

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**Tatiana RABA, Svetlana LIUBARSCAIA,
Olga TIHAI, Ninel REVENCO**

SINDROMUL DE CITOLIZĂ LA COPII MANAGEMENTUL PACIENTULUI PEDIATRIC

Ghid metodic-didactic pentru medici rezidenți și medici specialiști

Consacrat Congresului aniversar „80 de ani de Inovație în Sănătate și Educație
Medicală”, 20-22 octombrie 2025

**Chișinău
2025**



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA



**Tatiana RABA, Svetlana LIUBARSCAIA,
Olga TIHAI, Ninel REVENCO**

SINDROMUL DE CITOLIZĂ LA COPII MANAGEMENTUL PACIENTULUI PEDIATRIC

Ghid metodico-didactic pentru medici rezidenți și medici specialiști

Consacrat Congresului aniversar „80 de ani de Inovație în Sănătate și Educație
Medicală”, 20-22 octombrie 2025

**Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic Medicina
2025**

CZU: 616.36-053.2-078(075.8)

S 59

Aprobat în Ședința Consiliului de Management al Calității al USMF
„Nicolae Testemițanu” proces verbal nr.10 din 04.07.2025

Aprobat în Ședința Comisiei științifico-metodice de profil Pediatrie,
proces verbal nr.1 din 31.03.2025

Autori:

Raba Tatiana – dr. hab., șt., med., conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”, responsabil de activitatea clinică IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco”

Liubarscaia Svetlana – pediatru gastroenterolog, IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco”

Tihai Olga – pediatru gastroenterolog, IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco”

Revenco Ninel – dr. hab., șt., med., profesor universitar, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

Referenți științifici:

Mihu Ion – dr. hab. șt. med., profesor universitar

Cracea Angela – dr. șt. med., conferențiar universitar

Redactor literar: *Marian-Șuparschii Maria*

Machetare tehnică: *Feodosia Caprari*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Sindromul de citoliză la copii: Managementul pacientului pediatric: Ghid metodico-didactic pentru medici rezidenți și medici specialiști / Tatiana Raba, Svetlana Liubarscaia, Olga Tihai, Ninel Revenco; referenți științifici: Mihu Ion, Cracea Angela; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2025. – 76 p.: fig., tab.

Bibliogr.: p. 75-76 (20 tit.). – [50] ex.

ISBN 978-9975-82-446-0.

616.36-053.2-078(075.8)

S 59

ISBN 978-9975-82-446-0

© CEP *Medicina*, 2025

© T. Raba, Sv. Liubarscaia ș.a., 2025

CUPRINS

Abrevieri.....	4
Sumarul ghidului.....	5
Prefață.....	8
Introducere.....	9
Capitolul I. Definiție, caracteristici generale ale sindromului de citoliză la copii	11
Capitolul II. Mecanisme patogenetice și cauze etiologice ale sindromului de citoliză.....	22
Capitolul III. Evaluarea clinică și paraclinică a pacientului pediatric cu sindrom de citoliză	25
Capitolul IV. Diagnosticul diferențiat în sindromul de citoliză la copii...	53
Capitolul V. Principiile de tratament în sindromul de citoliză la copii.....	58
Măsuri de profilaxie a sindromului de citoliză la copii.....	68
Concluzii.....	72
Recomandări.....	73
Bibliografie.....	75

ABREVIERI

<i>ALT</i>	– alaninoaminotransferaza
<i>AST</i>	– aspartataminotransferaza
<i>AgHBs</i>	– antigenul de suprafață al virusului hepatitei B
<i>Anti-HBe</i>	– anticorpi față de antigenul «e» al virusului hepatitei B
<i>Anti-HBcor</i> <i>sumar</i>	– anticorpi de clasă Ig M și Ig G către virusul hepatitei B
<i>Anti-HBs</i>	– anticorpi față de antigenul de suprafață a virusului hepatitei B
<i>Anti-HAV</i>	– anticorpi către virusul hepatitei A
<i>ANA</i>	– anticorpi antinucleari
<i>anti-SLA</i>	– anticorpi anti antigenul citoplasmatic liposolubil al hepatocitului (Soluble Liver Antigen)
<i>Anti-tTG IgA</i> <i>sau IgG</i>	– anticorpi împotriva transglutaminazei tisulare de clasa IgA sau IgG
<i>ASMA</i>	– anticorpi anti-mușchi neted (engl. anti-smooth muscle antibodies)
<i>BII</i>	– boală inflamatorie intestinală
<i>CMV</i>	– citomegalovirus
<i>CID</i>	– coagulare intravasculară diseminată
<i>CT</i>	– tomografie computerizată
<i>CK</i>	– creatinkinaza
<i>CPER</i>	– colangiopancreatografie endoscopică retrogradă
<i>MRCP</i>	– colangiopancreatografia prin IRM
<i>EBV</i>	– virusul Epstein-Barr
<i>G-6-PD</i>	– deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază
<i>HA</i>	– hepatită autoimună
<i>HDL</i>	– lipoproteină cu densitate înaltă
<i>HSV</i>	– virusul herpes simplex
<i>HTRA</i>	– Hipertransaminazemie
<i>IgM</i>	– imunoglobulină M
<i>Ig G</i>	– imunoglobulină G
<i>LDL</i>	– lipoproteină cu densitate joasă
<i>LDH</i>	– lactat dehidrogenaza
<i>MASLD</i>	– boală hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice p-ANCA – anticorpi anti-citoplasmă perinucleară neutrofilică
<i>IRM</i>	– imagistica prin rezonanță magnetică
<i>TSH</i>	– hormonul tireotrop
<i>T4</i>	– tiroxina

SUMARUL GHIDULUI

Hipertransaminazemia este un scenariu provocator în cadrul asistenței medicale primare și spitalicești, iar etiologia ei poate fi diversă, variind de la geneză hepatică până la geneză extrahepatică, de la boală hepatică tranzitorie până la hepatită cronică. Enzimele hepatice majorate la unii copii frecvent sunt depistate ocazional, prin analize de laborator efectuate la indicația medicului sau din dorința de curiozitate a familiei copilului. Deși în majoritatea cazurilor, acestea vor avea semnificație tranzitorie cu normalizarea lor în timp, un mic grup de copii vor fi diagnosticați cu maladii hepatice acute sau cronice. Diagnosticul diferențiat în cazul sindromului de citoliză la copii trebuie să fie unul complex și multilateral, necesitând o abordare sistemică și implicare multidisciplinară.

În acest ghid venim cu cele mai recente și relevante abordări practice clinice, paraclinice și instrumentale, care necesită aplicare pe etape, pentru aprecierea cauzelor adevărate ale citolizei și pentru a ajuta medicii, tinerii practicieni în evaluarea corectă a sindromului de citoliză și diagnosticarea cauzei etiologice la copii. Determinarea valorilor serice ale ALT și AST este o parte component a testelor biochimice care sunt efectuate la copii, indiferentă de prezența sau absența semnelor clinice patologice. Aminotransferazele sunt markeri de laborator ce semnifică un proces de afectare celulară la nivel hepatic sau extrahepatic. Valorile ALT sunt majorate preponderant în afecțiuni hepatice acute sau cronice (numite hepatite), iar valorile AST se majorează predominant în diverse afecțiuni musculare, cardiace, renale, pulmonare, în pancreatita acută sau cronică.

Acest ghid este elaborat ca instrument practic de conduită, în scopul prezentării unui suport metodologic pentru clinicieni tineri dar și cei experimentați. Lucrarea este dedicată unei probleme frecvent întâlnite în medicina practică. Ghidul oferă informație privind definiția, cauzele etiologice, principiile gestionării eficiente și etapizate a sindromului de citoliză și a testelor hepatice anormale de sânge. Precizarea cauzei etiologice a citolizei la copilul examinat este o etapă importantă în procesul de precizare finală a diagnosticului clinic. Un astfel de ghid metodologic în domeniul

pediatriei autohtone este elaborat pentru prima dată și este bazat pe recomandări actualizate ale ghidurilor internaționale pediatrice: *Guidelines on the management of abnormal liver blood tests*, 2017 (autor prof. Philip N Newsome, NIHR Birmingham Biomedical Research Centre and Centre for Liver Research, Institute of Biomedical Research, University of Birmingham, Birmingham B15 2TT, UK); Recomandările actualizate ale Societății de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică (ESPGHAN). În plan internațional, un Ghid asemănător a fost elaborat pentru prima dată în 2000, fiind revizuit mai târziu de către membrii Grupului de Dezvoltare a unui Ghid (BSG) similar British Liver Trust, Liver 4life, PBC Foundation și PSC Support experți în domeniu, reprezentanți ai grupurilor de pacienți/îngrijitori, membri aleși ai secțiunii bolilor de ficat BSG (inclusive reprezentanți din Scoția și Țara Galilor, British Association for the Study of the Liver (BASL), Comitetul consultativ de specialitate în biochimie clinică al Colegiului Regal de Patologie și Asociația pentru Biochimie Clinică, British Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN), Public Health England (implementare și screening), Royal College of General Practice, British Society of Gastrointestinal și Radiologi Abdominali (BSGAR) și Societatea de Medicină Acută.

Calitatea dovezilor și gradul de recomandări oferite de acest ghid a fost evaluată cu ajutorul instrumentului AGREE II. Aceste linii directorii se ocupă, în mod specific, de gestionarea testelor de sânge cu rezultate anormale ale ficatului la copii și adulți, atât la nivelul serviciilor medicale de îngrijire primară, cât și în cadrul instituțiilor medicale publice de nivel secundar și terțiar, dar și celor private. În fiecare caz, medicul practician care constată o probă hepatică cu valori anormale, inclusiv prezența citolizei, are obligațiunea să definească și să inițieze procedura complexă de examinare paraclinică și de confirmare a cauzei citolizei, căutând răspuns la următoarele întrebări, cu direcționarea pacientului către etape specializate:

1. Dacă rezultatele testelor hepatice sanguine standardizate efectuate la pacientul pediatric sunt în limita de referință de vârstă sau sunt anormale?

2. Care este panoul inițial standardizat și suplimentar de teste hepatice sanguine în sindromul de citoliză?

3. Când și cu ce frecvență este necesar de a verifica testele de sânge hepatice cu valori anormale la pacienții pediatrici?

4. Dacă amplexarea valorilor obținute și durata persistenței valorilor anormale la testele hepatice la pacientul pediatric determină necesitatea investigațiilor suplimentare ulterioare?

5. Care este tactica medicului practician în caz de prezență a testelor hepatice sanguine cu valori anormale la pacientul pediatric?

6. Care este conduita instituțională de referire etapizată a pacientului pediatric diagnosticat cu sindrom de citoliză în sectorul ambulator și spitalicesc?

Recomandările actualului ghid nu sunt concepute pentru a gestiona boala hepatică de bază, dar au drept scop precizarea cauzei etiologice care a provocat apariția sindromului de citoliză și aplicarea corectă și etapizată a Algoritmilor și Standardelor Internaționale recomandate în domeniul pediatriei, conform entității nozologice prezumtive.

PREFAȚĂ

Sindromul de citoliză la copii reprezintă o problemă medicală importantă, cu implicarea patologiei acute sau cronice a ficatului și adesea este una provocatoare pentru pediatri și toți specialiștii care acordă asistență medicală copiilor la toate nivelele. Acest ghid este dedicat managementului eficient etapizat, cu accent pe precizarea etiologică a citolizei și a diagnosticului final. Informația oferită de actualul ghid vine în întâmpinarea necesităților practice ale clinicienilor, care se confruntă zilnic cu aceste provocări. În paginile acestui ghid veți găsi informații esențiale și actualizate despre definirea exactă a sindromului de citoliză, etiologia sa, metodele de diagnosticare, strategiile recomandate de management diagnostic și tratament.

Abordarea noastră se bazează pe cele mai recente dovezi științifice și pe experiența practică internațională și națională a specialiștilor de frunte din domeniul pediatriei, gastroenterologiei și hepatologiei pediatrice. Scopul acestui ghid este să ofere un cadru metodologic clar și bine structurat pentru identificarea și gestionarea sindromului de citoliză la copii, încurajând o abordare holistică și integrată a fiecărui caz. Sperăm, că această ghid metodic va deveni o sursă valoroasă de informații pentru cadrele tinere (medicii rezidenți, secundari clinici), dar și pentru profesioniști experimentați ca medici pediatri, gastroenterologi, hepatologi, medici de familie, experți din alte domenii, specialiști în procesul lor de formare profesională, pentru toți cei implicați în îngrijirea sănătății copiilor la diferite etape de asistență medicală.

Vă mulțumim pentru implicarea și devotamentul Domniilor Voastre în asigurarea îngrijirii optime și înalt eficiente a copiilor afectați de sindromul de citoliză. Împreună, putem contribui la creșterea calității asistenței medicale acordată copiilor, înalt profesională și semnificativă în viețile micilor pacienți și familiilor lor.

*Cu respect,
Colectivul de autori*

INTRODUCERE

Sindromul de citoliză la copii reprezintă una dintre manifestările patologice ale afectării hepatice și este o preocupare majoră în domeniul medical. Acest sindrom este caracterizat de leziuni celulare hepatice și eliberarea în circulație a unor enzime hepatice specifice, cum ar fi AST (aspartataminotransferaza), ALT (alaninaminotransferaza) și LDH (lactat dehidrogenaza), care semnalează deteriorarea funcției hepatice.

În contrast cu prezența sindromului de citoliză la adulți, apariția acestuia la copii ridică probleme suplimentare, având în vedere impactul potențial asupra creșterii și dezvoltării acestora. Copiii pot fi afectați de o gamă variată de afecțiuni hepatice, inclusiv infecții virale, boli metabolice și tulburări congenitale, care pot fi asociate cu sindromul de citoliză și care necesită o gestionare diagnostică și terapeutică adecvată. Se estimează că între 3,5% și 12,4% dintre adolescenții asimptomatici au enzime hepatice crescute. Cu toate acestea, prevalența și etiologia hipertransaminazemiei la copiii din toate grupele de vârstă nu sunt bine cunoscute, probabil pentru că afecțiunea este subestimată. În plus, actualmente lipsește o abordare standardizată în cadrul asistenței medicale primare privind gestionarea sindromului de citoliză și sunt puține studii care oferă recomandări metodologice pentru evaluarea hipertransaminazemiei în populația pediatrică.

Scopul acestui ghid este de a analiza multilateral cauzele posibile ale sindromului de citoliză la copii, inclusiv mecanismele sale fiziopatologice, factorii de risc implicați, semnele și simptomele asociate, modalitățile de diagnostic și investigații relevante, precum și strategiile de management terapeutice specifice vârstei pediatrice. Am elaborat un algoritm, pas cu pas, pentru a ghida medicii din prima linie cu privire la precizarea adevăratei cauze etiologice a sindromului de citoliză la copii. Prin înțelegerea mai profundă a acestuia, putem îmbunătăți diagnosticul precoce, intervenția terapeutică rapidă și gestionarea eficientă a afecțiunilor hepatice și metabolice în rândul populației pediatrice. Această abordare integrală este esențială pentru asigurarea unei îngrijiri optime și

a unei calități ridicate a vieții copiilor afectați de sindromul de citoliză. Acest ghid se bazează pe literatura medicală actuală și recomandările specialiștilor din domeniul pediatriei și hepatologiei pediatrice. Scopul nostru este ca prin acest ghid să oferim medicilor rezidenți, medicilor specialiști, tinerilor practicieni, dar și celor în proces de formare continuă o resursă utilă pentru abordarea eficientă și comprehensivă a sindromului de citoliză la copii. Împreună, sperăm să contribuim la îmbunătățirea managementului și rezultatelor pentru copiii afectați de această stare complexă și variată.

DEFINIȚIE, CARACTERISTICI GENERALE ALE SINDROMULUI DE CITOLIZĂ LA COPII

Definiție. Citoliza reprezintă un sindrom clinic și de laborator polietiologic caracterizat prin creșterea valorilor serice ale alaninamino – transferazei (ALT) și aspartataminotransferazei (AST) în sânge, comparativ cu valorile de referință oferite de laborator în funcție de vârsta pacientului. Acest sindrom este descris ca o reacție a hepatocitelor la diferiți factori hepatici și extrahepatici cauzabili, care duc la distrugerea lor. Boala este, de obicei, combinată cu alte sindroame patologice așa ca colestaza, sindromul mezenchimal-inflamator, inflamația autoimună. Citoliza poate fi prezentă în diverse maladii hepatice (acute sau cronice) și extrahepatice, în insuficiența acută sau cronică hepatică ^[16].

Mai multe studii raportează că prevalența valorilor anormale ale enzimelor hepatice variază în funcție de țară, tipul de alimentație, condițiile de igienă individuală și salubritate, perioada anului și calitatea asistenței medicale în regiune. Se estimează că între 3,5% și 12,4% dintre adolescenții asimptomatici au enzime hepatice crescute. Cea mai frecventă cauză de citoliză în țările subdezvoltate este infecția virală acută, cauzată de virusul hepatitei A (HAV). Pe de altă parte, în țările dezvoltate, cauza principală este boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice (MASLD), deși tulburările hepatobiliare, genetice și autoimune contribuie important la dezvoltarea sindromului de citoliză hepatică.

Cu toate acestea, prevalența și etiologia hipertransaminazemiei la copiii europeni din toate grupele de vârstă nu sunt bine cunoscute, probabil pentru că afecțiunea este subestimată. În plus, există puține studii care să ghideze evaluarea hipertransaminazemiei asimptomatice în populația pediatrică. La momentul actual lipsește o abordare standardizată la populația pediatrică în cadrul asistenței medicale primare și spit-ali-cești ^[16].

Unele studii internaționale (Yuan and al., 2022) indică o prevalență ridicată a sindromului de citoliză hepatică la copiii cu infecția cu *Helicobacter pylori*, semnalând importanța majoră a acestei infecții în populația pediatrică ^[17].

În gastroenterologia pediatrică clinică, sunt identificate mai multe grupuri de factori etiologici cauzali, care provoacă sindromul de citoliză prin afectarea celulelor hepatice, cu eliberarea enzimelor hepatice din interiorul hepatocitelor afectate în fluxul sanguin.

Pacienții pediatrici cu enzime hepatice (ALT și AST) crescute, de obicei, sunt ocazional depistați prin analize de laborator, în cazul adresărilor pentru un examen de rutină sau în cadrul diferitor testări de laborator pentru probleme clinice. Deși majoritatea pacienților pot avea afecțiuni tranzitorii și/sau benigne, un subgrup de copii poate avea tulburări hepatice subclinice, asimptomatice, care pot persista multe luni sau ani. Diagnosticul diferențial în cadrul prezenței sindromului de citoliză la copil este unul complex și este necesar să fie efectuat printr-o abordare sistematică și lărgită a spectrului de cercetări de laborator, având o importanță majoră. În această recomandare, trecem în revistă cele mai recente și relevante date ale literaturii de specialitate pentru a oferi o imagine de ansamblu, cuprinzătoare, a principalelor procese ale bolii care provoacă hipertransaminazemie la copii. În cele din urmă, propunem o abordare practică, pe etape, pentru a ghida medicii în evaluarea valorilor enzimelor hepatice anormale la copiii asimptomatici și simptomatici. Primul pas este obținerea unui istoric complet, împreună cu un examen fizic amănunțit pentru a exclude semnalele roșii, care ar trebui să impună consultarea urgentă cu un gastroenterolog sau hepatolog pediatru.

Procese infecțioase acute și cronice. Hepatitele virale A, B, C, D, E, afectarea ficatului în infecția indusă de virusul CMV, infecția indusă de virusul herpetic VHS, infecția cu virusul Epstein-Baar (VEB) sunt cele mai frecvente cauze de afectare a parenchimului hepatic, însoțit frecvent de lezarea și distrugerea hepatocitelor, cu apariția sindromului de citoliză și creșterea predominantă a ALT și, mai puțin, a AST. Citoliza apare atât în inflamația acută a ficatului, cât și în exacerbarea hepatitelor cronice, a

cirozei hepatice sau a cancerului hepatocelular. Sindromul de citoliză poate fi diagnosticat și în cazul infestării copiilor cu diverse forme de parazitoze intestinale, hepatice și extraintestinale: Amibiază, Giardioză, Echinococoză, Alveococoză, Larva Migrans Visceralis, Opistorhoza, Fascioloză etc.

Boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice (MASLD). Boala hepatică steatozică metabolică, non-alcoolică (MASLD) și cea de genезă alcoolică este principală cauză etiologică neinfecțioasă a apariției sindromului de citoliză la copiii de vârstă mare și la adolescenți. Sindromul distrugerii țesutului hepatic este cauzat de toxicitatea lipoproteinelor sau a metaboliților etanolului, care intră în ficat în cantități crescute din sistemul venei portale.

Patologii colestatice. Citoliza și colestaza sunt frecvent asociate cu boala litiazică biliară sau intrahepatică. În cazul secreției biliare întârziate, pe lângă creșterea nivelului de colesterol și a fosfatazei alcaline, se observă instalarea sindromului de citoliză. Distrugerea hepatocitelor este cauzată de efectele toxice ale acizilor biliari.

Afecțiuni toxice hepatice induse de droguri, medicamente, substanțe toxice nemedicamentoase. Automedicația necontrolată, administrarea remediilor medicamentoase cu efect cumulativ și de suprapunere, cu proprietăți de synergism medicamentos, polipragmazia în special la pacientul extrem de grav și cei care se află în stare critică, induce frecvent o prevalență crescută a hepatitei drog-induse, toxică medicamentoasă cu o pondere de până la 2-5%. Cele mai multe dintre ele sunt subclinice, dar în orice caz, sindromul citolitic este detectat cu niveluri crescute de enzime hepatice până la injurie acută hepatică cu prognostic letal, în lipsa transplantului hepatic pe indicații vitale.

O creștere semnificativă a valorilor serice ale aminotransferazelor ALT și AST este, de asemenea, tipică pentru unele maladii extrahepatice așa ca miopatia, unele maladii metabolice ereditare, maladii reumatismale și boli cardiace, renale și altele. Aceste cauze includ boli musculare ereditare și dobândite, leziuni și necroze musculare și dezechilibru acido-bazic. Hiperlipidemia, citoliză și sindromul metabolic în bolile ereditare

de depozitare (Gaucher, Niemann-Pick, maladia Wilson, Hemocromatoza ereditară, etc.), sunt considerate drept criterii de laborator pentru aceste maladii. În diverse stări cu tulburări comportamentale la adolescenți și copilul mare, inclusiv în consumul excesiv de alimente prăjite și grase, utilizarea apei contaminate din surse necunoscute, consumul de alcool, fumatul, toxicomanie, etc. poate fi regăsit sindromul de citoliză, care necesită o abordare eficientă cât mai precocă.

Sindromul de citoliză nu este o entitate nosologică independentă și se observă în diferite leziuni ale tractului gastrointestinal, hepato-biliar și la nivelul altor organe extradigestive. Uneori boala este numită „nespecifică” sau „hepatită nespecificată” când agentul etiologic cauzabil nu a fost identificat, subliniind natura sa inflamatorie. Adevărata incidență a patologiei la copii este necunoscută, deoarece în multe cazuri, sindromul de citoliză este diagnosticat ocazional, atunci când pacientul solicită vizite la medic din diverse alte motive.

Din punct de vedere biochimic, AST și ALT sunt enzime esențiale, care se sintetizează preponderent în ficat și, parțial, de celulele musculare. Aceste enzime sunt implicate în procesele metabolice esențiale pentru metabolizarea și utilizarea carbohidraților și proteinelor, jucând un rol important în ciclul metabolismului acidului citric și în transaminarea aminoacizilor. În ficat, aceste enzime catalizează reacțiile esențiale pentru menținerea homeostaziei și a producției de energie. Cu toate acestea, valorile crescute ale ALT și AST indică cea mai mare activitate a acestor enzime care este caracteristică, în special, deteriorării funcției celulelor hepatice. În mod normal, nivelul transaminazelor în sânge este menținut prin echilibrul dintre eliberarea lor din interiorul celulelor hepatice, ca urmare a morții celulare naturale, și a eliminării lor din organism. Enzimele indicatoare de afectare a funcțiilor hepatice și a prezenței ale sindromului de citoliză hepatică, se manifestă prin creșterea valorilor serice:

- Alaninaminotransferaza (ALT, GPT)
- Aspartataminotransferaza (AST, GOT)
- Lactat dehidrogenaza (fracția a 4, 5-a LDH 4, 5) și gama-glutamyltranspeptidaza

- Enzime hepatice specifice (sorbitol-dehidrogenaza, aldolaza, ornitin carbamiltransferaza)
- Enzime mitocondriale (glutamat dehidrogenaza, succinat dehidrogenază)
- Bilirubina totală și fracțiile ei (în special, datorită creșterii fracțiunii directe sau, în unele cazuri, și a celei indirecte)

Semnificația unor enzime hepatice.

Alaninaminotransferaza (ALT) sau transaminaza glutamic-piruvică (GPT) este o enzimă citoplasmatică, prezentă predominant în hepatocite, ceea ce o face mai specifică bolilor de ficat.

În cantități mai mici, ALT este prezentă în celulele cardiace, în mușchii scheletici, pancreas, splină, plămâni. Funcția sa principală este de a cataliza transferul grupei „amino” de la alanină la alfaacetoglutarat, rezultând formarea de acid piruvic și acid glutamic. Nivelurile crescute de ALT în sânge pot fi asociate cu diverse afecțiuni hepatice sau procese care implică distrugerea celulelor.

ALT este considerat un marker mai specific pentru afecțiunile hepatice în comparație cu AST (aspartataminotransferaza). Creșterea nivelului de ALT poate fi observată în diverse afecțiuni hepatice, inclusiv în hepatita virală acută, hepatita cronică și alte afecțiuni hepatice. Ultimele studii recomandă o evaluare atentă și un management diagnostic activ al pacienților cu niveluri ușor crescute de ALT, deoarece aceste valori pot fi semne timpurii ale bolilor hepatice cronice sau ale unor afectări hepatice minore.

Aspartataminotransferaza (AST) sau transaminaza glutamico-oxaloacetică (GOT) este o enzimă citoplasmatică care se găsește preponderent în hepatocite și miocite, dar se exprimă și în alte diferite țesuturi. AST catalizează transferul grupei „amino” de la acidul aspartic la alfaacetoglutarat, rezultând acid oxaloacetic și acid glutamic (cu ajutorul piridoxal fosfatului).

Activitatea sa este cea mai ridicată în miocard, ficat, mușchi scheletici, țesut nervos și rinichi, fiind mai puțin exprimată în pancreas, splină și plămâni. AST este prezentă în celule sub formă de fracțiuni mitocondriale

(2/3) și citoplasmatică (1/3). Deoarece AST este localizată predominant în mitocondrii, nivelurile sale în sânge cresc mai puțin în cazul afecțiunilor hepatice în comparație cu ALT. În practica clinică, AST este frecvent folosită pentru diagnosticul precoce al infarctului miocardic la adulți, însă specificitatea sa este limitată. Creșterea activității AST poate indica extinderea leziunilor și implicarea altor organe și țesuturi, precum ficatul. Printre principalele cauze ale creșterii nivelului de AST se numără infarctul miocardic, reumatismul articular acut, embolia pulmonară, intervențiile chirurgicale cardiace, angiografia cardiacă, atacurile severe de angină pectorală, leziunile musculare, miopatiile și pancreatita acută. La copii, AST majorată prezintă o valoare semnificativă în cazul dermatomiozitelor. Creșterea moderată a activității AST poate fi observată și în pancreatita acută, leziunile musculare grave și afecțiunile hemolitice, iar eforturile fizice intense pot cauza o creștere temporară a nivelului său în sânge.

Gama-glutamyltranspeptidaza (GGT) este eliminat din hepatocit în plasmă prin bilă, activitatea enzimei în bilă fiind de 10 ori mai mare decât cea plasmatică. O mică parte este degradată în rinichi și eliminată prin urină. Sinteza în exces a GGT poate fi indusă în ficat de colestază, consumul cronic de alcool și de dozele terapeutice ale unor medicamente. Nivelul seric al GGT este crescut în celulele tumorale din hepatom, în hepatocitele comprimate de tumori hepatice și în ariile regenerative din ficatul cirotic. GGT este o enzimă specifică afectării ficatului și a ductelor biliare. GGT corelează cu nivelurile crescute ale fosfatazei alcaline.

Valorile crescute ale gama-GT pot fi regăsite în următoarele maladii:

- în hepatita acută virală – creșterea GGT este mai mică decât a altor enzime hepatice ($GGT/AST=0.1 - 0.2$), dar revine ultima la normal; în formele colestatice $GGT/AST=1$;

- în hepatita cronică activă, virală sau autoimună – creșterile pot depăși de 7 ori limita superioară a normalului ($GGT/AST=1-3$);

- în hepatita alcoolică acută – $GGT/AST > 6$;

- în ciroza hepatică – creșterile sunt, în medie, de 2 ori în ciroza posthepatitică și în jur de 10 ori în ciroza alcoolică;

- în colangita sclerozantă primară – GGT crește paralel cu fosfataza alcalină, înaintea apariției icterului, cu creșteri până la minim 13 ori limita superioară a normalului;

- în ficatul gras – în cazul etiologiei alcoolice – valoarea GGT este aproximativ dublă și persistă crescută mult timp după întreruperea consumului; în ficatul gras non-alcoolic, metabolic asociat, predomină creșterea ușoară a aminotransferazelor, mai frecvent decât a GGT;

- în tumorile hepatice, metastazele hepatice – evoluția creșterii citolizei este proportional paralelă cu majorarea valorilor serice ale fosfatazei alcaline și pot depăși de 14 ori valorile normale; GGT este crescută la 90% din pacienții cu metastaze hepatice, nivelurile normale excluzând practic prezența acestora, iar monitorizarea periodică a acestei enzime poate indica răspunsul așteptat la chimioterapie;

- în congestia hepatică – în special în cea cronică, GGT poate crește de până la 5 ori, iar în cea acută (ex.: tromboza de venă portală), creșterea este mică comparativ cu cea a transaminazelor și LDH.

- creșteri izolate ale GGT: medicație anticonvulsivantă (creșteri mai mari de 3 ori de limita superioară a normalului nu se mai datorează tratamentului), ficatul gras, obstrucție biliară subclinică, formațiuni înlocuitoare de spațiu în ficat, boală cardiacă congestivă, etiologie etanolică.

- alte cauze de creștere a GGT: pancreatite acute (de 5 ori mai mari decât valorile normale), infarct miocardic acut, insuficiență renală acută, sindrom nefrotic, rejet de grefă renală (creșteri moderate), diabet zaharat (GGT ușor crescut); tumori și hemoragii cerebrale (GGT cu creșteri ușoare), neoplasme – în special melanomul malign, cancerul de sân și cel pulmonar.

Aldolaza este o enzimă esențială în metabolismul glucidic, fiind implicată în procesul glicolitic. Ea catalizează conversia fructozo-1,6-bisfosfatului în dihidroxiaceton-fosfat și gliceraldehid-3fosfat. Această reacție este crucială pentru producerea de energie în celulele organismului uman. Aldolaza este prezentă în toate celulele organismului, dar are concentrații ridicate în ficat, mușchiul scheletic și creier. Există trei izoforme majore ale aldolazei: A, B, C. Izoforma B a aldolazei are cea mai mare specificitate pentru

leziunile hepatocitelor, deoarece este prezentă doar în ficat și nu este detectată în mod normal în sânge. Cu toate acestea, determinarea aldolazei și a izoformelor sale nu este încă inclusă în practica clinică cotidiană.

Alfa-glutathion-S-transferaza(α -GST) este o enzimă din familia glutathion-S-transferazelor (GST), care joacă un rol esențial în detoxifierea celulară. GST-urile sunt implicate în conjugarea glutathionului (GSH) cu o varietate de substraturi hidrofobe, facilitând astfel eliminarea compușilor toxici și xenobioticelor din celule. Enzima α -GST este predominant exprimată în ficat, dar este prezentă și în alte țesuturi, cum ar fi rinichii și intestinul. GST este un marker sensibil pentru leziunile hepatocelulare și este utilă în diagnosticul precoce al afecțiunilor hepatice. Fiind localizată preponderent în citosolul hepatocitelor, α -GST este eliberată rapid în sânge în caz de afectare hepatică, înaintea creșterii serice a ALT și AST. Până în prezent, determinarea activității acestei enzime nu a fost pe larg implementată în practica medicală cotidiană, cu toate că valoarea sa diagnostică în cazul sindromului de citoliză este semnificativ mai mare decât cea a ALT și AST.

Modalitatea de codificare a valorilor crescute ale ALT și AST, a altor probe hepatice în conformitate cu Clasificarea Internațională a Maladiilor în versiunea a 10, ICD-10. În cazuri particulare, unde există un istoric anumit, o anamneză care indică probabilitatea semnelor clinice caracteristice unei stări, bolii hepatice acute sau cronice, în cazuri de extindere a manifestărilor clinice și imposibilitatea precizării la moment a etiologiei sindromului de citoliză, pot fi aplicate următoarele formulări și codificări, prevăzute de ICD-10:

R94.5 Rezultate anormale ale explorărilor funcționale hepatice

K75.9 Boală inflamatorie hepatică, nespecificată

K76.9 Boala ficatului, nespecificată

K73.9 Hepatită cronică, nespecificată

Clasificarea Internațională a Bolilor pentru statisticile mortalității și morbidității, în a 11-a revizuire v 2024 și noul Ghid de referință a utilizării ICD-11 (Clasificarea Internațională a Bolilor în a unsprezecea revizuire, ICD-11, Organizația Mondială a Sănătății, 2022), pentru codificarea unor stări sau maladii diagnosticate la pacienți, permite mai exact și mai clar

codificarea și specificarea acțiunilor medicale, a maladiilor stabilite sau a celor excluse la pacienții care s-au adresat după asistență medicală.

Exemplu de codificare (International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, 11th Revision, <https://www.findacode.com/icd-11>):

- DB9Z Boli ale ficatului, nespecificate – include: disfuncție hepatică neclasificată în altă parte;
- DB95.0 Boală hepatică toxică sau indusă de medicamente cu necroză hepatică acută sau hepatită acută.
- DB95.Z Boală hepatică indusă de medicamente sau toxică, nespecificată;
- DB95.2Z Boală hepatică toxică sau indusă de medicamente cu colestază, nespecificată – leziune hepatică colestatică indusă de medicamente, cu prurit, icter, hiperfosfatemie;
- ME23 Rezultatele studiilor funcționale ale sistemului digestiv cu teste anormale ale studiului funcției hepatice.

INTERVALUL DE REFERINȚĂ A VALORILOR SERICE ALE ALT ȘI AST LA COPII

La copii, valorile normale ale ALT și AST pot fi diferite în comparație cu cele la adulți (*Tabelul 1*). Valorile ALT sunt considerate normale dacă ele sunt sub 2 valori normale de referință standard față de valorile medii la persoanele adulte sănătoase. Cu toate acestea, nu există intervale unificate de referință pentru AST și ALT la copii. Nivelurile transaminazelor pot fi considerate ușor crescute atunci când sunt majorate de până la 2 ori față de limita superioară a normalului, ridicate – în cazul că în care sunt majorate de 2 ori și până la 10 ori față de limita superioară a normalului) sau foarte mari (de peste 10 ori limita superioară a normalului). Trebuie remarcat faptul că, valorile normale ale aminotransferazelor nu exclud prezența afecțiunilor hepatice, deoarece persoanele cu boală hepatică în stadiu terminal și parenchim hepatic rezidual limitat pot avea niveluri de aminotransferaze complet normale.

În general, limitele normale pentru copii sunt mai mari decât cele pentru adulți, deoarece enzimele hepatice pot fi mai active în timpul creșterii și dezvoltării copilului ^[1,2,6].

Tabelul 1

**Limita superioară normală a nivelurilor serice ale ALT (U/L)
stratificată în funcție de sex și vârstă ^[2]**

Vîrsta Sex	0-18 luni	> 18 luni	12-17 ani
Băieți	60 U/L	40 U/L	25.8 U/L
Fete	55 U/L	35 U/L	22,1 U/L

Tabelul 2

**Limita superioară normală a nivelurilor serice de AST (U/L)
stratificată în funcție de sex și vârstă ^[2]**

Vîrsta Sex	> 12 luni	1-4 ani	5-8 ani	9-18 ani
Băieți/Fete	>65 U/L	>55 U/L	>50 U/L	>40 U/L

**EVALUAREA GRADULUI DE SEVERITATE A SINDROMULUI
DE CITOLIZĂ LA COPII PRIN MAJORAREA ALT ^[2]**

- **grad ușor:** creștere între 2 și 5 ori față de valorile normale de referință
- **grad moderat:** creștere de 5-10 ori față de valorile normale de referință
- **grad sever:** creștere de peste 10 ori față de valorile normale de referință

Conform datelor stabilite de Lamireau și colab. în 2014, studiilor efectuate de England et al. în 2009 și de Schwimmer et al. din 2010, se recomandă următoarea gradare a valorilor normale de referință ale ALT pentru copii de diferită vârstă:

- 3 luni până la 18 luni: 60 UI/L la băieți și 55 UI/L la fete;
- 18 luni până la 12 ani: 40 UI/L la băieți și 35 UI/L la fete;
- 12 ani până la 15 ani: 26 UI/L la băieți și 22 UI/L la fete.

RAPORTUL DE RITIS ȘI SEMNIFICAȚIA LUI CLINICĂ.

Raportul De Ritis (raportul AST/ALT) este un indicator biochimic important utilizat în diagnosticarea și gestionarea diverselor afecțiuni hepatice și extrahepatice [8]. Acest raport a fost introdus de medicul italian Fernando De Ritis în anul 1957. El a descris, pentru prima dată, acest raport ca un indicator util pentru diagnosticarea diferitelor tipuri de afecțiuni hepatice, în special pentru diferențierea între hepatita virală și hepatita alcoolică. Raportul, cunoscut acum ca raportul De Ritis AST/ALT, a fost recunoscut ca instrument paraclinic pentru capacitatea sa de a furniza informații despre gradul de afectare hepatică pe baza proporției dintre cele două enzime hepatice, AST și ALT. În normă, valoarea medie a acest raport este de $1,33 \pm 0,42$, cu un interval între 0,91-1,75 [4, 5]. În cazul bolilor inflamatorii hepatice are loc creșterea predominantă a ALT, iar coeficientul De Ritis scade până la 0,2 - 0,5. În cazul afectării secundare a ficatului, așa ca în patologii cardiace (citoliză hepatică secundară, de geneză cardiogenă), are loc creșterea predominantă a AST, iar coeficientul De Ritis crește peste valorile limitei superioare.

Semnificația clinică a raportului.

- Raport De Ritis < 1 : această valoare indică la afecțiuni hepatice acute, cum ar fi hepatita virală A, B, C, D sau boala ficatului steatozic asociată tulburărilor metabolice (MASLD). Un nivel mai mare al ALT comparativ cu AST poate indica la afectarea predominantă a ficatului. În majoritatea afecțiunilor inflamatorii de geneză hepatică, raportul AST/ALT este < 1 .
- Raport De Ritis > 1 : un raport mai mare de 1 este asociat, de obicei, cu bolile hepatice cronice, inclusiv ciroza sau hepatita acută indusă de alcool la adolescenți. În aceste cazuri, AST, care se află predominant în mitocondrii, este mai ridicată, indicând o leziune hepatică severă.
- Raportul De Ritis > 2 este asociat, de obicei, cu leziunile hepatice cauzate de acțiunea toxică acută sau cronică a alcoolului.

CAUZELE ETIOLOGICE ALE SINDROMULUI DE CITOLIZĂ LA COPII

Sindromul de citoliză la copii este unul de importanță majoră clinică. Prezența sindromului de citoliză hepatică, gradul lui de severitate și cauzele etiologice apreciază strategia tratamentului de scurtă și lungă durată. Sindromul de citoliză hepatică se dezvoltă, cel mai frecvent, în cazul afectării hepatocitelor, cu distrofia, creșterea permeabilității membranei hepatocelulare, necroza hepatocitelor de diversă etiologie.

În funcție de apartenența grupului de vârstă a copilului cu sindrom de citoliză, la el pot fi determinate mai frecvent unele sau alte maladii hepatice acute sau cronice. La copiii sugari și în perioada copilului mic, mai frecvent sindromul de citoliză poate fi determinat în funcție de apartenența grupului de vârstă a copilului cu sindrom de citoliză, la el pot fi determinate mai frecvent unele sau alte maladii hepatice acute sau cronice (*Figura 1*).

La copiii sugari și în perioada copilului mic, mai frecvent sindromul de citoliză poate fi determinat în tulburările metabolice, imunodeficiențele primare, diverse formațiuni hepatice, mucoviscidoză, anomalii congenitale ale căilor biliare, precum și de hepatitele virale, inclusiv cele perinatale virale B, C, CMV, herpetice și altele, boala celiacă cu debut după diversificarea alimentării cu terciuri din grâu, hepatitele toxice medicamentoase, deficitul de alfa1 antitripsină.

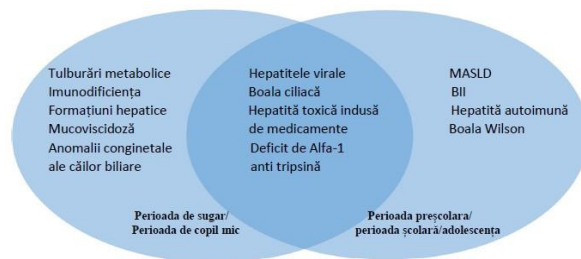


Figura 1. Cele mai frecvente cauze de hipertransaminazemie pe grupe de vârstă ^[1]

Tabelul 3

Cauze hepatice	Cauze extrahepatice
Virală: – Virusuri cu hepatotropism obligatoriu: – Virusurile hepatitei A, B, C, D, G și E; 1.2 Virusuri facultativ hepatotrope: – Citomegalovirusul (CMV), – Virusul Epstein-Barr (EBV), – Virusul herpes simplex (HSV). – Virusul Varicelei, Rubeolei, Adenovirus;	1.Miopatii: – Distrofia musculară Duchenne/Becker 1.1 Leziuni musculare: – Traume – Efort fizic intens
2. Toxică: – medicamente (medicamente psihotrope, steroizi anabolizanti, contraceptive, salicilați, sulfamide, antibiotice, imunodepresive, agenți antitumorali, agenți anestezici) – alcool	2. Tulburări hemolitice: - - Anemia hemolitică autoimună - - Talasemie – Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) – Sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID)
3. Metabolică: – Boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice (MASLD) – Deficitul de alfa-1 antitripsină – Boala Wilson-Konovalov - Hemocromatoza – Deficiența enzimatică congenitale: – galactozemia, tirozemia tip 1	3. Macro – AST
4. Boli autoimune ale ficatului: – Hepatita autoimună (AIH) – Colangita sclerozantă primară (PSC)	4. Boli cardiace: – Anomalii cardiace –Insuficiență cardiacă – Cardiomiopatia
5. Tulburarea secreției și a transportului pigmentilor biliari în boli colestatice	5. Nefropatii
6. Boli bacteriene și parazitare: – Schistosomiaza – Toxoplasmoză – Leptospiroză – E. histolitică	6. Afecțiuni tiroidiene: – Hipotireoza
7. Hepatită criptogenică	7. Insuficiență suprarenală.
8. Neoplazii: – hepatoblastom – hepatocarcinom – gastrinom, limfom intestinal	8. Neoplazii: – limfom, – leucemie, – metastaze.
9. Alte: – Fibroză chistică – Sindromul Budd-Chiari	9. Alte: – Sepsis bacterian - Anorexia nervoasă – Boala celiacă – Boala inflamatorie intestinală (BII)

Cele mai frecvente maladii acute și cronice la copii, care evoluează cu sindrom de citoliză, sunt prezentate în *Tabelul 3* ^[2,10,11].

La copiii cu vârsta preșcolară, școlară și a adolescenței, cele mai frecvente cauze ale citolizei sunt hepatitele virale A, B, C, E, CMV, herpetice și altele, boala celiacă, hepatitele toxice medicamentoase și induse de alte substanțe toxice, extrem de rar deficitul de alfa-1 anti-tripsină, iar la cei de vârstă mai mare – boala hepatică steatozică asociată tulburărilor metabolice (MASLD), bolile inflamatorii intestinale (colita ulcerativă, boala Crohn, colita eozinofilică, hepatitele autoimune, boala Wilson, hemocromatoza ereditară).

MECANISME PATOGENETICE ȘI CAUZE ETIOLOGICE ALE SINDROMULUI DE CITOLIZĂ HEPATICĂ LA COPII

Aminotransferazele ALT și AST sunt enzime universale care sunt distribuite în toate organele și țesuturile umane. Cele mai multe dintre ele sunt localizate în interiorul hepatocitelor. Eliberarea enzimelor în circulația sistemică se realizează prin 3 mecanisme: distrugerea directă a celulelor hepatice, creșterea patologică a permeabilității membranei celulare și distrugerea organelor din citoplasma hepatocitelor.

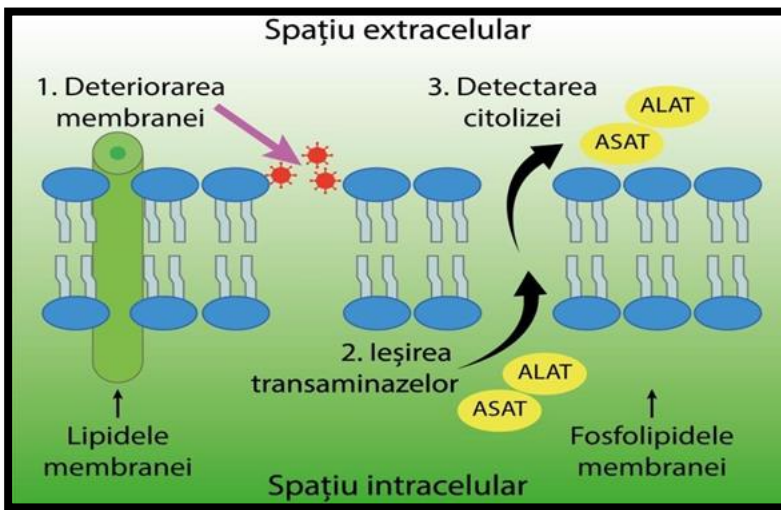


Figura 2. Mecanismul fiziopatologic de apariție a sindromului de citoliză ^[3].

Esența mecanismului fiziopatologic de apariție a sindromului de citoliză este dependent de cauza etiologică și prezentată în Figura 2. Sub acțiunea anumitor factori etiologici cauzabili (virusuri hepatotrope, acțiune toxică a unor medicamente sau/și alcool la adolescenți, lipotoxicitate în boala ficatului steatozic asociată dereglărilor metabolice, dereglarea sintezei

cantitative și a transportării acizilor biliari în maladiile hepatice colestatice, dereglarea funcției de stocaj a ficatului, deficitul de fermenți, unele dereglări congenitale și ereditare, maladiile hepatice parazitare și altele), are loc afectarea toxică, distrugerea membranei și a fosfolipidelor de pe membrana hepatocitului, lărgirea spațiilor transmembranare, eliberarea din interiorul hepatocitului afectat și penetrarea în spațiul extracelular a enzimelor hepatice ALT și AST. Astfel, se realizează apariția valorilor majorate ale AST și ALT în sânge. În practica medicală cotidiană, creșterea nivelului seric al acestor enzime indică, adesea, o leziune hepatică acută sau cronică.

Mecanismele patogenetice de apariție a sindromului de citoliză în diverse maladii sunt următoarele:

1. Leziuni inflamatorii neinfecțioase și infecțioase ale ficatului: infecțiile virale (de exemplu, virusurile hepatitice A, B și C), determină inflamația hepatocitelor prin activarea sistemului imunitar. Aceste virusuri pătrund în celulele hepatice, provocând moartea celulară (apoptoza și necroza hepatocitelor), ceea ce duce la eliberarea enzimelor hepatice în circulația sanguină [8].

2. Stresul oxidativ și leziunile mitocondriale: stresul oxidativ generat de radicalii liberi în leziunile hepatice cronice, cum ar fi boala ficatului steatozic asociată tulburărilor metabolice (MASLD), afectează mitocondriile intrahepatice și duce la eliberarea AST din mitocondrii. Acest proces agravează citoliza și este asociat cu evoluția către fibroza hepatică [9].

3. Inducția toxică acută a leziunilor hepatice: toxinele hepatotoxice, cum ar fi acetaminofenul în doze mari sau alcoolul, produc necroză hepatică masivă. Aceste substanțe afectează atât membrana plasmatică a hepatocitelor, cât și mitocondriile, provocând moartea celulară prin mecanisme necrotice și apoptotice. În cazul intoxicațiilor severe, valorile ALT și AST sunt extrem de crescute.

4. Autoimunitatea și agresiunea hepatică: în bolile autoimune hepatice, precum hepatita autoimună, sistemul imunitar atacă în mod eronat hepatocitele, ducând la inflamație cronică și autodistrugerea progresivă a celulelor hepatice. Acest atac autoimun este declanșat de auto-anticorpii anti-hepatici care vizează structuri celulare hepatice, provocând citoliză pe termen lung.

5. Disfuncția metabolismului lipidic și afectarea funcțiilor hepatice: în contextul dereglărilor metabolismului lipidic, în special în boala ficatului steatozic asociată dereglărilor metabolice (MASLD), ficatul devine organul central în procesarea unui flux crescut de lipide și lipoproteine, ceea ce favorizează apariția leziunilor hepatocelulare ^[9]. Un rol important în patogeniza formării sindromului de citoliză au lipoproteinele, care au un efect toxic asupra hepatocitelor pe parcursul metabolizării lor la trecerea prin ficat. La nivelul intestinului sunt absorbite și sub influența microflorei intestinale, grăsimile pătrund în sistemul venei porte, după ce sunt distribuite în depozite de grăsime viscerală sau parietală sau sunt metabolizate de organism. În cazul unui aport alimentar în exces de lipoproteine, cu proprietățile lor proinflamatorii, sunt activate celulele stelate ale ficatului și este stimulată sinteza factorului de necroză tumorală (TNF) și a colagenului. Toate aceste procese duc la dezvoltarea unor modificări inflamatorii la nivelul ficatului, steatoză și steatohepatită, provocând fibroză hepatică.

Sindromul de citoliză hepatică implică o combinație complexă de mecanisme patologice, incluzând inflamația, stresul oxidativ, leziunile mitocondriale și disfuncțiile imune. Înțelegerea acestor mecanisme este crucială pentru diagnosticarea și tratamentul eficient al afecțiunilor hepatice acute severe și a celor cronice.

EVALUAREA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ A PACIENTULUI PEDIATRIC CU SINDROM DE CITOLIZĂ

Diagnosticul etiologic al sindromului citolizei reprezintă un proces complex clinic - paraclinic, care necesită analiză și o gândire logică atentă din partea clinicianului, evaluare cronologică a datelor istorice ale bolii și vieții pacientului, semnelor clinice anterioare și cele prezente la momentul examinării, investigațiilor de laborator efectuate anterior și istoricul familial și ereditar. În acest capitol vom examina aspectele principale ale procesului etapizat de diagnosticare a acestei afecțiuni, incluzând pașii pe etape și metodele cheie necesare pentru identificarea și evaluarea genezei sindromului citolizei.

Determinarea etiologiei sindromului de citoliză și efectuarea diagnosticului diferențiat la pacientul pediatric reprezintă o etapă crucială în stabilirea unui plan adecvat de gestionare diagnostică și terapeutică. Anamnesticul maladiei evaluat minuțios, istoricul vieții pacientului, antecedentele epidemiologice, statutul imunizării conform calendarului imunologic național, examenul clinic și cel de laborator cu determinarea nu numai a ALT și AST, dar și a albuminei, a factorilor de coagulare (timpul Quick) și INR joacă un rol important în stabilirea cauzelor adevărate și estimarea severității leziunilor hepatice. Pentru aceasta se impune o evaluare minuțioasă a mai multor factori cauzabili, afecțiuni acute sau cronice, cu estimarea markerilor specifici care pot permite efectuarea unui diagnostic diferențiat și precizarea genezei sindromului de citoliză la copii.

În prezența transaminazelor crescute, prima provocare care necesită un răspuns și claritate este dacă citoliza este de geneză hepatică sau extrahepatică (în primul rând, afectarea musculară). Dacă se suspectează afectarea ficatului, al doilea pas necesar de efectuat este evaluarea prezenței sau nu a colestazei pentru a obține o înțelegere completă a implicării ficatului. Ulterior, identificarea cauzei citolizei este necesară pentru a iniția un tratament adecvat pentru afecțiunile tratabile.

Istoricul medical și examenul clinic. Primul pas este obținerea unui istoric familial/personal și efectuarea unui examen clinic. Evaluarea bolilor hepatice sau musculare, a tulburărilor metabolice și autoimune la membrii familiei și prezența sau nu a consanguinității sunt esențiale. Istoricul medical al pacientului, inclusiv afecțiunile medicale anterioare, comorbiditățile, etapele de dezvoltare a citolizei, creșterea și dezvoltarea conform vârstei, parametrii antropometrici, modelele alimentare individuale (de exemplu, evitarea cărnii sau a zahărului), expunerea la medicamente sau toxine și prezența altor simptome, trebuie să fie analizate cu atenție. Manifestările clinice pot varia de la forme asimptomatice până la stări acute, cu simptome nespecifice, cum ar fi oboseală, greață, vărsături, diaree și scădere în greutate. Manifestările clinice specifice bolilor ficatului includ icterul și pruritul, în timp ce hepatomegalia, splenomegalia și telangiectaziile pot indica boli hepatice cronice.

Originea hepatică a citolizei versus cea extrahepatică. Distincția a nivelurilor crescute ale transaminazelor originii hepatice sau extrahepatice este esențială. În afectările musculare în miopatii predomină creșterea AST, ca urmare a exercițiilor fizice intense, în distrofii musculare, leziuni musculare induse de medicamente. Profilele biochimice pot ajuta în această distincție: o creștere mai pronunțată a ALT decât a AST poate sugera o origine hepatică și invers. În plus, nivelurile serice crescute ale creatinfosfokinazei (CPK) pot susține prezența miopatiei. Investigarea macro-AST prin polietilenglicol și/sau electroforeză este recomandată la copiii asimptomatici cu creștere persistentă izolată a AST. Macro-AST este un complex macromolecular benign format prin asocierea sau autopolimerizarea AST cu molecule plasmatice precum imunoglobulina de tip G (IgG). Datorită dimensiunilor sale mari, macro-AST nu poate fi filtrată de glomerulii renali și este reținută în plasmă. Deși acest lucru este benign, aceasta este adesea o sursă de incertitudine diagnostică.

Evaluarea afectării hepatice în cazul citolizei. Dacă există o suspiciune de origine hepatică a transaminazelor crescute, este imperativ să se extindă evaluarea afectării hepatice cu determinarea markerilor de colestază și a estimarea funcției de sinteză a ficatului, efectuarea ecografiei abdominale pentru identificarea prezenței modificărilor în parenchimul ficatului de tip hiperecogenitate difuză hepatică și absența unei maladii în focar. Mai jos sunt specificate investigațiile de primă linie necesare și consecutivitatea lor de cercetare în cazul valorilor majorate ale aminotransferazelor la copii:

- hemoleucograma complete (inclusive reticulocite),
- Proteina C reactivă,
- glicemia nictemerală,
- electroliții serici, echilibrul acido-bazic (EAB),
- estimarea funcției renale cu determinarea ureei și a creatininei serice, analiza generală a urinei,
- creatininfosfokinaza serică,
- estimarea markerilor hemolizei: lactat dehidrogenaza, haptoglobina, bilirubina neconjugată,

- markerii colestazei: bilirubina totală și conjugate, gama-glutamil-transpeptidaza, fosfataza alcalină, acizii biliari serici,
- markerii funcției de sinteză: timpul de protrombină, raportul internațional normalizat (INR), albumina serică, timpul de trombo-plastină parțială activată, fibrinogen,
- ecografia abdominală.

EXAMINĂRI SPECIFICE PENTRU PRECIZAREA CAUZEI ETIOLOGICE ÎN SINDROMUL DE CITOLIZĂ LA COPII.

Odată ce a fost stabilit un profil clinic și biochimic cuprinzător caracteristic afectării hepatice, următorul pas este identificarea etiologiei (Tabelul 4).

Vârsta copilului este un factor critic, deoarece hipertransaminazemia la nou-născuți și sugari poate avea cauze diferite comparativ cu cele la copiii de vârstă mai mare.

1. SIMPTOME ȘI SEMNE CLINICE CARACTERISTICE SINDROMULUI DE CITOLIZĂ LA COPII

1.1. Simptome și semne clinice

Sindromul citolizei se poate manifesta printr-o gamă variată de semne și simptome clinice, care includ:

- icter al muoaselor vizibile sau și a tegumentelor;
- dureri abdominale sau disconfort în zona hipocondrului drept;
- supraoboseală și slăbiciune generală;
- urină brună;
- scaune decolorate în caz de icter;
- tulburări dispeptice: greață, vărsături, lipsă poftei de mâncare;
- hepatomegalie și/sau splenomegalie;
- Ascită, edeme membrelor inferioare.

1.2. Anamneza pacientului

Unul dintre aspectele fundamentale ale diagnosticării sindromului citolizei constă în obținerea unei anamneze complete și precise. Acest aspect este de o importanță crucială, deoarece încorporarea informațiilor detaliate despre istoricul medical al pacientului poate furniza indici semnificativi despre originea și evoluția acestui sindrom. Înțelegerea și evaluarea factorilor de risc, inclusiv consumul de alcool, utilizarea anumitor medicamente, sau droguri, substanțe toxice, comorbiditățile prezente și alte caracteristici individuale constituie un element esențial al procesului de diagnosticare.

1.3. Examenul fizic al pacientului

Examinarea clinică în sindromul de citoliză trebuie să fie completă și riguroasă, pentru a evalua toate aspectele relevante ale stării pacientului și pentru a ghida investigațiile ulterioare necesare și managementul terapeutic adecvat al acestuia.

– **Examinarea tegumentelor și a mucoaselor** va fi efectuată cu atenție pentru a identifica prezența sau absența icterului, a erupțiilor cutanate, telangiectaziilor, eritemului palmar sau a altor semne clinice asociate citolizei.

– **Examinarea aparatului digestiv, cu accent pe palparea abdomenului** este esențială pentru a detecta prezența sau nu a hepatomegaliei sau și a splenomegaliei, ascitei, precum și pentru a identifica prezența sau nu a durerii în regiunea abdominală superioară, care poate indica afecțiuni hepatice sau splenice.

– **Examinarea clinică și evaluarea altor organe și sisteme** sunt importante în cazurile severe de citoliză pentru a identifica și gestiona complicațiile asociate:

a) sistemul cardiovascular: examinarea acestuia este esențială pentru detectarea complicațiilor cardiace, cum ar fi tahicardia, hipotensiunea, carditele acute și cornice, insuficiență cardiacă acută sau cronică etc;

b) sistemul respirator: citoliza poate fi manifestare secundară de afectare respiratorie, iar examinarea sistemului respirator este importantă pentru identificarea simptomelor respiratoria;

c) sistemul nervos: examinarea este necesară pentru evaluarea posibilităților bolii și complicațiilor neurologice asociate cu citoliza. Aceasta poate include evaluarea stării de conștiință, identificarea simptomelor neurologice (confuzia, convulsiile), și a semnelor meningiene;

d) alte sisteme și organe: în cazurile de citoliză severă, pot fi implicate și alte sisteme și organe interne, cum ar fi sistemul renal, musculoscheletal, hematopoetic sau alte organe extrahepatice sau extradigestive. Examinarea și evaluarea complexă a funcționalității acestor sisteme este importantă pentru identificarea și gestionarea complicațiilor posibile asociate sindromului de citoliză.

2. INVESTIGAȚII DE LABORATOR NECESARE PENTRU EVALUAREA SINDROMUL DE CITOLIZĂ

2.1. Investigații de laborator

Investigațiile de laborator sunt esențiale în stabilirea cauzelor adevărate și a gradului de severitate a sindromului de citoliză, precum și estimarea severității procesului inflamator hepatic și includ apărarea funcțiilor de bază ale ficatului [7]. Examinarea inițială prevede testarea etapizată a următoarelor teste:

Hemoleucograma completă: aceasta oferă informații importante despre prezența sau nu a lipsei semnelor de proces inflamator general la pacient și poate ajuta la identificarea unor afecțiuni concomitente:

- **hemoglobină și hematocrit:** niveluri scăzute pot sugera anemie carențială/autoimună concomitentă sau secundară bolii de bază, posibil cauzată de o afectare hepatică severă, hemoragie internă sau deshidratare;

- **leucocite:** creștere a numărului de leucocite poate indica o inflamație sau infecție bacteriană, în timp ce o limfopenie poate sugera o infecție virală, insuficiență hepatică severă sau efecte autoimune;

- **trombocite:** trombocitopenia (scăderea numărului de trombocite) poate fi prezentă în ciroză sau alte boli hepatice avansate, reflectând afectarea producției la nivel hepatic și al splinei. În caz de boli hepatice avansate indică la hipersplenism.

Examinarea biochimică a sângelui:

Bilirubină totală și fracțiile ei: acestea sunt măsurate pentru a evalua prezența tulburărilor metabolismului bilirubinei, asocierea citolizei cu sindromul de icter și severitatea icterului, care poate însoți sindromul de citoliză. Creșterea nivelului de bilirubină indică la disfuncție hepatică sau la obstrucție biliară. Valorile normale de referință ale bilirubinei totale la copii sunt până 17 – 21 $\mu\text{mol/l}$ sau până la 1,2 mg/dl din contul fracției indirecte.

Lactat dehidrogenaza fracția totală (LDH) – este o enzima intracelulară întâlnită în rinichi, miocard, musculatură scheletică, ficat, creier și plămâni. Este compusă din 2 subunități: H (Heart) și M (Muscle) și este considerate drept un marker nespecific de laborator pentru diverse leziuni tisulare. Cauzele majorării LDH la copii pot fi precizate prin determinarea anumitor fracții specifice: LDH – 1, LDH – 2, LDH – 3, LDH – 4 și LDH – 5. Fracția LDH 4 indică afectarea ficatului, rinichilor, a musculaturii striate, pancreasului. Fracția LDH 5 cu valori majorate indică adeseori citoliză, reflectând deteriorarea celulară și eliberarea acestei enzime în sânge, semnalând patologia hepatică sau cardiacă. Valorile de referință ale LDH la copii: 0-1 an < 0,9 $\mu\text{mol/l}$, 1-3 ani < 0,69 $\mu\text{mol/l}$, 3-6 ani < 0,64 $\mu\text{mol/l}$, 6-12 ani < 0,61 $\mu\text{mol/l}$, 12-17 ani < 0,54 $\mu\text{mol/l}$.

Fosfataza alcalină (FA): poate fi crescută în cazurile de obstrucție biliară asociată cu citoliză. Un interval comun de referință este de la 44 până la 147 UI/L. La copii aceste valori sunt legate de vârsta copiilor: 0 - 6 luni până la 449 UI/L, 7 - 12 luni < 462 UI/L, 1 - 3 ani < 281 UI/L, 4 - 6 ani < 269 UI/L, 7-12 ani < 300 UI/L, mai mari de 17 ani 129-104 UI/L.

Timpul de protrombină (Timp Quick), indicele de protrombină, INR, fibrinogenul: aceste teste sunt utilizate pentru evaluarea funcției hepatice privind capacitatea de coagulare a sângelui. Timpul Quick este cunoscut sub denumirea de timp de protrombină și este un test de laborator utilizat pentru a evalua funcția de coagularea sângelui. Atunci când apare o sângerare, organismul declanșează un proces complex de coagulare pentru a stopa procesul de sângerare. Valorile de referință ale timpului de protrombină sunt cuprinse între 11 și 13,5 secunde. Aceste

valori pot fi exprimate și prin valoarea raportului internațional normalizat (INR) care are valori între 0,8 și 1,1 pentru copii sănătoși.

Albumina este o proteină sintetizată de ficat. Testarea nivelului de albumină în sânge este utilizată pentru evaluarea funcției de sinteză hepatică și a stării nutriționale a pacientului. Valorile de referință ale albuminei la copii sunt următoarele: n/n - 4 zile între 2.2-4.4 g/dl; 4 zile-14 ani 3.8-5.4 g/dl; 14-18 ani 3.2-4.5 g/dl, adulți 3.5-5.2 g/dl.

Analiza sumară a urinei poate oferi informații suplimentare despre funcția hepatică și posibilele afecțiuni concomitente: 1) *bilirubinuria*: prezența bilirubinei în urină, de obicei sub formă de bilirubină conjugată, și apare în cazul afectării funcției hepatice și a eliminării alterate a bilirubinei; 2) *urobilinogen crescut*: nivelurile crescute de urobilinogen în urină pot indica un flux alterat de bilirubină și probleme în eliminarea acestuia din ficat; 3) *culoarea urinei*: urina de culoare brună (ca de «ceai») poate fi un semn important în sindromul de citoliză asociat cu hiperbilirubinemia directă.

2.2. Teste specifice imunoserologice și biochimice

A. Markeri serologici specifici de fază acută sau cronică necesari pentru un diagnostic diferențiat în cadrul unor afecțiuni hepatice acute și cronice, sunt:

- **hepatita virală B**: AgHBs, anti-HBcor IgM și sumar, anti-HBs, AgHBe, anti-HBe, ADN VHB semicantitativ sau cantitativ sau a ADNccc (ADN circular închis covalent, dublu catenar) în țesut hepatic;
- **hepatita virală C**: anti-HCV IgM și sumar, ARN VHC semicantitativ sau cantitativ;
- **hepatita virală A**: anti-HAV Ig M;
- **infecția cu virusul citomegaliei**: anti-CMV IgM și IgG, ADN CMV în sânge și urină;
- **infecția mononucleozică cu virusul Epstein-Barr (VEB)**: anti-corpi EBV VCA Ig M și Ig G, anti-EVB EBNA Ig G; anti – EBV EA Ig G, ADN VEB cantitativ în sânge;

- **infecția cu virusul herpetic simplu (HSV):** anti-HSV Ig M și IgG;
- **hepatite autoimune:** anticorpi antinucleari (ANA), anticorpi anti-mușchi neted (ASMA), anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor perinucleari (p-ANCA), anti-LKM-1, anti-LKM-3, anti-S-LA, anti-LC;

B. Unii parametri biochimici pentru precizarea cauzelor metabolice: nivelul glucozei serice, hemoglobină glicolizată (HbA1c), proteina și electroforeza proteinelor, albumina, trigliceride, colesterol total, colesterol fracțiile LDL și LDH;

- **deficitul de alfa-1 antitripsină:** determinarea cantitativă în sânge a alfa 1-antitripsinei;
- **boala Wilson-Konovalov:** ceruloplasmina serică, cuprul seric și cuprul în urina de 24h, mutația genetică ATP7B;
- **hemocromatoza ereditară:** fierul seric, feritina, mutații genetice specific HFE: C282Y și H63D;
- **boala celiacă:** anti-transglutaminaza tisulară anti-tTG Ig A și Ig G, anti-DGP IgA și IgG, anti-endomizium IgA și IgG, mutația genetică HLA DQ2, HLA DQ8;
- **hepatoza ereditară Gilbert:** hiperbilirubinemie indirectă, mutația genetică promotor UGT1A1 în absența citolizei hepatice.

3. METODE INSTRUMENTALE DE INVESTIGAȚII ÎN SINDROM DE CITOLIZĂ LA COPII

3.1. Metode neinvazive și mini-invasive

Metodele instrumentale de investigație sunt esențiale pentru diagnosticarea și monitorizarea sindromului de citoliză și pot oferi informații valoroase despre cauza și severitatea afecțiunii hepatice asociate. Utilizarea acestor tehnici în cadrul unei evaluări complete poate ajuta la stabilirea unui diagnostic precis etiologic și clinic – evolutiv

Metode non-invazive:

Ultrasonografia abdominală: această metodă este non-invazivă și prioritară, folosește unde sonore pentru a genera imagini detaliate ale ficatului, vezicii biliare, sistemul portal, splinei. Ultrasonografia poate

evidenția anomalii structurale, precum hepatomegalia sau splenomegalia, care pot fi asociate cu sindromul de citoliză.

Tomografia computerizată (CT) cu sau fără substanță de contrast: CT-ul abdominal oferă imagini detaliate ale structurilor ficatului și tractului biliar, organelor abdominale. Această metodă poate detecta leziuni hepatice, obstrucții biliare sau alte afecțiuni care ar putea contribui la citoliză.

Imagistica prin Rezonanța magnetică (IRM) cu substanță de contrast sau fără contrast, în regim standard sau de colangiografie: IRM-ul abdominal furnizează imagini precise ale organelor interne, folosind câmpuri magnetice și unde radio. Acesta poate oferi informații detaliate despre structura și funcția ficatului și poate fi utilă pentru diagnosticarea afecțiunilor cronice hepatice manifestate cu citoliză. Spectroscopia prin IRM poate furniza informații suplimentare despre compoziția chimică a ficatului, inclusiv despre conținutul de grăsime, care poate fi util pentru diagnosticarea și monitorizarea bolii steatozice asociate tulburărilor metabolice (MASLD).

Elastografia tranzitorie (FibroScan): această tehnică utilizează ultrasunete pentru a măsura rigiditatea țesutului hepatic. Creșterea rigidității hepatice poate fi asociată cu fibroza hepatică, iar FibroScan-ul este utilizat pentru evaluarea gradului de fibroză în afecțiunile hepatice cronice, precum hepatita cronică sau ciroza hepatică, fiind exprimată kPa și F0, F1, F2, F3, F4.

Metodele mini-invazive:

Metodele mini-invazive de investigare ale ficatului implică obținerea țesutului prin biopsie hepatică în timpul vieții pacientului sau efectuarea investigațiilor speciale cu administrarea de substanțe de contrast în organism pentru a obține informații detaliate despre structura și funcția ficatului și a căilor biliare. Aceste metode pot fi necesare în anumite situații pentru diagnosticarea și evaluarea unor afecțiuni hepatice rare și ale celor arborelui biliar extrahepatic sau intrahepatic.

Biopsia hepatica transcutană. Această procedură implică prelevarea unei mici mostre de țesut hepatic prin intermediul unui ac de tip Menghini sau cu ac semi-automat, intraoperațional, pentru examinare

microscopică histologică a țesutului prelevat. Biopsia hepatică este „standartul de aur” și este efectuată cu ajutorul unui ac introdus transcutan în ficat, prin metoda oarbă sau sub control ecografic ghidat sau prin CT. Procedura permite aplicarea unor colorații speciale (pentru detectarea fibrozei hepatice, acumulării de cupru sau fier intracelular), oferind astfel informații detaliate privind gradul de afectare heptocelulară, de severitate a fibrozei hepatice și alte modificări histologice relevante, esențiale pentru stabilirea unui diagnostic etiologic precis, stadializarea bolii, evaluarea prognosticului bolii hepatice. Biopsia hepatică se recomandă efectua la 12-18 luni de la depistarea inițială a hipertransaminazemiei asimptomatice și a celei persistente, în absența altor semne de afectare cronică, la pacienții la care evaluarea diagnostică anterioară paraclinică nu a stabilit cauza a citolizei [6].

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER).

Această procedură este miniinvasivă, care combină endoscopia cu razele X pentru diagnosticarea și tratamentul obstrucțiilor biliare și pancreatice.

Colangiopancreatografia prin IRM (MRCP). Această metodă de imagistică medicală implică utilizarea IRM-ului pentru a crea imagini detaliate ale tractului biliar. MRCP poate fi utilizată pentru diagnosticarea obstrucțiilor biliare, a calculilor biliari și pancreatici, a altor afecțiuni asociate, care se manifestă și cuu sindrom de citoliză.

Metode invazive:

– **Angiografia hepatică.** Este o metodă imagistică invazivă de investigații a vaselor sanguine ale ficatului utilizată în tumori hepatice, tromboze ale vaselor hepatice, malformații vasculare și blocaje portale. Procedură prevede utilizarea contrastului cu ajutorul raselor X sau câmpurilor magnetice.

Doar abordarea pas cu pas, ghidată de istoricul medical cronologic al maladiei, în context cu semnele clinice, și cele de laborator și instrumentale, este esențială pentru stabilirea etiologiei adevărate a citolizei la copii și alegerea conduitei terapeutice corecte. În situațiile dificile diagnostic sau terapeutic, în caz de prezență a semnelor de insuficiență acută hepatică și a riscului vital, este necesară trimiterea pacientului către

centre specializate de hepatologie pediatrică sau toxicologie, inclusiv reanimare și terapie intensivă, unde în termeni rezonabile pot fi aplicate metode de detoxifiere extracorporală sau transplant hepatic pe indicații vitale.

MALADIILE HEPATICE ACUTE ȘI CRONICE INFECȚIOASE

Maladiile hepatice acute și cronice infecțioase constituie un grup important de afecțiuni care au ca cauza etiologică infecțiile cu diverși agenți patogeni, în principal virusurile hepatotrope (*Tabele 4, 5, 6, 7*). Aceste infecții pot fi de natură acută sau cronică și au un impact semnificativ asupra sănătății globale, fiind printre cele mai comune cauze ale bolii hepatice cronice, cirozei și a carcinomului hepatocelular. Maladiile hepatice acute infecțioase includ hepatitele virale A, B, C, D și E, precum și alte infecții bacteriene, parazitare și fungice care pot afecta ficatul în mod direct sau indirect.

Hepatitele virale reprezintă cele mai cunoscute forme de boli hepatice infecțioase, având mecanisme de transmisie variate, de la contactul cu sânge sau alte fluide corporale infectate în hepatitele B, C, D până la ingestia de apă sau alimente contaminate (hepatitele A și E). Hepatita virală B și hepatita virală C sunt deosebit de importante din punct de vedere al sănătății publice, fiind asociate cu un risc crescut de progresie către ciroză hepatică și cancer hepatic. În special, hepatita C este o problemă majoră de sănătate la nivel global, afectând milioane de oameni și fiind una dintre principalele cauze care frecvent duc la necesitatea efectuării transplantului hepatic prin stadiu avansat al bolii cronice.

Pe lângă cauzele virale, există și alte infecții bacteriene și parazitare care pot afecta ficatul. Infecțiile bacteriene, cum ar fi leptospiroza și abcesele hepatice bacteriene, pot determina inflamație hepatică acută și insuficiență hepatică acută severă. În mod similar, infecțiile parazitare (de exemplu, schistosomiaza, amibiaza și malaria) sunt cauze importante de hepatomegalie și disfuncție hepatică în regiunile geografice endemice, în special în țările în curs de dezvoltare.

Un alt aspect important al bolilor hepatice infecțioase este hepatita cronică. De exemplu, infecția cronică cu virusul hepatitei B (HBV) poate

persista în ficat zeci de ani, provocând inflamație de lungă durată, ceea ce duce la formarea fibrozei hepatice și, în timp, a cirozei hepatice. Virusul hepatitic D (HDV), care este un virus defectiv, necesită prezența HBV pentru realizarea replicării VHD, agravează evoluția hepatitei B și crește riscul de insuficiență hepatică. Hepatita virală C se caracterizează printr-o evoluție cronică în majoritatea cazurilor și poate duce, de asemenea, la complicații severe pe termen lung.

Deși virusurile hepatitice VHB, VHC, VHD, VHE sunt cele mai studiate, ficatul poate fi afectat și în cursul unor infecții virale hepatotrope sistemice, cum ar fi cele produse de virusul Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV) și virusul herpes simplex (HSV). Aceste virusuri pot provoca hepatită acută, în special la pacienții cu imunitate compromisă.

Tabelul 4

Maladii hepatice infecțioase acute și cronice
Hepatite acute virale la copii

Maladia	Etiologie	Manifestări clinice	Criterii diagnostice	
			teste de laborator specifice	investigații imagistice
Hepatita acută virală A (HAV)	VHA. Transmite fecal-orală. Perioada de incubație 2-6 săptămâni, în mediu - 28 de zile.	Febră, icter, greață, dureri abdominale, oboseală, urina brună, scaune decolorate, hepatomegalie, citoliză.	Anti-HAV Ig M +, antiHAV total, ARN VHA în materii fecale	Ecografia abdominală
Hepatita acută virală B (VHB).	VHB. Transmite prin sânge/fluide biologice, obiecte contaminate; vertical: de la mamă la făt, orizontal – de la membrii familiei infectați cronic. Perioada medie de incubație 90 de zile.	Durerile abdominale, febră, artralgii, grețuri, vome, oboseală, icter, urină brună, hepatomegalie sau asimptomatic.	AgHBs+, anti-HBs -, anti-HBcor IgM +, antiHBcor sumar+/-, AgHBe +, anti-HBe-, ADN VHB +	Ecografia abdominală
Infecția cronică virală C (VHC).	VHC. Transmite prin sânge, contact sexual, infectare prin utilizarea seringelor și a acelor reutilizabile, perinatală (rar). Perioada de incubație 45-160 de zile.	80% din cazuri sunt asimptomatice; În forme simptomatice: supraoboseală, icter, urină brună, hepatomegalie, citoliză	anti-HCV IgM+/-, antiH-CV sumar +, ARN VHC+/-, genotip 1-6	Ecografia abdominală
Hepatită acută virală E (VHE)	VHE, transmite fecal-orală în genotipurile 1-2; zoonotic a genotipurilor 3-4 prin consumul carnei de porc, vânată sau insuficient prelucrată termic; Perioada de incubație în mediu 15 - 60 de zile.	Simptomatic: febră, fatigabilitate, dureri articulare, edeme, erupții cutanate, greață, vome, prurit, icter, dureri abdominale, anorexie, diaree, hepatomegalie, oboseală și asimptomatic.	anti-HEV Ig M+, ARN VHE în sânge, ARN VHE în materii fecale, genotipurile 1,2,3,4.	Ecografie abdominală

Tabelul 5

Hepatite cronice virale la copii

Maladia	Etiologie	Manifestări clinice	Criterii diagnostice	
			teste de laborator specifice	investigații imagistice
Hepatita/infecția cronică virală B.	VHB, persistența procesului infecțios mai mult de 6 luni.	Simptomatică cu fatigabilitate, cu sau icter, hepatomegalie, citoliză. Asimptomatică, cu citoliză și hepatomegalie.	AgHBs +, anti-HBs -, anti-HBcor IgM -, antiHBcor sumar +, AgHBe +/-, anti-HBe +/-, ADN VHB + , viremia minimală, moderată, înaltă;	Ecografia abdominală Elastometrie (Fibroscan), FibroTest, IRM/CT abdominal.
Infecția cronică virală C.	VHC, persistența procesului infecțios mai mult de 6 luni.	În forme simptomatice: supraoboseală, icter, hepatomegalie, citoliză.	anti-HCV IgM -, antiHCV sumar +, ARN VHC +	Ecografia abdominală Elastometrie (Fibroscan), FibroTest, IRM/CT abdominal.
Hepatită cronică VHD suprainfecție.	VHD, transmitere prin sânge/ fluide biologice, obiecte contaminate; la copii vertical: de la mama la făt/copil.	Febră, oboseală, icter, urina brună, hepatomegalie, splenomegalie.	AgHBs +, anti-HBs -, anti-HBcor IgM -, antiHBcor sumar +, AgHBe +/-, anti-HBe +/-, ADN VHB +, anti - VHD Ig M +/-, anti- VHD sumar +, ARN VHD +, cu diferit grad de viremie.	Ecografia abdominală Elastometrie (Fibroscan), FibroTest, IRM/CT abdominal.

Tabelul 6

Infecții cu virusuri hepatotrope la copii

Maladia	Modul de transmitere	Manifestări clinice	Criterii diagnostice	
			teste de laborator specifice	investigații imagistice
Infecția cu Citomegalovirus (CMV).	Prin contact direct cu fluide corporale (sânge, saliva); vertical, de la mamă infectată cronic; intra-uterine, transplacentar la făt, postnatal.	Febră sau subfebrilitate prelungită, supraoboseală severă, dureri de gât, limfadenopatie, hepato sau splenomegalie.	anti-CMV Ig M+, IgG+; ADN CMV + în sânge și urină.	Ecografia abdominală, USG cerebral, IRM cerebral.
Infecția cu Virusul Epstein – Barr (EBV), perioada acută.	Transmitere prin saliva sau fluide corporale umane. Perioada de incubație 4 - 6 săptămâni.	Semne clinice de moneonucleoză infecțioasă (amigdalită, febră, limfadenopatie regională, icter, hepato- sau și splenomegalie, erupții cutanate.	Limfocitoză cu limfocite atipice. Mononucleoză, neutropenie. Reacția Paul-Bunnell+, anti-EBV VCA Ig M+, anti-EBV VCA IgG -; anti-EBV EA IgG +, anti-EBV EBNA IgG -; ADN EBV în sânge/urină/salivă.	Ecografia abdominală
Infecția acută cu virusul herpes simplex (HSV) Tip I și II	HSV tip I se transmite prin contact direct cu saliva sau alte secreții biologice contaminate, HSV tip II se transmite prin contact sexual.	Manifestări hepatice rare, apar la nou-născuți sau copii imundeprimari, poate fi febră, icter, necroza hepatică severă, miocardită.	anti-HSV Ig M +, antiHSV IgG -, Ag HSV tip I +, Ag HSV tip II +. AND HSV +, în sânge sau lichid cefalorahidian.	Ecografia abdominală, USG cerebral, IRM/TC cerebral, EEG ale creierului.

Tabelul 7

Unele maladii infecțioase și parazitare cu afectare hepatică

Maladia	Modul de transmitere	Manifestări clinice	Criterii diagnostice	
			teste de laborator specifice	investigații imagistice
Leptospiroza (boala lui Weil)	Boală zoonotică, bacteria <i>Leptospira</i> , la om se transmite prin expunerea la urina unui animal infectat	Febră, tuse, cefalee, dureri musculare și epigastrale, erupții cutanate fără prurit, diaree, vome, frisoane, icter, iridociclită	Anti-leptospira IgM, din ziua a 8-a de febră, antileptospira IgG +/-	Ecografia abdominală, Rx toracic, IRM/CT abdominal
Toxoplasmoza (<i>Toxoplasma Gondii</i>)	Parazitoză zoonotică. Se transmite prin îngerarea accidentală a protozoarului la consumul de alimente/apă contaminate, contact cu solul contaminat și excremente de pisică. Transmitere verticală.	Limfadenopatie ganglionară, astenie, erupții cutanate, hepatosplenomegalic, febră, icter, miocardită, corioretinită, hemoragii retiniene, meningoencefalită, hidrocefalee	Anticorpi Toxoplasma gondii IgM+ și IgG +, ADN Toxoplasma gondii în sânge + în sânge, alte lichide biologice	Ecografia abdominală, examinare oculară, IRM/CT abdominal, IRM cerebral.
Schistosomiaza Bilharzioză, febra melcului și febra Katayama)	Boală parazitată provocată de larve parazitare <i>Schistosoma</i> , se transmite prin apă contaminată cu paraziți, eliberați de melci de apă dulce infectați cu <i>Schistosoma mansoni</i> .	Afectarea tractului intestinal sau urinar: dureri abdominale, diaree, grețuri, vome, scaune sanguinolente, hematurie, disurie, hepatomegalie, splenomegalie, ascită (stadii avansate)	Depistarea ouălor de <i>Schistosoma</i> în materii fecale/urină. Hemocultură. Depistarea anticorpilor specifici împotriva antigenelor <i>Schistosoma</i> în ser.	Ecografia abdominală, alte cercetări conform indicațiilor clinice.
Amibiaza (<i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Entamoeba dispar</i>)	Transmite fecal - orală prin ingestia de chisturi din apă/alimente contaminate	Diaree hemoragică, abcese pulmonare sau hepatice, febră, durere în hipocondrul drept hepatomegalie, icter (rar)	Examen copro-parazitologic, Ag sau și ADN la <i>Entamoeba histolytica</i> (ENHI) în materii fecale, anti <i>E. Histolytica</i> IgG în sânge	Ecografia abdominală, alte investigații instrumentale conform indicațiilor clinice.

Sindromul de citoliză și impactul infecției indusă de SARS-CoV-2 la copii

Odată cu declararea de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a pandemiei indusă de SARS-CoV-2 la 11 martie 2020 a fost demonstrat că virusul are impact clinic asupra tuturor organelor interne așa ca plămânii, cordul, rinichii, splina și ficatul. La nivel global, până în mai 2021 au fost confirmate peste 158 de milioane de cazuri de COVID-19 și peste 3 milioane de decese asociate COVID-19 ^[18, 19]. Afectarea hepatică a fost exprimată, de obicei, prin citoliză hepatică și a fost raportată în medie la 50% dintre pacienții spitalizați pentru COVID-19. Afectarea hepatică din COVID-19 nu are semne clinice specifice, fiind confirmată prin prezența sindromului de citoliză hepatică în 14 76% din cazuri ^[18, 19]. Sindromul de citoliză hepatică a fost raportat în proporții similare, indiferent dacă pacientul avea sau nu boli hepatice preexistente ^[18, 19]. Afectarea hepatică a fost identificată mai frecvent la bărbați, vârstnici și la cei cu indice de masă corporală mare (IMC>30), predominând la pacienții cu forme severe sau critice de COVID-19 ^[18, 19].

Mecanismele patogenice posibil implicate în afectarea hepatică din COVID-19. SARS-CoV-2 poate avea acțiune citotoxică directă asupra ficatului, fie prin replicarea virală în hepatocite/colangiocite, fie prin inducerea necrozei sau apoptozei celulare. Argumentele în favoarea acestei ipoteze sunt: a) hepatocitele și colangiocitele posedă receptori specifici pentru SARS-CoV-2 (receptorii enzimei angiotensinei 2-ACE2); b) afectarea hepatică este prezentă încă de la internarea pacienților, înainte de administrarea unui tratament hepatotoxic; c) în 68% dintre probele de biopsie hepatică recoltate post-mortem de la pacienți cu COVID-19 s-a detectat SARS-CoV-2. Sindromul de răspuns inflamator sistemic din cadrul infecției induse de COVID-19 poate antrena o reacție hepatică nespecifică, instalată în a 2-a săptămână de boală, concomitent cu „furtuna de citokine” ^[18, 19]. Exacerbarea unei afecțiuni hepatice preexistente, cum ar fi: infecția cronică cu VHB sau VHC, steatoza/steatohepatita non-alcoolică, steatohepatita alcoolică sau boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice (MASLD) etc.

Tratamentele imunosupresoare (corticosteroizi, tocilizumab etc.) utilizate în COVID-19 pot determina o reactivare a unei infecții asimptomatice cronice preexistente cu VHB. Hepatotoxicitatea medicamentelor utilizate în COVID-19 și interacțiunile medicamentoase în caz de polipragmazie pot conduce la cumularul sau potențarea hepatotoxicității.

Citoliza hepatică apare, de obicei, în a 2-a săptămână de evoluție a COVID-19 și este deseori prezentă încă de la internare. Pacienții nu prezintă simptome clinice specifice. Creșterea valorilor ALT și AST este frecvent întâlnită în COVID-19 (14-76% dintre cazurile spitalizate), în timp ce creșterea valorilor bilirubinei este mult mai rar raportată (doar la 10% dintre cazurile spitalizate). Creșterea valorilor GGT a fost constatată în jumătate dintre cazuri, în timp ce valorile fosfatazei alcaline sunt, de obicei, normale. Citoliza hepatică poate persista o perioadă lungă de timp, astfel încât deseori la ameliorarea stării și externare pacienții prezintă încă valori crescute ale ALT și AST ^[18, 19]. Implicațiile clinice ale afectării hepatice din COVID-19 sunt variabile, motiv pentru care se recomandă monitorizarea post-COVID-19 pe termen lung a pacienților care au manifestat afectare hepatică, pentru a documenta evoluția ulterioară a acesteia.

În concluzie, maladiile hepatice infecțioase și parazitare au o relevanță majoră în practica clinică, datorită impactului semnificativ asupra funcției hepatice și a riscului crescut de progresie către boli hepatice terminale. Diagnosticarea precoce și intervenția terapeutică promptă sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor pe termen lung, iar programele de vaccinare, în special împotriva hepatitei B, pot reduce semnificativ prevalența acestor boli.

MALADIILE HEPATICE ACUTE ȘI CRONICE NEINFECȚIOASE

Maladiile hepatice acute și cronice non-infecțioase reprezintă un spectru larg de afecțiuni ale ficatului, fără a avea la bază o cauză infecțioasă. Aceste boli includ tulburări metabolice, autoimune, toxice și genetice, care pot duce la inflamație, necroză și fibroză hepatică, afectând funcțiile vitale a ficatului de (detoxifiere, sinteză și metabolizare a nutrienților). Aceste afecțiuni variază de la forme ușoare și reversibile până la forme severe care pot evolua către insuficiență hepatică și ciroză.

Literatura medicală relevă faptul că maladiile hepatice neinfecțioase sunt cauzate de factori multipli. Hepatita autoimună și colangita biliară primară (PBC) sunt exemple notabile de maladii hepatice autoimune care pot duce la afectarea gravă a ficatului. În hepatita autoimună, un răspuns imun aberant atacă hepatocitele, provocând inflamația cronică și necroza. Această afecțiune poate evolua rapid dacă nu este diagnosticată și tratată adecvat cu imunosupresoare. La fel, colangita sclerozantă primară (PSC), o boală inflamatorie rară a canalelor biliare, poate duce la colestază cronică și, în final, la ciroză. Pe lângă bolile autoimune, hepatitele toxice, cauzate de expunerea la medicamente hepatotoxice, alcool sau substanțe chimice, joacă un rol important în dezvoltarea afectării hepatice. Hepatita alcoolică, hepatita drog-indusă, în special la vârsta adolescentului, reprezintă o problemă medico-socială importantă și o cauză majoră a bolii hepatice acute sau cronice în plan global. Expunerea cronică la alcool duce la steatoză hepatică, inflamare și fibroză, culminând în ciroză și complicații severe hepatice. Un alt grup important de afecțiuni noninfecțioase îl constituie bolile ereditare, cum ar fi fibroza chistică, care pot provoca leziuni hepatice progresive dacă nu sunt gestionate corespunzător. Aceste boli metabolice necesită o diagnosticare precoce și o monitorizare continuă pentru a preveni complicațiile grave.

Maladiile hepatice acute și cronice non-infecțioase sunt un grup eterogen de afecțiuni care necesită o diagnosticare rapidă și un management atent pentru a preveni progresia către stadii fulminante sau avansate ale bolii hepatice (*Tabelul 8, 9, 10*). Înțelegerea mecanismelor patogenice și a factorilor de risc este esențială pentru dezvoltarea unor strategii eficiente de tratament și prevenire.

Tabelul 8

Maladii hepatice acute și cronice neinfecțioase

Boala	Etiologie	Manifestări clinice	Diagnosticul	
			Teste de laborator	Investigații imagistice
Leziuni toxice hepatice	Expunere la: medicamente hepatotoxice (paracetamol, antibioticele, statine); alcool, toxine industriale, plante toxice, ciuperci toxice)	supraaboseală, icter, dureri abdominale, hepatomegalie.	ALT, AST, bilirubină totală și fracții, albumina, testul Quick Teste toxicologice pentru detectarea toxinelor.	Ecografie abdominală IRM /CT abdominală
Boli autoimune: Hepatita autoimună (HA)	Boală autoimună în care sistemul imunitar propriu atacă celulele hepatice. Factori declanșatori predispoziția genetică și infecțiile.	supraaboseală, icter, dureri articulare, hepatomegalie.	ANA, ASMA, pANCA, anti-LKM1, anti-LKM-3, anti-SLA	Ecografie abdominală Biopsie hepatică
Colangita sclerozantă primară (PSC)	Boală cronică de etiologie necunoscută, caracterizată prin inflamație și fibroză a canalelor biliare mari și mici.	supraaboseală, icter, prurit și episoade recurente de colangită (infecție a căilor biliare intra- și extrahepatice).	proteina C-reactivă, FA, Gamma-glutamyl transpeptidaza (GGTP), bilirubină totală + fracții, ALT, AST, albumină, proteină totală, coagulograma; anticorpi anti-ANA, ASMA, p-ANCA.	IRM/CT abdominală Colangiopancreatografie retrogradă endoscopică (ERCP) Ecografia abdominală + Doppler color. Biopsia hepatică. IRM în regim de colangiografie
Tulburări colestatice	Afectarea fluxului biliar din cauza colangitei biliare primare (PBC), PSC, tumori biliare sau litiază biliară.	Icter, prurit, hepatomegalie, colestază, eventual ciroză.	ALT, AST, FA, GGTP, bilirubină totală și fracții, acizi biliari serici.	Ecografie abdominală, IRM/CT abdominală Colangio-IRM (MRCP), Colangio pancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP)

Tabelul 9

Citoliza în unele maladii hepatice rare la copii

Boala	Etiologie	Manifestări clinic	Diagnosticul	
			Teste de laborator	Investigații imagistice
Neoplazii(tumori) hepatice	Tumori primare (hepatocarcinom hepatoblastom) sau metastatice (din colon,sân, plămâni)	Durere abdominală, scădere în greutate, icter, hepatomegalie	ALT, AST, bilirubină totală + fracții, LDH, FA, GGTP, proteină totală, albumină. Alfafetoproteina (AFP), markeri tumoralii specifici de organ	Ecografie abdominală IRM/CT abdominală cu contrast sau fără Biopsie hepatică
Hepatită criptogenică	Cauza necunoscută, posibil factori autoimuni sau metabolici nedetecți	Oboseală, icter, hepatomegalie, ciroză hepatică progresivă.	ALT, AST, bilirubină totală + fracții, LDH, FA, GGTP, protein totală, albumină. Excluderea altor cauze	Ecografie abdominală IRM/CT abdominală Biopsia hepatică
Fibroza chistică	Mutații în gena CFTR care afectează producția de mucus în glandele exocrine	Icter, hepatomegalie, insuficiență hepatică, simptome respiratorii	Testul de sudoare, elastaza 1 pancreatică din m/f, ALT, AST, bilirubină totală + fracții, amilază, lipază. Teste genetice (testarea pentru mutația genei CFTR)	Ecografie abdominală IRM/CT abdominală Test de funcție pulmonară Biopsie hepatică în cazuri severe Rx a toracelui, CT pulmonar
Sindromul Budd-Chiari	Obstrucția venelor hepatice cauzată de tromboză sau compresie extrinsecă.	Durere abdominală acută, ascită, edeme hepatomegalie, icter, abdomen mărit în volum	Coagulogramă, Ddimeri, ALT, AST, bilirubină +fracțiile ei, FA, GGTP, albumina, testul Quick, IVR, fibrinogen și altele.	Ecografia abdominală + Doppler color a vaselor portale IRM/CT abdominală Angiografia vaselor portale, Venografie, Biopsie hepatică

SINDROMUL DE CITOLIZĂ ÎN BOLILE METABOLICE LA COPII

Bolile metabolice reprezintă un grup eterogen de afecțiuni în care procesele biochimice ale organismului sunt alterate, ceea ce duce la acumularea de substanțe toxice în ficat sau la disfuncții metabolice care afectează direct celulele hepatice. În cadrul acestor boli, ficatul este frecvent implicat, deoarece joacă un rol central în metabolizarea nutrienților, detoxifierea substanțelor nocive și sinteza proteinelor esențiale pentru funcțiile corpului (*Tabelul 9, 10*).

Conform literaturii de specialitate, o serie de boli metabolice sunt asociate frecvent cu sindromul de citoliză, fie prin mecanisme genetice, fie prin acumularea de metaboliți toxici. Printre cele mai cunoscute se numără boala Wilson, hemocromatoza, deficitul de alfa 1-antitripsină și diverse tulburări ale metabolismului lipidic. Aceste afecțiuni determină un stres oxidativ crescut, inflamarea cronică și disfuncția hepatică, toate contribuind la citoliză. Bolile metabolice pot fi clasificate în funcție de natura disfuncției biochimice, incluzând tulburările de metabolism al metalelor, cum ar fi hemocromatoza (acumulare de fier) și boala Wilson (acumulare de cupru), dar și tulburări ale metabolismului glucidic și lipidic. De exemplu, boala ficatului steatozic asociat disfuncției metabolice (MASLD) este o afecțiune în care acumularea de grăsimi în ficat duce la inflamație și necroză, iar citoliza este un marker al progresiei bolii. Studiile arată că în multe cazuri, citoliza hepatică poate preceda dezvoltarea unor complicații severe, cum ar fi fibroza hepatică, ciroza și carcinomul hepatocelular. În acest context, identificarea pre-coce a bolilor metabolice asociate cu sindromul de citoliză și aplicarea unor tratamente specifice pot preveni progresia către insuficiență hepatică.

Prin urmare, este esențial ca aceste maladii să fie diagnosticate timpuriu, corect și tratate prompt, utilizând atât metode clinice, cât și teste genetice, biochimice și instrumentale noninvazive și invazive, pentru stabilirea diagnosticului și prevenirea complicațiilor severe posibile.

Tabelul 10

Boli metabolice la copii asociate frecvent cu citoliza

Boală	Etiologie	Manifestări Clinice	Diagnosticul	
			Teste de laborator	Investigații imagistice
Boala Wilson	Tulburare genetică autosomal recesivă, cauzată de o mutație în gena ATP7B, cu acumulare excesivă de cupru în organele parenchimatoase.	Hepatită acută, ciroză, simptome neurologice (tremor, rigiditate musculară, inel KayserFleischer).	Cupru seric Ceruloplasmina, Cuprul în urina de 24h	Ecografia abdominală. Biopsie hepatică IRM abdominal
Hemocromatoza ereditară	Boală ereditară, mutații în gena HFE, cu acumulare excesivă de Fe în organele parenchimatoase.	Hepatomegalie, oboseală, diabet, ciroză hepatică în stadii avansate.	Feritina, Fier seric Transferină.	Ecografia abdominală. IRM abdominal. Biopsie hepatică
Boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice (MASLD)	Acumularea de grăsime în hepatocite, asociată cu obezitatea, diabetul de tip 2, dislipidemia, sindromul metabolic.	Majoritatea pacienților sunt asimptomatici, dar pot apărea oboseală, disconfort abdominal, hepatomegalie.	Glucoza, albumina, trigliceride, colesterol total, colesterol LDL, colesterol LDH.	Ecografie abdominală. Elastografia tranzitorie (FibroScan), IRM/CT, Biopsie hepatică
Deficit de alfa 1-antitripsină	Tulburare genetică cauzată de mutații în gena SERPINA1, cu acumulare proteinei în ficat.	Hepatomegalie, icter, simptome respiratorii (emfizem),	Nivelul de alfa 1-antitripsină în sânge	Ecografie abdominală Biopsie hepatică
Galactozemie	Deficiența enzimei galactoz-1-fosfatidiltransferază (GALT), împiedicând metabolizarea galactozei.	Icter neonatal, vărsături, hepatomegalie, insuficiență hepatică, probleme de dezvoltare.	Testarea nivelului de galactoză și GALT în sânge, screening neonatal	Ecografia abdominală
Tirozinemie Tip 1	Deficiența enzimei fumaril acetoacetat hidrolază (FAH), ducând la acumularea produselor toxice în ficat.	Hepatomegalie, insuficiență hepatică, risc crescut de ciroză și cancer hepatic.	Acid succinilacetonici crescute în urină, teste genetice pentru mutația FAH.	Ecografia abdominală
Boala Gaucher	Deficiența enzimei glucocerebrosidază, ducând la acumularea de glucocerebrozide în ficat și splină.	Hepatosplenomegalie, anemie, trombocitopenie, dureri osoase.	Determinarea cantitativă a glucocerebrozidei din serice, mutația în gena GBA.	Ecografia abdominală

Maladii extrahepatice la copii care evoluează cu sindromul de citoliză la copii

Boală	Etiologie	Manifestări clinice	Teste de laborator, investigații instrumentale
Miopatii: Distrofia musculară Duchenne/Becker Leziuni musculare traumatice: trauma, efort fizic intens	Boli genetice ce afectează mușchii cu eliberarea enzimelor musculare în sânge. Traumatismul muscular și supra-efortul fizic pot induce eliberarea de AST din celulele musculare.	Slăbiciune musculară progresivă, dificultăți de mers. Dureri musculare, oboseală severă, crampe musculare, urină închisă la culoare.	Creșteri mari ale ALT și AST, creatinkinazei totale (CK), LDH, testare genetică. Electromiografia, IRM, biopsia musculară cu imunohistochimie și imunofluorescență
Tulburări hematologice ereditare: Hemoglobinopatii ereditare (α și β Talasemie, Siclemie, methemoglobinemie) etc.; Anemii hemolitice (autoimună, induse medicamentos, aplastică, hemoliză în Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază G6PD); Coagulopatii (ereditare, coagulare intravasculară diseminată - CID)	Defecte ereditare ale molecule de Hb sau a ratei de sinteză a acesteea. Distrugerea crescută a eritrocitelor	Sindromul anemic hemolitic de la ușor până la sever, icter, oboseală, crize de durere/anemie falciformă, splenomegalie. Dependență de transfuzii în hemoglobinopatii sau helatori de fier. Sindroame acute de afectarea organelor interne.	Creșteri ale ALT, AST, a bilirubinei indirecte asociate cu sindromul de hemoliză, modificări ale hemoleucogramei, hematiilor și Hb, trombocitelor, feritina și saturația transferinei, deficit de G6PD. Deficiență a factorilor de coagulare. Determinarea tipului de mutații genetice, testarea Hb anormale și a ADN.
Macro-aspartat aminotransferaza (Maco- AST)	O afecțiune benignă rară, în care AST este legată de imunoglobuline și devine mai puțin degradabilă. Nu are o etiologie clară. AST cauzează o creștere aparentă a acestuia, fără afectare hepatică reală. Poate fi întâlnită în boala MASLD.	Nu este o boală, nu prezintă simptome și riscuri pentru sănătate.	Creștere izolată a AST cauzată de macro-AST, cu ALT normal Testată pentru macroAST prin metoda precipitării cu polietilen glicol (PEG) USG abdominal
Boli cardiace: malformații cardiace, cardiomiopatii cu insuficiență cardiacă	Stază venoasă cronică provoacă ischemie hepatică și citoliză.	Edem periferic, ascită, hepatomegalie, oboseală.	Creșteri semnificative ale ALT și AST asociate cu manifestări clinicoparaclinice și imagistice cardiace.

Maladii hematologice maligne: limfomul celulelor T leucemie, metastaze hepatice, mielome etc).	Infiltrarea ficatului cu celule neoplazice duce la distrugerea hepatocitelor.	Oboseală, scădere în greutate, icter, hepatomegalie, splenomegalie.	Creșteri ale ALT și AST, LDH în asociere cu manifestările clinice, de laborator și instrumentale specifice.
Sepsis, septicemie	Este o afectare severă bacteriană/fungică cu implicarea afectării toxice a ficatului.	Pierderea apetitului, grețuri, vomă, durere, mâni și picioare reci, letargie, anxietate, confuzie, stare de agitație, febră, stare generală gravă, ierupții hemoragice, icter, Semne de infecție generalizată, focare purulente.	Creșteri ale ALT și AST. Hemoleucograma, PCR, hemo-culturi pozitive sanguine, ceretări bacteriologice din probe de urină, secreții ale plăgilor, secreții respiratorii; Imagistică cu raze X, scanare CT, RMN, ecografia organelor abdominale, plămâni.
Anorexia nervoasă	Malnutriția severă și catabolismul afectează metabolismul hepatic, provocând steatoză și citoliză.	Scădere în greutate extremă, piele uscată, fragilitate, tulburări comportamentale și de apetit, anxios psihogene.	Creșteri moderate ale ALT și AST.
Boala celiacă	Inflamația cronică autoimună a intestinului subțire, cu atrofia vilozitară intestinală, rareori cu afectare hepatică la persoane cu predispoziție genetică, alimentate cu produse ce conțin gluten.	Diaree sau constipație, dureri abdominale recurente, sindrom de malabsorbție intestinală, staționare ponderală și faliment de creștere, osteoporoză, alte manifestări din partea organelor interne.	Creșteri ale ALT și AST asociate cu anti-tTG Ig A+, IgG serică + anti D6P IgA + antiendomisiu IgA+, HLA DQ2/DQ8+, atrofie vilozitară intestinală Marsh 1-3.
Boala inflamatorie intestinală: colita ulcerativă (CU), boala Crohn (BCr)	Inflamația sistemică cu afectarea colonului în CU; afectare a orice parte a tractului gastrointestinal superior sau inferior, preponderant a intestinului subțire inferior și începutului celui gros; afectarea ficatului este posibilă, provocând colangită sau citoliză.	Dureri abdominale, diaree, sângerări rectale, scădere ponderală.	Creșteri ale ALT și AST, a GGT asociate cu markerii inflamatorii specifici: calprotectină majorată, anti-ANCA/anti-ASCA +, colonoscopie cu modificări endoscopice și morfohistologice sugestive, sonografie a intestinului.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎN SINDROMUL DE CITOLIZĂ LA COPII

Aminotransferazele sunt enzime esențiale în metabolismul proteinelor și joacă un rol crucial în funcționarea normală a ficatului. Cele două enzime principale, ALT și AST, sunt utilizate frecvent ca markeri serici pentru evaluarea funcțiilor hepatice. Creșterea nivelurilor acestor enzime în sânge poate fi un indicator important al afectării hepatice, dar și al altor boli sistemice. De aceea, diagnosticul diferențial al creșterii aminotransferazelor este esențial pentru stabilirea unei cauze precise și pentru instituirea unui tratament adecvat. Nivelurile crescute de ALT și AST nu sunt specifice doar bolilor hepatice, ci pot fi rezultatul unor afecțiuni multiple, inclusiv boli musculare, cardiovasculare, metabolice și renale. Astfel, diferențierea între cauzele hepatice și non-hepatice ale creșterii aminotransferazelor este o provocare clinică comună pentru clinicieni.

Pe de altă parte, creșterile severe ale aminotransferazelor, care depășesc de 10-20 ori valoarea normală de referință, sunt de obicei asociate cu afecțiuni hepatice acute severe, cum ar fi hepatita virală acută, hepatita toxică medicamentoasă sau ischemia hepatică (*Tabelul 11*). În aceste situații, creșterea rapidă a aminotransferazelor indică la necroza hepatică extensivă, necesitând intervenție medicală de urgență pentru a preveni complicații majore, cum ar fi insuficiența hepatică acută. Mai mult, o creștere izolată a AST în comparație cu ALT poate sugera o cauză non-hepatică, cum ar fi o afecțiune musculară (de exemplu, rabdomioliza) sau o boală cardiovasculară (de exemplu, insuficiența cardiacă congestivă), ambele fiind capabile să provoace eliberarea enzimelor din alte surse decât ficatul.

În cazul prezenței sindromului de citoliză cu predominarea ALT majorat și a raportului $AST/ALT < 1$, medicul practician este obligat în primul rând să efectueze examenul clinic și de laborator pentru excluderea sau confirmarea următoarelor maladii: hepatita toxică indusă

de medicamente sau drog-indusă, hepatitele acute virale A, B, C, D, E; hepatitele acute prin leziuni hepatocelulare asociate cu toxine industriale sau intoxicații accidentale (produse chimice industriale, metale grele și altele). După excluderea acestor stări cu risc vital, se vor efectua testări specifice de laborator și instrumentale pentru maladii hepatice întâlnite mai rar la copii, așa ca: hepatita autoimună, MASLD, criza Wilsoniană, deficitul de alfa 1-antitripsină, hemocromatoza ereditară, hepatopatiile congestive, tumorile hepatice benigne sau maligne, metastazele hepatice. În cazul prezenței sindromului de citoliză cu predominarea AST majorat și a raportului $AST/ALT \geq 1$, se vor exclude așa maladii ca boala ficatului gras alcoolic, ciroza hepatică în cadrul MASLD sau a infecțiilor cronice progresive virale B, C, D, maladia Wilson netratată medicamentos.

Etapale de investigații în cazul sindromului de citoliză la copii poate fi realizată conform algoritmului prezentat în *Tabelul 11* și *Figurile 5, 6*.

Sindromul de citoliză la copil este necesar să fie diferențiat de astfel de stări ca leziuni musculare induse de traume abdominale, efort fizic exagerat și implicare musculară, miopatii și alte afecțiuni musculare, insuficiența cardiacă și infarctul cardiac la copilul mare, ischemia hepatică în anorexia nervoasă la adolescenți, afecțiunile tiroidiene, boala celiacă sau criza celiacă. Cazurile de citoliză severă necesită o examinare mai rapidă și identificarea sau excluderea cauzelor primordiale expuse în tabelul de mai jos (*Tabelul 12, 13*).

Ca concluzie, creșterea aminotransferazelor în sânge este un indicator seric important prezent atât la boli care poate indica atât boli hepatice, cât și non-hepatice. Stabilirea unei cauze specifice implică o evaluare amănunțită a istoricului clinic, a examinării fizice și a testelor de laborator, incluzând investigații imagistice și teste serologice pentru a exclude cauzele infecțioase, autoimune și metabolice. Diagnosticarea corectă și diferențierea între posibilele cauze sunt esențiale pentru un management diagnostic și terapeutic eficient și, prevenirea complicațiilor.

Cauzele citolizei severe cu ALT >10 norme de referință

Boli hepatice	Boli extrahepatice
Cu impact toxic acut: – Intoxicația cu acetaminofen (paracetamol) – Reacțiile idiosincrazice la medicamente – Intoxicația cu ciuperci	Cu virusuri facultativ hepatotrope: – Citomegalovirusul (CMV), – Virusul Epstein-Barr (EBV), – Virusul herpes simplex (HSV), – Virusul Varicelei, Rubeolei, ECHO
Boala Wilson	Sepsis
Hepatopatie parțială	Insolația
Hepatite: – Hepatitele virale A, B, C, D, E – Boala ficatului gras alcoolic – Hepatita autoimună – Hepatita ischemică	Tulburări musculare: – Tulburări musculare dobândite - polimiozită – Crampe musculare – Eforturi fizice intense - alergare pe distanțe lungi
Sindromul Budd-Chiari (sau boala veno-ocluzivă hepatică)	Tumori maligne: – Cancer mamar – Cancer pulmonar cu celule mici – Limfom – Melanom sau mielom
Sindromul obstrucției sinusoidale (boala veno-ocluzivă)	HELLP - sindrom: – Hemoliză – Nivel crescut al enzimelor hepatice – Nivel scăzut de trombocite

Clasificarea citolizei după cauzele principale la copii și investigațiile recomandate

Etiologie	Investigații recomandate
Infecții virale (HAV, HBV, HCV, HEV, CMV, EBV, HSV-1/2, HHV-6/7, enterovirus, adenovirus, rotavirus, parvovirus, echovirus)	Teste imunoserologice cu determinarea anticorpilor de fază acută și cronică, teste moleculare (de exemplu: ADN VHB sau ARN VHC prin metoda PCR).
Infecții bacteriene (Salmonella spp., tuberculoză, Bartonella, sepsis)	Hemocultură
Agenți/droguri toxice	Determinarea concentrației serice/plasmatică a medicamentului suspect; scor RUCAM pentru probabilitatea injuriei hepatice medicamentose.
Boli metabolice: Boală hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice; Boala Wilson Hemocromatoza ereditară	Glicemia, insulina, colesterolul total și fracțiile lui, trigliceridele; Ceruloplasmină serică, cupru urinar 24 h, lampă cu fantă, analiza genei ATP7B; Fierul seric, Feritina, mutații genetice HFE: C282Y; H63D
Alte boli rare metabolice: Deficitul de alfa-1 antitripsină Erori înnașcute ale metabolismului (de exemplu: galactozemie, tirozinemie, boli de stocare a glicogenului, boli mitocondriale, intoleranță ereditară la fructoză, deficit de lipază acidă lizozomală)	Nivel seric alfa-1 antitripsină, fenotipare/genotipare specifică. Glicemie, gaze sanguine, amoniac; profil aminoacizi serici și urinari; acizi organici urinari; profil acilcarnitină serică; activitatea lipazei acide lizozomale.
Tulburări endocrine (hipo/hipertiroidism, hipocortisolism, panhipopituitarism, deficit de hormon de creștere)	TSH, FT4, ACTH, cortisol seric, GH, IGF-1 (factor de creștere asemănător insulinei).
Hepatită autoimună, colangită sclerozantă	IgG serică; autoanticorpi: ANA, ASMA, anti-LKM1, anti-LC1; biopsie hepatică; colangiopancreatografie prin rezonanță magnetică (MRCP).
Boala celiacă	IgA serică totală, anti-tTG IgA și IgG, antiDGP IgA, anti-endomizium IgA.
Fibroza chistică	Test de clorură de transpirație, analiza genelor reglatoare de conductanță transmembranară a fibrozei chistice

CONSECINȚELE SINDROMULUI DE CITOLIZĂ

Citoliza sau distrugerea celulelor hepatice sau extrahepatice apare prin acțiunea unor anticorpi asupra unor antigene din structura membranelor celulare umane sau asupra unor celule pe care s-a fixat un antigen microbial sau drog și se poate manifesta prin: anemie, trombocitopenie, leucopenie autoimună, tireotoxicoză, glomerulonefrită acută și cronică, anemie pernicioasă. Consecințele reale posibile ale tuturor bolilor hepatice, în absența unui tratament adecvat etiopatogenetic, duc la dezvoltarea modificărilor fibrotice cauzate de inflamația acută sau cronică, uneori severă sau fulminantă. Conform evoluției tipice a bolilor hepatice, indiferent de etiologia patologică specifică, aproximativ 30% din cazurile de hepatită care evoluează cu citoliză continuă, după 10 ani pot duce la dezvoltarea cirozei hepatice, dezvoltarea hipertenziei portale, a ascitei, varicelor esofagiene sau rectale și insuficiența cronică hepatică cu encefalopatie hepatică.

Necroza hepatică progresivă, scade cantitatea hepatocitelor funcționale și reduce masa hepatică funcțională, care se manifestă clinic prin insuficiență hepatică acută sau cronică, însoțită de modificări distrofice în toate organele și țesuturile, cașexie. Existența pe termen lung a citolizei proceselor inflamatorii hepatice persistente servește ca factori, de risc pentru carcinomul hepatocelular la 2-5% dintre pacienți.

PRINCIPII DE TRATAMENT ÎN SINDROMUL DE CITOLIZĂ LA COPII

Sindromul de citoliză la copii nu este un diagnostic specific, ci un indicator al unui proces patologic care afectează ficatul, iar gestionarea lui implică atât identificarea și tratarea cauzei subiacente, cât și protecția ficatului de deteriorări suplimentare. Conform literaturii științifice, tratamentul sindromului de citoliză la copii se concentrează pe o abordare multidisciplinară care include terapia etiologică, hepatoprotectoare și suport nutrițional. Diverse afecțiuni prezentate în capitolele precedente pot cauza citoliza hepatică, printre care se numără hepatitele virale acute și cronice, bolile metabolice, hepatitele autoimune și leziunile toxice acute hepatice medicamentoase și nemedicamentoase. Prin urmare, tratamentul în caz de prezență a sindromului de citoliză este personalizat și adaptat individual, în funcție de cauza etiologică specifică a citolizei.

Principiile tratamentului sindromului de citoliză la copii se axează pe eliminarea cauzei primare care a condiționat citoliza, prin intervenții terapeutice bine documentate, cum ar fi utilizarea agenților antivirali în hepatitele cronice virale B, C, D sau a agenților chelatori a metalelor în bolile metabolice ca boala Wilson, hemacromatoză și altele. Totodată, în cazurile severe, cu progresare spre insuficiență hepatică acută și a semnelor de risc vital, epurarea extrahepatică așa ca plasmafereza, heaptodializa, hemodializa și transplantul hepatic rămâne o opțiune terapeutică vital necesară. Suplimentarea și protejarea funcției hepatice prin administrarea de hepatoprotectoare și susținerea nutrițională adecvată a pacientului pediatric joacă un rol crucial în prevenirea progresării bolii și duce la îmbunătățirea prognosticului pe termen lung.

Literatura recentă de specialitate evidențiază, de asemenea, importanța monitorizării continue a copiilor afectați pentru a evalua răspunsul la tratament și pentru a ajusta strategiile terapeutice în funcție de evoluția

clinică a pacientului. Astfel, tratamentul sindromului de citoliză la copii reprezintă un proces complex care necesită o intervenție precoce și o abordare holistică, bazată pe dovezi științifice actualizate, pentru a preveni complicațiile severe și a îmbunătăți calitatea vieții acestor pacienți. Scopul principal al acestui tratament este restabilirea membranelor hepatocitelor și reducerea citolizei, ceea ce duce, în cele din urmă, la reducerea leziunilor hepatice și a riscului de complicații. Acest lucru implică o abordare complexă care include mai multe componente expuse mai jos.

Tratamentul patogenetic cu hepatoprotectoare

Conform standartelor de tratament ale Societății Europene pentru Studiul Ficatului (EASL și ESPGHAN), pentru restabilirea funcțională a membranelor hepatocitelor și reducerea sindromului de citoliză, se recomandă administrarea hepatoprotectoarelor. Hepatoprotectoarele sunt medicamente sau suplimente utilizate pentru a proteja și susține funcția hepatică, în special în contextul afectării hepatice, cum ar fi sindromul de citoliză. Aceste substanțe au rolul de a reduce inflamația, de a preveni distrugerea ulterioară a hepatocitelor și de a promova regenerarea țesutului hepatic afectat. În cazul copiilor cu sindrom de citoliză, hepatoprotectoarele sunt adesea parte integrantă a planului de tratament, alături de terapia etiologică specifică pentru cauza primară a bolii hepatice. Acestea reprezintă un grup de medicamente diverse ca structură chimică și mecanisme de acțiune. Există produse de origine vegetală, homeopatică, animalieră și sintetică. Printre hepatoprotectoare se disting fosfolipidele esențiale, preparatele de armurariu (silibină), ademetionina, acidul ursodezoxicolic. Ademetionina nu este recomandată copiilor până la vârsta de 18 ani. Cele mai frecvente utilizate remedii hepatoprotectoare utilizate sunt expuse mai jos.

Acidul Ursodeoxicolic (UDCA). Acidul ursodeoxicolic este un hepatoprotector coleretic utilizat în special în bolile hepatice colestatice, cum ar fi colangita biliară primară și colangita sclerozantă primară. UDCA

ajută la îmbunătățirea fluxului biliar și la protejarea hepatocitelor de daunele provocate de acumularea de acizi biliari toxici.

Mecanism de acțiune: UDCA reduce toxicitatea acizilor biliari hidrofobi și stimulează secreția bilei. De asemenea, are efecte antiinflamatorii și antiapoptotice asupra celulelor hepatice.

Indicații: coleastăză, bolile hepatice colestatice și alte afecțiuni care implică stază biliară, litotripsie conservativă în litiază biliară.

Administrare: se administrează oral, cu dozaj ajustat în funcție de vârsta și greutatea copilului și în funcție de maladia stabilită: la copii și adolescenți de la vârsta de 1 lună – 18 ani în doze 10-12-15-20 mg/kg în formă de suspensie orală 250 mg/5 ml în 2-3 prize sau capsule 250 mg/capsulă pe o durată determinată individual, până la 3-6 luni.

Silimarina (Extract de Armurariu). Silimarina este un complex de flavonoide extras din planta *Silybum marianum* (armurariu) și este cunoscută pentru proprietățile sale antioxidante și antiinflamatorii.

Mecanism de acțiune: silimarina stabilizează membranele celulelor hepatice și inhibă pătrunderea toxinelor în hepatocite. De asemenea, stimulează sinteza de proteine în ficat și promovează regenerarea hepatocitelor. Silimarina are și efect antioxidant, protejând ficatul de radicalii liberi.

Indicații: hepatită virală cronică, hepatită toxică, boli hepatice metabolice și afecțiuni hepatice asociate sindromului de citoliză.

Administrare: se administrează sub formă de tablete 35mg la copii mici în forma de praf sau capsule 70-140 mg la copiii mai mari, cu dozaj ajustat în funcție de vârsta copilului, câte 1 pastilă (capsulă) 2-3-4 ori pe zi, pe o durată de până la 3 luni.

S-adenozil-L-metionina (SAME). SAME este un compus natural implicat în procesele metabolice și detoxifierea ficatului. Este un precursor al glutatationului, unul dintre cei mai importanți antioxidanți din organism și este implicat în sinteza fosfolipidelor, componente esențiale ale membranelor celulare hepatice.

Mecanism de acțiune: SAME ajută la regenerarea celulelor hepatice, protejează ficatul de stresul oxidativ și reduce inflamația. De asemenea, contribuie la sinteza glutatationului, un antioxidant care apără ficatul de toxine.

Indicații: sindromul de citoliză indus de afecțiuni hepatice cronice, hepatită toxică, hepatită alcoolică și în cazul afectării ficatului din boli metabolice.

Administrare: se administrează sub formă de suplimente orale sau intravenos, cu monitorizarea atentă a răspunsului la tratament.

Essentiale, capsule sau fiole de 5 ml/fiolă. Sunt contraindicate la copii de vârstă sub 3 ani. Se administrează i/v în soluție de glucoză 5-10% în perfuzie câte 3-10 ml timp de 5-10 zile; administrarea pe cale orală: la vârsta de 3-5 ani câte ½ capsulă de 2 ori pe zi; la copii de 5-10 ani – 1 capsulă de 2 ori pe zi; la copii mai mari de 10 ani – 1 capsulă de 3 ori pe zi după mese timp de 3 luni.

TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Tratamentul etiotropic reprezintă abordarea terapeutică ce are drept scop eliminarea cauzei principale specifice unei boli care evoluează cu sindrom de citoliză, intervenind direct asupra cauzei sau agentului patogen sau factorului etiologic responsabil de apariția acestuia. În ultimii 5 ani, progresele în domeniul medicinei au permis dezvoltarea unor terapii mai eficiente și mai țintite pentru o gamă largă de afecțiuni, inclusiv boli hepatice virale și nevirale, metabolice, autoimune și infecțioase. Utilizarea tratamentului etiotropic permite nu doar ameliorarea simptomelor, ci și prevenirea complicațiilor și progresiei bolii.

Ghidurile recente subliniază importanța unei abordări etiotropice personalizate, adaptată specificităților fiecărei patologii. De exemplu, în bolile infecțioase, administrarea de antivirale, antibiotice sau antiparazitare, după caz, este esențială pentru eliminarea agentului patogen și prevenirea deteriorării ulterioare a organelor. În cazul bolilor autoimune, tratamentele etiotropice includ imunosupresoare și imunomodulatoare ale răspunsului imun, care ținesc mecanismele inflamatorii și autoimune ce distrug țesuturile sănătoase, precum în hepatita autoimună sau colangita sclerozantă primară. Un alt exemplu relevant îl constituie tratamentele etiotropice în bolile metabolice, unde intervențiile sunt concentrate pe corectarea anomaliilor genetice sau metabolice.

În boala Wilson, de exemplu, chelarea cuprului prin medicamente precum Dpenicilamina sau trientina este crucială pentru prevenirea acumulării toxice de cupru în ficat și alte organe. La fel, în hemocromatoză, flebotomiile regulate și utilizarea chelatorilor de fier previn acumularea excesivă de fier în organism, protejând astfel ficatul și alte organe vitale. În oncologie, tratamentele etiotropice au evoluat rapid, cu introducerea terapiilor țintite, cum ar fi inhibitorii de tirozinkinază (de exemplu, sora-fenib pentru carcinomul hepatocelular), care vizează în mod specific celulele tumorale, limitând astfel deteriorarea țesutului sănătos. Această abordare, combinată cu aplicarea metodelor chirurgicale conform protocoalelor clinice, rezecția chirurgicală, a dus la îmbunătățirea prognosticului în cazurile de tumori hepatice și altor neoplazii.

Tabelul 14

Abordări terapeutice în unele maladiile hepatice infecțioase și neinfecțioase

Maladia	Tratament
Hepatita virală acută A (HAV)	Tratament suportiv: hidratare, regim alimentar. Nu există tratament antiviral specific. Vaccinare pentru prevenție.
Hepatita virală B cronică	Antivirale: Tenofovir (vârsta peste 12 ani), Entecavir (vârsta peste 2 ani) pentru hepatita cronică. Interferon pegylat (PEG-IFN- α) în formele cronice când nu este posibilă administrarea antiviralelor cu acțiune directă. Vaccinare HepB conform Calendarului Național de Imunoprofilaxie
Hepatita virală C cronică	Antivirale directe (vârsta de peste 3 ani) – sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir. Vaccin anti-HVC nu este disponibil.
Hepatita virală D cronică	Tratament suportiv: hidratare, corectarea dezechilibrelor electrolitice, tratament antiviral cu PEG-IFN- α . Fără tratament antiviral specific.
Hepatita în infecția activă cu Cito-megalovirus	Tratament suportiv. Tratament antiviral în cazul de viremie și afectare generalizată (ganciclovir, valganciclovir) pentru prevenirea replicării virale.
Galactozemie	Dieta strictă fără galactoză (eliminarea produselor care conțin galactoză/lactoză, inclusiv laptele și derivatele sale).
Deficit de alfa-1 antitripsină	Transplant hepatic sau și pulmonar la indicații clinice: singura opțiune curativă pentru boala hepatică sau pulmonară avansată. Terapie de substituție cu alfa-1 antitripsină pe viață: pentru formele pulmonare severe, dar nu există eficiență dovedită pentru afecțiunile hepatice.
Hemocromatoza ereditară	Flebotomii regulate (pentru eliminarea excesului de fier). Chelatori de fier: deferoxamină, deferipronă, deferasirox (în cazurile severe sau când flebotomiile nu sunt tolerate).
Boala Wilson	Chelatori de cupru: penicilamină, trientină (pentru eliminarea excesului de cupru). Zinc: inhibă absorbția cuprului din dietă. Transplant hepatic în cazurile severe de insuficiență hepatică sau în formele neurologice refractare.

Leziuni toxice hepatice	Îndepărtarea expunerii la toxine (alcool, medicamente hepatotoxice). Administrarea antidotului N-acetilcisteină în caz de hepatită acută medicamentoasă paracetamolică, detoxifierea extracorporală, transplantul hepatic pe indicații vitale.
Hepatita autoimună (HA)	Corticosteroizi (prednison) pentru a reduce inflamația autoimună. Imunosupresoare: azatioprină, micofenolat mofetil, tacrolimus.
Colangita sclerozantă primară (PSC)	Acid ursodeoxicolic pentru îmbunătățirea fluxului biliar de lungă durată. Dilatarea endoscopică a stricturilor biliare extra sau intrahepatice. Transplant hepatic în cazurile avansate de boală.
Neoplazii (tumori hepatice)	Rezecție chirurgicală sau transplant hepatic pentru tumori rezectabile. Terapie țintită: sorafenib pentru carcinomul hepatocelular. Chimioterapie sau radioterapie pentru tumorile avansate.
Hepatită criptogenică	Tratamente de susținere hepatică (hepatoprotectoare, suplimente nutritive). Transplant hepatic în cazurile de insuficiență hepatică acută avansată.

Tratamentul etiotropic în bolile hepatice acute și cronice necesită o înțelegere profundă a cauzei de bază a bolii și a răspunsului individual al pacientului. De aceea, ghidurile recente subliniază necesitatea unei diagnosticări precise și a unei monitorizări constante pentru a ajusta strategia terapeutică în funcție de evoluția bolii și de reacțiile pacientului la tratament.

Terapie etiologică al bolilor hepatice și ne hepatice ce evoluează cu sindrom de citoliză hepatică reprezintă „piatra de temelie” a terapiei moderne pentru numeroase afecțiuni, permițând intervenții direcționate care tratează cauzele subiacente și reduc riscurile pe termen lung. Progresele recente în dezvoltarea de terapii țintite, antivirale și imunosupresoare oferă noi perspective pentru pacienții cu boli complexe, îmbunătățind semnificativ prognosticul și calitatea vieții acestora.

TERAPIA DE DETOXIFIERE

Pe lângă tratamentul etiologic specific pentru cauza de bază, terapia de detoxifiere este importantă pentru a ajuta la eliminarea substanțelor nocive din organism și pentru a reduce stresul hepatic, susținând astfel regenerarea ficatului. Terapia de detoxifiere este o abordare multidimensională care include tratament farmacologic, suport nutrițional și măsuri de susținere a funcțiilor hepatice. Ghidurile și literatura recentă subliniază importanța acestei terapii în îmbunătățirea prognosticului copiilor cu maladii hepatice și nehepatice care evoluează cu sindrom de citoliză, mai ales în cazurile de afectare hepatică toxică sau metabolică.

Mecanismele de detoxifiere hepatică. Ficatul joacă un rol esențial în procesul de detoxifiere, metabolizând și eliminând toxinele și produșii de degradare din organism. În sindromul de citoliză, capacitatea ficatului de a îndeplini această funcție poate fi compromisă, ducând la acumularea de toxine și substanțe nocive. Terapia de detoxifiere are scopul de a reduce încărcătura toxică a ficatului, îmbunătăți fluxul biliar pentru eliminarea eficientă a toxinelor prin căile biliare, susține regenerarea hepatocitelor prin reducerea inflamației și a stresului oxidativ.

Metode și strategii de detoxifiere în sindromul de citoliză

N-acetilcisteină (NAC)

Indicații: este administrată în mod special pentru intoxicația cu paracetamol și alte leziuni hepatice toxice.

Mecanism de acțiune: NAC acționează prin restabilirea nivelului de glutatation, un antioxidant esențial pentru detoxifierea ficatului, reducând astfel stresul oxidativ și prevenind necroza hepatocitelor.

Administrare: Administrare intravenoasă sau orală, în funcție de severitatea intoxicației și nivelul de afectare hepatică.

Lactuloza

Indicații: utilizată pentru a trata și preveni encefalopatia hepatică în cazurile de insuficiență hepatică.

Mecanism de acțiune: reduce producția și absorbția de amoniac prin creșterea eliminării acestuia în intestin. Amoniacul este unul dintre metaboliții toxici care se acumulează în cazurile de afectare hepatică.

Administrare: orală sau prin clisme, ajustată în funcție de severitatea simptomelor și nivelul de amoniac din sânge.

Suport nutrițional pentru detoxifierea hepatică

Un aspect esențial al terapiei de detoxifiere în sindromul de citoliză este asigurarea unui suport nutrițional adecvat. Copiii cu citoliză hepatică necesită o dietă care să susțină funcția ficatului și să promoveze regenerarea hepatocitelor:

proteine de înaltă calitate: în cazuri de insuficiență hepatică cu encefalopatie hepatică moderată, proteinele trebuie administrate în cantități diminuate sau moderate pentru a evita acumularea de amoniac. În cazurile severe, se poate recurge la diete hipoproteice.

vitamine: **vitaminele liposolubile (A, D, E, K)** sunt esențiale în bolile hepatice care evoluează cu sindrom de colestază asociată, pentru a corecta malabsorbția acestora. Vitamina C și Vitamina E au efecte antioxidante și susțin funcția hepatică. Acizi grași Omega-3: pot avea efecte antiinflamatoare și pot ajuta la reducerea inflamației hepatice.

Hidratare și terapie de susținere

Hidratarea adecvată este crucială pentru eliminarea eficientă a toxinelor prin rinichi. În cazuri severe de afectare hepatică sau insuficiență hepatică, poate fi necesară: administrarea intravenoasă de fluide pentru a menține echilibrul hidric și a preveni deshidratarea; corectarea dezechilibrelor electrolitice și a statusului acido-bazic, care sunt frecvent întâlnite în bolile hepatice acute și cronice severe.

MĂSURI DE PROFILAXIE A SINDROMULUI DE CITOLIZĂ LA COPII

Profilaxia și prevenirea în sindromul de citoliză la copii sunt esențiale pentru a reduce riscul de dezvoltare a afectării hepatice și pentru a preveni progresia bolii hepatice către complicații severe, cum ar fi ciroza și insuficiența hepatică. Abordarea preventivă trebuie să fie multidisciplinară, incluzând măsuri specifice adaptate cauzelor sindromului de citoliză, fie acestea infecțioase, toxice, metabolice sau autoimune.

Vaccinarea.

Vaccinarea reprezintă unul dintre cei mai importanți piloni în prevenirea bolilor hepatice infecțioase care pot duce la sindromul de citoliză. Ghidurile internaționale recomandă vaccinarea specifică împotriva hepatitei virale B: vaccinarea împotriva hepatitei B este standard în programele naționale de imunizare. Schema de vaccinare contra hepatitei B, Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și ghidurilor internaționale, este obligatorie începând cu perioada nou-născutului, continuată la primul an de viață. Prima doză de HepB1 la copiii fără risc sporit de infecție cu VHB se administrează în primele 24 de ore de la naștere. La copiii nou-născuți de la mame infectate cu VHB se realizează administrare concomitentă, consecutiv, a primei doze de HepB și a imunoglobulinei anti-HBV (HBIG) pentru a oferi protecție pasivă imediată împotriva virusului. Este esențială continuarea vaccinării HepB4 cu 4 doze în total (0, 1-2 luni, 6, 12 luni) pentru formarea imunității specifice protective, sigure și prevenirea infecției cu VHB din fragedă copilărie.

În unele țări, pot fi utilizate scheme alternative care includ 4 doze, cu administrarea suplimentară a unei doze la 2 luni (în combinație cu alte vaccinuri) și a unei doze finale la 12 luni.

Vaccinul împotriva hepatitei A este recomandat copiilor care trăiesc în zone hiperendemice cu risc crescut de infecție prin VHA sau care au boli hepatice cronice.

Evitarea substanțelor toxice.

Leziunile hepatice toxice sunt o cauză majoră a citolizei hepatice, iar prevenirea expunerii la substanțe hepatotoxice este esențială:

Medicamente hepatotoxice: educarea părinților și a îngrijitorilor privind utilizarea corectă a medicamentelor este esențială. Medicamentele precum paracetamolul și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) trebuie administrate strict conform indicațiilor medicului pentru a preveni supradozajul și toxicitatea hepatică.

Substanțe chimice și toxine: copiii trebuie protejați de expunerea la substanțe chimice toxice, cum ar fi produsele de curățenie, pesticidele și metalele grele (de exemplu, plumbul).

Prevenirea transmiterii infecțiilor virale.

Igiena personală și măsurile de igienă publică: Pentru a preveni transmiterea hepatitelor virale (A și E), igiena corespunzătoare a mâinilor, utilizarea apei curate și a alimentelor sigure sunt esențiale. Evitarea contactului cu fluidele corporale infectate este importantă pentru prevenirea hepatitelor B și C. Transmiterea verticală (materno-fetală): Femeile gravide purtătoare de HBV trebuie monitorizate și tratate corespunzător, pentru a preveni transmiterea verticală. Nou-născuții din mame HBsAg pozitive ar trebui să primească atât vaccinul împotriva hepatitei B, cât și imunoglobulina anti-HBV (HBIG) la naștere.

Profilaxia bolilor metabolice.

Pentru bolile metabolice, cum ar fi boala Wilson, hemocromatoza sau deficitul de alfa-1 antitripsină, prevenirea complicațiilor hepatice se face prin măsuri de detectare precoce și intervenție:

Screening genetic și monitorizare: în familiile cu risc pentru boli metabolice, testele genetice și monitorizarea periodică a markerilor hepatici (de exemplu: cupru, fier) sunt esențiale pentru a preveni acumularea toxică a acestor substanțe și progresia către ciroză.

Tratament preventiv: la copiii cu boala Wilson, administrarea chelatorilor de cupru și monitorizarea regulată a nivelurilor de cupru sunt cruciale pentru prevenirea citolizei hepatice.

Educația privind stilul de viață și nutriția.

Dietă echilibrată: O dietă sănătoasă, bogată în fructe, legume, proteine slabe și grăsimi sănătoase ajută la menținerea sănătății hepatice. Se recomandă evitarea excesului de zahăr și grăsimi saturate, în special la copiii cu risc de boală hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice

(MASLD). Evitarea expunerii utilizării alcoolului de către copii și adolescenți: în cazuri foarte rare, accidental sau intenționat, atât copiii mici cât și adolescenții, pot fi expuși îngerării de substanțe alcoolice și pot avea un risc sporit de afectare hepatică. Este foarte importantă școlari-zarea lor privind riscurile și consecințele îngerării alcoolului prin diverse măsuri educaționale a copiilor și părinților lor, privind efectele negative ale consumului de alcool asupra sănătății ficatului. Suplimente nutritive: copiii cu malabsorbție biliară sau alte afecțiuni hepatice care afectează metabolismul vitaminelor liposolubile (A, E, D, K) trebuie să primească suplimente de vitamine A, D, E și K pentru a preveni deficiențele.

Monitorizare și supravegherea pe termen lung. Monitorizarea pe termen lung a copiilor cu factori de risc sporit pentru dezvoltarea sindromului de citoliză (copii cu diverse maladii cornice care sunt frecvent medicației etc) este esențială pentru a detecta orice semn clinic și de laborator precoce de afectare hepatică. Ghidurile internaționale de specialitate recomandă: efectuarea de testări periodice de laborator cu estimarea funcțiilor hepatice: verificarea enzimelor hepatice (ALT, AST), abilirubinei și timpului de protrombină; efectuarea periodică (o dată la 6 sau 12 luni, individual) a ecografiei hepatice sau și a elastografiei: monitorizarea periodică instrumental a structurii macro-morfoscopice a ficatului și organelor digestive, monitorizarea în timp a gradului de fibroză hepatică pentru a preveni progresia către ciroză.

Prevenția complicațiilor hepatice.

Prevenirea, depistarea timpurie și gestionarea ascitei și hipertensiunii portale: copiii cu risc de hipertensiune portală sau ascită (în special cei cu ciroză) trebuie monitorizați și tratați preventiv cu diuretice și alte măsuri specifice pentru a evita acumularea de lichid intraabdominal și formarea varicelor esofagiene sau rectale. Monitorizarea pentru prevenirea carcinomului hepatocelular (HCC): la copiii cu hepatită cronică B sau C, maladii hepatice autoimune progresive și cu ciroză hepatică, monitorizarea pentru HCC este crucială. Aceasta se face prin ecografie periodică și măsurarea nivelului seric de alfa-fetoproteină (AFP) o dată la 6 luni.

Suport psihologic și educarea familiei.

Suportul psihologic este crucial pentru copiii care trăiesc cu o afecțiune hepatică cronică și pentru familiile lor. Consilierea acestor pacienți și a familiilor lor poate ajuta la gestionarea stresului și a anxietății legate de boală. De asemenea, educarea familiilor cu privire la gestionarea bolii, complianța activă cu profesioniștii din sănătate, precum și la apariția complicațiilor maladiei este esențială pentru a asigura o îngrijire adecvată la domiciliu. Prevenirea sindromului de citoliză la copii este importantă pentru reducerea riscului de afectare hepatică și prevenirea progresiei către complicații se-vere. Educația familială, vaccinarea, evitarea expunerii la substanțe toxice și monitorizarea continuă a pacienților depistați cu maladii cronice joacă un rol esențial în menținerea sănătății hepatice. Măsurile preventive trebuie adaptate individual la fiecare pacient, în funcție de cauza subiacentă a citolizei, fie aceasta infecțioasă, toxică, metabolică sau auto-imună.

CONCLUZII

În concluzie, diagnosticarea sindromului de citoliză și precizarea cauzei etiologice este un proces complex, etapizat care implică evaluarea atentă a simptomelor clinice, investigațiilor de laborator și a informațiilor din anamneză bolii și vieții pacientului. Un algoritm bine definit pentru evaluarea pacientului cu sindrom de citoliză poate ajuta medicii să identifice corect cauza și severitatea afecțiunii hepatice și să selecteze un algoritm individual adecvat și eficient pentru fiecare pacient. Investigațiile de laborator, inclusiv transaminazele hepatice, bilirubina, LDH și altele, sunt esențiale pentru evaluarea funcției hepatice și a determinării gradului de severitate a citolizei. De asemenea, markerii imunoserologici specifici pot oferi informație importantă despre cauza etiologică posibilă a afecțiunii hepatice.

Metodele de investigare instrumentală, atât cele non-invazive, cât și cele invazive, sunt utile pentru diagnosticarea primară și monitorizarea sindromului de citoliză. Ultrasonografia, CTul și IRM-ul abdominal oferă imagini detaliate despre ficat și organele tractul digestiv, în timp ce biopsia hepatică, elastometria și alte proceduri invazive pot furniza informații detaliate despre structura morfofuncțională macroscopică și microscopică a ficatului. Este important ca diagnosticul etiologic al sindromului de citoliză să fie efectuat printr-o abordare complexă și multidisciplinară, care implică colaborarea între medicii de diverse specialități, inclusiv gastroenterologi, hepatologi, pediatri, nefrologi, cardiologi, imagiști, reanimatologi, și intensivști și alții. O evaluare completă și precisă a pacientului, împreună cu o interpretare atentă a rezultatelor investigațiilor realizate, este esențială pentru obținerea unui diagnostic corect și timpuriu, stabilirea unui plan individual eficient și etapizat de tratament.

RECOMANDĂRI

1. Investigația inițială pentru a estima și depista precoce o potențială boală hepatică ar trebui să includă determinarea în sânge a următoarelor teste: bilirubina totală și fracțiile ei, alanin- aminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST), proteina totală, albumina, fosfataza alcalină (FA) și γ -glutamilttransferaza (γ -GGT), împreună cu o hemoleucogramă completă, dacă acestea nu a fost deja efectuate în ultimele 12 luni. (*nivelul 2b, gradul B*).

2. Sunt necesare dovezi suplimentare specializate pentru a stabili raportul cost-eficacitate a identificării cazurilor de citoliză în Boala ficatului steatozic asociat disfuncției metabolice (MASLD) la copii în grupurile cu risc sporit, înainte de a putea acestea fi recomandate. (*nivelul 5, clasa D*).

3. Rezultatele anormale ale testelor sanguine hepatice cu valori crescute ale ALT și AST trebuie interpretate numai după examinarea rezultatelor anterioare ale acestora, a istoricului medical anterior al bolii și a vieții pacientului, a stării obiective actuale. (*nivelul 5, clasa D*).

4. Amplizarea anormalității testelor hepatice de sânge (ALT și AST majorate) în afara intervalelor de referință conform vârstei) nu este încă un diagnostic și are necesitatea de a fi evaluată de un specialist cu experiență în domeniu, expert-analitic clinician în context anamnestice, clinic și paraclinic complex. (*nivelul 5, clasa D*).

5. Pacienții cu sindrom de citoliză și alte teste de sânge hepatice anormale trebuie luați în considerare pentru investigații suplimentare, cu un examen de laborator de screening, pentru determinarea etiologiei, indiferent de nivelul și durata citolizei. Anormalitatea probelor hepatice se referă la valori care se află în afara intervalului de referință, conform vârstei pacientului pediatric, oferit de laborator (*nivel 2b, grad B*).

6. La adulți, screeningul standard al testelor hepatice ar trebui să includă și examinarea prin ultrasunet abdominal (USG abdominal), determinarea în sânge a AgHBs și a markerilor de fază acută și cronică anti-HBcor IgM și IgG, AgHBe și anti-HBe, anti-HBs, a markerilor de fază acută și cronică către virusul hepatic C (anti-HCV IgM sau IgG), iar

în cazuri posibile și examinarea moleculară prin Reacția de Polimerizare în Lanț (PCR) cu determinarea ADN VHB semicantitativ sau cantitativ, ARN VHC semicantitativ sau cantitativ, testarea anticorpilor auto-anti-hepatici antimitocondriali, anticorpilor anti-fibră musculară netedă, anticorpilor antinucleari, imunoglobuline serice IgA, IgM, IgG, feritina serică simultană și saturația transferinei (*nivelul 2b, clasa C*).

7. La copii, saturația cu feritină și valoarea transferinei poate să nu fie indicată, dar panoul de autoanticorpi ar trebui să includă și anticorpi microzomali către rinichi, anti-ficat și anticorpi specifici bolii celiace. Determinarea nivelului seric de alfa-1 antitripsină și ceruloplasmină serică la copiii cu vârsta > 3 ani trebuie inclusă în examenul de laborator, inclusiv consultarea cu un specialist în domeniul bolilor ficatului, inclusiv și a celor metabolice ereditare (*nivel 2b, clasa C*).

8. Copilul mare și adulții cu MASLD (Boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice) trebuie să fie supuși stratificării riscului către această maladie pentru a determina existența sau extinderea fibrozei și a steatozei hepatice. Testarea de primă linie ar trebui să utilizeze fie Fibroza4 (FIB-4), fie Scorul de fibroză NAFLD (NFS) și steatoză hepatică - (nivel 2b, grad B). Facilități de calcul pentru FIB-4 și NFS ar trebui să fie încadrate în toate sistemele informaționale de îngrijire primară, secundară și terțiară prin aplicarea tehnologiilor avansate (*nivelul 5, clasa D*).

9. Examinarea instrumentală de linia a doua, în cazul depistării prezenței sindromului de citoliză necesită o evaluare cantitativă a fibrozei hepatice, cu cuantificarea scorului de intensitate a fibrozei hepatice amplificate prin teste serice (ELF) sau prin Elastografie tranzitorie (FibroScan), SonoElastografie în timp real (Real Time Tissue Elastografy), Elastografia care folosește impulsul de radiație acustică (ARFI), în scopul determinării gradului de severitate a procesului inflamator în ficat (*nivelul 2b, gradul B*).

10. Se recomandă, ca specialiștii în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei pediatrice, la nivel local (în țara în care profesază) să susțină această idee și să o discute cu factorii cheie de decizie din cadrul sistemului de sănătate publică pentru a se ocupa de povara bolilor hepatice în regiunea geografică respectivă.

BIBLIOGRAFIE

1. Joana M. C., Sara M. P., Ermelinda S. S. et al. Incidental hypertransaminasemia in children - a stepwise approach in primary care. *Eur J Pediatr.*2023; 182(4): pp.1601–1609. doi:10.1007/s00431-023-04825-4
2. Bussler S., Vogel M., Pietzner D. et al. New pediatric percentiles of liverenzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase): effects of age, sex, body massa index, and pubertal stage. *Hepatology* 1, 2018 [PubMed].
3. Вялов С.С. Синдром цитолиза в гастроэнтерологии: тактика ведения пациентов в общей практике. // *ConsiliumMedicum. Гастроэнтерология*, №1, 2013, с.42-48.
4. BotrosM.,A SikarisK. The de Ritis ratio: the test of time. *Journal ListClin Biochem Rev.* 2013 Nov; 34(3): pp.117-130.
5. Hepatitele virale B, C, D cronice la copii. Monografie. Tatiana Raba, Instituția Publică Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2016, Tipografia Sirius, pp.47-64.
6. Ros ArnalI.,Joaquín R. A.,Mercadal HallyM. et al. Diagnostic action against hypertransaminasemia in paediatrics: Consensus document of Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) and Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (SEPEAP). *Journal Anales de Pediatría (English Edition)*, 2022, v. 96(5), p. 448. DOI:10.1016/j.anpede.2022.04.009
7. Newsome P. N. et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*, 2018; v. 67, pp.6-19. doi:10.1136/gutjnl-2017-314924
8. Gjin Ndrepepa. De Ritis ratio and cardiovascular disease: evidence and underlying mechanisms. *Journal of Laboratory and Precisien Medicine*,2023, v. 8. DOI:10.21037/jlpm-22-68.<https://jlpm.amegroups.org>
9. Boala ficatului gras non-alcoolic de la modificarea stilului de viață până la transplant hepatic: Monografie. Peltec A. Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău: Imprint Star, 2019 (F.E.-P. Tipografia Centrală), p.49-65.
10. Squires J.E., Alonso E. M., Ibrahim S.H. et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. *JPGN* 2022 Jan 1;74(1), p. 138-158. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003268
11. Puja A., Sudeep K.K., Akash D. Et al. Pediatric acute liver failure: An experience of a pediatricintensive care unit from resource limited settings. *Journal Front. Pediatr.* 2022 Sep.10.DOI: org/10.3389/fped.2022.956699
12. Trandafir L-M., Diaconu G., Straticiuc-Giongradi I. et al. The significance of cytolysis syndrome in children. În: *Revista Română de Pediatrie* 2013, v. LXII, nr.4, pp. 376-381.

13. Lupu A., Miron I., Cianga A. și coaut. The prevalence of liver cytolysis in children with *Helicobacter pylori* infection. În: *Children*, 2022, v. 9, p. 1498. <https://doi.org/10.3390/children9101498>
14. Wang W., Fan M., Gong R. et al. *Helicobacter pylori* infection is not an independent risk factor of non-alcoholic fatty liver disease in China. În: *BMC Gastroenterology*, 2022, v. 22, 81. [CrossRef]. The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02148-6>.
15. Curci F., Stinco M., Carrera S. et al. Diagnostic approach for children with increased serum concentrations of aminotransferases. In: *Global paediatrics, Italy*, v. 7, 2024, 100118 online, <https://doi.org/10.1016/j.gpeds.2023.100118>.
16. Costa J., Pinto S., Santos-Silva E. and al. Incidental hypertransaminazemia in children – a stepwise approach in primary care. In: *European Journal of Pediatrics*, 2023, v. 182; pp. 1601-1609. doi.org/10.1007/s00431-023-04825-4
17. Yuan C., Adeloye D., Luk TT și colab. Prevalența globală și factorii asociați cu infecția cu *Helicobacter pylori* la copii: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Lancet Child Adolesc. Sănătate*. 2022; 6 :185–194. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00400-4.
18. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS 4th et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021 v. 10, pp.1-17.
19. Cichoż-Lach H, Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World J Gastroenterol*, 2021, v. 7; 27(5), 3 pp. 77 - 390.
20. Indolfi G., Czubkowski P., Fitzpatrick E. et al. Acute hepatitis of unknown etiology among young children: research agenda by the ESPGHAN Hepatology Committee. In: *GPGN*, 2022, v. 75, nr. 4, pp. 543-548. doi: 10.1097