

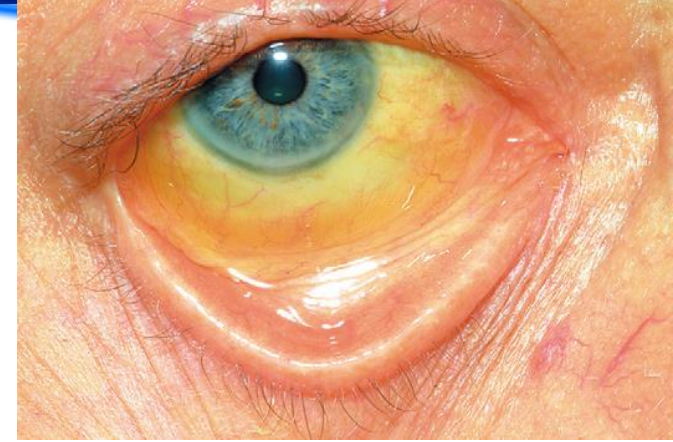


DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL AL ICTERULUI SI AL HIPERTENSIUNII PORTALE

Radu Bogdan Mateescu
Catedra Medicina Interna Colentina



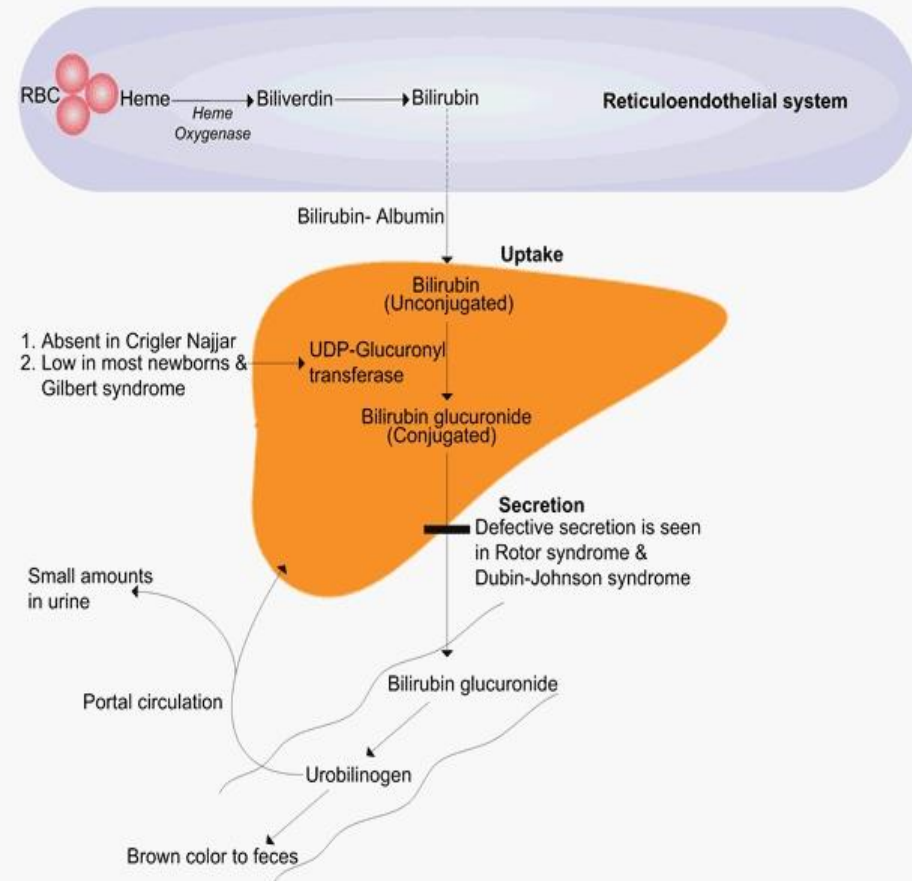
Icterul



- Coloratia galbena a tegumentelor, mucoaselor si a sclerei in hiperbilirubinemie
- Acumularea bilirubinei este secundara:
 - distructiei crescute a hematiilor (hemoliza),
 - captarii sau conjugarii hepatice reduse (hepatocelular)
 - excretiei biliare deficitare (colestaza)



Metabolismul bilirubinei (B)



- 70% din B provine din catabolismul hemoglobinei
- 30% din alte enzime cu hem
- B neconjugata nu e hidrosolubila; circula in sange legata de albumina (nu trece filtrul glomerular); da reactia diazo (Van den Bergh) in prezenta alcoolului (B indirecta)
- Hepatocitul desface legatura cu albumina si o conjuga cu glucuronat; este excretata in bila fiind hidrosolubila si da reactia diazo direct (B directa); flora colonica o metabolizeaza in urosi stercobilinogen
- Aprox 90% din B circulanta este neconjugata



Urina si materiile fecale in icter

Tip de icter	Urina			Materii fecale
Hemolitic	Culoare N	Bilirubina -	Urobilinogen ++	Culoare normala
Hepatocelular	Hipercroma	Bili +	Urobil +	Culoare normala
Obstructiv	Hipercroma	Bili ++	Urobil -	Acholice



Bilirubina in tesuturi

- Penetrare mai buna a bilirubinei in fluidele bogate in proteine (exsudate) si in tes elastice (piele, sclere) vs regiunile paralizate sau edematiate
- BD intra mai bine in tesuturile bogate in apa (piele, mucoase-BD coloreaza mai puternic decat BI)
- BI crescuta la nou-nascutii cu icter hemolitic are afinitate pentru nucleii bazali (kernicter)
- Icterul scleral e vizibil la $BT > 2$ mg/dl in lumina buna
- In colestaza prelungita, pielea capata o tenta verzuie, posibil datorita oxidarii bilirubinei la biliverdina



Cauze de hemoliza

Congenitale	Dobandite
Defecte ale membranei eritrocitare	Imune
<ul style="list-style-type: none"> • sferocitoza • eliptocitoza 	<ul style="list-style-type: none"> • anemia hemolitica autoimuna • anemia hemolitica alloimuna, secundara erorilor transfuzionale sau a nou nascutului
Defecte ale enzimelor eritrocitare	Distructie mecanica
<ul style="list-style-type: none"> • deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogeneaza 	<ul style="list-style-type: none"> • anemie hemolitica microangiopatica (sdr hemolitic-uremic sau purpura trombocitopenica trombotica)
Defecte ale hemoglobinei	<ul style="list-style-type: none"> • valve cardiace mecanice
<ul style="list-style-type: none"> • thalassemia 	Medicamentoasa (antibiotice, alfa-metil-DOPA)
<ul style="list-style-type: none"> • siclemia 	Infectii (malaria)
	Hemoglobinuria paroxistica nocturna
	Hipersplenism



Icterul hemolitic

- Coloratie galben-pai
- BT crescuta pe seama BI; de obicei $<3-4$ mg/dl, ficatul functionand normal
- Fara semne clinice de boala hepatica; alte analize hepatice (AST, ALT, FA, GGT) in limite normale; alti markeri de hemoliza (frotiu, LDH)
- In urina este urobilinogen, dar nu B (urina “acholurica”)





Cauze de disfunctie hepatocelulara

- Congenitale: Gilbert, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, Rotor
- Infectioase (virusi hepatitici, CMV, EBV, HSV, leptospira)
- Bauturi alcoolice
- Autoimune
- Toxice (paracetamol, antiTB, AINS, antibiotice, azathioprina, metothrexat, estrogeni, vit A, Amanita phalloides)
- Metabolice (hemocromatoza, boala Wilson, steatohepatita, deficit de α 1-antitripsina, fibroza chistica)
- Vasculare (ischemie, soc/hipotensiune severa, insuficienta cardiaca, sdr Budd-Chiari)



Ictere de cauza congenitala: Sdr Gilbert cu BI

- Icter cu BI, nehemolitic
- Deficienta benigna, familiala, incompleta a UDP-glucuroniltransferazei; 4-16% din populatie
- BT 1-5 mg/dl, inconstant; dg intamplator; icterul se intensifica cu stresul (post, deshidratare, infectii)
- Diagnostic de excludere (fara semne de boala hepatica, alte analize normale- hepatice, teste de hemoliza-, agregare familiala), dar exista si testare genetica
- Trebuie deosebit de alte cauze de icter, avand prognostic excelent si nu se trateaza



Sdr Crigler-Najjar cu BI

- Icter congenital, nehemolitic, cu BI (25-50mg/dl)
- Deficit cvasicomplet (tipul I-autozomal recesiv) sau partial (tipul II-autozomal dominant) al glucuroniltransferazei
- Remarcat imediat dupa nastere; manifestari neurologice secundare depunerii B in nc bazali (encefalopatia Hbilirubinemica); analize si histologie hepatice normale; fara semne de hemoliza
- Dg difer cu icterul fiziologic (hiperbilirubinemia neonatala benigna) sau cel provocat de alaptarea la san (BI<10 mg/dl, tranzitorii, fara manifestari neurologice)
- Deces rapid daca deficitul este complet; daca exista activitate reziduala (tip II), prognostic bun prin inductia enzimatica cu fenobarbital si/ fototerapie si plasmafereza; transplant hepatic in tipul I ; terapie genica in studiu



Sdr. Dubin-Johnson si Rotor: mai ales cu BD

- Autosomal recesive
- Deficiente in excretia transmembranara a BD (si a unor anioni organici-sdr DJ) sau in depozitarea intrahepatocitara a BD (Rotor)
- Cresteri moderate ale BD (mai putin BI); testele hepatice sunt normale (spre deosebire de icterele obstructive care au FA si GGT crescute); in sdr DJ peste 80% din coproporfirina urinara este de tip I (nu tip III cum e normal)
- In sdr DJ ficatul are culoare negricioasa prin depunere de melanina
- Colestaza intrahepatica recurenta benigna: tot congenitala; reducere in fluxul de BD
- Prognostic bun, nu necesita tratament



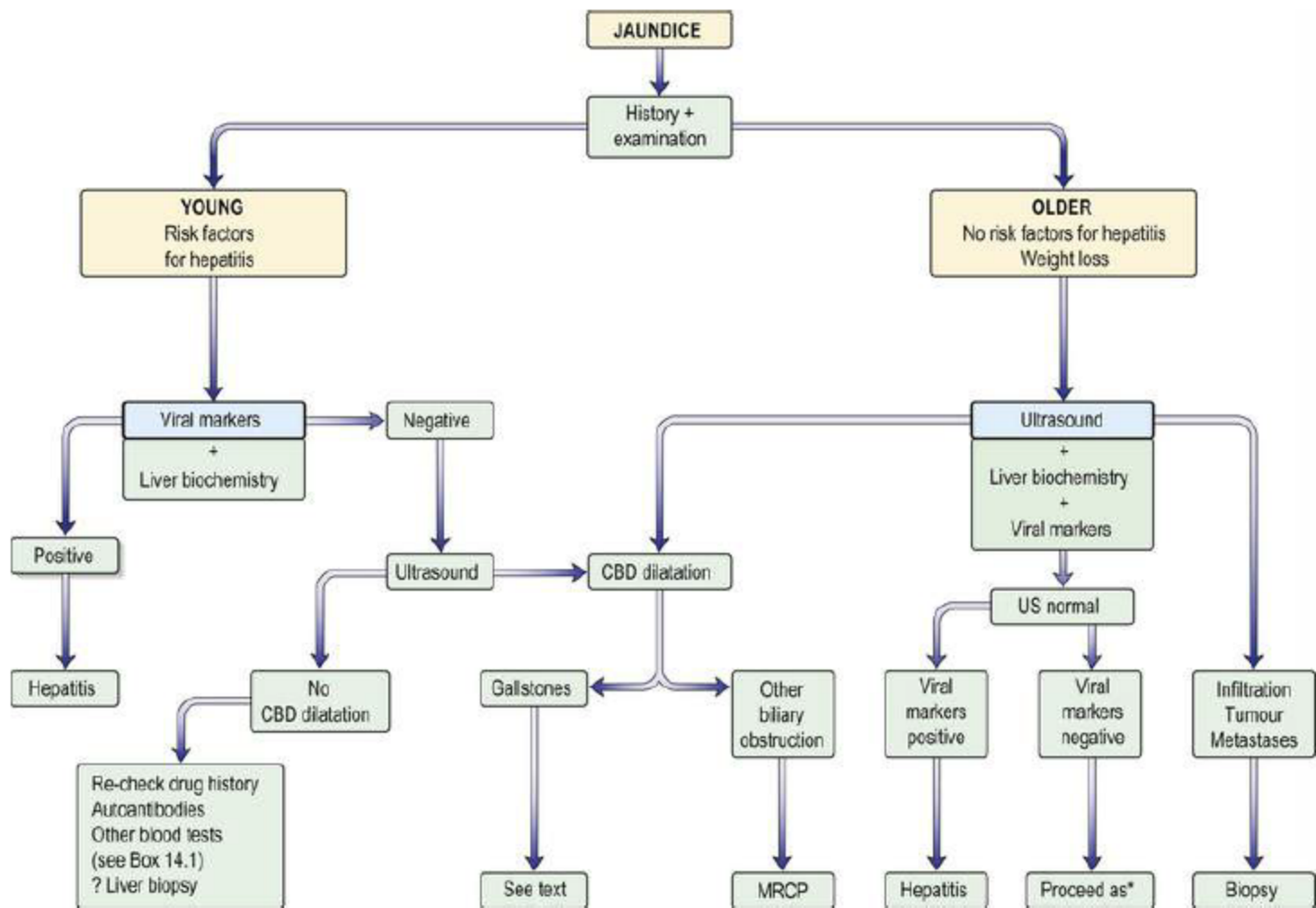
Icterul hepatocelular

- Coloratie portocalie
- SG alterata, astenie, semne de insuficienta hepatica, analize hepatice anormale
- Cauze: virale, medicamentoase, alcool (hepatita alcoolica), insuficienta hepatica cronica (ciroza), hepatita autoimuna, boli infiltrative, sarcina



Icterul obstructiv

- Bila nu ajunge/ ajunge limitat in duoden
- Litiaza coledociana, k de cai biliare (colangiocarcinom)/de cap de pancreas/duodenal (ampulom malign)/metastaze hepatice multiple, stricturi/chisturi biliare, colangita sclerozanta, pseudochist pancreatic
- Asociat cu durere in hipocondrul drept, febra (triada Charcot), prurit, scadere ponderala (cancer asociat?), diabet zaharat (cancer pancreatic?); colecist destins si nedureros (semnul Courvoisier-Terrier din k de cap de pancreas)
- Urina hipercroma, scaun acolic
- Creste predominant BD; cresc Falc, GGT, colesterolul; in timp apar consecintele malabsorbției vit liposolubile A,D,E,K si ale Ca
- **Imagistica arata dilatatia cailor biliare si, eventual, obstacolul**





Testele hepatice

- AST (aspartat aminotransferaza; TGO) se gaseste in ficat, muschi, miocard, rinichi, creier; mai ales in mitocondrii; nespecifica pentru ficat
- ALT (alanin aminotransferaza; TGP): predominant in citosol, mai ales in ficat
- Cresterea semnifica leziune celulara (citoliza, ex. hepatocitara): 1,5-3xVN in boli cronice, cvasinormale in ciroza terminala, >10xVN in hepatite acute (medicamentoase- paracetamol, HIN-, virale); mai putin cresc si in obstructia biliara unde predomina colestaza (Falc, GGT, Bil); cresc si in boala celiaca
- AST/ALT: raport de Ritis (normal este subunitar; cand >2 sugereaza etiologia alcoolica, dar si in ciroza avansata)
- F alc: in ficat (obstructie intra sau extrahepatica), os, placenta, intestin; rar se testeaza izoenzimele
- Gamma glutamiltranspeptidaza (GGT): in hepatocite si in colangiocite; creste si in inductia enzimatica de catre alcool sau de catre medicamente (fenitoina) si in insuf renala



Tipuri de disfunctie HC in functie de viteza de instalare/rezolutie

- Boala hepatica acuta: debut brusc, icter (BT cu ambele componente, BD si BI), encefalopatie, sdr hemoragipar (coagulopatie: TQ, INR); AST (TGO) si TGP (ALT) $>10 \times \text{LSN}$; crestere in mai mica masura a FAlc si a GGT
- Boala hepatica cronica: proces distructiv continuu, de orice cauza, ce duce la reducerea nr de hepatocite, fibroza, regenerare anarhica, nefunctionala, dezorganizare arhitecturala si CIROZA
- “Acut peste cronic”: factor ce decompenseaza brusc ciroza (b alcoolice, medicamente, infectii)



Insuficienta HC cronica

Se poate manifesta prin:

- Alterarea starii generale
- Icter
- Sdr hemoragipar
- Circulatie hiperdinamica
- Retentie hidrosalina, ascita si edeme
- Manifestari neuropsihice (encefalopatia hepatica)
- Dispnee, cianoza, anomalii ale gazelor sanguine (sdr hepatopulmonar)
- Retentie azotata, insuficienta renala (sdr hepatorenal)
- Anomalii metabolice si endocrine (deficite de sinteza, etc)



Caracteristicile clinice ale ficatului

- Dimensiuni: crescute (hepatomegalie): ficat gras, hepatite acute, boli infiltrative (leucemii, amiloidoza), cancer hepatic primitiv sau metastatic, congestie (insuficienta cardiaca, pericardita constrictiva, boala venoocluziva)
 - normale
 - reduse (ciroza avansata)
- Consistenta: moale (hepatite acute/steatoza/obstructii biliare extrahepatice)
 - dura (ciroza, cancer hepatic)
- Sensibilitatea: discret sensibil (steatoza, ficatul normal)
 - nedureros: ciroza, cancerul hepatic
 - dureros: congestia (ficatul de staza), cancerul hepatic



Splenomegalia

Splina devine percutabila cand dimensiunile cresc cu 40%; cand este palpabila, este mare

Cauze:

- Hematologice: limfom, leucemie limfatica, **sdr mieloproliferativ**, policitemia vera, mielofibroza
- Infectioase: TB, malarie, bruceloza, endocardita
- Boli reumatice: LES, sdr Felty (AR)
- Sarcoidoza, amiloidoza
- **Hipertensiunea portala (ciroza, etc)**



Ascita

- Acumulare de lichid intraperitoneal;
- Apare in ciroza, carcinomatoza peritoneala, insuficienta cardiaca, sdr nefrotic, hipoproteinemie ; la aparitia ascitei suprav la 2 ani e de 40%
- In ciroza, abdomenul destins contrasteaza cu membrele subtiri cu muschi hipotrofiati (aspect de “paianjen”)
- Omfalocel: protruzia ombilicului (hernia ombilicala contine anse)
- Circulatie colaterala periombilicala (“caput Medusae”) sau pe flancuri



Ascita II

- Se poate asocia cu edem scrotal, revarsat lichidian pleural (5%) drept (in 2/3 din cazuri) (sau bilateral) “hidrotorax hepatic”. Uneori apare si in absenta ascitei datorita presiunii negative din pleura
- Lichidul din pleura, cel din ascita si sangele comunica permanent: 50% din ascita se schimba intr-o ora
- Ascita din ciroza este adesea saraca in proteine; gradientul albuminic; riscul infectiei spontane (peritonita bacteriana spontana) sau secundare (sec unei perforatii de organ). Capacitatea opsoninica a ascitei depinde de conc proteica
- Hemoperitoneu: prezenta sangelui in cav peritoneala Ht>25%
- Ascita hemoragica (accident de punctie; Ht<25%)



Ascita III

- De obicei lichid clar, citrin
- Turbiditatea: leucocite multe (infecție=peritonită), conținut bogat în proteine sau lipide (lichid chilos= obstrucție limfatică)
- Paracenteza diagnostică și terapeutică; analiză pentru celularitate (>250 neutrofile/mm³ caract PBS) , culturi, amilază, glucoză, LDH, albumină; gradientul albuminic între ser și ascită >1,1 ; PT <1g/dl indică o slabă capacitate de opsonizare a ascitei și risc de PBS
- Ascita refractară: nu poate fi controlată cu diuretice



Clasificarea Child-Pugh a cirozei

Puncte	1	2	3
Ascita (cantitate)	abs	mica	mare
Bilirubina totala mg/dl	<2	2-3	>3
Albumina g/dl	>3,5	2-8-3,5	<2,8
Timp Quick prelungit vs martor	<4 sec	4-6 sec	> 6 sec
Gradul encefalopatiei	-	Usoara	severa

Clasa Child A (ciroza “compensata”) 5-6p; Child B (7-9 p); Child C (> 9p): ciroze “decompensate”



Gradarea encefalopatiei hepatice

(dupa criteriile West Haven)

Grad	Descriere
0 (infraclinica)	Fara manifestari clinice; evidenta la teste psihometrice; risc crescut de accidente auto
1	Tulburari de concentrare (atentie); gresesc la calcule; apraxie constructionala; anomalii de somn; discret asterixis
2	Letargici; dezorientati; asterixis; bradilalici
3	Somnolent, dar poate fi trezit; confuz, dezorientat; inadecvat; flapping, rigiditate musculara si clonus; reflexe exagerate
4	Coma (nu deschide ochii, nu raspunde la comenzi); postura decerebrata



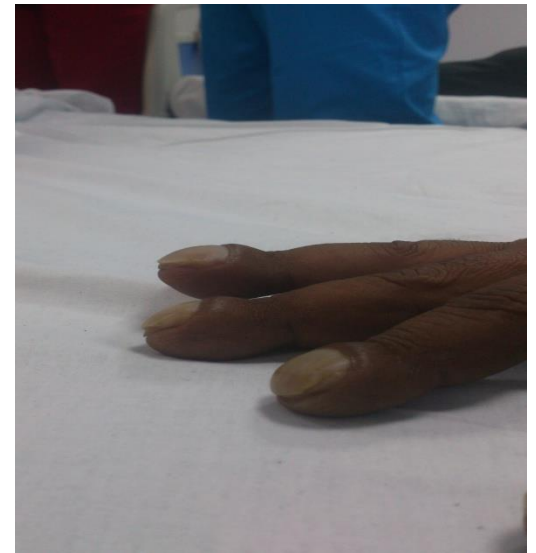
Circulatia hiperkinetica

- Puls “saltaret”
- Tahicardie
- Tensiune arteriala mica
- Debit cardiac crescut
- Extremitati calde
- Deschidere de sunturi arteriovenoase
- Flux sanguin splanhnic crescut si in vena porta
- Flux sanguin renal redus
- Dezechilibru intre factori vasodilatatori (NO, prostaglandine) si vasoconstrictori (angiotensina)



Sdr hepatopulmonar

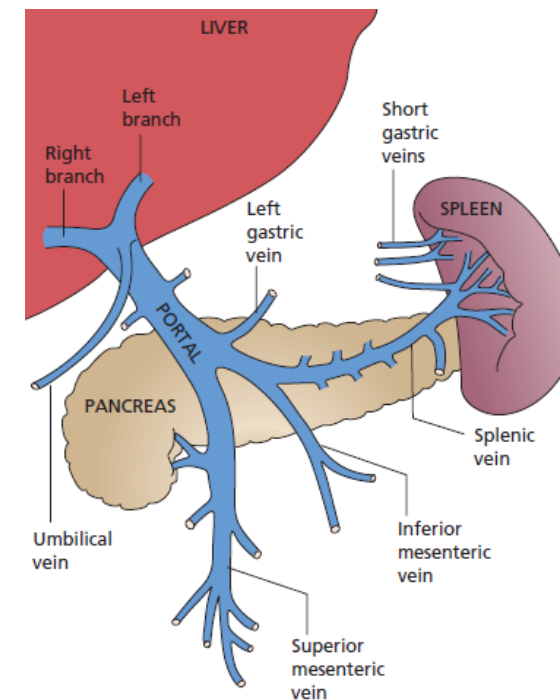
- Tulburarea schimburilor gazoase secundara mai ales deschiderii de sunturi arteriovenoase intrapulmonare, in lipsa altor afectiuni cardiopulmonare
- Hipoxie, cianoza, hippocratism digital, platipnee si ortodeoxie





Hipertensiunea portală (HTP)

- Aprox 1 l/min sange cu substante rezultate din digestie, provenind de la intestinul subtire, colon, pancreas si de la splina este distribuit prin vena porta catre ficat
- Obstrucțiile extra- sau intrahepatice conduc in timp la aparitia unei circulatii colaterale
- In cazul unei obstructii extrahepatice (tromboza de vena porta secundara unei Infectii, neoplazii, traume) circulatia colaterala redirijeaza sangele catre ficat, in aval de sediul obstructiei





Consecintele HTP si ale dezvoltarii colateralelor

- Presiunea crescuta din colaterale face posibila ruperea acestora; HD din varicele esogastrice (mai rar din cele rectale); hematemeza, melena, rectoragii masive, alterare hemodinamica
- Sangele ocoleste ficatul intrand direct in circulatia generala (compusi toxici precum amoniacul ajung la creier cu aparitia encefalopatiei hepatice)
- Favorizeaza aparitia ascitei (impreuna cu hipoalbuminemia, cu retentia hidrosalina si cu hiperproductia de limfa)



Cauze de hipertensiune portala

Prehepatice	Intrahepatice	Posthepatice
Tromboza portala (de ex in cancerul pancreatic sau in pancreatita acuta sau cronica)	Ciroza de orice cauza	Insuficienta hepatica dreapta
Tromboza venei splenice	Sdr mieloproliferative	Pericardita constrictiva
	Schistosomiaza	Sdr Budd-Chiari
	Boala venoocluziva	Obstrucita venei cave inferioare
	Hipertensiunea portala idiopatica	



Obstructia intrahepatica

- 90% din cazurile de HTP sunt reprezentate de ciroza: modificarile arhitecturale hepatice realizeaza un baraj in circulatia portala; colaterale apar la nivelul
 - **cardiei si al esofagului distal (varice esogastrice)**
 - canalului anal si al rectului inferior(varice anorectale)
 - Lig falciform si al venelor ombilicale
 - Retroperitoneal sau al peretelui abdominal
 - Venei renale stangi