

## DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ÎN HEPATOPATIA CRONICĂ SEVERĂ CU DEBUT PRECOCE. PREZENTARE DE CAZ

Sorin Ioan Iurian<sup>1</sup>, Ron Wevers<sup>2</sup>, Bogdan Mehedintu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Pediatrie, Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu

<sup>2</sup>Laboratorul de Boli Genetice, Endocrine și Metabolice,  
Universitatea „Radboud”, Nijmegen, Olanda

<sup>3</sup>Compartimentul Primiri Urgențe, Spitalul Clinic de Pediatrie, Sibiu

### REZUMAT

Autorii subliniază dificultățile de diagnostic și tratament la un caz cu hepatopatie severă idiopatică și evoluție cronică. Pacientul a fost internat în repetate rânduri pentru insuficiență hepatică severă și sângerări gastro-intestinale începând cu vârsta de sugar, odată cu introducerea alimentației complementare. Datele anamnestice și de explorare, ca și răspunsul favorabil la dieta fără fructoză, au sugerat evoluția unei intoleranțe ereditare la fructoză.

**Cuvinte cheie:** insuficiență hepatică, fructozemie ereditară, copil

### INTRODUCERE

Bolile de metabolism includ afecțiuni datorate anomaliilor genice; genele interesate codifică proteine cu funcție de enzime ce facilitează transformarea unor compuși (substrat) în alți compuși (produși). Substratul se acumulează în celulă și devine toxic pentru aceasta, conducând la alterarea funcției celulare.

### PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unui pacient de sex masculin în vârstă de 5 ani, urmărit în departamentul nostru din perioada de sugar.

Antecedente obstetricale: pacient născut la domiciliu în prezența craniiană, la vârsta gestațională de 9 luni, fără a dispune de alte date (pacient abandonat).

Antecedente heredo-colaterale: mama cu schizofrenie; rangul copilăriei – al V-lea copil.

**Istoric.** Pacientul a fost internat în repetate rânduri, începând cu vârsta de 2 luni. Din punct de vedere al severității bolii, autorii discută evoluția cazului în 2 perioade: perioada anterioară diversificării și perioada ce a urmat diversificării (după vârsta de 6 luni). Corespunzător primei perioade, cazul a fost internat pentru afecțiuni ale căilor respiratorii, decelându-se valori crescute ale transaminazelor (interval TGP 80-675 UI/l). După diversificare, autorii remarcă agravarea simptomatologiei (sindrom hemoragipar și convulsii) cu agravarea bilanțului hepatic (TGP = 11.000 UI/l).

Examenul clinic la majoritatea spitalizărilor: tegumente palide, semne clinice de deshidratare acută, nutriție deficitară; fără dismorfism facial; semne rahitism; vărsături incoercibile, hepatomegalie, fără splenomegalie; urini fără miros particular; fără semne iritație meningeală, inconstant tremor la membrele superioare. Examenul aparatelor respirator, cardiovascular și uro-genital a fost normal.

Adresa de corespondență:

Sorin Ioan Iurian, Spital Clinic de Pediatrie, Str. Pompeiu Onofreiu nr. 2-4, 550166, Sibiu

E-mail: iurian\_sorsab@hotmail.com

În evoluție, menționăm repetate spitalizări justificate de stare generală alterată acompaniată de sângerări de tract digestiv (hematemeză) și sindrom convulsiv secundar diselectrolitemiilor și encefalopatiei. Se remarcă deprecierea progresivă a nutriției.

**Investigațiile** au relevat:

- hematologic: anemie microcitară; frotiu sânge periferic fără modificări notabile;
- bilanț inflamator în limite normale;
- glicemie, amilazemie și bilanț funcțional renal: valori normale;
- ionogramă sangvină: hiponatriemie; buletin Astrup sânge venos cu valori moderat crescute ale acidului lactic;
- bilanț hepatic: TGP/TGP cu valori în intervalul 80 UI/l-11.000 UI/l; bilirubină totală, LDH și gamaGT – valori normale; creatinfosfokinaza – valoare normală;
- amoniemia = 82,8 mg% (VN < 60 mg%);
- bilanț lipidic: colesterol și trigliceride cu valori normale;
- fără modificări ale bilanțului imunologic (imunograma);
- bilanț funcțional tiroidian normal; ceruloplasmină = 0,27 g/l (NR 0,15-0,48 g/l);
- bilanț infecțios: serologie negativă pentru *Toxoplasma gondii*, lues și virusurile HIV, Epstein-Barr, citomegalvirus și virusuri hepatice A, B și C;
- testul sudorii: negativ.

**Consulturi:** consultul neurologic a relevat tulburare centrală de coordonare; examenul oftalmologic fără modificări patologice.

**Imagistic:** ecografia transfontanelară fără modificări; ecografia abdominală a relevat ficat omogen cu ecogenitate și dimensiuni în limite normale, mărit de volum; fără modificări ale căilor biliare intra/extrahepatice, venei porte sau colecistului.

**Diagnostic de etapă.** Rezumând datele clinice și de laborator, am considerat ca diagnostic principal – hepatopatia cronică (evoluția bolii peste 6 luni).

Tratamentul instituit a inclus reechilibrarea hidro-electrolitică, hemostatice hepatoprotectoare (iv, po), vitaminoterapie.

Evoluția a fost favorabilă pentru perioade limitate de timp, pacientul necesitând spitalizări prelungite. În perioadele dintre spitalizări nivelul transaminazelor s-a menținut la valori moderat crescute (150-200 UI/l).

**Diagnosticul diferențial.** În contextul hepatopatiei cronice, autorii au avut în vedere următoarele afecțiuni:

**1. Expunerea la toxice;** anamneza a exclus posibilitatea ingestiei de medicamente/alimente cu potențial hepatotoxic (1,2);

**2. Infecțiile/infestațiile parazitare** (3) cu afectare hepatică au fost excluse (serologie negativă);

**3. Hepatitele autoimune** (4) și **colangita sclerozantă** (5) sunt puțin probabile: ac. antinucleari absenți, ac. SLA /LP („soluble liver antigen“) = 0,558 AU/ml (VN < 20), ac. LKM1 („liver kidney microsomal“) = 1,726 U/ml (VN < 3);

**4. Cauzele ischemice** (sdr. Budd-Chiari, insuficiența circulatorie acută, septicemia cu șoc și leucemia acută) au fost excluse (ecografia abdominală și bilanț inflamator nemodificate; tablou hematologic în limite normale);

**5. Cauzele biliare** (6) (atrezia sau hipoplazia de căi biliare, chist coledoc, litiaza coledociană) sunt puțin probabile (vezi ecografia abdominală); au fost eliminate fibroza chistică/colangita sclerozantă/ciroza biliară primitivă (ac. antimitocondriali anti-M<sub>2</sub> = 0,58 AU/ml, VN < 20);

**6. Dintre bolile de metabolism cu interesare hepatică:**

**6.1. Boala Wilson** (7) s-a exclus la caz (vezi valori normale ceruloplasmină);

**6.2. Hemocromatoza neo-natală** (8) este puțin probabilă la caz (bilanț marțial normal); pentru confirmare, se impune biopsia mucoasei bucale;

**6.3. Deficit alfa1-antitripsină** se elimină (VN pentru α<sub>1</sub> anti-tripsină serică);

**6.4. Dintre tulburările metabolismului glucidic:**

**6.4.1. Galactozemia** (9) se exclude pe baza debutului tardiv, absenței cataractei și valorii galactozemiei < 10 mg/l (VN < 100 mg/l);

**6.4.2. Intoleranța ereditară la fructoză** (10, 11): pacienții sunt asimptomatici până în momentul ingestiei de alimente cu fructoză; tabloul clinic include vărsături, dureri abdominale și hipoglicemie instalate precoce după consumul alimentelor; complicațiile includ acidoza lactică, hiperuricemie, sdr. Fanconi, ciroză, deces. Diagnostic: testul oral de provocare cu fructoză, testul intravenos de provocare cu fructoză (riscant), evaluare aldolază B în probele de biopsie hepatică, identificarea mutațiilor genei aldolazei B. Tratament: excluderea completă din dietă a sucrozei, fructozei și sorbitolului. La caz, valoarea fructozei serice (81 mg/l, VN = 10-60 mg/l), nu exclude boala;

**6.4.3. Glicogenozele:** au fost excluse glicogenozele cu interesare musculară (tipurile II, III, V, VII); dintre glicogenozele cu interesare hepatică, s-a considerat ca posibilă glicogenoza tip Ia (von Gierke);

**6.4.4. Oligozaharidozele (manozidoza** (12) și **fucozidoza**) s-au exclus (testele nu au evidențiat oligozaharide urinare);

**6.4.5. Mucopolizaharidozele** (13) s-au eliminat pe baza absenței glicozaminoglicanilor din urină;

**6.4.6. Anomaliile congenitale de glicozilare** (14). Profilul normal al subfracțiilor transferinei a exclus la caz tipurile I<sub>a</sub>-I<sub>1</sub> precum și II<sub>a</sub>, II<sub>d</sub>, II<sub>e</sub>, II<sub>g</sub>, II<sub>h</sub>;

**6.5. Dintre tulburările metabolismului proteic:**

**6.5.1. Tirozinemia tip 1.** Valoarea normală a succinil-acetonei (0,7 μmol/l, VN < 4,44 μmol/l) a exclus această boală;

**6.5.2. Cistinoza** (15) s-a eliminat pe baza tabloului clinic nesugestiv (absența afectării oculare, a insuficienței renale și a sdr. Fanconi);

**6.5.3. Anomaliile ciclului de sinteză a ureei** (16): hiperamoniemiile congenitale (tip I, tip II, citrulinemia, argininosuccinat-uria și hiperargininemia) se consideră puțin probabile în contextul valorii cvasi-normale a amoniemiei;

**6.6. Dintre tulburările metabolismului lipidic:**

**6.6.1. Defect beta-oxidare acizi grași** (17): valoarea normală ptr. acil-carnitină (la spectrometria de masă în tandem) a exclus acidemiile organice;

**6.6.2. Adrenoleucodistrofia** (18). Nivelul normal VLCFA (ac. grași cu lanț foarte lung) exclude boala (C24:0/C22:0 = 0,88 μmol/l, VN = 0,72-1,02); C26:0/C22:0 = 0,008 μmol/l, VN = 0,008-0,026);

**6.6.3. Sindromul Zellweger** s-a exclus (valori normale pentru acizi grași cu lanț ramificat și raporturile normale C<sub>24</sub>/C<sub>22</sub> și C<sub>26</sub>/C<sub>22</sub>) (19);

**6.6.4. Sitosterolemia** (20). Bilanțul lipidic normal a exclus afecțiunea: colesterol seric = 4.528 μmol/l (VN = 2.600-5.200 μmol/l), 7-dehydro-cholesterol = 1 μmol/l (VN < 5 μmol/l), colestanol = 10 μmol/l (VN = 3,3- 12,5 μmol/l);

**6.6.5. Boala de stocaj acid sialic (boala Salla)** a fost considerată ca puțin probabilă, datorită valorii normale a acidului sialic urinar (21).

În scop etiologic, s-a efectuat **biopsia hepatică**, relevând hepatopatie cronică cu activitate necro-inflamatorie și fibroză ușoară pe fondul modificărilor distrofice hepatocitare extinse, posibil de etiologie metabolică.

Dintre afecțiunile menționate, autorii au considerat posibilitatea intoleranței ereditare la fructoză, justificându-se analiza mutațiilor „hot-spot“ răspunzătoare de 90% dintre cazuri (A149P, A174D, N334K): nu au fost confirmate mutațiile.

## CONCLUZII

Deși investigațiile nu au identificat mutațiile „hot-spot“, autorii nu exclud această afecțiune (vezi debutul bolii după inițierea diversificării). Astfel, s-a justificat dieta strictă cu evitarea alimentelor cu conținut de fructoză, zaharoză sau sorbitol, evoluția fiind favorabilă.

În prezent pacientul este alimentat cu lapte, paste făinoase fără conținut de zahăr, carne pui/vită, ceai îndulcit cu glucoză. Dintre alimentele interzise amintim: fructe, sucuri de fructe, miere de albine, legume (sfeclă roșie, morcov, porumb, cartofi, orez, ceapă, ardei gras), ciocolată, gemuri, marmeladă, cereale (germeni de grâu), nucă, cocos, arahide și băuturi dulci. Menționăm dificultatea respectării regimului alimentar în condițiile restricțiilor severe.

**Prezentarea de față ar putea fi folosită și ca algoritm diagnostic pentru hepatopatia cronică de cauză metabolică la copii.**

## Mulțumiri

Colectivului condus de Prof. Ron Wevers din cadrul Laboratorului de Boli Genetice, Endocrine și de Metabolism, Universitatea „Radboud“ din Nijmegen, Olanda pentru sprijinul oferit în investigarea cazului.