

PARTICULARITĂȚILE DE EVOLUȚIE A STEATOZEI HEPATICE, CAZ CLINIC

Svetlana Maev¹, Vlada-Tatiana Dumbrava², Iulianna Lupașco³

¹ Laboratorul Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

² Catedra Medicină Internă №4, USMF „Nicolae Testemițanu”

³ Spitalul Clinic Republican

Summary

Peculiarities of evolution of hepatic steatosis, clinical case

In last decades, an increasing incidence of obesity and diabetes is found out in all developed countries, and as a consequence this will determine the increase of weight of fat and non-alcoholic liver with all its consequences (non-alcoholic steatohepatitis and hepatic cirrhosis), if it is not taken an adequate approach of this problem and elaborated a suitable tactic.

Rezumat

În ultimele decenii se constată o creștere a incidenței obezității și a diabetului zaharat în toate țările dezvoltate, ceea ce va determina în consecință și creșterea ponderii ficatului gras nonalcoolic cu toate consecințele sale (steatohepatita non-alcoolică și ciroza hepatică), în caz de neabordare oportună a problemei date și a elaborării unei tactici corespunzătoare.

Actualitatea

Steatoza hepatică nonalcoolică (SNA) este o noțiune descriptivă, ce indică *acumularea veziculelor de grăsime*, a incluziunilor lipidice în hepatocite, predominant trigliceridelor. În aspect etiologic și patogenetic reprezintă un sindrom neomogen, include afecțiunile hepatice, în cadrul cărora, după datele examenului microscopic, mai mult de ½ din hepatocite sunt încărcate cu grăsimi, iar cota lipidelor atinge 6-10% din masa totală a parenchimului hepatic. Incidența și prevalența reală a ficatului gras și a steatohepatitei non-alcoolice nu sunt cunoscute. Din considerentele lipsei de metode diagnostice neinvazive cu sensibilitate și specificitate înaltă pentru stabilirea diagnosticului cert, studiile populaționale riguroase sunt, deocamdată, imposibile. În opinia savanților, SNA se atestă la o treime dintre oameni “relativ sănătoși”, cu tendința de creștere a incidenței în ultimii ani. Afecțiunea este întâlnită la orice vârstă, inclusiv la copii, dar este mai frecventă între 40 și 49 ani.

Unul din factorii de risc pentru dezvoltarea ficatului gras este obezitatea (în special cea abdominală). Indexul masei corporale (IMC) se calculează după formula: raportul dintre masa corporală (kg) și patratul înălțimii (m): $IMC = kg/m^2$. La adulții cu masa corporală normală, IMC variază între 20 - 25; cu masa corporală crescută - 25-30; cu obezitate ușoară - 30-35; cu obezitate medie - 35-40; cu obezitate severă - 45-50; cu obezitate extrem de severă > 50. Vârsta. Afecțiunea este întâlnită la orice vârstă, inclusiv la copii, dar este mai frecventă între 40 – 49 de ani. În studiile inițiale SHNA era considerată o patologie mai frecventă 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.

Factori etiopatogenetici în SNA

1. Factorii exogeni (medicamentele; toxicele; înfometarea 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 anastomozei jejunale, gastroplastia efectuată persoanelor cu obezitate patologică, aplicarea stomei pancreato-biliare, rezecția masivă a intestinului subțire).

2. Factorii endogeni: endocrino-metabolici (obezitatea, diabetul zaharat, guta, acromegalia, hipotireoza și dereglările metabolismului lipidic: hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia etc.); sindromul X-metabolic; lipidozele ereditare; enzimopatiile ereditare (tirozinemie, intoleranța congenitală a fructoza-1-diglicogenazei; insuficiența α 1-antitripsinei); hipoxia în anemie, în insuficiența cardiacă sau respiratorie; sindromul de malabsorbție, colita ulceroasă nespecifică, boala Crohn, tuberculoza intestinală, pancreatita cronică, cancerul; reducerea bruscă a masei corporale.

Un ficat gras nu trebuie niciodată neglijat, deoarece: celulele multipotente hepatice sunt compromise determinând efecte nefavorabile asupra ficatului și întregului organism; modificările de tip steatozic cauzează o susceptibilitate crescută la orice noxă, existând o tendință spre steatonecroză care concurează cu o capacitate de regenerare deficitară; răspunsul ficatului gras la inflamație este exagerat prin reacție mezenchimală; ficatul gras prezintă o îngustare a vaselor intrahepatice cu consecințe asupra hemodinamicii, dar și a fluxului biliar, precum și asupra presiunii portale cu favorizarea hipertensiunii portale.

Factori predictivi pentru prognosticul sever al ficatului gras sunt: gradul steatozei; gradul obezității; diabetul zaharat; hipertensiunea arterială; sexul feminin; vârstă peste 40-50 ani; raportul AST/ALT <1; valori crescute ale GGTP și a IgA; asocierea steatozei cu virusul hepatic C.

Complicațiile steatozei hepatice: dezvoltarea fibrozei și cirozei hepatice; formarea colestazei intrahepatice cu icter; embolizarea grăsoasă; compresia și obstrucția sinusoidelor cu dezvoltarea hipertensiunii portale și ascitei; obstrucția intrahepatică a venei cava inferioară cu apariția edemelor; dereglări viscerale cu afectarea creierului, miocardului, pancreasului, unde pot să se acumuleze trigliceridele; insuficiența hepatică și renală cu dezvoltarea comei.

Evoluția steatozei hepatice macroveziculare fără manifestări ale steatohepatitei, de obicei, este relativ benignă. În steatoza microveziculară progresarea afectării hepatice este mai rapidă, prognosticul fiind mai grav. Prognosticul SNHA este mai serios. Supravețuirea acestor pacienți în timp de 5-10 ani este mai mică versus populația generală de aceeași vârstă.

Material și metode

Prezentăm cazul unui pacient tratat și monitorizat în dinamica în secția hepatologie SCR în perioada anilor 2006-2008.

Rezultate

Bolnavul C., sex masculin, 37 ani a urmat tratament și a fost monitorizat în secția hepatologie SCR în perioada anilor 2006 -2008. Se consideră bolnav din anul 2000 când a apărut un disconfort periodic în regiunea hipocondriului drept.

În anul 2004 au apărut dureri sîcîitoare periodice în regiunea hipocondriului drept, ce s-au intensificat în timp, însă la medic nu s-a adresat

În anul 2006 a apărut nuanțarea hiperromă a tegumentelor și accentuarea durerilor în regiunea hipocondriului drept, care și l-au făcut pe pacient să se adreseze la hepatolog.

În anul 2006 este internat în secția hepatologie SCR cu diagnosticul de hepatopatie de genезă neclară. În urma investigațiilor au fost depistate următoarele modificări: starea generală satisfăcătoare, tegumentele hiperrome, curate. Nutriție crescută: IMC – 31 (statura 178 cm, greutatea corporală 98 kg).

Din partea sistemului respirator și cardio-vascular patologie nu a fost depistată; TA 120/75 mmHg, FCC 70/min. Abdomenul de formă obișnuită. La palpate este moale, indolor. Ficatul proemină de sub ribordul costal cu \approx 4-5 cm (din contul ambilor lobi), este de consistență elastică, margine rotunjită, indolor.

Investigațiile de laborator inițial:

- *Colesterolul seric total*: \downarrow 2,44 (3,87-5,2 mMol/l)
- *Trigliceridele în ser*: 0,51 (până la 1,88 mMol/l)
- *Lipoproteinele cu densitate înaltă –HDL*: \downarrow 1,32 ($>$ 1,4 mMol/l)
- *Lipoproteinele cu densitate joasă –LDL*: \downarrow 0,89 (2,1-5,0 mMol/l)
- *Fierul seric*: \uparrow 37,3 (11,6-31,3 mkmol/l)

- *Feritina*: ↑ 326,8 (16,0-220,0 ng/ml)
- *Oxidarea peroxidică a lipidelor*: ↑ 6,84 (≤4,5 nmol/ml)
- Marcherii virali- negativi
- Marcherii autoimuni hepatici- negativi

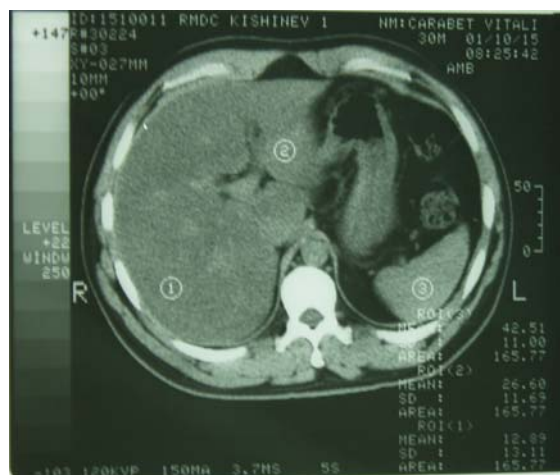
Antecedente eredo-colaterale:

- fratele este diagnosticat cu sindrom metabolic
- mama suferă de diabet zaharat tipII

Deprinderi dăunătoare: fumează ≈20 țigări/zi timp de 10 ani; alcool consumă rareori (1-2 ori/an) în cantități mici.

Ecografia abdominală (2006): hepatomegalie (lobul drept – 17,6 cm; lobul stâng 11,5cm), parenchimul neomogen, ecogenitate difuz sporită. V.portae 1,1 cm. V.lienalis 0,5 cm. Vezica biliară de dimensiuni normale, coledocul nu-i dilatat; pancreasul cu textura tisulară omogenă, ecogenitatea moderat sporită, dimensiuni normale. Splina:10,4 x 4,4cm, omogenă.

Concluzie: Steatoză hepatică – grad pronunțat. Schimbări moderate în parenchimul pancreasului.



FICATUL - formă și dimensiuni obișnuite, densitatea 8-12 UH (norma 50-70 UH). Structura parenchimului neomogenă. Sectoare mici de țesut hepatic normal cu densitatea 30-37 UH.

Splina fără particularități.

Pancreasul - topografia, dimensiunile, forma și structura - fără schimbări (capul 25 mm, corpul 20 mm, coada 18mm).

Suprarenalele: dimensiunile și forma obișnuite.

Rinichii: situați obișnuit. Dimensiunile și forma normale. Structura omogenă.

Concluzie: Steatoza hepatică pronunțată.

Figura nr.1. Tomografia computerizată abdominală (2006).

După rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice efectuate au fost primite date sugestive pentru steatoză hepatică, dar și cifre elevate ale fierului seric și feritinei, ce ar putea indica prezența unei hemocromatoze. Totodată, după datele literaturii, și la bolnavii cu steatoză hepatică frecvent au fost constatate niveluri crescute ale fierului seric și feritinei, în lipsa criteriilor histologice pentru hemocromatoză. Din aceste considerente, pentru precizarea diagnosticului a fost efectuată puncția biopsie hepatică ecoghidată.

Investigația histologică a biopsatului hepatic №1161 din 27.02.2006: Materialul biopsic reprezintă o coloniță cu lungimea de 5 mm și diametrul până la 2 mm, conține două zone portale neinfiltate cu multipli ductuli biliari și venule dilatate. În lobuli structura trabeculară e dereglată. Peste 50% hepatocite se află în *degenerescență lipidică macrovacuolară și încă 40% hepatocite* (din vecinătatea spațiilor portale) sunt în *degenerescență microvacuolară*. Nucleele celulare sunt mici, unele picnotice, altele palide sau vacuolizate. Reacția Perls pentru depozite de fier este slab pozitivă și numai în unele grupuri hepatocelulare.

Investigația electronomicroscopică a biopsatului hepatic №1169/7.03.2006

Nucleele hepatocitelor sunt fără schimbări semnificative. În citoplasmă se constată schimbări severe ale mitocondriilor, matricea cărora este opacă, cristele fiind aproape absente. În unele mitocondrii se observă formarea de membrane mielinizate. Structuri mielinice și vezicule membranoase sunt prezente în multe arii din vecinătatea incluziunilor lipidice, care ocupă peste 50% din volumul citoplasmei. Granulele de hemosiderină nu au fost decelate.

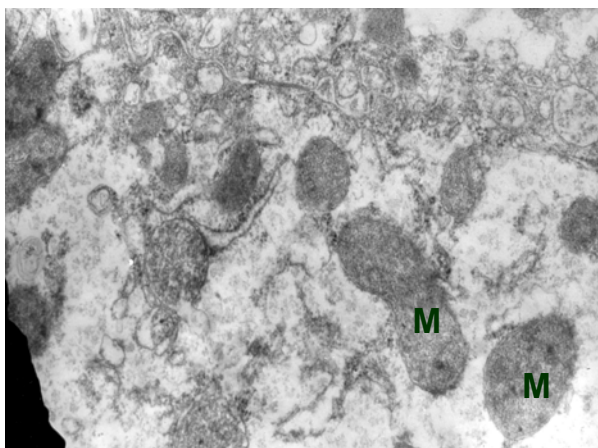


Figura nr.2. Mitocondrii (M) cu matrice compactă, lipsită de criste, în citoplasma hepatocitului. Electronografie. X16000.

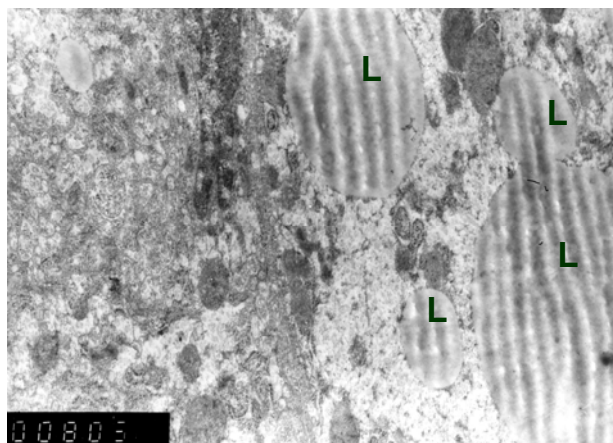


Figura nr.3. Incluziuni lipidice (L) în citoplasma hepatocitului. Electronografie. X15500.

În urma investigațiilor efectuate a fost stabilit următorul **diagnostic clinic**: Steatoză hepatică non-alcoolică mixtă (macro- și microveziculară), grad sever. Hemocromatoză secundară.

A fost inițiat tratamentul ce includea: exercițiu fizic moderat, zilnic; dieta echilibrată cu un aport caloric de 25 Kcal/kg de greutate corporală ideală, cu conținut necesar de proteine și vitamine și limitarea lipidelor și glucidelor. Tratamentul medicamentos a fost administrat intermitent în perioada anilor 2006-2008 și a inclus: antioxidante, acid ursodeoxicolic: 15mg/kg/zi (timp îndelungat), acidul Alfa-lipoic (1 lună), fosfolipidele esențiale (3 luni), aminoacizi.

În urma tratamentului efectuat au fost obținute următoarele rezultate clinice și paraclinice.

Examenul obiectiv în dinamică pune în evidență: colorație obișnuită a tegumentelor. IMC=25. Statura 178 cm, greutatea corporală 80kg.

Abdomenul este moale, indolor la palpate. Ficatul proemină cu ≈ 2 cm sub ribordul costal (din contul lobului stâng), consistență elastică, margine rotunjită, indolor.

Tabelul nr. 1

Analiza biochimică a sângelui în dinamică

	2006	2007	2008
Protrombina (80-100%)		96	90
Bilirubina totală (18,8 mmol/l)	11,1	15,2	10,7
Bilirubina directă (4,3 mmol/l)	2,5	5,5	3,1
Fosfataza alcalină (90-280 Un/l)	159	156	139
ALAT (0-49 un/l)	28	34	42
ASAT (0-49 un/l)	26	29	↑ 69
GGTP (11-50 un/l)	18	27	21
Albumina (35-55 g/l)	48,7	55	48,4
Proteina totală (64-83 g/l)	76,2	77,7	73
α -amilaza (15-100 un/l)	51	23,9	83
Lipaza (13-60 Un/l)	19	29,8	15,6
Glucosa (3,5-5,5mmol/l)	4,2	5,5	4,7
Ceruloplasmina (15-60 mg/dl)	17,2		
Cu (11,0-22,0 mkmoli/l)	19,2	16,0	11,2

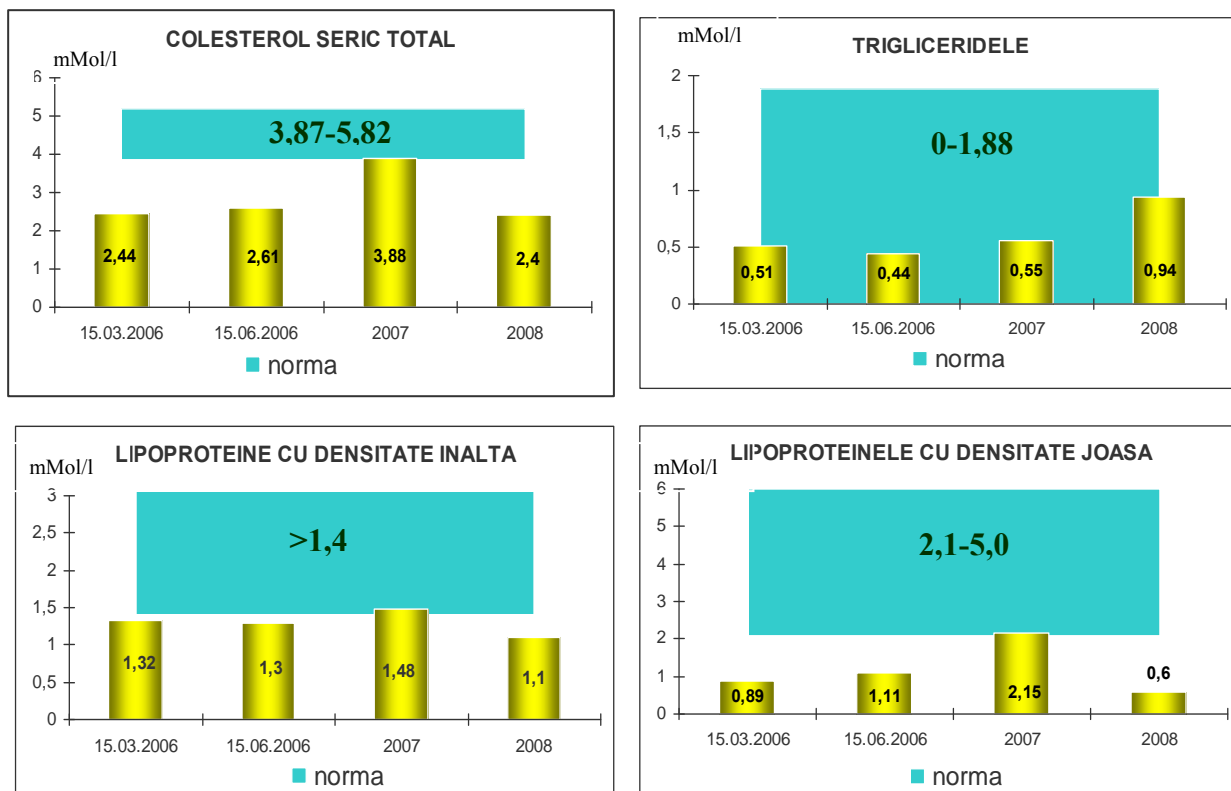


Figura nr. 4 Indicii metabolismului lipidic în dinamică

Tabelul nr. 2

Oxidarea peroxidică a lipidelor

	2006	2007	2008
Oxidarea peroxidică a lipidelor ($\leq 4,5$ nmol/ml)	↑ 6,84	↑ 6,57	↑ 6,47
Fermeți antioxidanți:			
- SOD eritrocitară (≤ 31 mgHb)	↑ 50	↑ 46	↑ 52
- catalaza serică (≤ 18 mcat/l)	↑ 23	↑ 27	↑ 30
- catalaza eritrocitară (332ME/mgHb)	↑ 396	↑ 391	↑ 422
Indicele AAO (1,420Un)	-	1,315	1,306
Factorul F.AAO (2300ME/mgHb)	-	↑ 2737	344
Anticorpi antifosfolipidici (-)	-	-	-

Ecografia abdominală (2008): hepatomegalie (lobul drept – 14,3cm; lobul stâng – 9,6cm; parenchimul neomogen; reflectivitate sporită), căile biliare intrahepatice – N, colecistul – forma alungită, coledoc – 0,4 cm, pancreasul contur regulat; structura neomogenă, cap – 2,4 cm; corp – 1,8 cm. Splina: 9,4x3,6 cm; omogenă. **Concluzie:** Semne de hepatomegalie cu steatoză hepatică pronunțată.

Tomografia computerizată abdominală (2008): Ficatul de dimensiuni obișnuite, densitatea scăzută, variază între +13+53UH (norma 50-70 UH). Splina fără particularități. Pancreasul: topografia, dimensiunile, forma și structura fără modificări. Comparativ cu TC anterior-creșterea densității țesutului hepatic. **Concluzie:** Steatoza hepatică moderată

A fost efectuată puncția biopsia hepatică în dinamică.

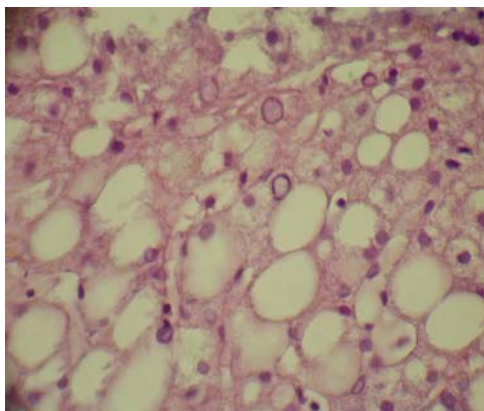


Figura nr.5 Investigația histologică a bioptatului hepatic №1972 din 22.02.2008.

Materialul biopsic reprezintă o coloană de țesut hepatic cu lungimea de 5 mm și grosimea de 0,4 mm, conține 6 spații portale fără de infiltrat inflamatoriu și fără fibroză. Circa 60% de hepatocite sunt în *degenerescență lipidică macrovacuolară*, conțin nuclee cu alterări de intensitate variabilă, de la picnoză până la carioliza, numeroase nuclee sunt vacuolizate. Celule cu *degenerescență microvacuolară* sunt de un procentaj mult mai mic, de circa 8%. Acestea de rând cu hepatocitele fără de degenerescență sunt situate mai mult în jurul spațiilor portale. Rare hepatocite sunt binucleate (în stare de regenerare). Reacția Perls este slab pozitivă, depozite liniare de fier sunt localizate în jurul unor vacuole lipidice citoplasmice. Datele, histopatologice marturisesc despre instalarea în ficat a steatozei degenerative.

Discuții și concluzii

Acest caz clinic a fost prezentat deoarece, fiind depistată hepatomegalia în lipsa marcherilor serologici de infecție virală, la bolnav ce nu consumă alcool, la care nu depistăm careva modificări în analizele biochimice, este necesară precizarea genezei hepatopatiei. Având date de steatoză hepatică la USG organelor abdominale, totuși efectuarea investigațiilor suplimentare (TC abdominală și puncția biopsia hepatică) au permis confirmarea diagnosticului de steatoză hepatică care a evoluat, în cazul dat fără hiperlipidemie. Posibil la pacient este o anomalie ereditară a mitocondriilor, ceia ce probabil a cauzat dezvoltarea steatozei hepatice.

Tratamentul activ al steatozei hepatice a favorizat evoluția pozitivă a maladiei atât clinic cu scăderea concomitentă a masei corporale pînă la indici normali (IMC: 31→25) și paraclinic cu ameliorarea tabloului morfologic hepatic: micșorarea steatozei microveziculare de la 40 → 8%, cu predominarea steatozei macroveziculare (≈60%); ameliorarea tabloului tomografic, cu creșterea densității țesutului hepatic: de la 8-12 la 13-53 UH, ceia ce argumentează necesitatea efectuării tratamentului complex al steatozei hepatice (ce include AUCD, antioxidante și fosfolipide esențiale).

Prezentarea cazului dat, are ca scop atenționarea asupra faptului că steatoza hepatică poate avea evoluție favorabilă în cazul stabilirii unui diagnostic și tratament precoce și pe de altă parte o evoluție spre steatohepatită cu complicațiile ei, în cazul neabordării oportune a acestei probleme.

Bibliografie

1. Agrawal S, Bonkovsky HL. Management of nonalcoholic steatohepatitis: an analytic review. *J Clin Gastroenterol.* 2002 Sep; 35(3): 253-61.
2. Bonkovsky HL. Optimal management of nonalcoholic fatty liver/steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Mar; 36(3): 193-5.
3. Harrison SA, Di Bisceglie AM. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs.* 2003; 63(22): 2379-94.
4. Powel Elizabeth E., Jonsson Julie r., Clouston Andrew D. Fatty liver Accelerates Liver Disease: Steatosis, Co-factor in other liver diseases. *Hepatology*, 16 June, 2005
5. www.liverdisease.com, Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH), Melissa Palmer, MD, 2004.
6. www.mayoclinic.com, Nonalcoholic fatty liver disease, Mayo Foundation, 2/21/2005. www.medicinenet.com, Body Fat, The Silent Killer: Obesity Can Lead to Fatty Liver, Dennis Lee, MD, 4/6/05.
7. Lupașco Iu., Dumbrava V., Groppa L., Maev S. Steatoza hepatică și steatohepatita nonalcoholică. Chișinău, 2004, 66 p.

8. Lupașco Iu. Steatoza hepatică și steatohepatita nonalcoolică în „Medicina internă” vol. II, sub redacția Dumbrava Vlada, Babiuc Constantin. Chișinău, 2007: 332-350.

MODIFICĂRI TROMBOCITARE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Lucia Cobîlțean

(Catedra de boli interne N4; șef catedră Prof. Universitar- V. Dumbravă,
Catedra hematologie, oncologie și terapie de campanie;
șef catedră Prof. Universitar- I. Corcimaru)

Summary

Modification of thrombocyte in patients with liver cirrhosis

We have studied 55 patients with liver cirrhosis in different stages of the disease. There were 31 men and 24 women with mean age $50,3 \pm 0,7$. These patients were divided in 3 groups depending on the Child-Pugh classification and 3 groups depending on the treatment. We have compared the numerical disturbances and function of thrombocytes factors in these groups. There were registered significant differences of thrombocytes disturbances between groups depending on the stage of disease and some differences depending on the treatment.

Rezumat

Lotul de studiu a fost reprezentat de 55 pacienți cu ciroză hepatică în diferit stadiu al bolii, 31 de bărbați și 24 de femei cu vârsta medie $50,3 \pm 0,7$. Pacienții au fost divizați în 3 grupuri în funcție de clasificarea Child-Pugh a cirozei hepatice și în 3 grupuri în funcție de tratamentul aplicat. Au fost estimați și comparați parametrii trombocitari în aspect cantitativ și calitativ. S-au înregistrat diferențe semnificative în grupuri conform stadiului bolii și unele diferențe ale parametrilor în funcție de tratamentul aplicat.

Actualitatea temei

Ciroza hepatică este o patologie larg răspândită în întreaga lume, iar pe parcursul ultimilor 20 de ani mortalitatea și morbiditatea prin această patologie este în continuă creștere. În Republica Moldova, în special în localitățile rurale, mortalitatea prin ciroză hepatică este situată pe locul 3 printre cauzele de deces. Cel mai frecvent agravarea stării pacientului sau survenirea decesului sunt rezultatul instalării complicațiilor grave apărute pe fondul patologiei de bază. Astfel, studiul complicațiilor și posibilitățile de prevenire sau corecție a lor reprezintă o problemă importantă [2;10].

Hipertensiunea portală este un sindrom clinic de bază întâlnit în ciroza hepatică, ca rezultat al creșterii rezistenței vasculare la fluxul sangvin din sistemul portal, cauzând formarea splinei congestive cu instalarea ulterioară a hipersplenismului. Hipersplenismul evoluează cu apariția primară a trombocitopeniei, deoarece trombocitele sunt celule cu diametru mare și durata vieții de 9 zile în mediu, ceea ce permite deteriorarea lor rapidă în interiorul splinei. [3;7]

În mod normal 30% din masa trombocitară poate suporta schimbări în urma traversării splinei, iar în cazul hipertensiunii portale are loc modificarea a 90% din trombocite în interiorul splinei [7].

Trombocitele sunt parte componentă a aparatului hemostatic cu importanță deosebită pentru hemostaza primară, procesul de coagulare și reparația tisulară. Este cunoscută apariția modificărilor trombocitare atât cantitative cât și calitative la pacienții cu ciroză hepatică. Trombopoetina este un hormon peptidic, care are ca funcție stimularea producției de trombocite, este produs în special de ficat, dar pe fond de patologie hepatică este scăzut în majoritatea cazurilor [1;4;6].

Scăderea posibilității de agregare a trombocitelor, determinată prin testul microscopic folosind inductori ai agregării, poate fi ca rezultat al scăderii nivelului de glicoproteină Ib din membrana trombocitară sau din cauza defectului de transmisie a semnalului în trombocit [1;8].