicamentele care vor fi administrate [1].

Concluzii

Polipragmazia, prezența mai multor comorbidități, astenuarea pacientului pot declanșa situații patologice și diverse fenomene cu caracteristici ultraagresive, finalul fiind insuficiența hepatică fulminantă. Deseori, unica soluție este dializa hepatică sau transplantul de ficat.

Un rol deosebit, determinant în evoluția severă, deseori greu prognosticabilă, îl au dereglările imune, manifestate prin hiperreactivitate, reactivitate autoimună paradoxală, dezechilibrul componentelor sistemului sau paralizie imunitară. Aceste fenomene argumentează efectuarea unui spectru larg de cercetări ale statutului imunitar la pacienții critici cu cauze nedeterminate ale evoluției severe a procesului patologic, deoarece determinarea doar a parametrilor statusului imun de primă linie nu poate explica profunzimea carenței imune și perturbările patologice urmate de acest fenomen.

Bibliografie

1. Beers M., Porter R., Jones T, Kaplan M. *Hepatic and biliary disorders*. In: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 18-th ed., Merck Research Laboratories, 2006; p. 212-226.
2. Jules L. Dienstag, Kurt J. Isselbacher. *Acute viral hepatitis*. In: Harrison's principles of Internal Medicine, 16-th ed., McGraw Hill, 2005; p. 1831-1835.
3. Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell. *Alcoholic liver disease*. In: Harrison's principles of Internal Medicine, 16-th ed., McGraw Hill, 2005; p. 1855-1857.
4. Frank V. Schiødt, William M. Lee. *Toxic and Drug-induced liver disease*. In: Cecil Textbook of Medicine, 22-nd ed, Saunders 2004; p. 911.
5. Jacquelyn J. Maher. *Inherited, infiltrative, and metabolic disorders involving the liver*. In: Cecil Textbook of Medicine, 22-nd ed, Saunders 2004; p. 931.
6. Schiødt F.V., Rochiling F.J., Casey D.L., Lee W.M. *Acetaminophen toxicity in an urban county hospital*. In: N. Engl. J. Med., 1997; nr. 337, p. 1112-1117.

Doriana Cojocaru, dr. med., conf. univ.,
USMF Nicolae Testemițanu;
Catedra de Anestezologie și Reanimatologie
V. Gherec
Mob.: 06977870;
E-mail: doriana.cojocaru@usmf.md