

# Hepatopatii rare

# HEPATITA AUTOIMUNĂ (HAI)

# HAI

- se caracterizează prin afectare hepatică cronică și manifestări imune sistemice;
- afectează predominant sexul feminin.
- sugerată de apariția unei suferințe hepatice cronice, *cu citoliză înaltă la o pacientă cu hipergamaglobulinemie, febră, artralгии și markeri virusali negativi.*

*Etiopatogenie:* datorită predispoziției genetice sau unui factor exogen, selful devine nonself.

## TABLOU CLINIC:

- mai zgomotos decât la hepatitele cronice virale.
- debut la o femeie tânără cu astenie, febră, artralгии.
- *manifestări imune*: tiroidită, amenoree, anemie hemolitică autoimună, glomerulonefrită cronică, purpură trombocitopenică, poliartrită reumatoidă, etc.

## TABLOU BIOLOGIC:

- sindrom de citoliză de tip acut.
- hipergamaglobulinemie
- modificări imune – *autoanticorpi*:
  - ANA – anticorpi antinucleari
  - SMA – anticorpi antimușchi neted.
  - anti LKM1 (liver kidney microsomal)
  - anti LSP (liver specific protein).

## Examen histologic

- evaluează severitatea afectării hepatice - prin PBH
- caracteristice – hepatita de interfață și hepatocite în rozetă

## HAI – TIPURI

- tip1: ANA, SMA (cea mai frecventă)
- tip2: anti LKM1
- tip3: anti LSP (foarte rară)

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

- hepatite cronice virale
- hepatite cronice medicamentoase
- steatohepatita alcoolică – ASH
- steatohepatita non-alcoolică - NASH
- ciroza biliară primitivă
- boala Wilson
- hemocromatoza
- deficit de alfa1 antitripsină

# TRATAMENT

## CORTICOTERAPIA:

- se începe cu **Prednison** 40-60 mg/zi pentru câteva săptăm. (**terapia de atac**), până la scăderea transaminazelor, apoi se scade doza de Prednison cu 5 mg/săpt.
- alternativă – **Budesonid** 9 mg/zi 2 luni (**fără ef. sistemice**)

**IMUNOSUPRESOARE:** **Azatioprina (Imuran)** este tratamentul de **întreținere** (se administrează ani de zile, cel puțin 4 ani).

Adesea oprirea terapiei și după mai mulți ani, poate duce la **recădere** (terapie permanentă în unele cazuri)!





# STEATOHEPATITA NON-ALCOOLICĂ

# STEATOHEPATITA NON-ALCOOLICĂ

Nonalcoholic steatohepatitis = NASH

- afectare hepatică cronică care combină încărcarea grasă hepatică, cu inflamația și duce în final la fibroză progresivă, eventual chiar ciroză hepatică

# Etioopatogenie

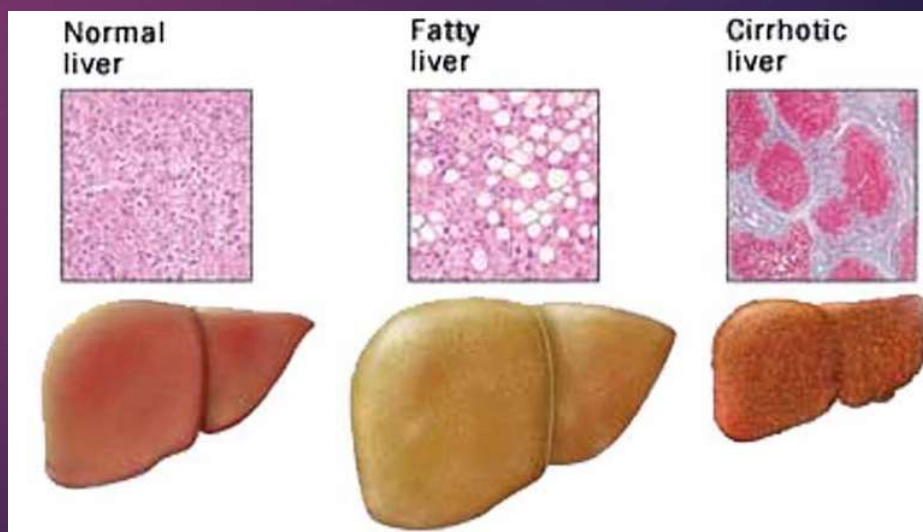
- ▶ Factorii etiologici care generează încărcare grasă sunt:
  - ▶ 1. Obezitatea
  - ▶ 2. Diabetul zaharat tip 2
  - ▶ 3. Hipertrigliceridemia

# Etiopatogenie

- ▶ Mecanismul de producere este reprezentat de
  - depunerea excesivă de trigliceride la nivel celular (indiferent de cauză), care vor duce la
  - *balonizare hepatocitară, tulburarea metabolismului celular* (cu hepatocitoliză)
  - în final cu reacție fibroasă (putând duce până la ciroză)

Încărcarea grasă hepatică (NAFLD) se poate împărți în:

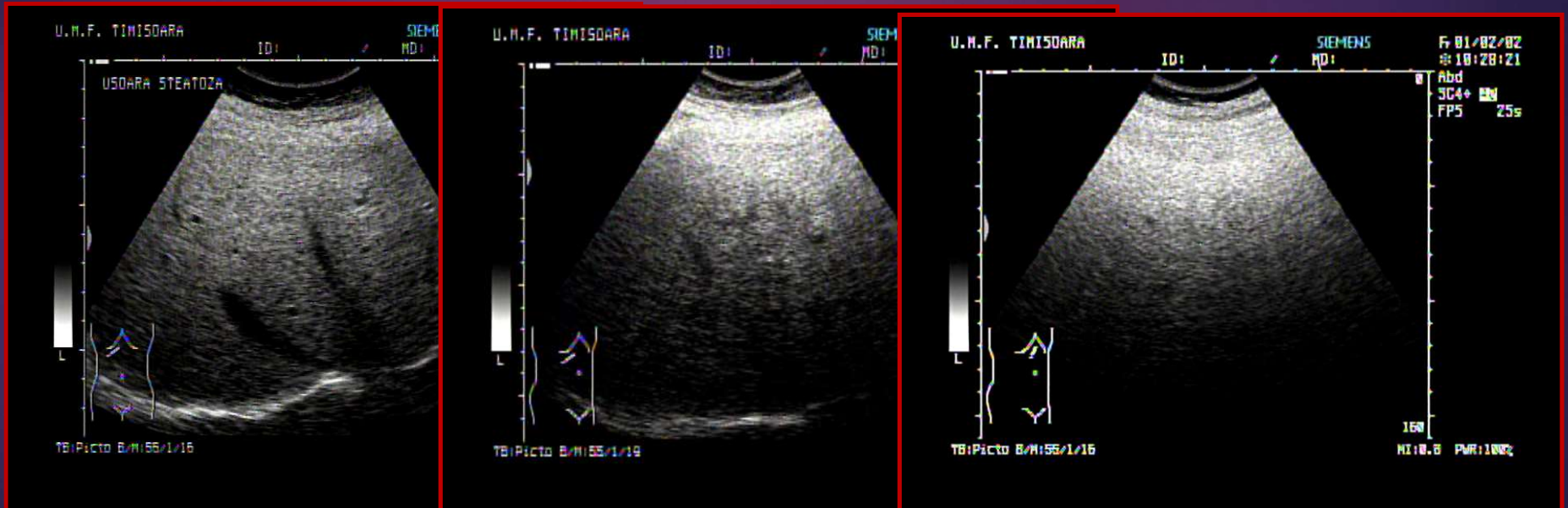
1. **Steatoza hepatică simplă** (încărcare grasă hepatică la ultrasonografie, dar fără citoliză hepatică)
2. **Steatohepatita nonalcoolică** (NASH= nonalcoholic steato hepatitis) în care steatoza ecografică se însoțește de inflamație și citoliză
3. **NASH cu fibroză** – potențial evolutiv spre CH și HCC



## NAFLD - epidemiologie

- ▶ NAFLD afectează 30% din populația adultă a SUA (1).
- ▶ Prevalența în România ?????
  - în Banat, 30% din adulți sunt supraponderali și obezi.
  - diabetul zaharat tip II afectează 9% din populația adultă a României (date IDF).
  - Prevalența hipertrigliceridemiei este în creștere (începând adesea cu vârste relativ tinere, <40 ani).

- ▶ Diagnosticul de steatoză hepatică se face cel mai simplu ecografic (ficat strălucitor ecografic cu atenuare posterioară). Steatoza se poate diagnostica și prin CT sau RMN, mult mai scump!
- ▶ FibroScan cu CAP

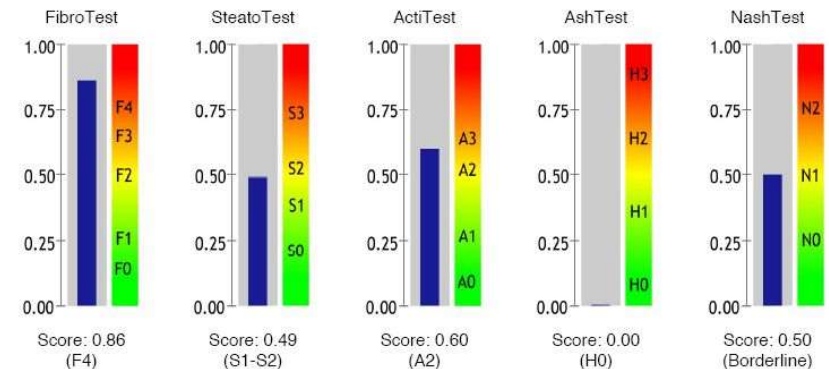


# Diagnostic

- Evaluarea inflamației este sugerată de creșterea transaminazelor (GOT și GPT) și poate fi cuantificată prin biopsie hepatică sau prin test non-invaziv- **FibroMax** (exprimă inflamația, steatoza, NASH și ASH)
- Evaluarea fibrozei se face prin biopsie sau non-invaziv prin **FibroScan** sau **FibroTest**.

Demographics	
Sex	Male
Birthdate	16/09/1955

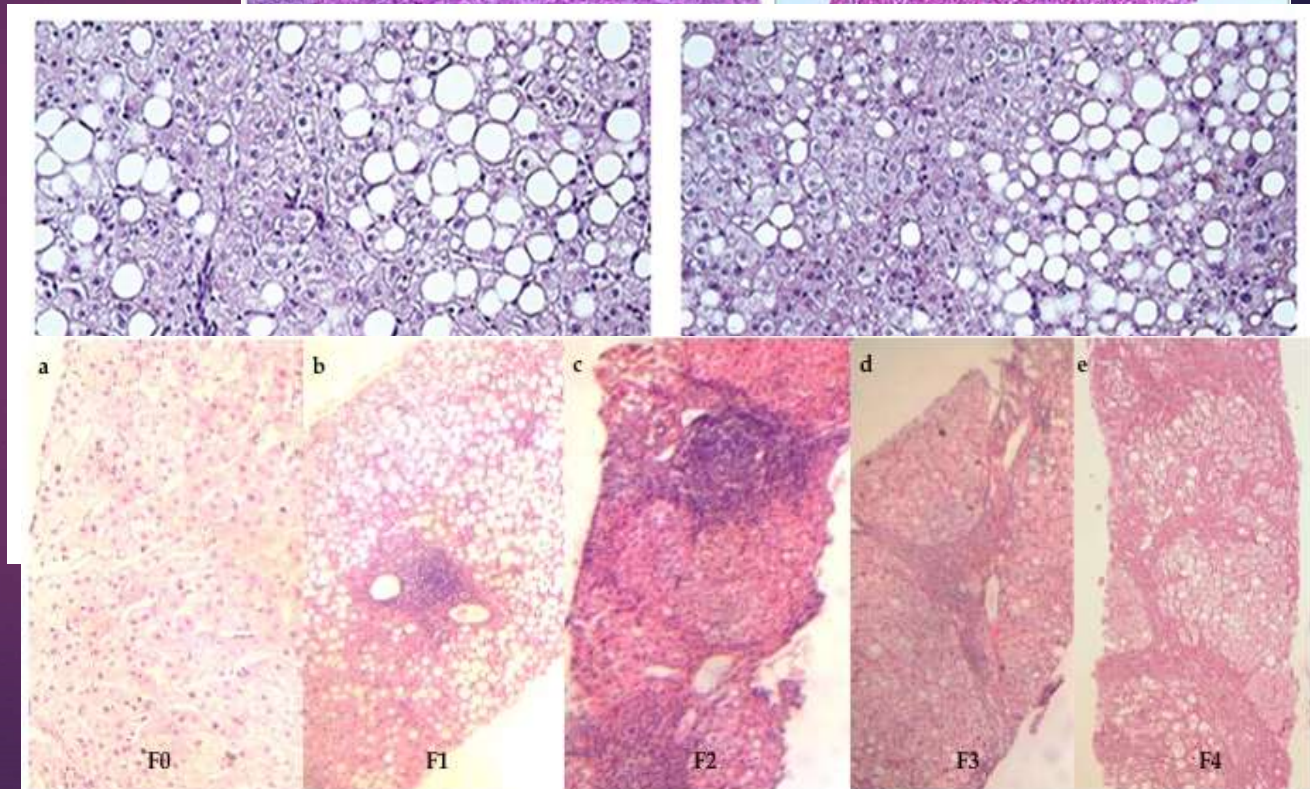
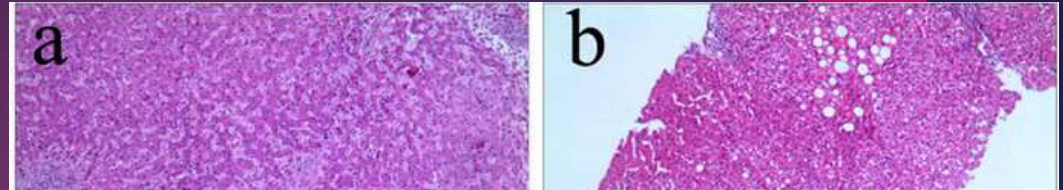
Analysis	
Sample Date	25/10/2008
Main Clinical background	Unkown
Alpha2 Macroglobulin (g/l)	3.83
Haptoglobin (g/l)	0.30
Apolipoprotein A1 (g/l)	1.43
Bilirubin (microMol/l)	14.53
Gamma GT (IU/l)	81
ALT (IU/l)	65
AST (IU/l)	34
Fasting glucose (mmol/l)	4.88
Triglycerides (mmol/l)	1.79
Total cholesterol (mmol/l)	4.27
Weight (kg)	94.00
Height (meters)	1.80





# Diagnostic

- ▶ PBH - metoda gold-standard evaluează:
  - Severitatea steatozei (S0-S3)
  - Severitatea inflamației (A0-A3)
  - Severitatea fibrozei (F0-F4)



# Evoluție

- ▶ Boala poate rămâne în stadiul de steatoză hepatică simplă (neprogresivă) sau **poate evolua** spre steatohepatită, fibroză și ciroză!
- ▶ Probabil există un fenotip de pacient care rămâne în stadiul non-evolutiv și un altul ce evoluează spre fibroză și posibil ciroză!

# Tratament

- ▶ Corectarea factorilor etiologici este **esențială** (slabirea la obezi, menținerea diabetului tip 2 sub control și tratamentul continuu și riguros al hipertrigliceridemiei)
- ▶ **Tratamentul medicamentos dezamagitor!** Unele rezultate cu glitazone (pioglitazona, rosiglitazona), Meguan, vitamina E, acid ursodeoxicolic! Ghidul american recomandă vitamina E!
- ▶ *Scăderea ponderală de aprox. 10% din greutate, alături de efort fizic (3-4 ore/săptămână) s-au dovedit în studii controlate a avea cele mai bune rezultate la pacienții cu NASH!*



# STEATO-HEPATITA ALCOOLICĂ (FICATUL ALCOOLIC)

# Epidemiologie

- ▶ **Prevalența** – variază mult în funcție de zona geografică, fiind influențată de:
  - Tradiții specifice
  - Obiceiuri religioase și, mai ales
  - Raportul dintre prețul băuturilor alcoolice și venitul mediu al populației
- Tendința actuală este de creștere (mai mică în îLa  
tendance actuelle est à l'augmentation (moins en  
France et aux États-Unis)

# Etiologie – factori de risc

- ▶ *Durata consumului și doza zilnică de alcool,*
  - doza toxică de alcool este de 60-80 g alcool absolut/zi la bărbat și 40-50 g alcool absolut/zi la femei.
  - Durata consumului mai mare de 5 ani.
  - Consumul continuu mai periculos decât cel intermitent.
- ▶ *Genul* – pentru aceeași cantitate de alcool ingerat, concentrațiile sanguine sunt mai mari la femeie decât la bărbat
- ▶ *Factori genetici*
- ▶ *Coinfecția cu virusuri hepatitice (B ou C).*
- ▶ *Factorul nutrițional*



# Morfopatologie

- ▶ *Ficatul gras alcoolic* – formă benignă, reversibilă – "picături" de grăsimi în hepatocite
- ▶ *Hepatita alcoolică* – degenerescență vacuolizantă și necroză hepatocitară, infiltrate neurofilice de tip uneori fibroză pericelulară, *corpi Mallory* caracteristici
- ▶ *Ciroza alcoolică* – fibroză extensivă cu remodelarea arhitecturii hepatice

# Steatohepatita alcoolică - ASH

## Tablou clinic:

- hepatomegalie asimptomatică
- Stigmate ale bolii hepatice avansate (semne clinice de ciroză)

## Biologie:

- Creșterea transaminazelor, cu raport  $AST/ALT \geq 2$
- Creșterea gamma-GTP
- **sindrom Zieve**, hiperlipemie, anemie hemolitică, icter, dureri abdominale

## Imagistică – eco, CT, MRI

- FibroScan, CAP, PBH



# Hepatita acută alcoolică

## Histopatologic:

- necroză, inflamație și fibroză
- balonizare a hepatocitelor, corpi Mallory
- Fibroză → ciroză

## Examen clinic

- hepatomegalie, sensibilitate hepatică la palpare, semne de hipertensiune portală (splenomegalie, circulație colaterală abdominală, ascită),
- Semne de ciroză (eritem palmar, echimoze, steluțe vasculare, ginecomastie).

**Scor prognostic Maddrey** > 30 indicator al unei hepatite acute alcoolice severe

[4/4] (timp de prezentare) + bilirubină serică

# Tratament

- Opreire obligatorie a consumului de alcool
- Corectarea factorilor nutriționali
- Hepatia acută alcoolică:
  - *Corticosteroizi – prednison* 30-60 mg/zi 4 săpt.  
Eficacitatea tratamentului evaluată la 7 zile – scorul Lille



# COLANGITA BILIARĂ PRIMITIVĂ - CBP

# COLANGITA BILIARĂ PRIMITIVĂ - CBP

*Definiție:* boală de etiologie necunoscută, care evoluează cu colestază cronică, distrucție progresivă a ductelor biliare intrahepatice, inflamație portală și evoluție finală spre ciroză și insuficiență hepatică.

- Este mai frecventă la femei F/B – 6/1

## ETIOPATOGENIE

- nu se cunoaște etiologia;
- leziunile hepatice sunt rezultatul a 2 fenomene:
  1. Distrucția nesupurativă a ductelor biliare
  2. Leziuni hepatocitare induse de acizii biliari primari și secundari, hepatotoxici în concentrații crescute.
- sunt prezente anomalii imunitare umorale și celulare
- se asociază cu alte boli autoimune: dermatomiozita, LES, sclerodermia, tiroidita autoimună, PAR

# MORFOPATOLOGIE

## Stadii histologice:

- Stadiul I – portal, colangită
- Stadiul II – periportal
- Stadiul III – septal precirotic
- Stadiul IV - cirotic



## TABLOU CLINIC

- ◆ Frecvent pacienții sunt asimptomatici
- ◆ În formele simptomatice apar: **prurit**, icter, fatigabilitate, **pigmentarea melanică** a tegumentelor, xantelasma, steatoreea, hepatosplenomegalie, malabsorbția vitaminelor K, A, D



## DIAGNOSTIC

- ♦ **Sindrom colestatic:** ↑ fosfataza alcalină, ↑ GGTP, +/- ↑ bilirubina, ↑ lipidele serice (colesterolul)
- ♦ **Imunologic:** AMA (anticorpi anti mitocondriali) în titru mai mare de 1/40 – sensibilitate de 90%
- ♦ **Imagistic:** ecografia și tomografia nu ne dau date specifice, evaluarea fibrozei prin FibroScan.



## TRATAMENT

Tratamentul de elecție este cu acid  
ursodeoxicolic 10-15 mg/kg corp/zi

Se poate adăuga pentru prurit – colestiramină,  
fenobarbital, antihistaminice, fototerapia cu  
UV, corticosteroizi.

Osteodistrofia – Ca și Vit. D2.

# COLANGITA SCLEROZANTĂ - CSP



**Definiție:** afecțiuni inflamatorii, fibrozantă primitivă a căilor biliare, atât intra cât și extrahepatice, conducând la ciroză biliară și insuficiență hepatică.

**Clasificare:**

- Primitivă
- Secundară: litiaza căii biliare principale, colangiocarcinom etc.

Se asociază frecvent cu rectocolita, boala Crohn, pancreatita, sarcoidoza.

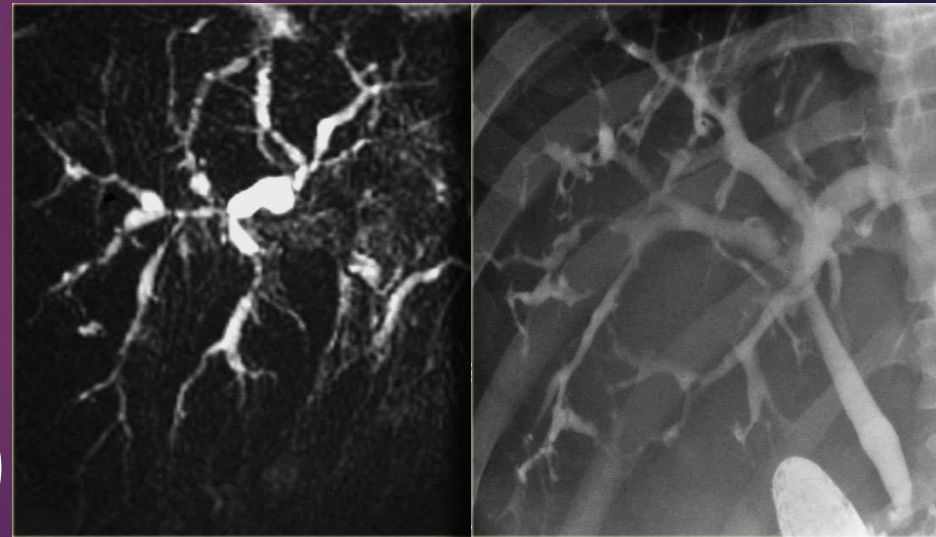
### *Stadii histologice:*

- Stadiul I – hepatită portală
- Stadiul II – fibroză periportală
- Stadiul III – fibroză septală și necroză în punți
- Stadiul IV – ciroză biliară

*Tablou clinic:* icter, durere, prurit, scădere ponderală, astenie, febră

## DIAGNOSTIC

- **Biologic:** ↑ fosfatazei alcaline, ↑GGTP, ↑ transaminazelor, ↑ gama globulinelor, prezența anticorpilor antineutrofilici și pANCA.
- **Imagistic:** de elecție –  
**colangio RMN** (non-invaziv)
- **ERCP:** stenoze difuze multifocale ale arborelui biliar, irregularități ale căilor biliare (metodă terapeutică)
- **Morfologic:** adesea nerelevant.



# TRATAMENT

## 1.Tratamentul colestazei

## 2.Tratamentul complicațiilor:


- angiocolitei
- stenozelor severe: dilatare endoscopică, protezare
- formării de calculi
- colangiocarcinomului

## 3.Tratamentul colangitei sclerozante

- medical: imunosupresoare, agenți antifibrogenici, UrsOfalk
- endoscopic: dilatări, proteze
- chirurgical (transplant)



# HEMOCROMATOZA PRIMARĂ ("Diabet bronzat")



**Definiție:** este o tezaurismoză ferică sistemică caracterizată prin stocarea de fier în organe parenchimotoase și apariția de: ciroză hepatică, DZ, pigmentare cutanată, artropatie, afectare cardiacă, hipogonadism.

**Morfopatologic:** ciroza este de tip micronodular, fierul depus evidențiindu-se cu colorația Pearls (pe biopsie) sau la RMN.



## TABLOU CLINIC ("DIABET BRONZAT"):

- Triada:

1. *Hepatomegalie*

2. *Diabet zaharat*

3. *Pigmentarea tegumentelor*

- **Alte manifestări:** cardiace, endocrine, artropatia simetrică

- **Mai frecventă la bărbați**

## DIAGNOSTIC:

- ◆ ↑ coeficientului de saturație a transferinei peste 45%
- ◆ ↑ sideremiei peste 175 gama%
- ◆ ↑ feritinei serice peste 200 ng/ml (F-250)
- ◆ Excesul de Fe din țesuturi (colorația Pearls sau CT sau RMN)

# TRATAMENT

A. **Dietă** săracă în alimente ce conțin Fe, alcool, medicamente cu Fe.

B. **Medicamentos:**

- Flebotomia** – 1-2 ședințe/săpt.

- Agenții **chelatori** – Desferoxamina

C. **Profilactic:** profilaxia primară (sfatul genetic) și profilaxia complicațiilor.



BOALA WILSON

## Definiție:

Tezaurismoză caracterizată prin depunerea de cupru în țesuturi și apariția de manifestări hepatice, neurologice, oculare (inel Kaiser-Fleischer) și în alte organe (rinichi, oase, tegumente).

## Etiopatogenie:

Se transmite recesiv autosomal; 2 anomalii importante:

- scăderea sintezei de ceruloplasmină (proteina transportoare)
- scăderea eliminării biliare de cupru

## Morfopatologic:

Tip macronodular, colorația cu acid rubeanic.

# TABLOU CLINIC

Triada manifestărilor clinice

- *hepatice*: hepatosplenomegalie, icter, steluțe vasculare, ascită etc.
- *neuropsihice*: mișcări coreiforme, sd. Parkinson, tremor, tulburări de mers, disartrie etc.
- *oculare*: inelul Kaiser-Fleischer



## DIAGNOSTIC BIOLOGIC

- ◆ ↓ ceruloplasminei serice
- ◆ ↑ excreției de cupru în urină
- ◆ ↑ cuprului seric
- ◆ ↑ cantității de cupru în ficat
- ◆ Alterarea nespecifică a probelor hepatice

# TRATAMENT

1. **Dietă:** evitarea alimentelor cu conținut bogat în Cu (scoici, ficat, nuci, cacao, etc.)
2. **Medicamentos:** D penicilamina
3. **Transplantul hepatic**
4. **Profilaxia:** primară – sfat genetic, secundară – agenți chelatori.