

Insuficiența hepatică acută în hepatite virale și insuficiența hepatică acută grasă de sarcină

S. Țibuleac

Catedra de Boli Infecțioase, Facultatea Perfecționare a Medicilor USMF „Nicolae Testemițanu”

Acute Hepatic Failure in Viral Hepatitis and Acute Liver Failure in Pregnancy

Acute hepatic failure secondary to viral hepatitis and acute liver failure in pregnancy secondary to acute liver dystrophy are rare but share similarities in the clinical presentation. Unfortunately, the formulation of a differential diagnosis is problematic and tragically the diagnosis is often late, putting at risk both the mother and fetus.

Key words: acute liver failure of viral fatty dystrophy in pregnancy.

Острая печеночная недостаточность при вирусных гепатитах и острой жировой дистрофии печени у беременных

Острая печеночная недостаточность при вирусных гепатитах и острая печеночная недостаточность, возникающая у беременных в результате развития острой жировой дистрофии печени, встречаются редко. Имеют сходные клинические симптомы. Дифференциальная диагностика их сложна и если своевременно не распознаются, то ошибки фатальны как для матери, так и для плода.

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность, вирусные гепатиты, жировая дистрофия печени у беременных.

Introducere

Este cunoscut faptul că în toată lumea maladiile hepatice dețin un loc important în morbiditatea femeilor gravide. Printre acestea se includ și hepatitele virale B, D, E acute și hepatoza grasă de sarcină. Există dovezi conform cărora tipul obstetric se înregistrează mult mai frecvent decât tipul virotic. Date recente arată că hepatita virală are, de obicei, o evoluție benignă în cursul sarcinii [7, 9]. Insuficiența hepatică acută grasă de sarcină (IHS) reprezintă o afecțiune rară a sarcinii [3], cu incidența variind de la 1:10000 până la 1:15000 de sarcini. Este posibil ca numeroase forme de graviditate medie sau ușoară ale steatozei de sarcină să nu fie diagnosticate ca atare, simptomele clinice fiind în mod eronat atribuite preeclampsiei, să coexiste cu preeclampsie / eclampsie. Ambele suferințe la gravide au, la prima vedere, o evoluție clinică asemănătoare [7], frecvent severă cu insuficiența hepatică acută (IHA) și în 80-90% din deces și IHS – deces în 60-80%. Concomitent, se deosebesc esențial atât prin etiologie, patogenie, morfopatologie, cât și prin manifestări clinice și paraclinice, teste de diagnostic, tratament.

Diagnosticul afirmativ este foarte dificil. Medicii (obstetricianul și infecționistul) întâmpină mari dificultăți fiind expuși la erori grave malefice atât pentru gravidă, cât și pentru făt [7, 9].

Scopul lucrării este a prezenta succint etiologia, epidemiologia, patogenia, morfopatologia, manifestările clinice și paraclinice, diagnosticul, diagnosticul diferențial, tratamentul în insuficiența hepatică acută grasă de sarcină (în detaliu) și în insuficiența hepatică acută virală (B, D, E).

Materiale și metode

Prezint rezultatele acumulate în decurs de mai bine de 30 de ani de activitate în secția specializată de patologie hepatică la femei, Spitalul Clinic Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”. În această perioadă de activitate am acumulat noi cunoștințe

teoretice, practice în domeniul acestor două suferințe (IHA și IHS), foarte severe și cu consecințe grave.

Rezultate și discuții

În Republica Moldova (RM) se determină un indice major de răspândire a hepatitelor virale B și D și, mai rar, E, acută la femei de vârstă reproductivă, îndeosebi, în ultimul trimestru de sarcină [7]. La unele gravide, aceste forme etiologice de hepatită virală (HV) acută pot evolua în forme severe cu IHA, coma hepatică și cu deces. În ultimul trimestru de sarcină, la unele gravide tinere pe neașteptate se dezvoltă steatoza acută hepatică cu o evoluție severă și cu IHS [1].

Etiologia IHS este necunoscută [7, 9]; se presupune că steatoza de sarcină s-ar datora unor leziuni dobândite mitocondriale, metabolismului intermediar al acizilor grași [4], afecțiunilor hepatice toxice. Poate apărea în urma reacției de conflict imun mamă-făt sau malnutriției, îndeosebi deficit de proteine și folosirea proteinelor din celulele ficatului pentru făt și înlocuirea proteinelor cu lipide [7, 9] sau careva factori genetici. IHA este cauzată de virușii hepatici B, D, E.

Patogenie

Steatoza grasă acută de sarcină este o complicație proprie sarcinii, care evoluează rapid înspre IHS, soldându-se frecvent cu decesul mamei și al fătului.

Necroza masivă hepatică, brusc instalată, cu o evoluție a IHA în HVB, este determinată de elaborarea exagerată (necontrolată) de anticorpi către VHB anti-HBs, în HVD – de acțiunea citopatică directă a VHD asupra celulei hepatice, în HVE, probabil, de producția exagerată de anticorpi către VHE anti-E. Mecanismul de sinteză a anticorpilor anti-HBs și anti-HBE este imunopatologic, se realizează o producție excesivă și precoce de anticorpi [7].

Morfopatologie

În IHS, macroscopic, ficatul apare mic, friabil, de culoare galbenă [2]. Microscopic – degenerescentă grasă ce interesează

centrul lobilar hepatici. Hepatocitele sunt mărite în volum, iar citoplasma ocupată de mici vacuole clare care nu dislocă nucleul și el își menține poziția centrală, nu se depistează necroza hepatocelulară ori ea este minimă. Examenul histologic mai poate evidenția staza biliară în interiorul canaliculelor biliare. Reacția inflamatoare este slab pronunțată sau inexistentă [1]. Leziunile anatomopatologice în IHS practic nu-s reversibile.

În IHA, modificările morfopatologice sunt specifice: necroza masivă hepatică, brusc instalată, infiltratele periportale sunt accentuate, evoluția rapidă și sfârșit letal în 80-90% din cazuri. Macroscopic: ficat mărit cu tendința la scădere. În cazul în care proporția de parenchin restant scade sub 20%, aceasta conduce rapid la IHA, comă hepatică (encefalopatie hepatică acută). Simptomatologia IHA avansate este dominată de simptomatologia neuropsihică. *Exitus*-ul letal are la bază intoxicația sistemului nervos central și edem cerebral sau complicații ca: hemoragie digestivă masivă, infecții intercurrente, colaps, insuficiență renală.

Manifestările clinice

IHS apare brusc în cursul lunii a VIII-a sau a IX-a a sarcinii și se caracterizează prin grețuri, vome severe, slăbiciune generală. Sunt tipice manifestările de prurit cutanat [1,7] și de pirozis – cel mai caracteristic semn al hepatozei [7], cu dureri în regiunea esofagului nu numai în timpul deplasării bolului alimentar, inclusiv și a apei [7]. Arsura chinuitoare deseori se asociază cu voma asemănătoare cu zațul de cafea, după ce urmează o ameliorare de scurtă durată [7]. Ficatul și splina sunt de dimensiuni normale și au consistență moale, elastică. Gravida prezintă o alterare rapidă a stării generale, vărsături, cefalee, dureri în regiunea abdominală superioară și / sau epigastrică sub formă de arsură, hiperreflectivitate și icter în creștere. Gravidele sunt afebrile. Sângerările pot fi adeseori importante. Pacientele pot să prezinte ascită [6]. Pot să apară alterările senzoriale, să se instaleze rapid cefaleea chinuitoare, confuzia mintală, coma și să survină decesul. Întreaga evoluție a IHS poate să nu depășească câteva zile, iar uneori tratamentul instituit poate fi complet inoportun [6].

De obicei, între a 4-a și a 12-a zi se produce eliminarea spontană a fătului mort, care este urmată, în 3 zile de comă, și de moartea lăuzei.

Insuficiența hepatică acută rezultă în hepatitele virale B, D, E foarte rapid și total se exprimă prin secvențe biochimice și clinice, care se succedă foarte rapid, spre tabloul de comă hepatică în diferite stadii (I – prodrome de comă; II – precomă; III – comă excitabilă; IV – comă profundă) [8]. Simptomatologia IHA avansate este dominată de simptomatologia neuropsihică (encefalopatia hepatică), cu diferite grade de intensitate (I, II, III, IV). Biochimic se instalează acidoza și apare insuficiența renală. *Exitus*-ul se produce prin intoxicația sistemului nervos central și prin edem cerebral sau prin complicații: hemoragie digestivă masivă, infecții intercurrente, colaps, insuficiență renală.

Datele paraclinice

În IHA cifrele de transaminazemie sunt foarte mari, exprimând citoliza hepatică masivă, tulburările de coagulare, concentrația în protrombină – sub 20-10%. Metabolismul proteinelor este profund tulburat, realizând o creștere a

aminoacizilor în sânge și a eliminării lor prin urină, precum și acumulare în sânge de metaboliți toxici. Amoniemia poate depăși 500 mg%. Metabolismul hidrocarbonatelor se manifestă printr-o hipoglicemie tenace, creșterea cantității acidului lactic și piruvic. Echilibrul acido-bazic este tulburat, în final apare acidoza metabolică, hipokaliemia și hiponatriemia. Tulburările metabolice acționează ca toxinele cerebrale și afectează metabolismul cerebral, contribuind la edem cerebral. Ritmul de desfășurare a acestei catastrofe metabolice este rapid.

Insuficiența hepatică acută grasă de sarcină. Testele de laborator relevă un hematocrit în parametri normali, în absența unor eventuale hemoragii gastrointestinale. Leucocitoza este importantă, adeseori depășind 15 000 mm³. Coagulopatia intravasculară diseminată este condiționată de creșterea timpului de protrombină, a timpului parțial de protrombină, de apariția produșilor de degradare a fibrinei, de scăderea fibrinogenului plasmatic și a numărului de trombocite. Bilirubinemia crește moderat. Nivelul transaminazelor serice este constant crescut, fiind situat în jurul 300 UI/ml. Hiponatriemia este frecventă. Nivelul ureii și al creatininei sangvine crește moderat, mai semnificativ – nivelul de acid uric. Hiperamoniemia poate fi constantă în sângele arterial. Hipoglicemia este prezentă, iar uneori deosebit de importantă. Metodele imagistice disponibile – ecografie, CT ș. a. nu sunt de mare utilitate pentru diagnostic.

Tratamentul. Mortalitatea în IHA, în cel mai reușit tratament, este de 80-90%. Măsurile terapeutice în IHA se împart în 2 grupe:

- măsuri standard (controlul funcțiilor vitale și corectarea dereglărilor);
- măsuri speciale de tratament: exsangvinotransfuzia, plasmafereza, hemodializa și dializa peritoneală, transplantul de ficat.

Sarcina în IHA trebuie să fie păstrată, întreruperea artificială a sarcinii, de regulă, agravează evoluția IHA și declanșează decesul [7].

Nediagnosticată prompt și netratată, steatoza acută de sarcină evoluează rapid în insuficiență hepatică acută. Întreaga evoluție poate să nu depășească câteva zile, iar uneori tratamentul instruit poate fi complet inoportun. Sfârșitul letal al fătului reprezintă regula în formele severe, iar evoluția este adesea fatală și pentru gravidă [6].

Sarcina în IHS trebuie întreruptă artificial în primele 3-4 ore după stabilirea diagnosticului, deoarece întârzierea are consecințe grave sau foarte grave (declanșează decesul în 60 – 80% din cazuri [7].

În continuare prezentăm 3 cazuri de steatoză hepatică acută de sarcină, diagnosticate de noi în decursul vieții pacientelor cu prognostic favorabil. Pacienta T., 19 ani, naștere prematură a fătului mort la vârsta de 35 de săptămâni, foaia de observație clinică nr. 617; lăuza a II-a, B.S., 25 de ani, naștere prematură a fătului mort la vârsta de 35 de săptămâni, foaia de observație clinică nr. 3981; lăuza a III-a, C. O, 19 ani, naștere prematură a fătului viu la vârsta de 36 de săptămâni, foaia de observație clinică nr. 9945.

La toate 3 gravide obstetricianul a suspectat hepatita

virală acută severă, a invitat infecționistul. În aceeași zi toate 3 lăuze au fost transferate la Spitalul Clinic Boli Infecțioase „Toma Ciorba”: două lăuze cu diagnosticul HVB acută severă, una – cu diagnosticul HVC acută severă, și spitalizate în secțiile specializate de patologie hepatică la femei.

Perioada preicterică a durat în medie 7 zile (7,7,8) și s-a manifestat la toate pacientele prin slăbiciune generală, scăderea poftei de mâncare, grețuri, pirozis și prurit cutanat, vărsături repetate – la două paciente și numai pirozis – la una, dureri respectiv sediului esofagului (la 3), și/sau în regiunea epigastrică (la 1), în timpul alimentației (la 3), edemațierea membrelor inferioare (la 3) și a regiunii lombare (la 2), urina întunecată (la 2), hepatomegalie + 1 cm – numai la o pacientă – de consistență moale, elastică.

În perioada icterică, starea generală foarte gravă a fost constatată la toate 3 lăuze, cu semne clinice de encefalopatie (precoma (la 1) și coma de gradul II (la 2), – coma cu caracter undulant, ascită (la 1), semne clinice de insuficiență renală (la 2), edeme generalizate (la 1) și moderate (la 2), oligurie (la 3), echimoze și pe corp (la 3).

Numărul de eritrocite în formula generală a sângelui în medie alcătuia 2,9 mln; leucocitele – 15100; neut. nesegmentate – 13,8%; segmentate – 64,8%; limfocitele – 11,7%; monocitele – 9,7%; VSH – 28 mm/h. La toate 3 lăuze urina de culoare brună cu proteinurie, holorie, urobilinurie, cilindru-rie, hematurie, leucociturie. Conținutul bilirubinei generale în sânge alcătuia în medie 109 mcm/l, directă – 47 mcm/l; activitatea ALT – 4,4 mmol/l; indicele protrombinic – 33%; glucoza – 25 mmol/l; proteina – 58 g/l; albumina – 30,3 g/l; colesterol – 4,1 mmol/l; proba cu timol 8 un și sublimat 1,4 ml. Rezultatele examinării în sânge prin testul ELISA la AgHBs, anti-HCV și anti-HDV la toate 3 lăuze au fost negative.

Îndată după excluderea hepatitelor virale și după stabilirea diagnosticului de steatoză hepatică acută de sarcină, la toate 3 lăuze le-a fost indicată masa 5 cu exces în proteine carnată și lactate (3,5 – 4,5 g la kg/corp), intravenos transfuzii de sânge, plasmă, soluții de albumină (10%), glucoză (10 – 20%), vicasol 1%, soluții poliionice.

Starea generală a pacientelor treptat s-a ameliorat și în stare satisfăcătoare au fost exmatriculate după 15, 24 și 25 de zile de tratament în secția de boli infecțioase (hepatice). Nou-născutul viu a fost izolat de la mamă și n-a fost alimentat de mama sa.

Așadar, nediagnosticarea steatozei hepatice acute de sarcină de către obstetrician și stabilirea diagnosticului prezumtiv de hepatită virală de către infecționist, în timpul aflării lăuzelor în maternitate cu transferarea ulterioară a pacientelor în secția de boli infecțioase, poate fi explicată prin exagerarea importanței manoperilor parenterale în decursul sarcinii, prezenței semnelor dispeptice și astenovegetative atât în perioada preicterică, cât și icterică, evoluția severă și rapidă a insuficienței hepatice însoțită de dimensiuni reduse și de consistența elastică a ficatului și ignorarea importanței diagnostice majore a manifestărilor clinice, ca pirozisul și pruritul, lipsa hepatomegaliei în perioada preicterică, prezența de arsuri însoțite de dureri și de vărsături respectiv esofagului în timpul alimentației, caracterul undulant al encefalopatiei, prezența sindromului renal sever. Concomitent cu cele menționate, la bolnave s-a determinat leucocitoză cu neutrofile, hipoalbuminemie, hipertransaminazemie moderată în repetate analize în lipsa markerilor virușilor hepatici.

Bibliografie

1. Cartis M. Steatoza hepatică acută de sarcină. Tratat de Obstetrică. București, 2004, p.1173.
2. Crisan N., Constantinescu C., Olaru G. Steatoza hepatică acută. Tratat de Hepatologie. București, 2004, p.1031-1033.
3. Kaplan M. Acute fatty liver of pregnancy. N. Engl. J. Med., 1985; 313: 367-370.
4. Riely C., Lathan P., Romero R., Duffy T. Acute fatty liver of pregnancy. A Reassessment based on observations in nine patients. Ann. Intern Med., 1987; 106: 703-706.
5. Riely C. Hepatic disease in pregnancy. Am. J. Med., 1994; 96: 18-22.
6. Roger D., Vaillant L., Fignon A. Specific pruritic diseases of pregnancy a prospective study of 3192 pregnant women. Acch. Dermatol., 1944; 130: 734-739.
7. Țibuleac S. Insuficiența hepatică acută în hepatitele virale și hepatozei grase acută la femei gravide (diagnostic diferențial.) ULIM. Symposia profesororum. Seria Medicina, 2001, p. 104-106.
8. Voiculescu M. Boli infecțioase. Vol. II. p. 393.
9. Фарбер Н., Харит И., Бондаренко Т. Острый жировой гепатоз беременных и его влияние на плод и развитие ребенка. Вопр. охраны. матери, 1976, № 11, с. 72-76.

Sava Țibuleac, dr. h., profesor
Catedra Boli Infecțioase, FPM
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 163
Tel.: 205342

Recepționat 23.01.2008