

5. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE., et al: Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 93:1009, 1987
6. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al: Incidents of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl. J Med* 338:1448, 1998;
7. Young J, Leggett B, Gustafson C, Ward M, Searle J, Thomas L, Buttenshaw R, Chenevix-Trench G: Genomic instability occurs in colorectal carcinomas but not in adenomas. *Hum Mutat* 1993, 2:351-354
8. Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin J-P, Järvinen H, Jass JR, Green JS, Lynch HT, Watson P, Tallqvist G, Juhola M, Sistonen P, Hamilton SR, Kinzler KW, Vogelstein B, de la Chapelle A: Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1994, 54:1645-1648
9. Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, Tanaka K, Muraoka M, Onda A, Okumura Y, Kishi N, Iwama T, Mori T, Koike M, Ushio K, Chiba M, Nomizu S, Konishi F, Utsunomiya J, Miyaki M: Molecular nature of colon tumors in hereditary nonpolyposis colon cancer, familial polyposis, and sporadic colon cancer. *Gastroenterology* 1996, 111:307-317
10. Järvinen H, Mecklin J-P, Sistonen P: Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995, 108:1405-1411
11. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, Ackroyd F, Shike M, Kurtz RC, Hornsby-Lewis L, Gerdes H, Stewart ET: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993, 329:1977-1981
12. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nyström-Lahti M, Järvinen HJ: Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995, 64:430-433
13. Wu BP, Zhang YL, Zhou DY, Gao CF, Lai ZS. Microsatellite instability, MMR gene, expression, and proliferation kinetics in colorectal cancer with familial predisposition. *World J Gastroenterol* 2000;6:902-905;

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI ABORDAREA CHIRURGICALĂ A SINDROMULUI HIPERSPLENIC PORTAL CIROGEN

Vladimir Cazacov

Catedra Chirurgie Nr.2 USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Actualities in diagnostics and treatment of portal cirrhotic hyperplenism

In this article are presented news related to therapeutic and diagnostic approaches of the portal hypersplenism that nowadays, represents an actual problem of health. This fact is due to the distressful increasing of its prevalence. The article is focused on the elements of portal hypersplenism pathogeny, the impact of the surgical risk, diagnostic and therapeutic methods, specific to the hypersplenism.

Rezumat

Articolul își propune să treacă în revistă actualitățile în abordarea diagnostică și terapeutică a sindromului hipersplenic cirogen, problemă de sănătate de mare actualitate prin creșterea alarmantă a prevalenței acestuia. Sunt discutate elemente de etiopatogenie, impactul hipersplenismului asupra riscului chirurgical, metode diagnostice și terapeutice specifice hipersplenismului portal secundar.

Actualitatea temei

Hipersplenismul portal (HP) este o entitate clinică foarte frecvent întâlnită și reprezintă o problemă de mare actualitate datorită complexității mecanismelor fiziopatologice și a dificultății abordării terapeutice a acestuia. HP se traduce prin devieri funcționale polisistemice, tulburări ale circulației hepatice, sindrom anemic, leucopenic și trombocitopenic care influențează prognosticul bolii. Se afirmă că circa 77-85% din pacienții cirofici dezvoltă, secundar existenței hipertensiunii portale, hipersplenism autoimun hematologic care, în lipsa toleranței tratamentului medical și în prezența sindromului hemoragipar (coagulopatie, CID) devine, în 35-48% cazuri, o complicație extrem de gravă. HP sever este definit la trombocitopenie < 75000 mmc și leucopenie < 2000 mmc, în prezența splenomegaliei, varicelor sau /și venelor portale (VP mai mare de 13 cm, viteza fluxului sanguin portal mai mică de 15 cm/sec, splenomegalie-splina peste 13cm). 15-70% dintre pacienții diagnosticați cu ciroza pot prezenta trombocitopenie. Gradul scaderii trombocitelor este direct proporțional cu severitatea bolii hepatice.

Mecanismele prin care este generată trombocitopenia sunt multiple (fig.1):

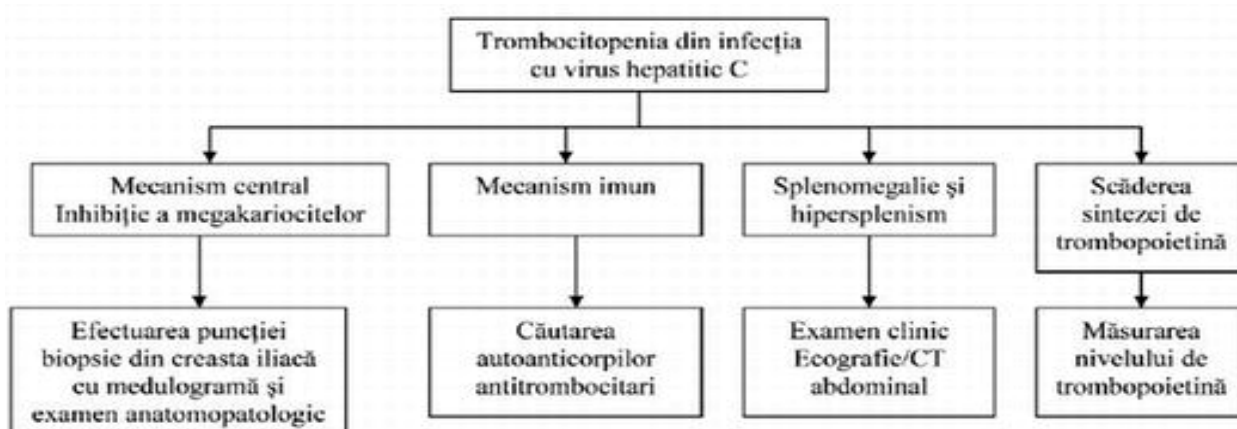


Fig.1. Patogenia trombocitopeniei în hepatopatiile cronice

1. Scăderea producției medulare prin inhibiția trombocitoformării;
2. Distrugerea accelerată a trombocitelor prin apariția autoanticorpilor antitrombocitari;
3. Creșterea sechestrării și distrugerii trombocitelor prin splenomegalie și hipersplenism;
4. Scăderea sintezei de trombopoietină la nivel hepatic.

Progresarea rapidă a citopeniei este un indice de risc hemoragic. Hipersplenismul devine o complicație, când trombocitopenia este suficient de importantă pentru cauza hemoragiei: valorile trombocitelor sub 70 000/ml la bolnavul chirurgical și sub 30000/ ml la bolnavul neoperat.

În algoritmul diagnostic al unui astfel de sindrom ajungem nu de puține ori într-un punct „mort” în care tratamentul medicamentos și endoscopic este ineficaci iar cel chirurgical se impune ca tratament de necesitate, cu risc anestezico-chirurgical înalt. Studiile efectuate până în prezent evidențiază o serie de limite, de indicații și contraindicații chirurgicale, de care trebuie să se țină seama în cadrul procesului de selecție a pacienților cirofici cu hipersplenism sever de interes chirurgical. Tratamentul acestor cazuri impune o permanentă evaluare, un anumit plan terapeutic.

Protocolul pe care îl propunem este bazat pe experiența Clinicii 1 Chirurgie începând cu anul 1995 și până în prezent.

A. Protocolul de explorare a bolnavului cirotic candidat pentru intervenție chirurgicală

1. **Evaluarea clinică a bolnavului:** astenie + balonări postsprandiale + gingivoragii + palme hepatice + steluțe vasculare + diminuarea pilozității + splenomegalie + pancitopenie + hipocolesterolemie + hipofibrinemie + hipoprotrombinemie + hipoalbuminemie + modificări ecografice + varice esofagiene) :

- Statusul nutrițional (malnutriție)
- Dimensiunile ficatului + splinei
- Semnele cutaneomucoase + endocrine
- Complicațiile HTP (HAV, HP, IHR, EH)

2. Evaluarea de laborator a funcției hepatice și etiologiei :

- Sindromul de insuficiență hepatică (albumina serică – g/l, timpul de protrombină)
- Sindromul bilioexcretor (bilirubina serică, enzime de eliminare –FA, 5 –NT,LAP)
- Sindromul de hepatocitoliză (GPT – ALAT, GOT – ASAT, LDH)
- Sindromul inflamator imun (Gama globuline, C- proteina, C3, crioglobuline, Coombs, AAN, FR)
- Sindromul imun : creșterea IgA – eteologie alcoolică, IgM – ciroză biliară, IgC – etiologie virală și autoimună (antigen HBs, anticorpi AVHC); teste de imunitate celulară (T și B limfocite).
- Sindromul Overlap reprezintă prezența simultană a autoanticorpilor și markerilor de infecție virală B sau C. Diagnosticul OS se bazează pe criteriile clinice (preponderența sexului feminin, lipsa de răspuns favorabil la terapia intensivă, eficacitatea corticoterapiei), biologice (mărirea aminotransferazelor, valoarea gamoglobulinelor peste 2,5g/dl, imunologice (prezența markerilor autoimuni - anticorpilor antinucleari și antimușchi neted, (mărirea IgG, CIC) și histopatologice (prezența infiltrației limfoplasmocitare, a necrozelor porto-portale și porto-centrale).
- Sindromul hipersplenic (anemie, leucopenie, trombopenie); teste de sângerare și coagulare (trombocite, fibrinogen)

3. Evaluarea imagistică a splinei, ficatului și a sistemului port :

- Ecografia (structura hepatică neomogenă, v.splenică > 11 mm, dilatații venoase în hilul splinei, v.porta peste 15 mm, ax longitudinal splenic peste 120 mm, tromboză, lichid ascitic sau lichid pleural)
- Scintigrama hepatosplenică (este depășită ca acuratețe)
- RMN, Tomografia computerizată,(suspiciune de neoplasm primitiv hepatic)

4. Tipul ascitei: gradul I (ușoară), II (moderată), III (în tensiune). Analizele lichidului de ascită : biochimia , etiologia, bacteriologia

5. Teste pentru aprecierea modificărilor hemodinamicii sistemice și a funcției renale

(presiunea arterială , uree sangvină, createnina serică, filtrarea glomerulară, clearance de createnină, sodiul seric și urinar, diureza apoasă – ml/min

6. Proceduri diagnostice:

- laparoscopia (cu biopsie hepatică) - precizează diagnosticul;
- biopsia hepatică intraoperatorie - reduce erorile diagnostice.
- Explorarea endoscopică a esofagului și stomacului pentru aprecierea prezenței varicelor esogastrice (VE), grad risc de ruptură și a gastropatiei portal-hipertensive (blîndă și severă). FEGDS a evidențiat prezența VE grad II, III cu iminență de hemoragie variceală la 69% dintre bolnavi incluși în studiu, moment ce a împus includerea în protocolul curativ preoperator, în mod obligatoriu, a ligaturării endoscopice a VE cu inele de cauciuc-permite profilaxia și controlul terapeutic.

NOTA BENE! Puncția biopsia hepatică : teoretic este necesară în toate cazurile, practic se efectuează numai în cazurile cu diagnostic incert. Contraindicații: protrombină sub 60%, trombocitopenie sub 50.000/mmc, angiocolită acută, ascită infectată, refuzul pacientului;

7. Studiul buletinului histopatologic al biopstatelor hepatice, gradarea și stadializarea leziunilor hepatice făcută după scorul Knodell, respectiv:

- Necroză periportală și punți (scor de la 0-10, N)
- Necroză intralobulară (scor de la 0-4 , L)
- Inflamație portală (scor de la 0-4, I)
- Fibroză (scor de la 0-4 , F)

8. Estimarea rezervei funcționale hepatice - scor Child-Pugh , evaluarea operabilității și prognosticului vital
9. Realizarea unui mod algoritmat de abordare a acestor cazuri, în scopul eficienței ca timp, costuri și fidelitate diagnostică (figura 1).

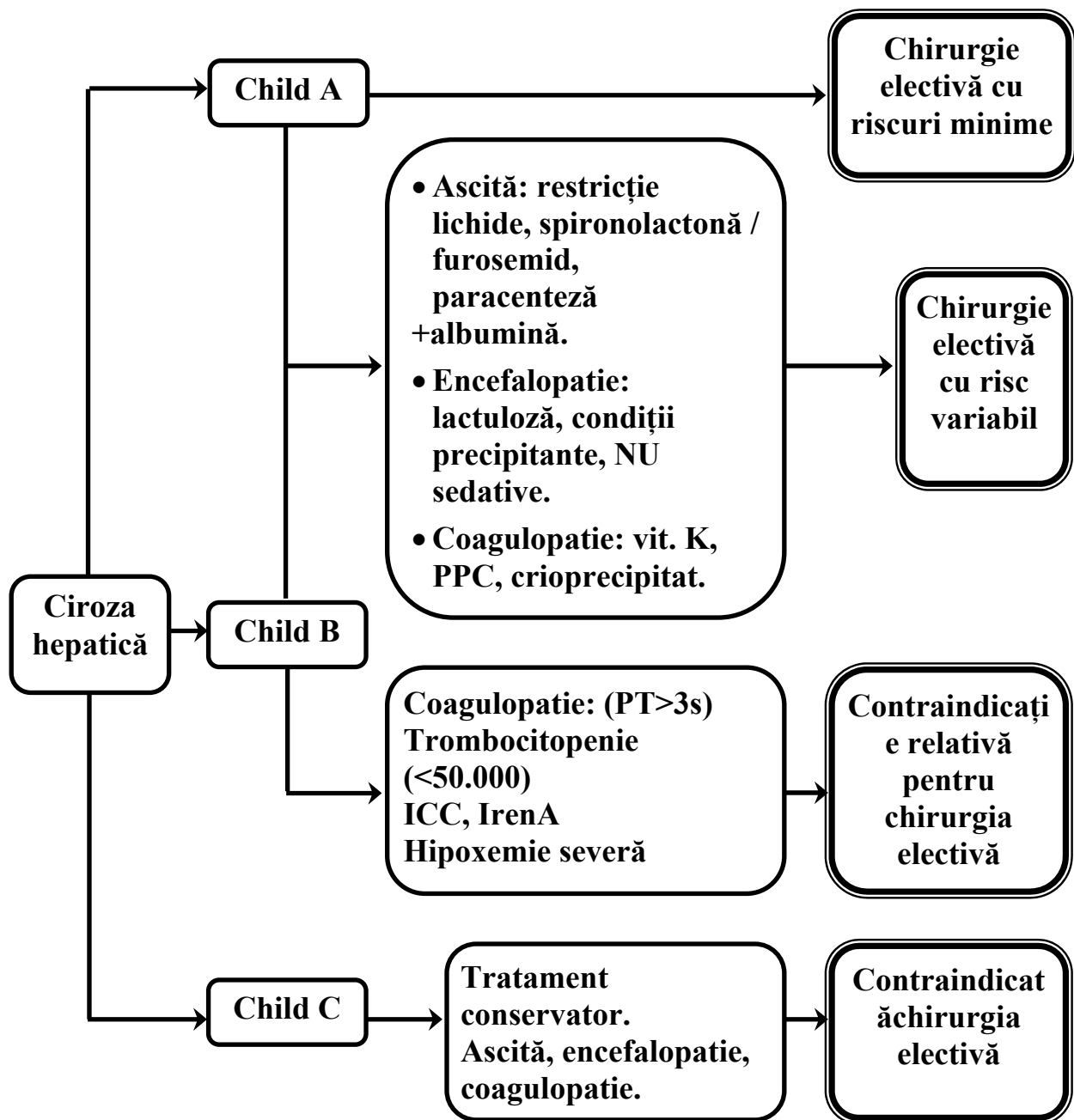


Fig.2. Protocolul de management preoperator și de evaluare a riscului la pacienții cirofici

Aspecte terapeutice. Abordarea unui nou management terapeutic al HP, care reprezintă de fapt preocupările noastre din acest moment, include următoarele :

- Pregătire preoperatorie complexă în cadrul colaborării pluridisciplinare hepatolog-chirurg: medicație complexă hepatotropă, ligaturarea endoscopică preoperatorie profilactică a venelor esofagiene, laparoscopia diagnostică .
- Selecția pacienților cirofici clasele Child A,B(scorul Child -Turcote);
- Alegerea corectă a momentului operator și indicației chirurgicale;
- Recuperare postoperatorie competentă care include: terapie de protecție hepatică, antibioterapie complexă, corticoterapie, gastro-mucoprotectoare, diuretice; profilaxia complicațiilor tromboembolice cu fraxiparină administrată din 1-a zi postoperator – 0,3

ml s/c timp de 5 zile; terapie intensivă cu monitorizare continuă; îngrijire locală și generală complexă.

Indicații operatorii :

- Splenomegalii importante: axul lung peste 20 cm ;
- Hipersplenism portal sever, rebel terapiei medicamentoase;
- Hipersplenism autoimun;
- HTP, risc operator acceptabil și funcție hepatică bună.

Intervenția chirurgicală a urmărit:

- ☞ Amendarea splenomegaliei și hipersplenismului
- ☞ Micșorarea hipertensiunii portale
- ☞ Ameliorarea funcționalității hepatice
- ☞ Îmbunătățirea calității vieții.

Experiența noastră privind selecția pacienților cirofici cu indicație chirurgicală ne-a dat satisfacția găsirii de tot mai multe cazuri **în faza util terapeutică** . Decizia pentru splenectomie este în mare parte influențată de balanța risc/beneficiu pentru bolnav, și încearcă să rezolve sau să înlăture complicațiile leziunii hepatice, să prelungească durata de viață a pacientului cirotic. Splenectomia singulară este indicată în primul stadiu al cirozei de tip Bantian . Considerăm că acest tip este recomandabil să se practice în asociere cu devascularizare azygo-portală procedeu Hassab-Kaliba intervenție chirurgicală cu rezultate funcționale bune în peste 80% din cazuri luate în studiu, devenind stabile la 1 an după intervenția chirurgicală. La unii din acești pacienți aflați într-un stadiu avansat al bolii hepatice , am recurs, de necesitate la gesturi disperate (organopexii, operația Kaliba, ligaturări vasculare). La alții, cu CH decompensată vascular, s-au practicat diverse anastomoze porto-cave, care nu întotdeauna ne-au dat satisfacție, eficiența lor fiind umbrată de encefalopatie portală postoperatorie.

Monitorizarea postoperatorie

În perioada postoperatorie pacientul cirotic a fost urmărit cu atenție pentru identificarea semnelor de decompensare hepatică (icter, ascită, encefalopatie), sindromului postsplenectomie (trombocitoză până la 1 mln /mm³, leucocitoză).

Sunt atent urmărite probele hepatice, tipul de protrombină, funcția renală, eliminările prin dren. Protocolul schemei de tratament include măsuri privind profilaxia complicațiilor infecțioase și tromboembolice: drenaj aspirativ biluminar al lojei lienale și lavaj cu ser betadinat (la necesitate), terapie de protecție hepatică complexă, fraxiparinoterapia. Prezența autoanticorpilor în infecțiile cu viruși hepatice (over-lap syndrome), lipsa de răspuns la terapia standard determină controverse terapeutice.

Alături de terapie etiopatogenică s-a impus utilizarea de glucocorticosteroizi, doze mari.

Protocoalele terapeutice de lucru cu glucocorticoizi după care ne-am ghidat în tratamentul post-operator le-am sintetizat în câteva regimuri medicale.

- ◆ **Tratamentul de atac (Puls-terapia)** începe imediat postoperator cu doze mari prednisolon 400-500 mg/zi în 4 prize i.v. (4-6 zile) și progresiv, odată cu ameliorarea rezultatelor de laborator, se reduce doza.
- ◆ **Tratamentul de cursă lungă:** se administrează prednisolon 15-30 mg/zi timp de 15-20 zile (55% - dimineața, 25% - ziua, 15-20% seara) + pentoxil 0,2 mg x 3 ori/zi, dozele de prednisolon reducându-se până la 5 mg/zi în funcție de evoluția clinică și biologică, astfel evitându-se deprimarea funcției suprarenale, apariția trombozelor portale. Prednisolonoterapia pe termen lung este contraindicată în trombocitoza postsplenectomie severă , în ciroza hepatică decompensată cu sindrom ascitic (compl. septice, IHR), la pacienții cu gastropatie hipertensivă severă (risc hemoragic). Analiza minuțioasă clinicobiologică și histologică a acestor cazuri a atestat prezența unor mecanisme imune de tip overlap sindrom implicate în agravarea răspunsului hepatic post-operator.

Recomandările clinice țin cont de gravitatea HP și procesului autoimun cât și de precaritatea terenului biologic. Aceste dileme biologice în selecționarea schemei cortico-terapiei post-

operatorii impun un control strict al dozelor și ritmului de administrare, o evidență a complicațiilor: aspect cushingoid (1 caz), TAVP (2 cazuri).

Mortalitatea prin splenectomie este cuprinsă între 5% și 27% , iar morbiditatea, prezentă în 25% din cazuri, include sângerarea, infecția și septicemia (SHELDON G:F.,1991) Managementul chirurgical implementat în Clinica 2 Chirurgie, stabilirea corectă a indicației chirurgicale, alegerea momentului operator și a procedurii care trebuie aplicat a permis micșorarea letalității postoperatorii la 4,1%. Analiza multivariabilă a identificat o combinație de factori clinici și paraclinici capabili să aprecieze riscul complicațiilor intra și post-operatorii. Acești factori de risc chirurgical ai bolnavilor cirofici sunt: pacient din clasa Child C, hepatita B și coinfecție cu virus D, pacienți cu afectare histologică severă – necroză mai mult de 50 %, encefalopatie gradul III, IV, hematoclitul preoperator mai mic de 30 %,hemoragie intraoperatorie masivă, bilirubinemie marcată, azotemie, hipoalbuminemie, angiocolită, icter.

Concluzii practice

1. Ciroza hepatică și hipersplenismul portal sever ridica probleme deosebite prin gravitatea pe care o comportă, dificultatea de încadrare și soluționare terapeutică.

2. Urmărirea atentă, frecventă, a stării clinico-biologice a fiecărui pacient în parte, modificarea flexibilă a atitudinii terapeutice instituite, sunt premisele obținerii unei satisfacții privind succesul terapeutic și nu în ultimul rând a unui confort de viață optim al bolnavului.

3. Abordarea clinică, paraclinică și terapeutică a pacientului cirotic cu hipertensiunea portală ce asociază hipersplenism sever trebuie făcută pe mai multe planuri datorită mecanismelor complexe de producere a acestuia.

4. Colaborarea clinică strânsă între chirurg și hepatolog este indicată la toți pacienții care pot beneficia de un tratament chirurgical dar cu monitorizare permanentă, reevaluare clinică și reconsiderare chirurgicală.

Bibliografie

1. Abordarea pacientului cirotic //www.google.ro/ A.Oproiu. sesiunea lunară a Societății Române de Gastroenterologie și Hepatologie „Chirurgia non-hepatică la bolnavii cirofici”.
2. Brigden M L, Pattullo A L. - Prevention and management of overwhelming post-splenectomy infection - An update. Crit Care Med 1999; 27: 836-842.
3. Cornei Dan – Managementul perioperator al pacientului cu insuficiență hepatică. În: Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Timișoara, 2005: 55-74.
4. Kaptanoglu L., Blei AT – Current status of liver support systems. Clinics in liver disease vol. 4(3), Aug., 2000.
5. Nietsch HH. - Management of Portal Hypertension. J.Clin Gastroenterol., 2005, 39(3): 232-236.
6. Schneider Ph.D. – Preoperative assessment of liver function. Surg.Clin. N.Am., 2004, 84: 355-373.
7. Simpozionul annual al Asociației Europene pentru Studiul Ficatului (European Association for the Study of the Liver – EALS), Berlin, 39-a ediție.
8. Voiculescu M. – Conferința de presă cu tema “Hepatitele cornice – mai multe patologii”, un singur tratament în cadrul de-al XVI-lea Congres Național de hepatologie, Asociația Română pentru Studiul ficatului.
9. Hotineanu V., Cazacov V., Dumbrava V ., Moscalu Iu . Hipersplenismul portal –atitudine terapeutică în Clinica 1 Chirurgie. Arta Medica,Nr. 4(25),2007 :68-69