

AFECTAREA HEPATICĂ LA COPIII CU FIBROZĂ CHISTICĂ

Laura Mihaela Trandafir¹, Iulia Straticiu Ciongradi², Ginel Baciu³,
Dana Teodora Anton Păduraru¹

¹Secția Clinică Pediatrie III,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

²Secția Clinică Chirurgie Pediatrică,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

³Secția Clinică I Pediatrie, Universitatea „Dunărea de Jos”, Galați

REZUMAT

Afectarea hepatică reprezintă o manifestare precoce la copiii cu fibroză chistică (FC). Spectrul manifestărilor clinice în afectarea hepato-biliară din FC cuprinde colestaza neonatală, steatoza hepatică, fibroza hepatică, litiaza biliară, ciroza biliară focală și ciroza multilobulară, cu sau fără hipertensiune portală. Modificarea testelor de evaluare a funcției hepatice este inconstantă și nu se corelează cu severitatea leziunilor hepatice. Diagnosticarea bolii hepatice în FC necesită prezența a cel puțin două din cele patru criterii de diagnostic: manifestări clinice, modificarea testelor funcționale hepatice, ecografice și anatomopatologice. Screeningul anual pentru suferința hepatică este recomandat pentru diagnosticarea bolii asimptomatice și inițierea precoce a tratamentului cu acid ursodeoxicolic. Ameliorarea funcției hepatice influențează calitatea vieții și crește rata supraviețuirii la pacienții cu FC.

Cuvinte cheie: fibroză chistică, afectare hepatică, acid ursodeoxicolic, copil

Expresia fenotipică a FC este extrem de polimorfă prin afectarea multiorganică: pancreatică, glande salivare, intestinală, hepatică, sistem de reproducere. Afectarea hepatică din FC (AHFC) reprezintă a treia cauză de mortalitate după boala pulmonară și complicațiile post-transplant (1). Boala hepato-biliară a fost recunoscută ca o complicație a FC încă din descrierea inițială a lui Anderson din 1938 (2).

În absența unor markeri de diagnostic specifici, incidența reală a AHFC este greu de stabilit. Incidența AHFC la copil variază între 27 și 35%, cu scăderea incidenței după vârsta de 18 ani (3). AHFC este o complicație precoce și frecventă la copil și adolescent, după care scade odată cu înaintarea în vârstă. În studiul prospectiv realizat Lindblad et al. 25% dintre copiii cu vârsta mai mare de 4 ani au prezentat markeri biochimici de afectare hepatică, cu evoluție spre ciroză multilobulară în primul de-

eniu de viață la 5-10% dintre cazuri (4,5). În studiul longitudinal de prevalență efectuat de Lamireau et al. pe un grup de 241 de pacienți cu FC s-a demonstrat că boala hepatică se dezvoltă în principal în primii zece ani de viață, cu o prevalență de 41% la vârsta de 12 ani, ciroza hepatică fiind întâlnită la 7,8% dintre pacienți, iar de transplant hepatic au beneficiat 5 pacienți (6). Insuficiența hepatică se întâlnește ocazional la vârsta pediatrică, fiind întâlnită la adulții cu FC (7).

Afectarea hepatică, ca și manifestare inițială a FC, a fost întâlnită la 1,5% dintre pacienții cu FC. Prin urmare, testul transpirației trebuie să facă parte din protocolul inițial de investigare a suferinței hepatice de etiologie neprecizată (8).

Rata mortalității prin afectare hepatică la pacienții cu FC este de 2,5%, mare comparativ cu rata mortalității la pacienții cu FC fără afectare hepatică (9).

Fiziopatologia afectării hepatice din FC

FC se datorează unor mutații la nivelul genei localizate pe brațul lung al cromozomului VII în poziția 7q31. În mod normal, gena codifică sinteza unei proteine formată din 1.480 de aminoacizi, numită proteina „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator” (CFTR), care funcționează ca un reglator al canalelor de clor. Până în prezent au fost descrise mai mult de 1.500 mutații diferite; cea mai frecventă mutație, caracterizată prin deleția fenilalaninei în poziția 508 ($\Delta F508$ – Phe508del), se întâlnește la 30-80% dintre pacienții cu FC, în funcție de grupul etnic (10). Mutațiile genei CFTR sunt grupate în 6 clase diferite, în raport cu consecințele funcționale la nivel celular (1).

Spectrul larg de afecțiuni hepato-biliare la pacienții cu FC este consecința modificărilor specifice datorate defectului canalului CFTR (colestaza neonatală, colangita sclerozantă, microlitiaza și litiaza veziculară, ciroza biliară focală sau multilobulară, hipertensiunea portală), leziunilor de origine iatrogenă (hepatotoxicitate medicamentoasă, steatoza hepatică), precum și a efectelor afecțiunilor extra-hepatice (staza hepatică datorată insuficienței cardiace, stenoza canalului biliar comun) (3).

Leziunea hepatică tipică FC, legată de defectul genei CFTR la nivelul colangiocitelor, este ciroza biliară focală, secundară obstrucției biliare și fibrozei periportală progresivă. Această ipoteză constă în acumularea acizilor biliari toxici la nivel hepatic, depleția antioxidanților hepatici, cu afectarea celulelor hepatice. Ulterior, prin activarea celulelor stele hepatice crește sinteza de citokine profibrogenice TGF- β , care determină fibroză hepatică și ciroză, în unele cazuri (1). Extinderea ulterioară a procesului de fibrogenază, inițial focal, duce ulterior la ciroză biliară multilobulară, hipertensiune portală și complicațiile asociate (11).

AHFC nu a fost asociată cu mutații specifice genei CFTR. Manifestările hepatobiliare se întâlnesc frecvent la pacienții cu mutații severe din clasele I, II, III și VI mutații, care afectează sinteza, procesarea sau de reglarea CFTR, fără a se stabili o corelație între fenotip și mutațiile specifice CFTR (12). Fenotipul hepatic al pacienților cu FC cu același genotip CFTR este variabil, ceea ce sugerează că factorii de mediu sau gene modificatoare sunt implicate în dezvoltarea AHFC. Bartlett et al. au descris asocierea dintre 5 gene non-CFTR și afectarea severă hepatică cu hipertensiune portală: α 1-antitripsina (SERPINA1), inhibitorii enzimei de conversie (ACE), glutatoin S-transferaza (GSTP1), mannoză-binding lectin 2 (MBL2) și factorul de

creștere și transformare β 1 (TGFB1). Dintre toate aceste gene implicate, numai alela SERPINA1 Z s-a dovedit a fi puternic asociată cu AHFC și hipertensiune portală (13). Pereira et al. au sugerat existența unei predispoziții genetice independentă de gena CFTR implicată în patogeneza AHFC. A fost demonstrată expresia diferită a mai multor gene asociate cu fibrozeza hepatică incluzând cele implicate în sinteza metaloproteinazelor matriceale, ale colagenului și ale chemokinelor la bolnavii cu FC și afectare hepatică. În lotul de control (FC fără afectare hepatică) au prezentat o expresie redusă a genelor de remodelare tisulară inclusiv a inhibitorului tisular al metaloproteinazei-1 și a inhibitorului activării plasminogenului-1 (14). Sunt necesare date suplimentare pentru a confirma această ipoteză.

Steatoza este o leziune hepatică comună, asociată cu FC care nu pare, totuși, să fie în legătură directă cu defectul secretor din FC (3). Steatoza masivă a devenit rară datorită diagnosticului precoce și a suportului nutrițional optim. Steatoza ușoară este mai frecventă și a fost asociată cu deficitele nutriționale selective, în special de acizi grași esențiali și cu modificările ale metabolismului fosfolipidic (3). Steatoza din FC a fost considerată o afecțiune benignă, fără a se demonstra o relație cu dezvoltarea ulterioară a cirozei. Cu toate acestea, datele disponibile cu privire la rolul steatohepatitei non-alcoolice ca și cauză de ciroză la adulți poate duce la reconsiderarea acestei probleme la pacienții cu FC (15).

Modificările căilor biliare intrahepatice asemănătoare colangitei sclerozante au fost descrise atât la copiii cât și la adulții cu AHFC. Aceste leziuni sunt consecința procesului inflamator de la nivelul canalelor biliare, acumulării de proteine și mucus, precum și îngustării căilor biliare intrahepatice datorită fibrozei. Datele actuale arată că AHFC este consecința obstrucției căilor biliare datorită defectului CFTR la nivelul colangiocitelor, retenția de substanțe toxice care conduc la fibroză peribiliară și creșterea cantității de „sludge” în tractul biliar, cu formare de microcalculi (3).

Tabloul clinic al afectării hepatice în FC

Manifestările clinice din AHFC reflectă leziunile subiacente: colestaza neonatală, steatoza hepatică, fibroza hepatică, ciroza biliară focală și ciroza multilobulară, cu sau fără hipertensiune portală. Complicația hepatică poate fi asimptomatică, manifestându-se doar prin citoliză.

În FC afectarea hepatică este precoce, se manifestă din copilărie și, de cele mai multe ori, inițial

este asimptomatică. Clinic, pacientul prezintă hepatomegalie, însoțită sau nu de modificări ale testelor de laborator, în funcție de progresia leziunilor hepatice. (16) Examinarea ecografică și examenul anatomopatologic relevă leziunile de steatoză sau fibroză hepatică.

Icterul este prezent la sugarii cu colestază neonatală sau la pacienții cu ciroză biliară multilobulară în stadiu terminal (16). Deși FC este cauza colestazei neonatale în doar 1% dintre cazuri, se recomandă efectuarea testului transpirației la toți sugarii cu sindrom de colestază (1).

Ciroza multilobulară se manifestă clinic de cele mai multe ori la sfârșitul primului deceniu de viață, asociind semne de hipertensiune portală: ficat ferm, cu structură nodulară (leziunile localizate în special la lobul stâng hepatic), cu sau fără splenomegalie care provoacă disconfort sau dureri abdominale, semne extrahepatice ale hepatiei cronice (eritem palmar, clubbing, icter, edem al membrelor, circulație colaterală abdominală, ascită). Toate aceste manifestări clinice apar tardiv în evoluția bolii hepatice. Din moment ce nu există un test sensibil și specific pentru evaluarea funcției celulelor biliare, este necesară monitorizarea periodică a funcției hepatice prin examen clinic periodic pentru identificarea hepato-splenomegaliei și prin efectuarea testelor biochimice și imagistice anual.

Hipertensiunea portală (HTP) se manifestă clinic prin splenomegalie, hipersplenism, hemoragie digestivă superioară secundară sângerării varicelor esofagiene. Evoluția cirozei focale biliare spre ciroză multilobulară progresivă variază în timp, dar apariția cirozei multilobulare și a hipertensiunii portale sunt semne de prognostic rezervat (17).

Steatoza este cea mai frecventă leziune hepatică asociată FC, întâlnită pînă la 67% dintre pacienți, indiferent de vîrstă. Steatoza hepatică a fost descrisă la pacienții cu insuficiență pancreatică și malnutriție severă, fiind mult mai rar asociată cu diagnosticarea precoce și statusul nutrițional bun. Colombo et al. a considerat că ficatul este un „spectator nevinovat” în ceea ce privește infiltrația grasă (18). Deficitele nutriționale (deficit de acizi grași esențiali, carnitină, minerale și oligoelemente) asociate cu antibioterapia sunt implicate în patogenia steatozei hepatice.

Afectarea biliară în FC se întâlnește în 5% pînă la 33% dintre cazuri și se manifestă prin anomalii ale căilor biliare intra-și extrahepatice, îngroșarea pereților vezicii biliare cu tulburări de motilitate, microlitiază și litiază biliară (19).

Investigațiile paraclinice în afectarea hepatică din FC

Stadiile afectării hepatice din FC:

1. Stadiul I – modificări biochimice – modificarea enzimelor hepatice.
2. Stadiul II – infiltrarea grasă a ficatului evidențiată ecografic.
3. Stadiul III – afectare hepatică decompensată – hipertensiune portală, hipoalbuminemie, ascită, afectarea coagulării.

Testele funcționale hepatice

Modificarea testelor de evaluare a funcției hepatice este inconstantă și nu se corelează cu severitatea leziunilor hepatice (20). 20-30% dintre copiii cu FC prezintă creșterea enzimelor hepatice pe parcursul evoluției bolii (21). Creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice se corelează cu hipoxemia, infecția și tratamentul antibiotic din timpul exacerbărilor pulmonare. De asemenea, trebuie excluse alte cauze de citoliză hepatică: infecțiile virale (virusul hepatitic A, B, C, D, Cytomegalovirusul, virusul Epstein Barr), deficitul de alfa1 anti-tripsină, boala celiacă, hepatita autoimună, boala Wilson, cauze nutriționale (malnutriție, obezitatea, diabetul zaharat) (3).

Este obligatorie evaluarea periodică a enzimelor hepatice cu origine în epiteliul biliar (gamma-glutamyl transferaza – GGT, 5-nucleotidaza și fosfataza alcalină – FA), a căror modificare este mult mai specifică pentru AHFC comparativ cu ALT, AST. De multe ori, pacienții cu FC și ciroză biliară multilobulară au teste hepatice normale (3). Evaluarea biochimică și ultrasonografică reflectă diferite stadii ale progresiei bolii. Stabilirea gradului de afectare a ficatului în FC implică corelarea mai multor teste. Fundația pentru FC din Statele Unite recomandă suspectarea bolii hepatice în cazul în care orice enzimă hepatică este mai mare de 1,5 ori față de limita superioară a valorilor normale la două evaluări succesive la interval de șase luni (11).

Creșterea izolată a valorii transaminazelor asociată cu concentrații normale ale enzimelor de colestază (GGT și FA) suspicionează steatoza, în timp ce creșterea izolată a FA asociată cu valori normale ale GGT și transaminazelor nu este specifică afectării hepatice la copiii în creștere. De asemenea, peste 50% dintre copiii cu FC prezintă modificarea testelor hepatice în primul an după diagnosticare, cu normalizarea completă sub tratament de substituție și corectarea deficitelor nutriționale în următorii 2-3 ani. În FC cauzele colestazei neonatale sunt multiple: ileusul meconial, intervențiile chirurgicale abdominale, nutriția parenterală totală. În

aceste situații colestaza se remite spontan în primele luni de viață și nu are impact asupra dezvoltării ulterioare a bolii hepatice (22).

Utilizarea markerilor serici de fibrogeneză hepatică (de ex. colagen VI, prolil hidroxilază) în scop diagnostic și de stabilire a prognosticului este încă evaluată (23).

Ecografia abdominală

Ecografia hepato-biliară este o metodă non-invazivă, accesibilă de diagnostic și monitorizare a afectării hepato-biliare în FC. La copil reprezintă o metodă de screening cu multiple avantaje: nu iriază, este bine tolerată, permite o bună evaluare a dimensiunilor și structurii hepatice și căilor biliare. În încercarea de a stabili corelații între ecografie și testele biochimice, s-a observat că modificările ecografice preced modificările clinice și biologice la pacienții cu AHFC. Examenul ecografic permite identificarea pacienților cu leziuni hepatice focale, dar cu funcție hepatică normală, care s-a dovedit că răspund la inițierea precoce a tratamentului cu acid ursodeoxicolic (UDCA) (3). Pe de altă parte, valoarea predictivă pozitivă a ecografiei de aspect normal este de 33%, cu o sensibilitate de 57%, motiv pentru care întotdeauna examenul ecografic se interpretează în context clinic și biologic (3,24). A fost propus un scor ecografic de evaluare hepatică în faza de pre-ciroză și monitorizare bazat pe modificarea structurii parenchimului hepatic, aspectul marginii ficatului, creșterea ecogenității periportale (25).

Echo Doppler de venă portă evaluează dimensiunea acesteia și fluxul sanguin vascular pentru a evalua hipertensiunea portală (3). Scăderea vitezei fluxului venos portal sau inversarea fluxului în vena portă sunt semne de hipertensiune portală.

Elastografia hepatică (FibroScan)

FibroScan este o metodă ne-invazivă, rapidă și reproductibilă de cuantificare a fibrozei hepatice pe baza analizei deplasării unei elastice de șoc care se propagă în țesutul hepatic. La pacienții cu FC sunt în curs de desfășurare studii necesare stabilirii utilității sale în diagnosticarea AHFC și evaluarea progresiei bolii (3).

Scintigrafia hepatobiliară

Scintigrafia hepato-biliară cu derivați de acid iminodiacetic evidențiază dilatarea căilor biliare intra- și extra-hepatice, întârzierea excreției biliare a traserului în intestin (3). Scintigrafia este o metodă complementară ecografiei hepatice de monitorizare

a progresiei leziunilor hepatice și evoluției tratamentului cu AUDC (17).

Computer tomografia (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)

CT și IRM sunt metode imagistice non-invazive utile pentru a diferenția fibroza de steatoza hepatică, pe de o parte, și de a le deosebi de alte tipuri de leziuni focale (de exemplu, steatoza focală, hemangiomul, hiperplazia nodulară focală, carcinomul hepatocelular). La copil IRM tinde să înlocuiască CT-ul deoarece nu expune pacientul la radiații și permite vizualizarea arborelui biliar.

Colangio-IRM-ul nu se efectuează în mod obișnuit în FC, dar ar putea fi util pentru depistarea precoce a afectării tractului biliar intrahepatic care poate contribui la dezvoltarea cirozei biliare, mai ales la copiii cu simptome abdominale (de exemplu icter, dureri abdominale) sau semne (de exemplu, dilatarea căilor biliare la ecografie) sugestive pentru colangita sclerozantă, stenoza distală a canalului biliar comun sau litiaza de coledoc (19). Astfel,olangio-IRM ar putea substitui colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP) și colangiografia transhepatică percutană, proceduri invazive nerecomandate ca metode screening și diagnostic în AHFC (3).

Biopsia hepatică

Deși controversată, biopsia hepatică percutană permite evaluarea anatomo-patologică a ficatului, reprezentând „standardul de aur” pentru diagnosticarea și monitorizarea bolii hepatice cronice. Leziunile inițiale fiind focale, biopsia hepatică poate să nu surprindă modificările structurii hepatice, subestimând severitatea leziunilor (3). Examenul anatomo-patologic furnizează informații importante despre tipul de leziune (steatoză sau ciroză biliară focală), gradul fibrozei portale, rata de progresie și răspunsul la tratament (18).

Criteriile de diagnostic ale AHFC

Conform ghidurilor actuale de diagnostic și management pentru FC, AHFC necesită prezența a cel puțin două din următoarele 4 criterii de diagnostic (3):

1. Manifestări clinice:

- Hepatomegalia – mărirea ficatului peste dimensiunile specifice vârstei sau palparea marginii inferioare a ficatului sub 2 cm mai jos de rebordul costal pe linia medio-claviculară și confirmată prin examen ecografic. De asemenea, palparea lobului stâng hepatic în epigastru se observă în ciroza multilobulară.

- Splenomegalia – asociată sau nu hepatomegaliei.
- 2. Modificări ale testelor funcționale hepatice: creșterea valorii transaminazelor (AST și ALT) și a GGT peste limita superioară, cel puțin la 3 determinări consecutive timp de 12 luni și după excluderea altor cauze de afectare hepatică.
- 3. Modificări ecografice
 - Hepatice: creșterea și/sau heterogenitatea ecogenității hepatice, margini hepatice neregulate, noduli hepatici) sau semne de hipertensiune portală (splenomegalie, creșterea grosimii micului epiplon, anastomoze spleno-renale, circulație venoasă colaterală, ascita).
 - Anomalii ale căilor biliare (dilatate de ductului biliar).
- 4. Modificări anatomopatologice evidențiate după efectuarea biopsiei hepatice în caz de diagnostic incert.

Protocolul de urmărire anuală a pacienților cu FC pentru identificarea AHFC cuprinde: examenul clinic, investigarea funcției hepatice (AST, ALT, GGT, FA, timp de protrombină, trombocite), ecografie abdominală +/- CT sau IRM pentru identificarea leziunilor hepatice sau modificările tractului biliar.

Pacienții cu AHFC trebuie urmăriți anual de către medicul gastroenterolog sau hepatolog pentru evaluarea progresiei spre ciroză și screening pentru dezvoltarea hipertensiunii portale:

- pacienții cu ciroză trebuie monitorizați prin endoscopie digestivă superioară pentru varice esofagiene la fiecare 2-3 ani. După dezvoltarea varicelor esofagiene se recomandă efectuarea endoscopiei digestive superioare anual.
- sindromul hepatopulmonar se urmărește prin măsurarea saturației în oxigen în clinostatism și ortostatism: o scădere semnificativă a saturației de oxigen (> 5%) (numită orthodeoxie) este sugestivă pentru diagnostic.
- hipertensiunea arterială pulmonară (de exemplu sindromul portopulmonar) se urmărește prin efectuarea ecocardiografiei periodice.
- trombocitopenia și leucopenia secundare hipersplenismului impun transfuzii de concentrat trombocitar doar în caz de sângerare, proceduri invazive sau intervenții chirurgicale și utilizarea factorilor de creștere granulocitari în caz de leucopenie severă.
- pentru identificarea semnelor precoce de insuficiență hepatică se recomandă determinarea anuală (cel puțin) a timpului de protrombină (TP) și a factorilor de coagulare. Alungirea TP (peste 13,5 secunde sau scăderea activității

TP sub 70% din normal) și scăderea co-factorilor sunt markeri nespecifici de insuficiență hepatică. Scăderea importantă a factorului de coagulare V, comparativ cu alți co-factori este observată la pacienții cu splenomegalie importantă, probabil, ca urmare a consumului intrasplenic. Scăderea izolată a co-factorilor VII, X și II sugerează deficit de vitamina K, care necesită suplimentarea cu vitamina K pe cale orală sau intramuscular.

- la pacienții cu ciroză (adolescenți și adulți) se recomandă efectuarea ecografiei hepatice și determinarea nivelului alfa fetoproteinei anual (risc de apariție a carcinomului hepatocelular (3).

Tratamentul afectării hepatice din FC

1. Recomandări nutriționale

AHFC întreține malnutriția prin accentuarea malabsorbției lipidelor și hipoproteinemie. Recomandările nutriționale la pacienții cu AHFC sunt:

- Creșterea aportului caloric la 150% față de necesarul zilnic recomandat, prin creșterea aportului de lipide în special și rar suplimentarea cu carbohidrați (polimeri de glucoză) din cauza riscului de dezvoltare a diabetului zaharat în cadrul FC.
- Creșterea aportului de lipide la 40-50% din aportul caloric zilnic, cu suplimentarea cu trigliceride cu lanț mediu și cu prudență în cazul suplimentării cu acizi grași polinesaturați.
- Suplimentarea aportului proteic pentru asigurarea a 3 g proteine/kg/zi la pacienții fără semne de insuficiență hepatică.
- Asigurarea dozei optime de enzime pancreatice pentru a permite absorbția optimă a trigliceridelor cu catenă lungă și a acizilor grași esențiali.
- Evitarea suplimentării de sare la pacienții cu FC și ciroză și/sau HTP pentru prevenirea ascitei.
- Administrarea de vitamine liposolubile (cu monitorizare plasmatică pentru a preveni toxicitatea sau deficitul):
 - vitamina A: 5.000-15.000 UI/zi per os
 - vitamina E: alfa tocoferol 100-500 mg/zi
 - vitamina D – alpha calcidiol 50 ng/kg până la maximum 1 μg
 - vitamina K (inconstant) 1-10 mg/zi) (3).

La copiii cu FC și anorexie se recomandă nutriția enterală. Contraindicațiile gastrostomiei sunt: varicele esofagiene sau gastropatia portal hipertensivă, din cauza riscului de hemoragie digestivă superioară.

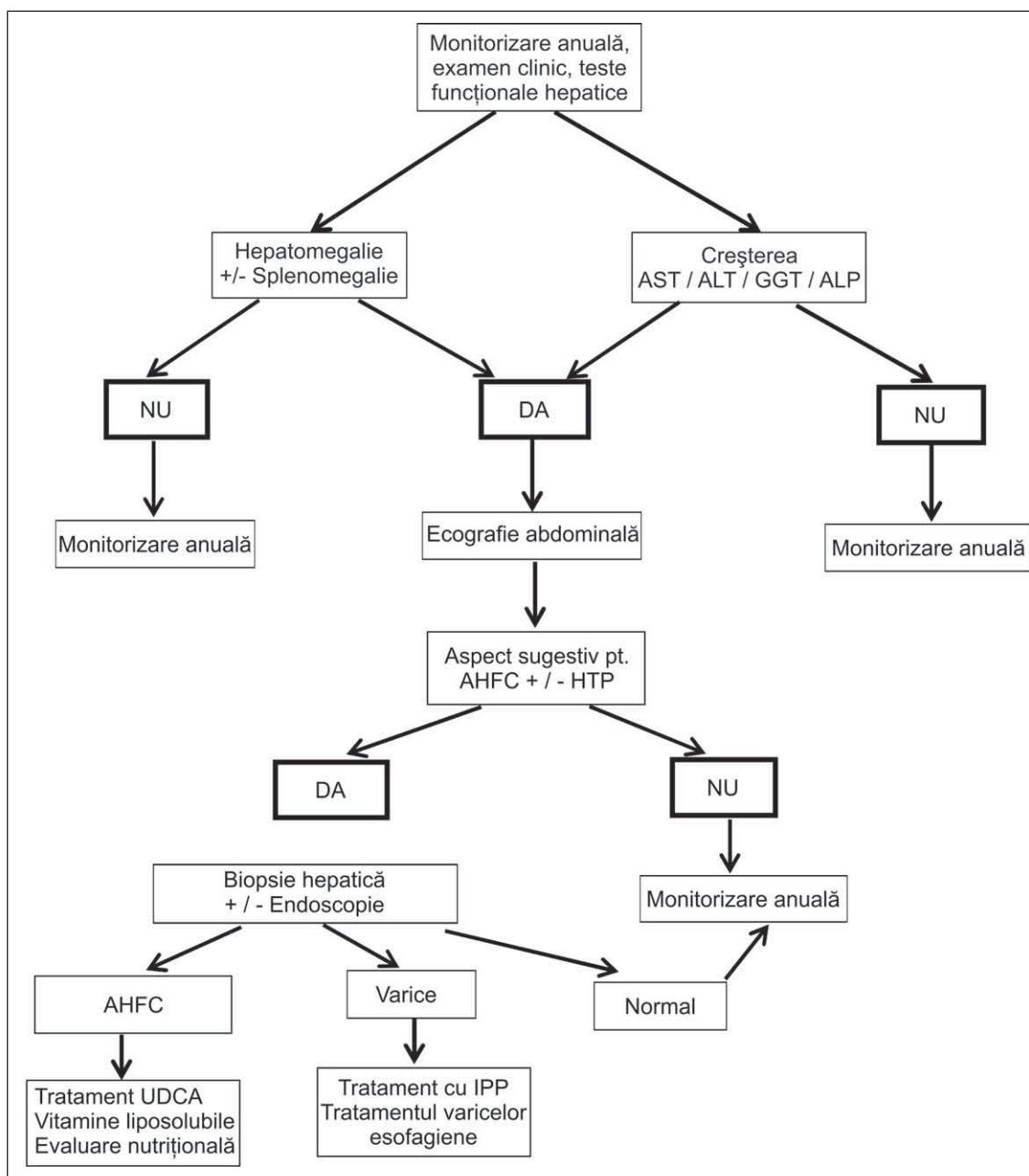


FIGURA 1.
Algoritm de investigații și monitorizare a pacienților cu AHFC (3)

2. Tratamentul medicamentos

Tratamentul cu acid ursodeoxicolic (UDCA) la copiii cu FC trebuie inițiat precoce după diagnosticarea suferinței hepatice pentru a preveni progresia bolii (Fig. 1). UDCA este un acid natural biliar hidrofil care mărește fluxul biliar, deplasează acizii biliari hidrofobi toxici, stimulează secreția de bicarbonat în bilă și are un efect general citoprotector și imunomodulator la nivelul colangiocitelor. Doză zilnică recomandată inițial este 20 mg/kg, divizată în două sau trei prize, cu posibilitatea creșterii ulterioare a dozei datorită mabsorbției intestinale (3). Markerii de coleastăz și citoliză hepatică trebuie să fie efectuați la 3 și 6 luni de la inițierea tratamentului pentru a testa eficacitatea dozei, cu posibilitatea

creșterii, dacă este necesar. Un studiu prospectiv efectuat la pacienții cu FC pe o perioadă de 10 ani a evidențiat rolul UDCA în stoparea progresiei leziunilor de ciroză biliară focală precoce. Testele funcționale hepatice s-au normalizat după un an și nu s-a observat nici un caz de HDS (26).

În studiul efectuat de Smith JL et al. s-a observat rolul protector al UDCA la pacienții cu FC fără afectare hepatică (27). Într-un alt studiu, realizat de Siano et al., s-a demonstrat o prevalență mai mare a AHFC la pacienții care au prezentat ileus meconial și au primit tratament cu UDCA la debutul afectării hepatice, comparativ cu pacienții cu FC și ileus meconial care au primit profilactic UDCA și care au dezvoltat în proporție mai mică boală hepatică.

Aceste date sugerează că un tratament precoce cu UDCA poate avea un rol important în prevenirea apariției afectării hepatice la pacienții care au prezentat ileus meconial (28).

3. Tratamentul hipertensiunii portale

La pacienții cu AHFC hipertensiunea portală se veră și hipersplenismul pun probleme de tratament. Eficacitatea tratamentului cu blocați de receptori alfa nu a fost evaluată în FC, datorită efectelor adverse ale alfa-blocantelor asupra reactivității căilor aeriene.

Sângerarea varicelor esofagiene la pacienții cu HTP necesită scleroterapie sau ligatură endoscopică. La unii pacienți sângerarea varicelor sau gastropatia portală hipertensivă necesită multiple intervenții terapeutice. Debray et al. au raportat că 50% dintre copiii cu FC care au dezvoltat varice esofagiene au sângerat devreme în al doilea deceniu de viață (3). Intervenția inițială a fost endoscopia digestivă superioară cu scleroterapie sau ligaturare (29). Scleroterapia profilactică nu este benefică în FC (30). La copiii mai mari și adulții cu varice esofagiene ligaturarea a înlocuit scleroterapia ca tratament de primă linie în prevenirea sângerării (29). Benzile elastice sunt plasate în jurul varicelor folosind un dispozitiv atașat la capătul endoscopului.

Șuntul transjugular intrahepatic portosistemic (TIPS) este indicat la pacienții cu hemoragie digestivă refractară, atât ca un tratament pe termen lung pentru HTP, cât și ca o metodă de așteptare a transplantului hepatic (29). Complicațiile includ disfuncția TIPS prin stenoză, ocluzie sau tromboză. Tehnica și complicațiile la copil sunt comparabile cu cele de la adulți (31).

Splenectomia sau splenectomia parțială (cu păstrarea polului superior al splinei) au fost efectuate în pacienții cu FC și cu hemoragie variceală și/sau splenomegalie importantă (3).

4. Transplantul hepatic

Criteriile de selecție pentru transplantul hepatic la pacienții cu FC iau în considerare, pe lângă insuficiența hepatică și deteriorarea progresivă a stării

de nutriție, a funcției pulmonare, infecțiile bacteriene multirezistente recurente cu spitalizări multiple. Astfel, indicațiile pentru transplantul hepatic la pacienții cu FC sunt:

- disfuncția hepatică progresivă (albumina < 30 g/l, tulburări de coagulare necorectate de administrarea vitaminei K) fără răspuns la tratamentul standard;
- ascita și icterul;
- sângerările variceale;
- prezența sindromului hepato-pulmonar și porto-pulmonar;
- malnutriția severă, care nu răspunde la suportul nutrițional intensiv;
- deteriorarea calității vieții legată de afectarea hepatică;
- deteriorarea funcției pulmonare (FEV1/FVC < 50%) (3).

Anterior efectuării transplantului trebuie evaluate funcția pulmonară și cardiacă, în vederea stabilirii necesității transplantului hepatic sau transplant cord-pulmon-ficat. Totuși, datele actuale nu arată rezultate satisfăcătoare, ratele de supraviețuire la un an și cinci ani de la transplantul combinat cord-pulmon-hepatic au fost de 69% și, respectiv, 49% (32).

CONCLUZII

Precocitatea complicației hepatice din FC la copil impune efectuarea iontoforezei la toți bolnavii cu afecțiuni hepatice. Patogeneza afectării hepatice în FC este multifactorială, cu contribuții variabile atât a factorilor de mediu, cât și a unor posibile particularități genetice individuale. Ameliorarea funcției hepatice influențează calitatea vieții și crește rata supraviețuirii la pacienții cu FC. Managementul clinic adecvat permite identificarea precoce a bolii hepatice și, astfel, introducerea tratamentului cu UDCA, în prezent singurul tratament acceptat. Sunt necesare noi strategii terapeutice care să prevină fibroza hepatică și progresia acesteia înainte de dezvoltarea complicațiilor sale conexe.