

SEMNIIFICAȚIA SINDROMULUI DE CITOLIZĂ LA COPIL – STUDIU CAZUISTIC

Laura Mihaela Trandafir¹, Georgeta Diaconu¹,
Iulia Carmen Straticiu Ciongradi², Eugen Cîrdeiu¹, Dana Teodora Anton Păduraru¹

¹Clinica a III-a Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria“,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa“, Iași

²Clinica de Chirurgie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii
„Sfânta Maria“, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa“, Iași

REZUMAT

Determinarea valorilor transaminazelor face parte din protocolul de investigații biochimice de rutină care se efectuează la copil, indiferent de simptomatologia clinică. Transaminazele (TGP, TGO) sunt markeri ai leziunilor tisulare care se modifică atât în afecțiuni hepatice, cât și extrahepatice. Scopul acestui studiu a fost de a stabili etiologia și semnificația clinică a sindromului de citoliză hepatică fără colestază la copiii internați pentru diverse afecțiuni pediatrice. Lotul de studiu a cuprins 394 de copii (cu vârsta cuprinsă între 1,5 luni și 16 ani) la care au fost decelate valori crescute ale transaminazelor. Protocolul de investigații a cuprins anamneza, examenul fizic, investigațiile biologice complete, markerii virali și ecografia hepatică. În funcție de valoarea transaminazelor față de valoarea normală (VN), pacienții au fost incluși în trei loturi de studiu: 222 pacienți cu creșteri ușoare ale TGP, TGO (< 2xVN) (lotul I), 164 pacienți cu TGP, TGO între 2-3xVN (lotul II) și 8 pacienți cu TGP, TGO > 3xVN (lotul III). Valoarea transaminazelor a fost determinată lunar în primele 3 luni, iar ulterior, la interval de 2 până la 6 luni din momentul identificării hepatocitolizei. În toate loturile etiologia sindromului de citoliză a fost dominată de afecțiunile acute bacteriene (respiratorii, urinare, digestive) și virale (infecția cu virus Epstein Barr, Citomegalovirus). Alte cauze ale sindromului de citoliză au fost bolile nutriționale și de metabolism (obezitatea, diabetul zaharat, feniilcetonuria, fibroza chistică, hipotiroidismul congenital). În 20,31% dintre cazuri etiologia nu a fost elucidată, dar valoarea transaminazelor la 6 luni s-a normalizat ca urmare a dietei și hepatoprotectorilor. Creșterile ușoare ale valorii TGP, TGO nu necesită investigații laborioase, ele normalizându-se în primele trei luni. Creșterile medii și severe, persistente după trei luni de tratament, impun continuarea investigațiilor pentru stabilirea etiologiei (infecții virale, boli autoimune, nutriționale și de metabolism).

Cuvinte cheie: transaminaze, sindrom de citoliză, copil

Determinarea valorilor transaminazelor TGP (alaninaminotransferaza) și TGO (aspartataminotransferaza) face parte din protocolul de analize uzuale care se efectuează la copil, indiferent de simptomatologia clinică. Transaminazele (markeri ai leziunilor tisulare) se modifică atât în afecțiuni hepatice cât și extrahepatice. Creșterea TGP se întâlnește predominant în afecțiunile hepatice, iar a TGO atât în afecțiunile hepatice, cât și în cele musculare, cardiace, renale, pulmonare, pancreatice (1). Ficatul este un organ complex, cu multiple funcții, astfel că nici un test biochimic singur nu poate evalua activitatea globală a acestuia. Evaluarea funcției hepatice cuprinde anamneza, examenul clinic care au un rol important și testele funcționale hepatice

reprezentate de albumină, timpul de protrombină, bilirubina care trebuie obligatoriu alăturate valorilor TGP, TGO (2). Transaminazele nu sunt în exclusivitate teste funcționale hepatice, astfel încât creșterea izolată a acestora se poate însoți de funcție hepatică normală.

Scopul acestui studiu a fost de a stabili etiologia și semnificația clinică a sindromului de citoliză hepatică fără colestază la copiii internați pentru diverse afecțiuni pediatrice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost incluși în studiu 394 de copii (cu vârsta cuprinsă între 1,5 luni și 16 ani) internați în Clinica

Adresa de corespondență:

Laura Mihaela Trandafir, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria“, Str. Vasile Lupu nr. 62, Iași

III Pediatrie și Clinica de Chirurgie Pediatrică a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copiii „Sfânta Maria“ Iași pentru diverse afecțiuni pediatrice (afecțiuni acute, boli nutriționale și de metabolism) și abdomen medico-chirurgical (malformații de căi biliare infectate) în perioada 1 ianuarie 2012-31 decembrie 2012, la care au fost decelate valori crescute ale transaminazelor. Transaminazele au intrat în protocolul de analize uzuale care s-au efectuat la toți pacienții internați în perioada studiată. Valoarea normală (VN) a TGP a fost cuprinsă între 10-45 UI/l, iar a TGO între 8-37 UI/l.

Criteriile de includere în studiu au fost valorile crescute ale TGP și TGO.

Criteriile de excludere din lotul de studiu au fost: modificarea altor teste hepatice (bilirubina, albumina, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, gamma glutamiltranspeptidaza, fibrinogenul, fierul seric, electroforeza proteinelor), istoricul familial de boli hepatice, semne clinice sau de laborator dehemoliză, transfuzii de sânge primite anterior internării, boli cronice cunoscute pentru care pacienții primeau medicație cronică.

Protocolul de investigații efectuat tuturor copiilor cu sindrom de citoliză a cuprins anamneza completă, examenul fizic, investigații biologice (sindromul inflamator, sindroamele hepatice, metabolismul lipidic, proteic, glucidic, sumar de urină și urocultura, examenul complet al materiilor fecale) și ecografia hepatică. Markerii virali (antigen HBs, anticorpii anti-virus hepatitic C, anti-Epstein Barr, anti-Citomegalovirus), anticorpii anti-Toxoplasma, enzimele musculare, hormonii tiroidieni, anticorpii anti-transglutaminază, iontoforeza s-au efectuat la pacienții cu valori ale TGP, TGO mai mari de 2xVN și care au persistat mai mult de trei luni. Markerii de autoimunitate s-au efectuat doar la pacienții la care valorile TGP, TGO s-au menținut crescute după 6 luni de tratament cu hepatoprotectoare.

Toți pacienții au primit tratamentul afecțiunii de bază și hepatoprotectoare. Valoarea transaminazelor a fost determinată lunar în primele 3 luni, iar ulterior la interval de 2 luni, până la 6 luni din momentul identificării hepatocitolizei. Persistența valorilor crescute ale TGP, TGO peste 6 luni a fost considerată cronică.

În funcție de creșterea TGP, TGO față de VN, pacienții au fost împărțiți în 3 loturi de studiu:

Lotul I: 222 de pacienți cu valoriale TGP, TGO crescute, fără a depăși 2 x VN.

Lotul II: 164 de pacienți cu valori ale TGP, TGO de 2-3 x VN.

Lotul III: 8 pacienți cu valori ale TGP, TGO peste 3 x VN.

REZULTATE

Sindromul de citoliză a fost identificat la 394 de pacienți internați în Clinica III Pediatrie în perioada studiată.

Analiza globală în funcție de valoarea transaminazelor a evidențiat că cei mai mulți pacienți au prezentat creșteri ușoare și medii ale TGP și TGO (Fig. 1).

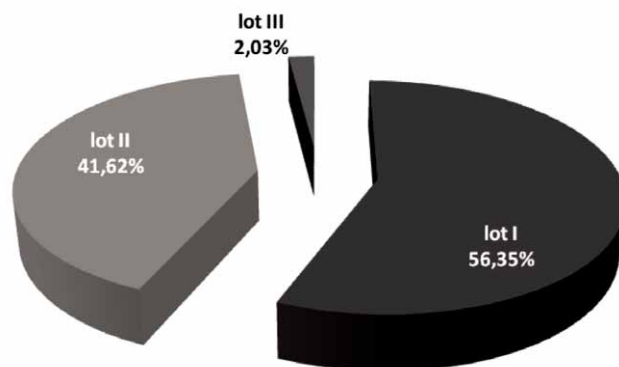


FIGURA 1. Repartiția pacienților în funcție de valoarea transaminazelor

În lotul I etiologia sindromului de citoliză a fost dominată de infecțiile acuterespiratorii, digestive, urinare (42,40%), urmate de infecțiile virale – Epstein Barr (EB) (6,91%) și Citomegalovirus (CMV) (4,61%), infestații parazitare cu *Giardia lamblia* (9,22%) și *Toxoplasma gondi* (1,84%). În 6,91% dintre cazuri obezitatea și excesul ponderal s-au asociat cu creșterea ușoară a transaminazelor. Etiologia nu a putut fi precizată în 28,11% dintre cazuri.

Etiologia afecțiunilor asociate cu creșteri ușoare (sub 2 x VN) a TGP, TGO pe grupe de vârstă este reprezentată în Tabelul 1.

TABELUL 1. Etiologia sindromului de hepatocitoliză pe grupe de vârstă în lotul I

Vârsta	Etiologia	Nr. pacienți	Frecvența %
0-1 an	Infecții acute	55	24,77
	Infecție cu VEB	3	1,35
	Infecție cu CMV	2	0,90
1-3 ani	Infecții acute	22	9,90
	Infecție cu VEB	4	1,80
	Infecție cu CMV	5	2,25
	Lambliaza	5	2,25
Peste 3 ani	Infecții acute	15	6,75
	Obezitatea	15	6,75
	Infecție cu CMV	8	3,60
	Infecție cu EB	8	3,60
	Toxoplasmoza dobândită	4	1,80
	Lambliaza	15	6,75

Vârsta mică a fost dominată etiologic de infecțiile acute virale sau bacteriene (24,77%), în timp

ce la copilul mare și adolescent, alături de infecțiile respiratorii acute (6,75%), se asociază ca factor de risc obezitatea (6,75%) și infestația lambliazică (6,75%).

În lotul II, 50,61% din cazuri prezentau afecțiuni grave, cu tablou clinic de sepsis: infecția de tract urinar cu *Escherichia Coli* (*E.coli*) la sugar, pneumoniile bacteriene, otita medie acută, boala diareică acută cu *Campylobacter Jejuni*. Bolile de nutriție și metabolism s-au asociat cu valori crescute ale transaminazelor: DZ (3,15%), obezitatea (11,58%), fenilketonuria (1,82%). Persistența sindromului de hepatocitoliză a impus extinderea explorărilor, ceea ce a dus la descoperirea pozitivității anticorpilor anti-transglutaminază tisulară tip IgA și IgG (1 caz), încadrând bolnavul în diagnosticul de boală celiacă (BC).

TABELUL 2. Etiologia sindromului de hepatocitoliză pe grupe de vârstă în lotul II

Vârsta	Etiologia	Nr. pacienți	Frecvența %
0-1 an	Infecții acute	66	40,24
	Infecție cu VEB	2	1,21
	Infecție cu CMV	2	1,21
1-3 ani	Infecții acute	14	8,53
	Infecție cu VEB	3	1,82
	Infecție cu CMV	2	1,21
Peste 3 ani	Infecții acute	5	3,04
	Obezitate	19	11,58
	Infecție cu CMV	6	3,65
	Infecție cu EB	10	6,09
	Diabet zaharat tip I	7	3,15
	Toxoplasmoza dobândită	4	2,43
	Fibroza chistică	4	2,43
	Fenilketonurie	3	1,82
	Hipotiroidism	4	2,43
	Boala celiacă	1	0,60

În lotul III, cei 8 pacienți cu valori ale TGP, TGO mai mari de 3 ori VN au prezentat: mononucleoză infecțioasă în 3 cazuri, infecție de tract urinar cu *E coli* în 2 cazuri, otită medie acută cu *Pneumococ* în 2 cazuri și un caz cu malformație de căi bilare suprainfectată bacterian.

Evoluția în dinamică a valorii TGP, TGO la 3 luni și 6 luni în cele 3 loturi de studiu este reprezentată în Fig. 2.

După 6 luni de tratament al afecțiunilor de bază și hepatoprotectoare valoarea transaminazelor s-a normalizat în cazul pacienților cu afecțiuni acute respiratorii, urinare, digestive (virale, bacteriene), parazitoze intestinale. Valorile s-au menținut crescute, dar cu valori sub 2 x VN, în FC, obezitate, hipotiroidism congenital, fenilketonurie, mononucleoză infecțioasă.

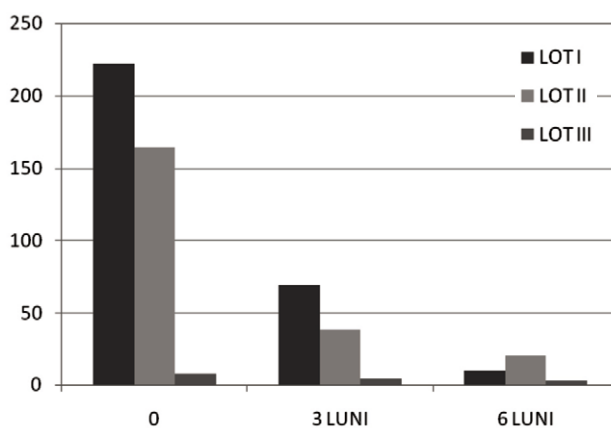


FIGURA 2. Evoluția valorii transaminazelor în cele trei loturi de studiu

DISCUȚII

Testele biochimice hepatice explorează modificările funcționale și reprezintă markeri pentru aprecierea intensității, complexității și predominanței leziunii morfofuncționale hepatice: leziuni hepatocelulare, colestaza intra- sau extrahepatică, leziuni infiltrative, de alterare a funcției de sinteză hepatică (3). Principalele investigații biochimice utilizate pentru evaluarea funcției hepatice sunt reprezentate în Tabelul 3.

TABELUL 3. Principalele teste funcționale hepatice (3)

Testul biochimic	Semnificația clinică
TGP	Leziuni hepatocelulare
TGO	Leziuni hepatocelulare
Bilirubina	Colestază, afectare conjugării sau obstrucție biliară
Fosfataza alcalină	Colestază, afectare conjugării sau obstrucție biliară
Timpul de protrombină	Funcția de sinteză
Albumina	Funcția de sinteză
Gamma glutamil-transpeptidaza	Colestază sau obstrucție biliară
Acizii biliari	Colestază sau obstrucție biliară
5-nucleotidaza	Colestază sau obstrucție biliară
Lactat dehidrogenaza	Leziuni hepatocelulare, dar nu sunt specifice pentru ficat

Testele enzimice serice specifice ficatului permit diferențierea leziunilor hepatocelulare de afecțiunile colestatice și orientează protocolul de investigații în vederea stabilirii diagnosticului. Transaminazele sunt indicatori ai leziunilor hepatocelulare și sunt reprezentate de TGP sau alaninaminotransferaza și TGO sau aspartataminotransferaza. Sunt enzime implicate în gluconeogeneză prin catalizarea transferului grupării amino din acidul aspartic sau alanina din acidul cetoglutamic în producerea acidului oxalacetic și, respectiv, acidul piruvic (4,5).

TGP este o enzimă din citozolul celular care se găsește în concentrație ridicată în ficat. TGO este o

enzimă care se găsește în mitocondriile și citozolul celulelor din ficat, miocard, mușchi striati, rinichi, creier, plămâni, leucocite, hematii. Comparativ cu TGP, TGO are sensibilitate și specificitate mai scăzută pentru ficat (4).

Creșterea enzimelor hepatice recunoaște diferite cauze: mecanism hipoxic-ischemic sau toxinele bacteriene în stările septice, virusurile cu tropism hepatic (A, B, C, D, E, Epstein Barr, Citomegalovirus), medicamentele care determină leziuni hepatice (antiinflamatorii nesteroidiene, antibiotice, statine, antiepileptice, tuberculostatice), bolile autoimune, de nutriție și metabolism, endocrine. În infecții, mecanismul de producere a leziunilor hepatocelulare este complex, datorat pe de o parte hipoxiei, deshidratării, toxinelor bacteriene și, pe de altă parte acțiunii medicamentelor: antibiotice (Eritromicina, Augmentinul, Biseptolul, Rifampicina, Hidrazida, Nitrofurantoinul), antitermice (Acetaminofen, Ibuprofen) (3).

Sindromul de citoliză hepatică este frecvent întâlnit în practica pediatrică. Descoperirea întâmplătoare a valorilor crescute a TGP, TGO la copiii internați pentru diverse afecțiuni, acute sau cronice, a impus investigarea completă a funcției hepatice pentru a stabili semnificația clinică a sindromului citolitic, anatomo-fiziologia, mecanismele implicate în creșterea transaminazelor.

În studiul realizat s-a observat că în 56,35% dintre cazuri creșterea valorii TGP, TGO a fost ușoară (sub 2 x VN). Infecțiile respiratorii (rinofaringita acută, pneumonia alveolo-interstițială, otita medie acută) (43,56% din cazuri), parazitozele intestinale (Giardiaza, oxiuroza) în 9,22% dintre cazuri au fost însoțite de citoliză (creșteri sub 2xVN) reversibilă. Spitalizarea a fost determinată în majoritatea cazurilor de evoluția recidivantă sau trenantă a afecțiunilor amintite, tulburările homeostatice implicând: tulburările de nutriție, febra, tratamentul cu antitermice, antibiotice. În majoritatea cazurilor, după o lună de tratament a afecțiunii de bază și tratament cu hepatoprotectoare, valoarea TGP, TGO s-a normalizat. Persistența valorilor ușor crescute ale TGP, TGO după 30 de zile de tratament cu hepatoprotectoare a determinat efectuarea ulterioară a anticorpilor anti-EB, anti-CMV care a evidențiat prezența anticorpilor de tip IgG în toate cazurile, markeri ai infecției vechi, fără prezența anticorpilor de tip IgM. Creșterea ușoară a TGP, TGO de cauză necunoscută a fost întâlnită în 28,11% dintre cazuri. La acești pacienți în afară de creșterea transaminazelor, celelalte teste hepatice (bilirubina, albumina, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, gamma glutamiltranspeptidaza, fibrinogenul, fierul seric,

electroforeza proteinelor) au fost normale, valoarea transaminazelor normalizându-se în primele 6 luni.

În lotul II, sindromul de citoliză s-a înscris în 51,82% dintre cazuri (85 pacienți) în tabloul unor afecțiuni acute grave, cu sepsis și febră, paleta diagnostică cuprinzând: infecția de tract urinar cu E. Coli la sugar și copilul mic, pneumonii bacteriene, otita medie acută, boala diareică acută cu Campylobacter Jejuni la vârste mai mari. În această situație, pe lângă mecanismul hipoxic-ischemic s-a suspiciat și mecanismul toxic al antitermicelor (Ibuprofen, Acetaminofen) administrate la domiciliu anterior internării datorită febrei înalte, persistente; nu s-a semnalat depășirea dozei toxice. După tratarea bolii de bază valorile TGP, TGO au persistat ușor crescute, dar cu normalizare la 3 luni.

Valori crescute ale transaminazelor (peste 2xVN) au fost determinate de infecții virale anterioare sau în evoluție. Infecția acută cu EB a fost identificată în 5 cazuri, în timp ce infecția veche cu prezența anticorpilor anti EB tip IgG a fost diagnosticată în 10 cazuri. Anticorpilor anti-CMV tip IgM au fost prezenți în 4 cazuri (doi sugari cu hepatită neonatală și doi copii cu vârsta peste 3 ani), iar în 6 cazuri au fost prezenți anticorpilor tip IgG.

Din totalul de 164 de pacienți cu hipertransaminazemie între 2 și 3 VN, 11,59% au fost diagnosticați cu obezitate de diferite grade. Sub regim hipocaloric, program de exerciții fizice și hepatoprotectoare valorile s-au normalizat în 15 cazuri. În absența dietei hipocalorice și a unui stil de viață sănătos unul din pacienți a prezentat ulterior diabet zaharat tip II, iar un alt pacient a prezentat menținerea transaminazelor la valori ușor crescute (sub 2 x VN), creșterea LDL colesterolului, aspect de steatoză și hepatomegalie la ecografia hepatică. Datele din literatură arată că modificările enzimelor hepatice se corelează semnificativ cu parametrii care definesc sindromul metabolic: obezitatea, rezistența la insulină, nivelul glicemiei și al lipidelor. Astfel, la pacienții cu obezitate, nivelul transaminazelor are valoare prognostică în dezvoltarea hiperglicemiei a jeun, hipertrigliceridemie, a scăderii HDL-colesterolului și, în apariția diabetului de tip 2 (6,7,8). La pacienții cunoscuți cu diabet zaharat tip 1, modificările valorilor transaminazelor au fost întâlnite la 7 bolnavi în timpul dezechilibrului metabolic și a acidocetoziei, cu normalizarea lor după restabilirea controlului glicemiei.

Fibroza chistică (FC) se poate însoți, în evoluție, de creșterea transaminazelor. Acest aspect a fost regăsit în patru cazuri, doi dintre bolnavi asociind valori crescute ale bilirubinei și fosfatazei alcaline. Tratamentul cu hepatoprotectoare, acid urso-de-

oxicolic timp de 6 luni a șters citoliza. Creșterea transaminazelor nu a fost semnalată ca manifestare inițială a FC.

Creșteri moderate ale transaminazelor s-au întâlnit și la nou-născuții identificați prin screening neonatal: fenilcetonurie (3 sugari), hipotiroidism congenital (4 sugari). Sub tratament specific valorile transaminazelor s-au normalizat în 2 cazuri la 3 luni și la 6 luni toți sugarii prezentau valori normale.

Într-un singur caz cu manifestări clinice atipice, persistența sindromului de citoliză după trei luni de regim igienico-dietetic și hepatoprotectoare a impus efectuarea anticorpilor anti-transglutaminază tisulară tip IgA și IgG, precizând diagnosticul de boală BC. Studiile efectuate au arătat că 4% dintre pacienții cu hepatită criptogenică prezentau, de fapt, forma silențioasă a BC, screeningul serologic pentru anticorpii anti-transglutaminază tisulară fiind esențial pentru stabilirea diagnosticului (10).

În lotul III, cu creșteri importante ale TGP, TGO, etiologia a fost stabilită în toate cazurile: mononucleoza infecțioasă în 3 cazuri, infecția de tract urinar cu E. Coli la 2 sugari și otita medie acută cu Pneumococ la 2 copii de vârstă mică. Într-un caz persistența valorilor crescute ale TGP, TGO (fără creșterea fosfatazei alcaline) s-a asociat cu malformația de căi biliare; ulterior, suprainfecția căilor bilare a determinat evoluția spre hidrops vezicular, care a necesitat tratament chirurgical. Sub tratament

specific, valorile TGP și TGO la 3 luni s-au normalizat, iar în cazul infecției cu virus EB au scăzut în dinamică, cu normalizare după 6 luni.

Posibilitățile relativ limitate ale explorărilor serologice pot împiedica încadrarea etiologică a unui sindrom de citoliză. În 20,31% dintre cazuri etiologia nu a fost elucidată, dar valoarea transaminazelor la 6 luni s-a normalizat sub dietă dirijată, ecologică și hepatoprotectoare. Creșterea tranzitorie a TGP, TGO a fost considerată criptogenică pentru că nu era însoțită de simptomatologie clinică sau modificarea testelor care evaluează funcția hepatică (albumina, timpul de protrombină, bilirubina).

CONCLUZII

Transaminazele (TGP, TGO) sunt markeri importanți ai disfuncției hepatice, dar nu reprezintă teste funcționale hepatice și nu sunt utilizate pentru aprecierea severității și prognosticului unei boli hepatice. Etiologia unui sindrom citolitic izolat la copil este extrem de variată, iar managementul ulterior este cel al bolii de bază. Creșterile ușoare ale valorii TGP, TGO nu necesită investigații laborioase, ele normalizându-se în primele trei luni. Creșterile medii și severe, persistente după trei luni de tratament, impun continuarea investigațiilor pentru stabilirea etiologiei (infecții virale, boli autoimune, nutriționale și de metabolism).