


PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI PARACLINICE ÎN
CIROZA BILIARĂ PRIMARĂ

Nicolae PROCA¹, Diana DANILESCU¹, Maria
COJUHARU², Calina BUGOR², Tatiana BURDA²,

¹Departamentul Medicină Internă,
Clinica medicală nr. 4, USMF N. Testemițanu,

²Spitalul Clinic Republican

Summary

Clinical and paraclinical particularities in primary biliary cirrhosis

The aim of the study was to evaluate the clinical and paraclinical particularities in primary biliary cirrhosis (PBC). We performed a retrospective study of 40 patients, hospitalized in the Department of Hepatology: 37 women (92,5%) and 3 men (7,5%), with a mean age of 47 years. Onset of disease was asymptomatic in 10 (25,0%) patients and was manifested by pruritus in 17 (42,5 %) patients. The most common symptoms of PBC at the time of the examination were: asthenia in 30 (75,0%) patients and pruritus in 22 (55,0%) patients. Hepatomegaly was detected in 34 (85,0%) patients, splenomegaly – in 21 (52,5%) patients and palmar erythema – in 4 (10,0%) patients. Often extrahepatic manifestations were: osteoporosis in 4 patients (10,0%), arthralgia 7 (17,5%) patients and pneumosclerosis in 7 (17,5%) patients. All patients had cholestasis syndrome. Antimitochondrial antibodies were determined in 32 (80,0%) patients, and increased IgM values in 28 (70,0%) patients.

Keywords: primary biliary cirrhosis, pruritus, antimitochondrial antibodies

Резюме

Клинические и параклинические особенности при первичном билиарном циррозе печени

Целью исследования было оценить клинические, лабораторные и инструментальные особенности

при первичном билиарном циррозе печени (ПБЦ). Было проведено ретроспективное исследование 40 пациентов, госпитализированных в отделение гепатологии: 37 женщин (92,5%) и 3 мужчин (7,5%), средний возраст которых составил 47 лет. У 10 (25,0%) больных начало заболевания было бессимптомным и у 17 (42,5%) заболевание проявлялось кожным зудом. Самыми частыми симптомами ПБЦ были: астения у 30 (75,0%) пациентов и зуд у 22 (55,0%). Гепатомегалия обнаружена у 34 (85,0%) больных, спленомегалия – у 21 (52,5%), пальмарная эритема – у 4 (10,0%) пациентов. Внепеченочные проявления представлены остеопорозом у 4 (10,0%) больных, болью в суставах – у 7 (17,5%) и пневмосклерозом – у 7 (17,5%) пациентов. У всех пациентов диагностировали синдром холестаза. У 32 (80,0%) больных были обнаружены антимитохондриальные антитела и у 28 (70,0%) – повышенный уровень иммуноглобулинов класса М.

Ключевые слова: первичный билиарный цирроз, антимитохондриальные антитела, зуд

Introducere

Ciroza biliară primitivă (CBP) este o patologie colestatică cronică progresivă, de etiologie necunoscută, cu patogenie autoimună, caracterizată morfologic prin inflamația granulomatoasă distructivă a ducturilor biliare intrahepatice [1].

Patologia hepatică și cea gastrointestinală sunt probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova [3]. Analizând structura mortalității generale pentru anul 2010, prezentat de Biroul Național de Statistică, concluzionăm că mortalitatea prin boli ale aparatului digestiv este plasată pe locul III [2].

CBP constituie ≈ 0,6-2% din cazurile deceselor de ciroză hepatică [3]. Boala afectează preponderent persoanele de sex feminin (75-95% cazuri), cu vârsta medie de 40-60 ani. CBP este răspândită pe tot globul și la toate rasele. Incidența CBP este de 5,8-15 cazuri, iar prevalența este de 37 – 144 cazuri pe an la un milion de locuitori [1].

CBP este o patologie de etiologie necunoscută, declanșatori fiind considerați factorii:

- *infecțioși:* bacteriile pot conține omologii de secvență care, prin mimetism molecular, pot provoca reactivitate încrucișată imunologic – *E. coli*, *Mycobacterium gordonae* și *Chlamydia pneumonia* [1, 9];
- *toxic-medicamentoși și chimici:* fumatul este singurul xenobiotic în mod clar asociat cu CBP, chiar dacă cu un rol nonetiologic [10];
- *de mediu:* în mediul urban este crescută prevalența CBP, comparativ cu mediul rural [1, 10];
- *genetici:* s-a relevat doar frecvența crescută a polimorfismului genei receptorului către vitamina D [1];
- *imunologic:* CBP este considerată o boală autoimună, deoarece la aproximativ 95% din pacienți

au fost diagnosticați anticorpii antimitochondriali [10].

În 25-60% din cazuri boala evoluează asimptomatic, diagnosticul fiind stabilit pe criteriile paraclinice [4, 5, 8]. În formele simptomatice, debutul este insidios [5]. Inițial pacientul abia simte o astenie ușoară [8]. Ulterior apar pruritul, icterul, fatigabilitatea, pigmentarea melanică a tegumentelor, xantelasma, steatoreea, hepatosplenomegalia și malabsorbția vitaminelor K, A și D, fracturi spontane (osteoporoza); mai puțin frecvente sunt artrita sau artralgia, durerile abdominale în pătratul superior pe dreapta [5, 8].

În stadiul incipient se determină hiperpigmentarea pielii, excoriații, xantelasma, xantomatoza și hepatomegalie. Etapele ulterioare sunt marcate de hipertensiune portală și decompensare hepatică: splenomegalie, cap de meduză, ascită, eritem palmar [6, 7].

Pentru stabilirea diagnozei de CBP, sunt 3 criterii de bază: anticorpi antimitochondriali în ser, sindromul colestatic, modificări histologice caracteristice în ficat. Cele mai frecvente modificări biochimice în sindromul colestatic sunt: creșterea fosfatazei alcaline (FA) și gamaglutamiltranspeptidazei (GGTP). Alaninaminotransferaza (ALT) și aspartataminotransferaza (AST) sunt crescute moderat. Principalul marker al CBP este prezența în ser a anticorpilor antimitochondriali (AMA) la 90%-95% din pacienți. Absența AMA nu exclude diagnosticul de CBP, fiind diagnosticați AMA negativi [1, 6, 7].

Examenul ecografic este important pentru toți pacienții cu coleastă. În CBP nu există o dilatare a căilor biliare intrahepatice. Biopsia este necesară pentru a determina stadiul histologic al bolii la diagnostic și pentru confirmarea existenței CBP la pacienții cu AMA negativ, cuprinde 4 stadii [1, 6, 7].

Material și metode

Am studiat un lot de 40 de pacienți, la care au fost evaluate particularitățile clinice și paraclinice. Au fost incluși în studiu bolnavii diagnosticați cu CBP în secția *Hepatologie*, în intervalul ianuarie 2011 – decembrie 2013. În *tabelul 1* este prezentată distribuția pacienților în funcție de sex și vârstă.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor în funcție de sex și vârstă

Sexul	Vârsta (ani)					Nr.	%
	20-30	31-40	41-50	51-60	>60		
Femei	1	10	14	10	2	37	92,5
Bărbați	-	-	-	1	2	3	7,5
Total	1	10	14	11	4	40	100

Metodele de studiu în lotul nostru de pacienți cu CBP au inclus cercetările tradiționale, efectuate unui pacient hepatologic, variind de la cele simple la cele mai complexe.

Indicii cantitativi se prezintă în forma de valori medii (M) ± eroarea-standard a valorii medii (m). Pentru determinarea puterii relației dintre indicii studiați, am calculat coeficientul de corelare Pearson. Valorile coeficientului de corelare (r) au fost evaluate după gradul de veridicitate conform scorului Chedoc: de la 0,1 până la 0,3 indică relație slabă, 0,31-0,5 – moderată, 0,51-0,7 – semnificativă, 0,71-0,9 – strânsă și >0,9 – foarte strânsă. Semnul "-" indică corelare inversă.

Rezultate obținute

În urma efectuării studiului asupra unui lot de 40 de pacienți cu CBP, am obținut rezultate despre diagnosticul clinic. Am determinat că raportul dintre sexe CBP a constituit 37 (92,5%) femei la 3 (7,5%) bărbați, cu vârsta medie de 47 ani.

Durata medie a bolii a pacienților din lotul de studiu este de 4,5±3,2 ani. La 70,0% din ei CBP a debutat pe parcursul a 1-6 ani.

Debutul bolii a fost asimptomatic la 10 (25,0%) pacienți, fiind depistați în urma unui control de rutină, iar la 17 (42,5%) bolnavi debutul a fost marcat de prurit cutanat. Alte simptome cu care a debutat boala au fost: icter cutanat 14 (35,0%) pacienți, astenie – 6 (15,0%) și disconfort abdominal – 5 (12,5%) bolnavi. Pruritul cutanat a fost depistat la debutul CBP la 42,5% pacienți, iar icterul cutanat – la 35,0%. Numai 6 pacienți au prezentat concomitent și icter cutanat, și prurit la debutul maladiei.

Cele mai frecvente simptome ale CBP la momentul examinării au fost astenia la 30 (75,0%) pacienți și pruritul la 22 (55,0%). Icterul tegumentar s-a depistat la 20 pacienți (50,0%), cel mai des în asociere cu pruritul cutanat. Hepatomegalie a fost constatată la 85,0% bolnavi, cu diferit grad, ficatul fiind mărit în medie cu 5-6 cm.

În majoritatea cazurilor, suprafața ficatului a fost netedă sau micronodulară, cu o consistență semidură sau dură. Splenomegalia s-a constatat la 56,0% pacienți, iar la 95,0% – în asociere cu hepatomegalia. Dintre manifestările extrahepatice am decelat: osteoporoza la 4 (10,0%) bolnavi, artralgiile la 7 (17,5%) și pneumoscleroza la 7 (17,5%) pacienți.

Sindromul colestatic. Se determină schimbări semnificative ale principalilor indici ai sindromului de coleastăz între loturile studiate, valorile indicilor sindromului colestatic la pacienții cu CBP din lotul II sunt în creștere evidentă față de cei din lotul I. Gradul de corelare cu expresivitatea sindromului colestatic după GGTP a fost semnificativ, respectiv $r = 0,53$ și $0,55$ (tabelul 2).

Tabelul 2

Evaluarea sindroamelor hepatice biochimice

	Lotul I*	Lotul II**	Coeficient de corelare (r)
Sindromul colestatic			
GGTP-U/l	177,7±79,6	505,9±409,1	
FA- U/l	131,5±52	544,5±341,3	0,53
Bilirubina totală – μmol/l	40,9±34,5	95,5±78,3	0,55
Bilirubina conjugată – μmol/l	16,9± 11,2	60,3±12,3	0,48
Colesterol – mmol/l	4,6±1,3	7,1±2,03	0,54
Sindromul citolitic			
ALT – U/l	113,3±237,7	94,6±52,8	-0,48
AST – U/l	162,2±143,2	98,9±53,7	-0,45
Sindromul hepatopriv			
Proteina totală – g/l	71,4±7,6	62,3±9,9	-0,3
Albumina – g/l	38,6±17,2	34,5±22,3	-0,28
Protombina – %	84,2±7,8	59,8±8,6	-0,19
Sindromul imunoinflamator			
IgM – g/l	4,8±2,5	6,6±5,6	0,74
VSH – mm/h	21,5±5,7	36,8±8,2	0,71

Notă: *lot I – expresivitatea sindromului colestatic cu GGTP<200 U/l; **lot II – expresivitatea sindromului colestatic cu GGTP>200 U/l

Sindromul citolitic. Pe măsura creșterii expresivității sindromului colestatic, se determină o tendință de scădere invers proporțională a indicilor sindromului citolitic. Gradul de corelare a sindromului citolitic cu expresivitatea sindromului colestatic după GGTP a fost moderat: $r = -0,48$ și $-0,45$, și invers (tabelul 2).

Sindromul hepatopriv. Nivelul mediu al valorilor indicilor sindromului hepatopriv la pacienții din lotul I este în limitele normei, în comparație cu cei din lotul II, unde se înregistrează o tendință spre scădere. Gradul de corelare cu expresivitatea sindromului colestatic după GGTP pentru sindromul hepatopriv a fost invers și slab, $r = -0,19$, $-0,3$ (tabelul 2).

Sindromul imunoinflamator. Valorile indicilor sindromului imunoinflamator au o tendință de creștere în lotul II, în comparație cu lotul I. Gradul de corelare cu expresivitatea sindromului colestatic pentru sindromul imunoinflamator a fost unul strâns: $r = 0,71$ și $0,74$ (tabelul 2).

La 28 (70,0%) bolnavi din lotul de studiu au fost depistate valori crescute ale imunoglobulinei M, în medie 5,7±4,2 g/l. Din 40 pacienți cu CBP, anticorpi

antimitocondriali au fost depistați la 32 (80,0%), iar 8 pacienți au fost AMA negativi. Au mai fost depistați și: anticorpi antinucleari la 8 bolnavi (20,0%), anticorpi anti-ADN dublu catenar la 3 pacienți (7,5%).

Radiografia cutiei toracice a fost efectuată la 24 pacienți, la 29,0% s-a diagnosticat pneumoscleroza difuză. Prin radiografia sistemului osteoarticular, efectuată la 16 pacienți, la 50,0% s-a determinat osteoporoză și poliartrită reumatoidă, mai frecvent cu afectarea coloanei vertebrale. La 36 bolnavi s-a efectuat fibrogastroduodenoscopia, unde la 19,0% s-a depistat dilatarea varicelor esofagiene. Cu scopul de a exclude icterul mecanic, tuturor pacienților li s-a efectuat ultrasonografia abdominală (USG), cu depistarea căilor biliare intrahepatice și extrahepatice normale. În 15 cazuri a fost efectuată rezonanța magnetică nucleară (RMN) în regim standard și colangiografic, pentru a exclude obstrucțiile mecanice. Biopsia hepatică a fost realizată la 5 pacienți, confirmându-se diagnosticul de CBP.

Concluzii

1. La majoritatea pacienților cu CBP, debutul bolii a fost monosimptomatic: prurit sau icter, ceea ce are o importanță deosebită în stabilirea diagnosticului timpuriu.

2. Cele mai frecvente manifestări extrahepatice în CBP sunt: osteoporoza, artralgiile, pneumoscleroza și afectarea tiroidiană.

3. Sindromul de colestază reprezintă un element-cheie în stabilirea diagnosticului de CBP.

4. Corelarea GGTP cu sindromul imunoinflamator (VSH și IgM) a fost strânsă, cu sindromul colestatic (FA, bilirubina totală și colesterolul) – semnificativă; iar cu sindromul citolitic (ALT și AST) – moderată și invers proporțională.

5. La determinarea prezenței anticorpilor anti-mitocondriali și a valorilor crescute de IgM la femeile cu sindrom colestatic putem suspecta CBP.

6. USG organelor abdominale, TC spiralată și RMN în regim standard și colangiografic nu prezintă date specifice pentru CBP, însă contribuie la excluderea altor maladii însoțite de sindromul de colestază.

Bibliografie

1. Babiuc C., Dumbrava V. *Medicina internă*, vol. 2, Chișinău, 2008, 355 p.
2. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova, site oficial: <http://www.statistica.md/>
3. Dumbrava V., Proca N., Lupașcu I., Harea G. *Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme medico-sociale în Republica Moldova*. În: Sănătatea Publică, Economie și Management în Medicină, 2013, nr. 5 (50), p. 7-8.
4. Grigorescu Mircea. *Tratat de gastroenterologie*. București, 2001, 820 p.
5. Sporea Ioan, Goldiș Adrian. *Curs de gastroenterologie și hepatologie*. Timișoara, 2012, 113 p.
6. Boyer Thomas D., Manns Michael P., Sanyal Arun J. *Zakim and Boyer's Hepatology*. 2012, 1408 p.

7. Greenberger Norton J., Blumberg Richard S., Burakoff Robert. *Current Diagnosis and Treatment Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy*. New York, 2012, 624 p.
8. Kuntz E., Kuntz Hanns-Diter. *Hepatology, Principles and Practice History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy*. 2001, 850 p.
9. Lindor K.D., Hoofnagle J. et al. *Primary biliary cirrhosis clinical research single-topic conference*. *Hepatology*, 1996, vol. 23, no. 3, p. 639–644.
10. Thomson A.B. R., Shaffer E. A. *First Principles of Gastroenterology and Hepatology*. 2012, 826 p.

Nicolae Proca, dr. med, conf. univ.,
Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Chișinău, str. V. Alecsandri 4
Tel.: 022205545; mob.: 069239775; 068335615
e-mail: procanicolae@mail.com