

*Prezentul volum nu este un tratat și nici un manual, ci reprezintă o culegere de variate teme din domeniul gastroenterologiei și hepatologiei. Considerând că punctele de vedere și experiența personală privind un subiect nu coincid întotdeauna, sunt prezente în „Caiete” situații în care aceeași problemă este abordată de autori sau colective diferite.*

**DAN OLTEANU  
MIOARA RIZESCU**

**CAIETE DE GASTROENTEROLOGIE  
ȘI HEPATOLOGIE**

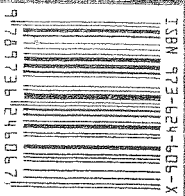
**DAN OLTEANU  
MIOARA RIZESCU**

# **CAIETE DE GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE**

**Partea a II-a**



**EDITURA  
Semmelweis**





Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României  
**OLTEANU, DAN**  
Căte de gastroenterologie și hepatologie / Dan  
Olteanu, Mioara Răzescu. - București : Semne, 2008  
Bibliogr.  
ISBN 978-973-624-606-7  
I. Răzescu, Mioara  
616.34  
616.36

Tehnoredactare computerizată  
**Editura SEMNE**  
Str. Barbu Delavrancea nr. 24  
Sector 1, București  
Tel./Fax: (021) 318.83.44  
Difuzare: (021) 311.49.36  
(021) 310.74.59  
web: <http://www.semneartemis.ro>  
E-mail: [office@semneartemis.ro](mailto:office@semneartemis.ro)

Tiparul executat la S.C. SEMNE '94 S.R.L.  
Tel.: 667.08.20

**CAIETE**  
de  
**GASTROENTEROLOGIE**  
și **HEPATOLOGIE**  
Partea II

Ediția 1 – 2008

EDITURA  
**Semne**  
București 2008

## CUPRINS

Colectivul de Redactie  
**Dr. Al. C. DIACONESCU**  
**Dr. Cristina OLARIU**  
**Dr. M. OLARIU**

### CAIETUL 1

1. MANIFESTĂRILE EXTRAHEPATICE ÎN INFECȚIA CRONICĂ CU VIRUS HEPATITIC C – Dan OLTEANU, Constantin NIȚU, Monica NIȚU, Mioara RIZESCU, Daniela NESTOR, Alexandru Cristian DIACONESCU
2. PANCREATITA ACUTĂ – Dan OLTEANU, Johann Francisc BACH
3. VARICELE ESOFAGIENE ÎN CIROZĂ – Dan OLTEANU, Oana ȘCHIOPU
4. RINICHIUL ÎN HIPERTENSIUNEA PORTALĂ DIN CIROZĂ – Dan OLTEANU, Cristina OLARIU
5. PANCREATITA CRONICĂ – Dan OLTEANU, Maria Daniela TĂNĂSESCU
6. HIPERTRANSAMINAZEMIA CRONICĂ LA ADULTUL ASIMPTOMATIC – Dan OLTEANU, Cristina OLARIU
7. TUMORILE PANCREASULUI – Dan OLTEANU, Alexandru Cristian DIACONESCU
8. SARCINA ȘI HEPATITA AUTOIMUNĂ – Dan OLTEANU, Cristina OLARIU, Alexandru Cristian DIACONESCU
9. AFECTAREA HEPATICĂ ÎN BOLILE MIELOPROLIFERATIVE – Dorin DRAGOȘ, Adina MĂNȚIȚĂ
10. ANEMIA ÎN BOLILE HEPATICE – Diana LUPU
11. HIPERTENSIUNEA PORTALĂ – ASPECTE ETIOPATOGENICE, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT – Amalia Loredana CĂLINOIU

### CAIETUL 2

1. TRATAMENTUL PERCUTAN ECOGHIDAT AL HEPATOCARCINOMULUI – Ioan SPOREA, Mirela DĂNILĂ
2. PERSONALITATEA CA FACTOR PATOGENETIC ÎN BOLILE DIGESTIVE – Dan L. DUMITRAȘCU
3. PROGRAM DE SUPRAVEGHERE PRIN SISTEM INFORMATIZAT A LEZIUNILOR ESOFAGIENE ȘI GASTRICE CU POTENTIAL MALIGN – Daniela DOBRU, Oliviu PASCU, Mircea DICULESCU, Ioan SPOREA, Simona MUREȘAN, Alina BOERJU, Nicolae SEUCHEA, Mircea MUREȘAN, Peter OLAH, Marius MUJI
4. BOLILE INFLAMATORII COLONICE – E. GEORGESCU, M. GEORGESCU
5. SCREENING-UL NEOPLAZIILOR ESOFAGIENE ȘI GASTRICE ÎN PRACTICA MEDICALĂ – T. BADESCU, M. ZOTA, Dana – Mirela LENGYEL

6. SPHINCTER OF ODDI DYSFUNCTION – Adrian GOLDIȘ, Iulia RAȚIU, Daniela LAZĂR, Dan SURDUCAN
7. NOI DEZVOLTĂRI ÎN ENDOSCOPIA DIGESTIVĂ – R. VOIOSU, Th. VOIOSU
8. MODIFICĂRI ALE HEMOSTAZEI ȘI FIBRINOLIZEI ÎN BOLILE HEPATICE – Cristina OLARIU, M. OLARIU
9. DIVERȚICULOZA COLONICĂ – C. Chira, Dana-Mirela Lengyel
10. METODE DE SCREENING ÎN CANCERUL HEPATIC PRIMITIV (HEPATOCARCINOMUL) – C. Chira, Dana-Mirela Lengyel

## CAIETUL 3

1. SEMIOLOGIE ENDOSCOPICĂ A ESOFAGULUI BARRETT ÎN CONTEXTUL ENDOSCOPIEI CONVENȚIONALE ȘI CU MAGNIFICAȚIE – Daniela DOBRU
2. SCREENING-UL CANCERULUI COLORECTAL – Alina POPESCU, Ioan SPOREA
3. MANIFESTĂRI EXTRAINTESTINALE IMUNO-MEDIATE DIN BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ – Victor STOICA, Aice NIȘANIAN
4. FICATUL SI TRANSPLANTUL MEDULAR – Simona BRĂȚĂNESCU
5. HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B. ASPECTE TERAPEUTICE – Dan OLTEANU, Cristina OLARIU, Alexandru Cristian DIACONESCU
6. STRATEGIA DIAGNOSTICULUI ÎN CIROZA HEPATICĂ – O. PASCU
7. PANCREATITA CRONICĂ AUTOIMUNĂ – Andrada SEICEAN
8. EVALUAREA NON-INVAZIVĂ A HEPATOPATIILOR CRONICE – Ioan SPOREA, Roxana ȘIRLI, Alexandra DELEANU
9. GANGLIONEUROMUL COLONIC, – PREZENTARE DE CAZ, ÎNCADRARE GNOSOLOGICĂ – Gabriel BECHEANU, Mona DUMBRĂVĂ, Valentin ȘERBAN-BARBU, Ioana STĂNEL, Florina VASILESCU, Mircea DICULESCU
10. HEPATITA CRONICĂ CASPECTE TERAPEUTICE – Dan OLTEANU, Cristina OLARIU
11. HEPATITA CRONICĂ D, ELEMENTE DE DIAGNOSTIC – Dan OLTEANU, Luminița RADU
12. HEPATITA AUTOIMUNĂ, PATOGENIE, SISTEMATICĂ, FORME „VARIANT” – Dan OLTEANU, Dorin DRAGOȘ, Maria Daniela TĂNĂSESCU
13. TUMORI HEPATICE – Dan OLTEANU, Cristina OLARIU, Alexandru Cristian DIACONESCU
14. AFECTAREA HEPATICĂ ÎN LIMFOPROLIFERĂRILE MALIGNE – Mioara RIZESCU

15. PARTICULARITĂȚI ÎN LIMFOMUL HEPATIC PRIMAR – Mioara RIZESCU
16. CAUZE COMUNE DE BOALĂ HEPATICĂ ȘI LIMFOM – Mioara RIZESCU
17. FICATUL ÎN ALTE BOLI HEMATOLOGICE – Luminița RADU, Raluca MANOLESCU

## CAIETUL 4

1. STEATOZA, VIRUSUL HEPATITIC C SI PARTICULARITĂȚILE METABOLICE ALE GAZDEI – Carmen FIERBINȚEANU-BRĂȚICEVICI
2. FICATUL ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ – Carmen FIERBINȚEANU-BRĂȚICEVICI
3. FIZIOPATOLOGIA HIPERTENSIUNII PORTALE ÎN CIROZA – Carmen FIERBINȚEANU-BRĂȚICEVICI
4. TROMBOCITOPENIILE ÎN BOLILE CRONICE HEPATICE – Carmen FIERBINȚEANU-BRĂȚICEVICI
5. CARDIOMIOPATIA CIROTICĂ – Carmen FIERBINȚEANU-BRĂȚICEVICI, Laura TRIBUS, Ana PETRIȘOR, Radu UȘVAT
6. TRATAMENTUL HEMORAGIEI DIGESTIVE SUPERIOARE NON-VARICEALE – Cristina CIEVȘCHI PRELIPCEAN, Cătălina MIHAI
7. MANIFESTĂRI EXTRAGASTRICE ALE INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI – Cristina CIEVȘCHI PRELIPCEAN
8. CORPII STRĂINI LA NIVELUL TRACTULUI DIGESTIV SUPERIOR – Cătălina MIHAI, Cristina CIEVȘCHI PRELIPCEAN, C. STANCIU
9. LEZIUNILE ANO-PERINEALE ALE BOLII CROHN – Effimie MIUȚESCU, Bogdan Petru MIUȚESCU, Dana IOVĂNESCU
10. CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ – Mihai VOICULESCU, I. COPACI, Alina PASCALE
11. SINDROMUL HEPATO-PULMONAR – I. COPACI, Mihai VOICULESCU, L. MICU
12. BOALA CROHN – DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT – Luana ALEXANDRESCU, E. DUMITRU, A. SUCEVEANU, FI. VOINEA
13. CARCINOMUL HEPATOCELULAR – FACTORI DE RISC ȘI MECANISME ETIOPATOGENICE – Laura MAZILU, Andra-Iulia SUCEVEANU, A. SUCEVEANU, FI. VOINEA
14. ECOENDOSCOPIA ÎN DIAGNOSTICUL ȘI EVALUAREA FORMĂȚIUNILOR SUBEPITELIALE GASTROINTESTINALE – Mariana JINGA, Florina VASILESCU
15. TRANSPLANTUL HEPATIC: ALOCAREA ORGANELOR PRE- ȘI POST-INTRODUCEREA SCORULUI MELD – Speranța IACOB, Liana GHEORGHE

16. STADIALIZARE ȘI PRINCIPII DE TARTAMENT IN CANCERUL ESOFAGIAN – Cristian GHEORGHE
17. TRANSPLANTUL HEPATIC: OBIECTIVE, INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII – Liana GHEORGHE
18. FIBROZA HEPATICĂ – Dan OLTEANU, Oana ȘCHIOPU
19. FICATUL IN SARCINĂ – Dan ANDRONESCU, Adina PURCĂREANU
20. BOALA WILSON – Dan ANDRONESCU, Corina POP
21. DISFUNCȚIA DE SFINCTER ODDI – Dan ANDRONESCU, Corina POP
22. PREVENȚIA PRIMARA ȘI SCREENINGUL CANCERULUI COLORECTAL – Dan ANDRONESCU, Corina POP
23. CARCINOMUL HEPATOCELULAR – COMPLICAȚIE TARDIVĂ A HEPATITELOR CRONICE VIRALE – Florin Alexandru CĂRUNȚU, Valeriu GHEORGHITĂ
24. INFECȚIA OCULTĂ CU VIRUSUL HEPATITIC B – Coman TĂNĂSESCU, Răzvan IONESCU
25. MANIFESTARILE EXTRAHEPATICE ALE INFECȚIEI CRONICE CU VIRUSUL HEPATITIC C – C.TANASESCU, R.IONESCU
26. SINDROAMELE DE SUPRAINCARCARE CU FIER. DIAGNOSTIC – Camelia COJOCARIU, Anca TRIFAN, C SFARTI, C STANCIU
27. TEHNICI INVAZIVE ȘI NEINVAZIVE ÎN DIAGNOSTICUL FIBROZEI HEPATICE – Florin Alexandru CĂRUNȚU, Loreana Cristina BENEA
28. BOLILE INFLAMATORII CRONICE INTESTINALE: BOALA CROHN ȘI RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ; CONDUITA DIAGNOSTICĂ, TERAPEUTICĂ ȘI INDICAȚII DE SUPRAVEGHERE – M. ZOTA, T. BĂDESCU

## SEMIOLOGIE ENDOSCOPICĂ A ESOFAGULUI BARRETT ÎN CONTEXTUL ENDOSCOPIEI CONVENTIONALE ȘI CU MAGNIFICAȚIE

Daniela Dobru

### Elemente definitorii

Esofagul Barrett reprezintă metaplazia intestinală a epitelului esofagian, cu potențial malign pentru apariția adenocarcinomului esofagian.

Până de curând, Esofagul Barrett a fost definit ca înlocuirea epitelului pluriestratificat esofagian cu un epitelu columnar de tip gastric joncțional, fundic sau specializat (intestinal) la nivelul esofagului distal. (1, 2, 4)

Definiția actuală a Esofagului Barrett ia în considerare numai metaplazia intestinală, deoarece numai această modificare are caracter premalign. (3, 5)

### Repere anatomice pentru endoscopie

#### 1. Statusul normal

Joncțiunea esogastrică este locul unde esofagul tubular întâlnește stomacul la nivelul cardiei formând un unghi între deschiderea esofagului și marea curbură gastrică. Poziținea distală a esofagului și partea proximală a stomacului constituie regiunea esogastrică care cuprinde repere anatomice specifice. (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). Nu există o limită evidentă, proximală și distală a regiunii esofago-gastrice. Reperele sunt stabilite arbitrar : 2 cm deasupra și dedesubtul joncțiunii eso-gastrice. În practica clinică pentru descrierea tractului digestiv superior sunt utilizate trei sectoare : esofag, joncțiune eso-gastrică și stomac. (6)

Joncțiunea squamo-columnară este cunoscută și sub denumirea de Linia Z cu morfologie de linie zimită (18). În mod normal acest reper este foarte ușor observabil, evident la examinarea endoscopică și este situat în esofagul distal puțin deasupra hiatusului diafragmatic (1, 2, 21) (Fig. 1).

În imaginea endoscopică, esofagul normal este acoperit de un epitelu roz pal, cu suprafață netedă iar stomacul este acoperit de epitelu cu culoare mai închisă roșiatică, cu pliuri. Un alt reper al joncțiunii eso-gastrice, utilizat în practica endoscopică, este limita proximală a pliurilor gastrice și limita distală a palisadei vasculare.

#### Limita proximală a Joncțiunii squamo-columnare

La acest nivel epitelul squamos stratificat al esofagului distal prezintă anumite caracteristici (Fig. 2)

- *Palisada vasculară*
- *Insule de mucoasă gastrică ectopică*
- *Arii cu epitelu multistratificat*
- *Insule de celule pancreatic-like*

92. Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 547-551.
93. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alpha therapy. *Hepatology* 1997; 26: 206-210.
94. Knobler H, Schlimmanker R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:355-359.
95. Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 328-333.
96. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 35: 279-283.
97. Fabris P, Betterle C, Greggio NA, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1998; 28: 514-517.
98. Rasul I, Shepherd FA, Kamel-Reid S, Kraiden M, Pantalone D, Heathcote EJ. Detection of occult low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with chronic hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 1999; 29: 543-547.
99. Dannacco F, Sansono D, Piccoli C, Recorrelli V, D'Amore FP, Lauletta G. The lymphoid system in hepatitis C virus infection: autoimmunity, mixed cryoglobulinemia, and overt B-cell malignancy. *Semin Liver Dis* 2000; 20:143-157.
100. De Vita S, Sacco C, Sansono D, et al. Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997; 90: 776-782.
101. Zignego AL, Giannelli F, Marocchi ME, et al. T(14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2000; 31: 474-479.
102. Ellis M, Rathaus M, Amiel A, Manor Y, Klein A, Lishner M. Monoclonal lymphocyte proliferation and bcl-2 rearrangement in essential mixed cryoglobulinemia. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 833-837.
103. Ohta K, Ueda T, Nagai S, et al. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis - is hepatitis C virus involved? *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; 31 (Suppl): 32-35.
104. Yamaguchi S, Kubo K, Fujimoto K, Honda T, Sakiguchi M, Sodeyama T. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic hepatitis C before and after treatment with interferon alpha. *Torax* 1997; 52: 33-37.
105. Moazami G, Auram JD, Florakis GJ, Wilson SE, Srinivasan DB. Interferon treatment of Mooren's ulcer associated with hepatitis C. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 365-366.
106. Khosla S, Hassoun AA, Baker BK, et al. Insulin-like growth factor system abnormalities in hepatitis C-associated osteosclerosis. Potential insights into increasing bone mass in adults. *J Clin Invest* 1998; 101: 2165-2173.
107. Mutsumori A, Ohashi N, Hasegawa K, et al. Hepatitis C virus infection and heart diseases: a multicentric study in Japan. *Jpn Circ J* 1998; 62: 389-391.

## SINDROAMELE DE SUPRĂNCĂRCARE CU FIER DIAGNOSTIC

Camelia Cojocariu, Anca Trifan, C Sfarți, C Stanciu

În ultimii ani am constatat o adevărată explozie de descoperiri în descifrarea metabolismului celular al fierului și al implicațiilor sale în hepatologie. Cu toate aceste progrese remarcabile, care au modificat aproape de la an la an modalitatea de abordare a sindroamelor de încărcare cu fier, în practică ne confruntăm în continuare cu situații frecvente în care asocierea unor anomalii hepatice cu modificări ale parametrilor fierului sunt dificil de interpretat. Următoarele cazuri ne obligă frecvent la un raționament diagnostic laborios, uneori cu multe întrebări fără răspuns:

- pacientă de 36 ani cu hepatită cronică virală C, fier seric 210  $\mu\text{g}\%$ , ferritinemie 195  $\text{ng}\%$ , depozite hepatice de hemosiderină localizate în celulele endoteliale și rare hepatocite periportale;
  - pacient tânăr se prezintă pentru evaluarea unui sindrom de hepatocitoliză. Se exclude cauza virală, alcoolică, medicamentoasă a afectării hepatice; Fe seric-270 $\mu\%$ , capacitatea de legare a transferinei-242  $\mu\text{g}\%$ , indicele de saturare a transferinei peste 60%. Puncția biopsie hepatică – depozite hepatice de fier tipice pentru hemocromatoză ereditară, testarea genetică pentru mutațiile genei hemocromatozei ereditare este negativă;
  - pacient de 54 ani cu decompensare mixtă a unei ciroze hepatice alcoolice la care se constată hiperpigmentare, hiperpiglicemie. Ciroza hepatică cu hiperpigmentare și diabet zaharat constituie triada clasică a diabetului bronzat.
- În care din aceste cazuri putem stabili diagnosticul de hemocromatoză?

### Hemocromatozele genetice - istoric, terminologie

Ultimii 10 ani au schimbat radical modalitatea de diagnostic și abordare al sindroamelor de încărcare cu fier și a hemocromatozei ereditare (1). După o sută de ani de la descrierea primului caz de hemocromatoză de către Virchow, Sheldon recunoaște caracterul ereditar al bolii (că eroare înmăscută a metabolismului fierului) și, bazându-se pe analiza a 350 de cazuri raportate până la acea dată, precizează că "hemocromatoza este o boală rară" (2). În anii '80 Simon afirmă caracterul genetic al bolii, cu transmitere autosomal recesivă (3,4). Screening-ul prin determinarea saturației transferinei aprecia o prevalență a hemocromatozei de 2,4-8,3% locuitori, astfel încât aceasta începe să fie considerată o boală destul de frecventă în populația nord europeană (2,5,6).

În 1996 a fost identificată gena hemocromatozei ereditare (HFE) termenul de hemocromatoză ereditară fiind utilizat numai pentru formele de încărcare cu fier asociate mutațiilor HFE, determinate de absorbția intestinală a fierului (7,8).

La începutul noului mileniu era unanim acceptat că hemocromatoza ereditară este cea mai întâlnită boală metabolică în nordul Europei, cu frecvență de 1 caz la 200 - 300 persoane, statusul homozigot C282Y fiind genotipul care definește hemocromatoza ereditară. Cealaltă mutație a genei HFE (H63D), izolată, are rol minor în patogenia hemocromatozei (9).

Mult timp hemocromatoza ereditară a fost privită ca entitate clinică și genetică unică, total diferită de alte sindroame de încărcare cu fier (7,10). După descoperirea genei HFE s-a constatat că nu toți pacienții cu fenotip hemocromatozic înnașcut au mutații la nivelul acestei gene, în special în țările sud europene, și mulți pacienți cu genotip hemocromatozic nu prezintă sindrom de încărcare cu fier. A fost introdus un nou termen - hemocromatoză non HFE- utilizat pentru cazurile genetice de încărcare cu fier dar fără mutații ale genei HFE (1,7,10).

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) precizează existența a patru forme de hemocromatoză ereditară, fiecare determinată de mutații la nivelul altei gene (7), astfel încât termenul de hemocromatoză ereditară, utilizat până nu demult numai pentru formele asociate mutației HFE este extins și la alte entități clinice. (tabel 1)

Afecțiune	Hemocromatoza ereditară	Hemocromatoza ereditară juvenilă	Hemocromatoza TFR2	Boală frecventă
OMIM	Hemocromatoză tip 1	Hemocromatoză tip 2a	Hemocromatoză tip 3	Hemocromatoză tip 4
gen	HFE	HFE	HFE	HFE
Număr gene	HFE	HFE	HFE	HFE
Transmitere	AR	AR	AR	AR
Asimptomi	Precoce	Precoce	Precoce	Precoce
Insuficiență hepatică	Precoce	Precoce	Precoce	Precoce
Diabet	Precoce	Precoce	Precoce	Precoce
Leziuni ficat	Precoce	Precoce	Precoce	Precoce
dienecefali	Precoce	Precoce	Precoce	Precoce
Artralgii	Precoce	Precoce	Precoce	Precoce
Manifestări cutanate	Precoce	Precoce	Precoce	Precoce
Impotență	Precoce	Precoce	Precoce	Precoce
Diabet	Precoce	Precoce	Precoce	Precoce

Tabel 1. Forme clinice de hemocromatoze genetice

În practică, clasificarea sindroamelor de încărcare cu fier se bazează pe modul de determinare al acestuia; primar, rezultat al unei tulburări metabolice înnașcute, sau secundar altor afecțiuni, care determină în final creșterea absorbției fierului. (tabel 2)

#### Hemocromatoza ereditară

- Corelată cu mutații HFE
- Necorelată cu mutații HFE
  - Hemocromatoza juvenilă (HFE 2)
  - Mutație receptorului transferrinic (HFE3)
  - Mutațiile feroportinei (HFE 4)
  - Sindromul african de încărcare cu fier
- Sindroame de încărcare primară cu fier
  - Aceruloplasminemia
  - Atransferrinemia
  - Încărcarea neonatală cu fier

#### Sindroame de încărcare secundară cu fier

- Anemii
  - Talasemia majoră
  - Anemia sideroblastică
  - Anemii hemolitice cronice
  - Anemia aplastică
  - Deficitul de piruvat kinază
  - Anemia responsabilă la piridoxină
- Încărcare parenterală cu fier
  - Transfuzii
  - Hemodialize repetate
  - Administrare de fier injectabil
- Boli hepatice cronice
  - Porfiria cutanată tardivă
  - Hepatita B și C
  - Boala alcoolică a ficatului
  - Steatohepatitele non alcoolice
  - Șunturi portocave
- Hepatosideroza dismetabolică

Tabel 2. Clasificarea sindroamelor de încărcare cu fier

Abordarea diagnostică a pacienților cu modificări biologice ale parametrilor fierului s-a schimbat rapid în ultimii ani; puncția biopsie hepatică (PBH), considerată mult timp standardul de aur pentru diagnosticul încărcării hepatice cu fier începe treptat să fie înlocuită de teste neinvazive (1,11,12,13).

Triada clinică clasică - diabet zaharat, melanodermie, ciroză hepatică - este caracteristică numai hemocromatozei genetice. Celelalte entități clinice ce asociază sindroame de încărcare cu fier au simptomatologie specifică fiecărei afecțiuni. O anamneză atentă ar putea ridica suspiciunea de încărcare cu fier în situațiile în care pacienții relatează prezența unei astenii neexplicate de altă cauză asociată cu artralgii. Se consideră că triada - astenie, artralgii, valori crescute al aminotransferazelor serice - (sindromul celor trei A) este înalt sugestiv pentru un sindrom de încărcare cu fier.

Explorarea unui sindrom de încărcare cu fier comportă câteva etape: confirmarea biologică a anomaliilor metabolismului fierului, confirmarea depozitării țesutului a fierului, diagnosticul etiologic.

1. confirmarea biologică a anomaliilor metabolismului fierului. Pentru evaluarea statusului fieric al organismului se utilizează determinarea următorilor parametri (Tabel 3):

- sideremia,
- feritina serică,
- indicele (coeficientul) de saturare al transferrinei (IST).

Sideremia exprimă cantitatea de fier seric legat de transferrină și este parametrul cel mai frecvent indicat în practică pentru evaluarea capitalului de fier



al organismului, utilizarea numai a valorilor sideremiei pentru evaluarea încălcării cu fier este limitată de variațiile diurne mari ale fierului seric (14). La persoanele sărătose s-au constatat variații de peste 100% pe durata unei zile (maxime dimineața și minime seara) (15,16,17). Sideremia este în mod normal mai mare la bărbați față de femei, valorile fiind influențate de o serie de factori: inflamații cronice (scade sideremia), citoliza hepatică, ingestia de medicamente cu conținut de fier (crește valoarea sideremiei) (15,16,18). Concentrația fierului seric crește în supraîncărcările cu fier, dar modificarea apare relativ târziu, când depozitele de fier au fost deja suprasaturate.

**Feritina** este o proteină care fixează fierul și este considerat un parametru cu sensibilitate apreciabilă pentru evaluarea depozitelor de fier din organism (14,19,20). Urmărindu-se efectele flebotomiilor terapeutice s-a constatat că există o strânsă corelare între valoarea feritinei serice și mobilizarea fierului din depozite: 1  $\mu\text{g/l}$  de feritină corespunde unei cantități de fier de 8-10 mg (20,21). Ca și sideremia, în mod normal feritinemia este mai mare la bărbați decât la femei, reflectând capritalul feric mai redus la femei, dar nu există variații circadiene ca în cazul fierului. În timp ce la bărbați valorile feritinei se mențin constante, cu valori medii de 120  $\mu\text{g/l}$ , la femei feritinemia se menține la valori de aproximativ 30  $\mu\text{g/l}$  până la menopauză, după care crește treptat ajungând la 60-70 ani la valorile întâlnite la bărbați ( ) În sarcină feritina scade sub 20  $\mu\text{g/l}$  în trimestrul 2 și 3, chiar și în cazul administrării de suplimente de fier (16,22,23). Valorile sub 12  $\mu\text{g/l}$  semnifică absența totală a depozitelor de fier în timp ce hiperferitinemia semnifică un exces a depozitării tisulare a fierului (14,16).

O serie de factori pot determina valori crescute ale feritinemiei, fără a avea însă semnificația unei creșteri a fierului de depozit: transfuziile efectuate în ultimele 4 luni, explorările radiologice efectuate cu mai puțin de 3 zile anterior determinării, vârsta (în mod normal vârstnicii pot avea valori mai mari ale feritinei), dietele bogate în carne roșie, medicamente (anticoncepționale, antitirodiane). În caz de deficit de vitamină C valorile feritinemiei pot fi fals scăzute (14,22,23)

Valorile serice ale feritinei cresc în bolile inflamatorii cronice (poliartrita reumatoidă, lupus sistemic etc), infecții, neoplazii, hemopatii maligne, hepatopatii cronice, inclusiv alte tezaurismoze (boala Gaucher), alcoolism, sindromul metabolic și hipertiroidie (18,23,24,25). Pentru excluderea unei cauze inflamatorii a hiperferitinemiei se recomandă determinarea proteinei C reactive; valorile normale ale acesteia exclud o cauză inflamatorie (7,23).

Hiperferitinemia este constant prezentă atât în hemocromatozele genetice cât și în hemosiderozele secundare, dar valorile normale (în special la femeile tinere) nu exclud aceste afecțiuni atât timp cât nu s-au constituit depozitele tisulare de fier (19,22). Feritina este considerat cel mai fidel parametru biologic pentru evaluarea depozitelor de fier și, în plus, este un test facil, neinvaziv, care se corelează bine cu încălcarea hepatică evaluată bioptic (7,24,25). În hemocromatoza ereditară feritinemia peste 1000  $\mu\text{g/l}$  semnifică fibroză severă sau ciroză (23,24,26).

Utilizarea doar a feritinemiei pentru explorarea sindroamelor de încărcare cu fier are însă sensibilitate și specificitate limitată.

#### *Indicele (coeficientul) de saturație al transferinei (IST)*

Determinarea saturației transferinei (ST) este testul de primă intenție indicat pacienții la care se suspectează o supraîncărcare cu fier a organismului. Transferina are un timp de înjumătățire plasmatic mult mai mare decât al fierului și prezintă mai puține fluctuații pe termen scurt. Concentrația ei poate fi modificată în afecțiuni cronice, boli de collagen, afecțiuni hepatice, neoplazme, hipoproteinemie, sarcină, terapie cu estrogeni (9,23,24). Saturația transferinei (ST) se calculează, de obicei, indirect, ca raport procentual dintre nivelul seric ale fierului și capacitatea totală de legare a fierului (CTLF) a cărei valoare exprimă cantitatea de transferină circulantă:  $IST = (\text{sideremie}/\text{CTLF}) \times 100$ . Valorile normale ale CTLF sunt de 250-350 micrograme% (1 gr de transferina fixează 1,25 mg Fe). Transferina, principala proteina transportoare a fierului, este în mod normal saturată în proporție de 20-45% (în medie 32% la bărbați și 26% la femei).

Valoarea normală a indicelui de saturație a transferinei este de 20-35%, ceea ce înseamnă că o treime din transferina din plasmă este saturată cu Fe, în mod normal. Valorile peste 45% ale IST sunt sugestive pentru hemocromatoză; valorile peste 50% la femei și peste 60% la bărbați au sensibilitate de 92%, specificitate de 93% și valoare predictiv pozitivă de 86% (25,27,28). Reducerea limitei de referință la 45% crește sensibilitatea dar scade specificitatea și valoarea predictiv pozitivă: doar la 44% din persoanele cu IST peste 45% s-a confirmat hemocromatoza genetică (7,11,25). Se consideră că pentru valorile de graniță, de 45-55% este recomandată o retestare la 2 ani în condițiile în care nu este o altă cauză evidentă de încărcare cu fier (14).

În inflamațiile acute valorile IST-ului sunt fals scăzute, putând da erori în interpretarea unei încălcări cu fier (19,29). IST-ul nu oferă nici o informație referitoare la gradul încălcării cu fier, deoarece în momentul constituirii depozitelor tisulare de fier transferina este saturată aproape în totalitate, indiferent de mărimea depozitelor de fier, dar este cea mai precoce anomalie biologică, care apare înainte ca încărcarea cu fier să fie semnificativă (14).

	Fier seric	Capacitatea totală de legare a fierului (CTLF)	Saturația transferinei	Feritina
<b>Bărbați</b>	65-175 $\mu\text{g/dl}$ 12-32 $\mu\text{mol/dl}$ (SI)	250-450 $\mu\text{g/dl}$ 45-76 $\mu\text{mol/l}$ (SI)	20%-50%	18-270 $\text{ng/ml}$
<b>Femei</b>	50-170 $\mu\text{g/dl}$ 9-30 $\mu\text{mol/l}$	250-450 $\mu\text{g/dl}$ 45-76 $\mu\text{mol/l}$	20%-50%	18-160 $\text{ng/ml}$

Tabel 3. Valori normale ale parametrilor serici ai fierului

Existența unei încărcări cu fier a organismului poate fi susținută numai după determinarea acestor parametri biologici ai metabolismului fierului și interpretarea asocierii eventualelor modificări în funcție de o varietate de cauze posibile (Fig 1).

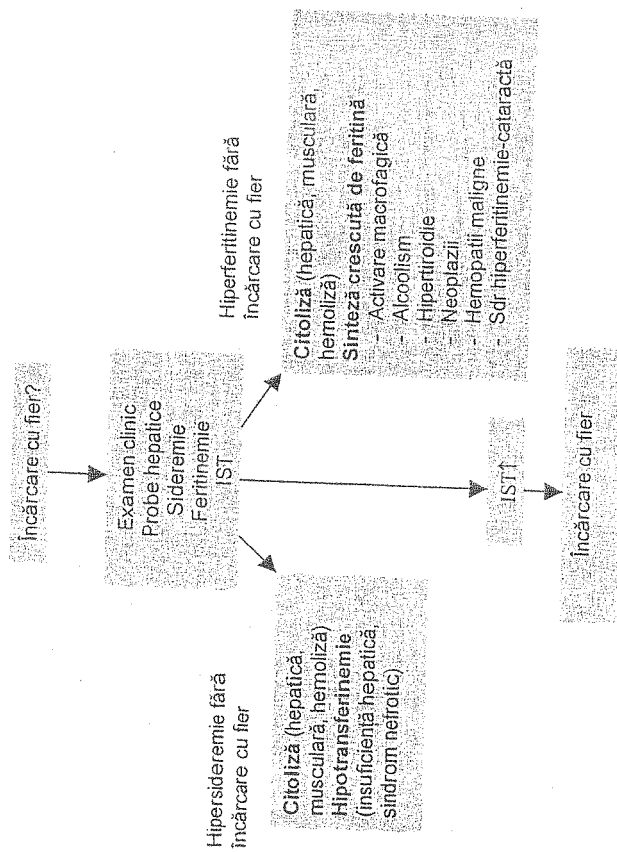


Fig.1 Cauzele modificărilor parametrilor serici ai metabolismului fierului

**2. confirmarea depozitării tisulare a fierului** – se poate realiza prin metode directe, invazive (puncție biopsie hepatică) sau indirecte (Rezonanță magnetică nucleară, Computer tomografie)

**Puncția biopsie hepatică (PBH)** - Depozitarea fierului la nivelul ficatului se face sub formă de feritină (frecvent la polul biliar al hepatocitelor) și hemosiderină, complex proteic ce formează depozite insolubile, vizibile în microscopie optică. Examenul histologic (colorație Perls) și biochimic al produsului de biopsie oferă următoarele elemente:

*a. confirmă încărcarea hepatică cu fier* prin evidențierea depozitelor de hemosiderină. În secțiunile colorate cu hematoxilin eozină hemosiderina este evidențiată uneori cu dificultate în microscopia optică, ca un pigment fin granular, galben brun. Utilizând colorația Perls (reacția cu albastru de Prusia) hemosiderina este identificată ușor, sub forma de granulații mai mult sau mai puțin dense, de culoare albastru închis (13,30);

*b. precizează localizarea depozitelor ferice.* Acumularea hepatică de fier, indiferent de cauză realizează hemosideroză hepatică, care, în funcție de localizarea depozitelor de fier se clasifică în (31):

- *hemosideroză parenchimatooasă* (acumularea fierului în hepatocite, inițial în cele din zona periportală, predominant la polul biliar al hepatocitelor). Această formă de hemosideroză este determinată de creșterea absorbției intestinale a fierului, și caracterizează hemocromatoza genetică (Fig 2 și Fig 3 - Pigment de hemosiderină abundent dispus difuz în hepatocite, dar nu în celulele Kupffer sau macrofagele portale);

- *hemosideroză mezenchimală* – se caracterizează prin localizarea depozitelor de fier în celulele sinusoidale (celulele Kupffer, celulele endoteliale și cele stelate) și în macrofagele țesutului conjunctiv portal. Cel mai frecvent acest tip de hemosideroză este secundară necrozelor hepatocitare și se observă în hepatopatiile de etiologii diverse care evoluează cu hepatocitoliză cronică (Fig 4);

- *hemosideroză mixtă* –hemosiderina este observată atât în hepatocite cât și în celulele Kupffer și macrofagele portale. (Fig 5).



Fig 2. Hemosideroză. (HE)

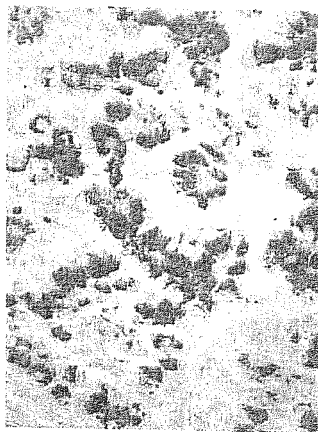


Fig 3. Hemosideroză. (Perls) hemosiderină în hepatocite.



Fig 4. Hemosiderină în celulele Kupffer și macrofagele portale (reacția Perls)

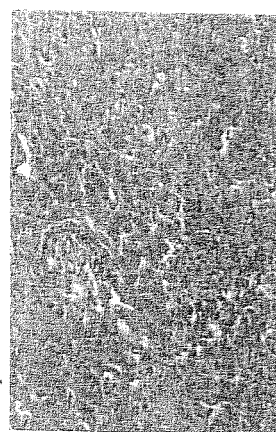


Fig 5. Hemosideroză secundară. (HE)

Analiza localizării depozitelor de hemosiderină permite diferențierea între hemocromatoza genetică și hemosiderozele secundare: în hemocromatoza genetică fierul este identificat în cantitatea cea mai mare în interiorul hepatocitelor periportale și de asemenea în epiteiliul canalelor biliare, reprezentând un element cheie în diferențierea de hemosideroză secundară cu încărcare mare cu fier (Fig.6)

Având în vedere heterogenitatea distribuției fierului în hepatopatiile cronice, s-a propus o scală de evaluare care ține cont de localizarea celulară și lobulară (Rappaport) a depozitelor de fier. Gradarea Deugnier modificată permite calcularea a trei indici fierici: hepatocitar (IFH : 0-36), sinusoidal (IFS: 0-12) și portal (IFP: 0-24). Suma acestora realizează indicele total al fierului (IFT: 0-60) iar suma indicelui sinusoidal și portal reprezintă indicele fierului mezenchimal (IFM: 0-24) (32,33).

*c. permite evaluarea semicantitativă a fierului hepatic.* Aprecierea cantității de hemosiderină se face utilizând diverse clasificări, cea mai utilizată fiind gradarea Deugnier-Brisson:

*grad 0* - absența depozitelor de fier; *grad 1* - depozite de fier în mai puțin de 5% din hepatocite și absente în celulele Kupffer; *grad 2* - granule de hemosiderină în 5%-10% din hepatocite și rar în celulele Kupffer; *grad 3* - depozite în 10%-40% din hepatocite și numeroase celule Kupffer; *grad 4* - colorație intens albastră, cu depozite importante în toate hepatocitele și celulele Kupffer. Gradele 3 și 4 echivalență cu o încărcare cu fier de 130-850 mmol/g ficat uscat și semnifică o hemosideroză severă, de cele mai multe ori determinată de hemocromatoza genetică.

*d. estimează gradul leziunilor de fibroză și al nodulilor cu fier* (locul de elecție pentru dezvoltarea unui hepatocarcinom) (Fig 7. Ciroza hepatică postvirală - hemosiderina prezentă în hepatocite și celulele Kupffer din nodulii de regenerare).

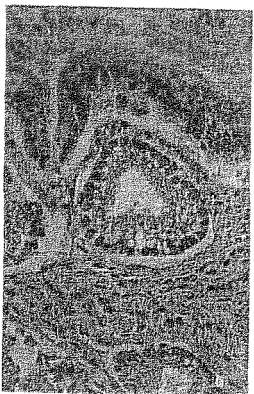


Fig 6. Hemocromatoză genetică. (HE)

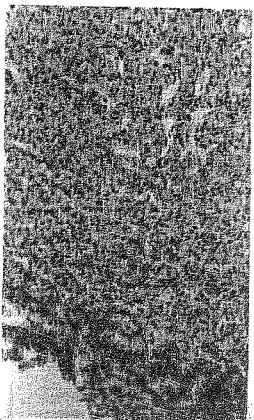


Fig 7. Ciroza hepatică postvirală. (colorație Perls).

*e. identifică eventualele leziuni asociate* (steatoză, leziuni alcool induse) (19).

*f. permite evaluarea cantitativă a fierului nehemimic hepatic.* Pentru determinarea biochimică a fierului nehemimic acesta este eliberat prin digestie acidă și măsurat prin spectrofotometrie de absorbție atomică sau colorimetric. *Concentrația normală a fierului hepatic* se calculează raportând valoarea măsurată la greutatea fragmentului hepatic uscat și este în mod normal de 1.800  $\mu\text{g/g}$  ficat uscat. *Indicele fierului hepatic* (considerat cel mai fidel pentru evaluarea ratei de acumulare a fierului hepatic) se calculează prin raportarea concentrației hepatice de fier la vârsta pacientului în ani.

PBH a constituit mult timp gold standard de diagnostic al hemocromatozei și al încărcărilor hepatice cu fier dar în prezent este utilizată tot mai puțin pentru

diagnosticul pozitiv (19,27,34). Criticile aduse PBH sunt numeroase: este invazivă, produce disconfort pacientului și îl expune la riscuri și complicații (uneori extrem de severe), produsul biptic este de multe ori inadecvat, atât cantitativ (în general se obțin sub 0,5 mg țesut uscat) cât și calitativ, dacă ținem cont de neuniformitatea disponerii depozitelor de fier (35,36).

Aceste inconveniente și mai ales necesitatea urmăririi eficacității terapeutice au impus necesitatea gășirii de metode neinvazive, alternative PBH (36).

*Tomografia computerizată* părea o metodă promițătoare pentru identificarea încărcării hepatice cu fier și cuantificarea grosieră a încărcărilor moderate (50-300  $\mu\text{mol/g}$  țesut uscat) (37). Hemosideroza hepatică determină creșterea densității care se corelează cu ferritina serică (38). CT are limite considerabile în aprecierea încărcării hepatice cu fier deoarece datorită atenuării hepatice este incapabilă să identifice încărcările ușoare (37). CT standard are sensibilitate și specificitate redusă pentru detectarea și cuantificarea fierului tisular, motiv pentru care nu este utilizată în prezent pentru evaluarea capitalului de fier hepatic (39).

*Rezonanța magnetică nucleară* (RMN) este considerată o metodă neinvazivă și cu mare sensibilitate (semnalul se modifică și atunci când fierul hepatic este crescut numai până la limita superioară a normalului). Metoda permite evaluarea indirectă a conținutului hepatic de fier deoarece proprietățile paramagnetice ale fierului și hemosiderinei produc reducerea intensității semnalului hepatic, cu alungirea timpului de relaxare  $T_2$  (ferritina induce relaxarea  $T_1$  și  $T_2$ , în timp ce hemosiderina induce numai relaxarea  $T_2$ ) (35,36,37,38).

Hiposemnalul parenchimului hepatic încărcat cu fier se corelează liniar cu cele obținute prin PBH (14,19,35,38,39). Avantajul major al RMN-ului este caracterul neinvaziv; în plus metoda permite aprecierea distribuției fierului la nivelul întregului ficat dar și a leziunilor hepatice asociate, depistează încărcarea cu fier în alte organe (splină, cord), are preț relativ accesibil și deasemenea, este disponibilă pentru monitorizarea regulată a încărcării cu fier. Metoda are însă și dezavantaje: oferă o evaluare cantitativă indirectă a fierului, detectarea fierului se poate face până la o limită superioară, astfel încât în încărcările masive cu fier pot apare rezultate fals negative; rezultatele deasemenea sunt influențate de structura hepatică (fibroză, inflamație) (25,39). Se speră că prin ameliorarea protocolului de achiziție și procesare a imaginilor aceste inconveniente să fie eliminate (35,36).

În 1996 Palavesa aprecia că RMN este metoda de preferat pentru diagnosticul și, mai ales, supravegherea pacienților cu hemocromatoză (atât pentru urmărirea eficacității tratamentului cât și pentru identificarea nodulilor suspecți de hepatocarcinom) (40).

*Susceptometria hepatică biomagnetică* (Biomagnetic Liver Susceptometry - BLS) este o nouă metodă care permite estimarea rapidă și neinvazivă a depunerilor de fier din ficat

BLS măsoară variațiile câmpului magnetic produs la nivelul ficatului ca răspuns la aplicarea unui câmp magnetic extern. În mod normal tesuturile sunt diamagnetice, fierul de depozit (ferritină, hemosiderină) fiind singurul compus din corpul uman cu proprietăți paramagnetice. Spre deosebire de RMN, a cărei valoare este limitată în încărcările masive cu fier, BLS este capabilă să cuantifice cantitatea hepatică de fier de la nivele normale ale CHF până la încărcări de peste 8 mg/g țesut uscat; semnalul este cu atât mai bun cu cât cantitatea hepatică de fier este mai mare (35). Sensibilitatea și specificitatea metodei este deosebită, rezultatele corelându-se foarte bine cu cele obținute prin PBH (35,39).

BLS este considerată în prezent cea mai specifică și sensibilă metodă de evaluare directă, neinvazivă a fierului hepatic.

### 3. diagnosticul etiologic.

Descoperirea unui sindrom de încărcare cu fier obligă la stabilirea cauzei și mecanismului de producere al acestuia. Pentru stabilirea etiologiei se începe cu o anamneză și un examen clinic minuțios, insistând asupra:

- unui aport excesiv de fier exogen (preparate de fier, poliminerale, transfuzii repetate),
- consumului cronic de alcool,
- elementelor clinice sugestive pentru o boală hepatică cronică (ulterior examenele paraclinice stabilind etiologia și gradul afectării funcției hepatice),
- existența obezității, în special cea androïdă, asociată sau nu cu diabet zaharat,
- existența unei afecțiuni hematologice (talasemie, anemii sideroblastice, anemii hemolitice ereditare etc).

Dacă se exclud cauzele secundare ale încărcării cu fier se impune **testarea genetică**, gold standard actual în explorarea hemocromatozei; statusul homozigot C282Y este criteriul major de diagnostic; mutațiile HFE explică peste 90% din cazurile de hemocromatoze ereditare (1,4,6,7,41,42,43).

Studierea ADN-ului prin amplificarea reacției de polimerizare în lanț este superioară tipării HLA. Aceste teste permit un diagnostic mai rapid dar nu apreciază stocul de fier și gradul injuriei hepatice, cel mai important factor prognostic.

În cazul infirmării mutațiilor HFE, cea mai frecventă cauză genetică a hemocromatozei, este necesară extinderea testării genetice pentru celelalte gene responsabile de încărcarea cu fier.

Deși la prima vedere diagnosticul hemocromatozei pare facil, confirmarea diagnostică necesită de cele mai multe ori timp și proceduri laborioase. (Fig 8)

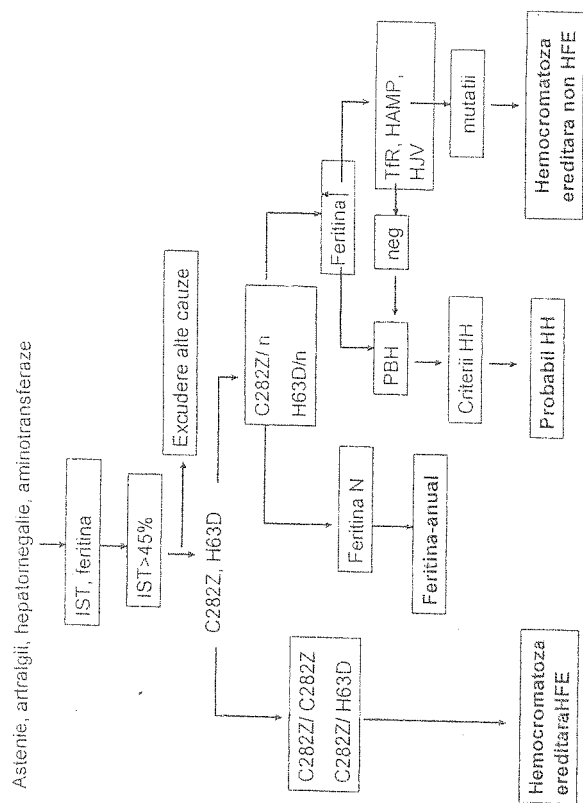


Fig. 8. Algoritm de diagnostic al hemocromatozei ereditare.

HH-hemocromatoză ereditară; TFR-receptorul transferrinei; HJV-hemojuvelina; HAMPA-hepcidina

### Particularități clinice și biologice ale sindroamelor primare și secundare de încărcare hepatică cu fier

**Hemocromatoza ereditară HFE** are o evoluție îndelungată asimptomatică; primele manifestări sunt evidente clinic în general (40%-50%) după 45-50 de ani (20,33,41). Tabloul clinic este destul de rar întâlnit în forma sa clasică descrisă de Trousseau; manifestările clinice se asociază în grade variabile în funcție de atingerea viscerale multiple: melanodermie, deformări ale unghiilor, afectare hepatică (hepatomegalie, ciroză, hepatocarcinom), cardiomiopatie non-obstructivă, artropatie cronică de tip mecanic sau inflamator, diabet zaharat insulino dependent, insuficiență hipofizară.

Creșterea IST-ului este cea mai precoce anomalie biologică, înainte ca încărcarea cu fier să fie constituită (McCarthy). Diagnosticul pozitiv se bazează pe asocierea modificării parametrilor serici ai fierului, localizarea depozitelor hepatice de fier în hepatocitele periportale și status homozigot C282Y.

#### Hemocromatoza juvenilă

Rata de acumulare a fierului este extrem de rapidă (3,2-3,9 mg/zi) comparativ cu cea din hemocromatoza ereditară (1 mg/zi), explicându-se astfel prezența încălcării parenchimatose cu fier de peste 200mg/Kg la vârste foarte tinere. (44, 45)

Boala are ca particularități debutul clinic înainte de douăzeci de ani, cu afectare egală a ambelor sexe, spre deosebire de hemocromatoza ereditară HFE care afectează în special sexul masculin. Tabloul clinic este dominat de hipogonadism hipogonadotrofic iar decesul se produce destul de rapid prin disfuncție cardiacă. Afectarea hepatică, rar absentă în hemocromatoza ereditară, este de obicei minimă și frecvent fără manifestare clinică. Predominația leziunilor endocrine și cardiace sugerează că sistemul endocrin și cordul sunt mult mai puțin rezistente la toxicitatea fierului, spre deosebire de ficat care se pare că este fiziologic protejat față de efectul toxic al fierului (46,47).

**Hemocromatoza asociată cu mutațiile receptorului 2 transferrinic** este mult mai rară decât celelalte hemocromatoze ereditare, transmiterea afecțiunii făcându-se autosomal recesiv. Tabloul clinic și histologic este similar hemocromatozei HFE, particular fiind faptul că saturația transferrinei se menține crescută și după flebotomii (7).

### **Boala ferportinei**

Accumularea tisulară de fier preponderent la nivelul țesutului reticuloendotelial, valorile normale/reduce ale saturației sugerează un mecanism patogenetic diferit față de celelalte forme de hemocromatoză ereditară: pierderea funcției ferportinei în celulele reticuloendoteliale, și mai puțin creșterii absorbției intestinale de fier (48,49,50).

Unii pacienți prezintă valori scăzute ale saturațieii transferrinei, intoleranță la flebotomii, eritropoieză inefficientă sau chiar anemie, tablou asemănător boilor determinați de tulburări în reciclarea fierului (7,49); acumularea de fier se face numai la nivelul sistemului reticuloendotelial iar în evoluție nu apar niciodată complicațiile înărcării cu fier (chiar în situațiile cu înărcare hepatică mare cu fier, leziunile hepatice se limitează la fibroză sinusoidală (7,50). Alți pacienți dezvoltă tabloul fenotipic clasic al hemocromatozei și toate complicațiile secundare înărcării cu fier (50,51).

Simptomatologia clinică, asemănătoare hemocromatozei ereditare, este în general redusă, acest fapt fiind urmarea localizării depozitelor de fier: acumularea de fier la nivelul celulelor reticuloendoteliale este mai bine tolerată și mai puțin fibrogenică decât acumularea hepatică de fier.

Biochimic — afecțiunea se caracterizează prin hiperferritinemie, detectabilă din prima decadă de viață, disproporționat de mare față de nivelul saturației transferrinei care poate fi ușor crescută sau chiar normală (52). Creșterea saturației transferrinei este mai evidentă după vârsta de 30-40 ani, dar nici atunci nu atinge nivelele din hemocromatoza ereditară (7,48). Anemia este evidentă la tinere sau după flebotomiile terapeutice.

Examenul histopatologic hepatic are câteva elemente diferite de hemocromatoza ereditară: acumularea precoce și preferențială a fierului în celulele Kupffer; acumularea fierului în hepatocite este uniformă, omogenă, fără predominiența localizării centrolobulare caracteristice hemocromatozei. (19).

Flebotomiile săptămânale sunt de multe ori rău tolerate. Frecvent există riscul de apariție a anemiei, cu scăderea simultană a saturației transferrinei dar fără corectarea hiperferritinemiei; la întreruperea programului de flebotomii ferritinemia crește rapid.

### **Hepatopatiile cronice**

Aproximativ 50% din pacienții cu hepatite cronice virale, boală alcoolică a ficatului sau hepatostatoze nealcoolice prezintă modificări serice ale metabolismului fierului. Cel mai constant se înregistrează creșterea ferritinei serice, în timp ce indicii de saturație al transferrinei (IST) este crescut ocazional. Concentrația fierului hepatic (CFH) este frecvent normală sau ușor crescută (niciodată la nivelul celei din hemocromatoza ereditară), iar indicii fierului hepatic (IFH) este sub 1,9 (cu excepția cirozelor hepatice) (32,53,54).

Examenul histologic (colorație Perl's) al produsului de puncție biopsic hepatică (PBH) stabilește prezența depozitelor de fier și permite evaluarea semnificativă a acestora. Stadiile 0 și I sunt considerate variante ale normalului (55). Localizarea depozitelor hepatice de fier poate fi parenchimatooasă, mezenchimală sau mixtă.

Dintre toate hepatopatiile cu înărcare hepatică cu fier, cirozele hepatice pun cele mai multe probleme de diferențiere de hemocromatoza ereditară, datorită atât tabloului clinico-biologic (melanodermie, tulburări endocrine, hiperglicemie) cât și examenului histopatologic hepatic (IFH > 2 poate fi întâlnit la 8,5-46% din pacienții cu ciroză hepatică) (53,54,57). Spre deosebire de hemocromatoza, hemosideroza hepatică asociată cirozelor este mai frecventă la femei, diabetul zaharat este mai ușor și de obicei insulinoindendent, manifestările hipertensiunii portale sunt mai severe iar probele funcționale hepatice mult modificate.

Sideremia nu depășește de obicei 200 microg/dl iar ferritinemia rar atinge 1000 ng/ml. Hipersideremia moderată contrastează cu valorile mult crescute ale IST-ului, care poate depăși 60%. Uneori creșterea exagerată a IST-ului este falsă, determinată de valorile reduse ale transferrinei (a cărei sinteză hepatică este redusă).

### **Probleme de diagnostic**

În general, hemocromatoza ereditară este o boală subdiagnosticată în stadiile precoce; 50% din bărbații diagnosticați și 75% dintre femei dezvoltă complicații amenințătoare, ceea ce semnifică un diagnostic tardiv, în faza leziunilor viscerale ireversibile (14,41,47). Momentul debutului simptomatologic poate fi influențat de o serie de factori: precipital la persoanele care consumă suplimente sau alimente cu conținut mare de fier sau vitamina C și întârziat la donatori, persoanele cu boli inflamatorii colonice sau pierderi fiziologice de fier (14).

Diagnosticul hemocromatozei numai pe baza criteriilor biochimice (hiperferritinemie -peste 300 ng% pentru bărbați și peste 200 ng% pentru femei și creșterea saturației transferrinei -peste 45% la femei și peste 50% la bărbați) este un diagnostic facil dar de cele mai multe ori supralicitat. Un studiu populațional a

arătat că utilizarea IST (peste 50%) ca și criteriu diagnostic are o valoare predictiv pozitivă de doar 4.4% în depistarea homozigoșilor C282Y (24,58).

Puncția biopsia hepatică, cheia diagnosticului până la descoperirea genei HFE, are în prezent indicații și valoare diagnostică limitată. Localizarea depozitelor hepatice de fier este considerată tipică doar pentru hemocromatoza corelată cu mutațiile HFE, fără a avea specificitate netă pentru celelalte sindroame de încărcare cu fier. Mult timp s-a considerat că valoarea indicelui fierului hepatic peste 1.9 este un criteriu cert de diagnostic pentru hemocromatoza ereditară. S-a constatat ulterior că mulți pacienți cu hemocromatoză confirmată de teste genetice, în stadiile precoce, au un indice inferior, în timp ce valori peste 1.9 sunt frecvent întâlnite la pacienți cu încărcare secundară cu fier (24). La pacienții tineri, cu valori normale ale probelor hepatice și valori ale feritinemiei sub 1000 ng%, chiar dacă se confirmă o hemocromatoză genetică, puncția biopsie hepatică este considerată inutilă, deoarece nu ar aduce niciun beneficiu; s-a demonstrat că în această situație leziunile hepatice ireversibile, fibroza hepatică sunt excepționale (24,41,47). Majoritatea autorilor consideră că valorile crescute ale feritinei și IST sunt elemente suficiente pentru diagnosticul unui sindrom de încărcare cu fier, flebotomia terapeutică urmând a diferenția hemocromatoza de celelalte cauze ale încărcării cu fier: pacienții hemocromatozici tolerează clinic și biologic cel puțin 8-11 flebotomii, în timp ce în celelalte cazuri pacienții devin anemici după 4-6 flebotomii.

Descoperirea genei hemocromatozei ereditare HFE a constituit un progres important în înțelegerea și diagnosticul sindroamelor de încărcare cu fier dar, de unde se spera că incertitudinile diagnostice au fost eliminate, în scurt timp au fost constatate tot mai multe întrebări fără răspuns. Doar 60-80% din pacienții cu hemocromatoză sunt homozigoși C282Y, aproximativ 20% din bărbații și 50% din femeile homozigoși C282Y au valori normale ale feritinei și indicelui de saturare a transferinei (24).

**Diagnosticul hemocromatozei** presupune parcurgerea a cinci etape (9):

- prezunția clinică în prezența unei simptomatologii variate (astenie, artralgii, afectare hepatică), hipersideremie fără altă cauză evidentă;
- determinarea IST - o valoare normală exclude hemocromatoza (sub rezerva asocierii unei boli inflamatorii, eliminată rapid dacă proteina C reactivă este normală);
- testarea pentru mutațiile HFE -prezența statusului homozigot C282Y confirmă diagnosticul;
- estimarea supraîncărcării cu fier – presupune determinarea feritinemiei; valorile feritinemiei permit evaluarea surplusului de fier: valori sub 500 μg/L corespund unei încărcări ușoare, între 500-1000 μg/L semnifică încărcare medie, iar peste 1000 μg/L echivalează cu încărcare hepatică severă cu fier, fibroză severă sau ciroză (BB, McCarthy, siegel);

- stadializarea bolii (pentru stabilirea conduitei terapeutice) în funcție de modificările biochimice, simptomatologie, calitatea vieții.

Confirmarea unui caz de hemocromatoză genetică obligă la testarea genetică a tuturor membrilor familiei; cazurile diagnosticate prin screening sunt frecvent în stadii precoce, curabile.

Hemocromatoza genetică HFE este probabil singura boală genetică care, diagnosticată precoce, poate fi tratată eficient și simplu, prin flebotomie. Tratamentul precoce crește rata supraviețuirii la 5 ani de la 33% la 89%.

Monitorizarea și eficiența terapeutică se evaluează în funcție de valorile feritinemiei, hemoglobinei și hematocritului. Valorile fierului și indicelui de saturație al transferinei nu sunt utile pentru monitorizare deoarece ele revin rapid la valorile preflebotomie, fără a semnifica însă încărcare cu fier (9,14). Flebotomiile se efectuează inițial săptămânal, în funcție de feritinemie și toleranță, pentru ca după obținerea unei feritinemii de 50μg/L, să se distanțeze la 1-4 luni (9,14,25). Scopul tratamentului este ca toată viața feritina să fie menținută sub 50μg/L (9,14,41). În cazul în care hemoglobina scade sub 11g% flebotomiile se intrerup.

Descoperirile ultimilor ani în domeniul geneticii și biologiei moleculare ne îndreptătesc să credem că viitorul medicinei aparține acestora. Progresele uimitoare din ultimii ani în descifrarea metabolismului fierului și a implicării sale în patologie dă speranța ca la 100 de ani de la afirmarea hemocromatozei ca boală ereditară defnirea și diagnosticul hemocromatozei să fie elucidat în totalitate (1).

## BIBLIOGRAFIE

- Pietrangelo A. Molecular insights into the pathogenesis of hereditary haemochromatosis. *Gut* 2006;55:564-568.
- Bacon BR. Diagnosis and Management of Hemochromatosis. *Gastroenterology* 1997; 113:995-999.
- Brissoit P. Genetic Hemochromatosis. Recent Advances. *HLR* 1996; 12: XI-XVII
- Bacon BR. Hemochromatosis: Diagnosis and Management. *Gastroenterology* 2001;120: 718-725.
- The UK Haemochromatosis Consortium. A simple genetic test identifies 90% of UK patients with haemochromatosis. *Gut* 1997; 41: 841-844.
- Bacon BR, Tavill AS. Hemochromatosis and iron overload syndrome. In: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology: A text book of liver disease*. Philadelphia: Saunders, 2002: 1439-1472.
- Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis. A New Look at an Old Disease. *The N Engl J Med* 2004; 350: 2383-2397.
- Bitencourt PL. Assessment of HFE mutations in patients with iron overload. *Sao Paulo Med J*. 2007;125(1):65-67.
- Deugnier Y, Moirand R, Guyader D, Brissoit P. Hemochromatosis geneticque: aspects recents. *Hepato-Gastro* 1995 ; 5(2) : 429-438.
- Beutler E. The HFE Cys282Tyr mutation as a necessary but not sufficient cause of clinical hereditary hemochromatosis. *Blood* 2003; 101(9): 3347-3350.
- Bravo A.A., Sheth S.G., Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500
- Harrison S, Bacon B. Hereditary Hemochromatosis: update for 2003. *J of Gastroenterol* 2003; 38: 14-23.
- Brissoit P. Strategie diagnostique d'une surcharge en fer de l'adulte (hors surcharge en fer d'origine hematologique). *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ;24 :B88-B89
- McCarthy M, Geraldine, Crowe J, McCarthy JC, Eustace S, Kenny D. Hereditary hemochromatosis: A common, often unrecognized, genetic disease. *Clev Clin J Med* 2002;69(3):224-237.
- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341:1986-1995.
- Anghel A., Mihaela A., Tamaș L., Grecu D., Strijan F. *Biochimie clinică*, Editura Eurostampa 2005, pp. 135-144.
- Brissoit P, Pigeon C, Moirand R, Guyader M et al. Le metabolisme du fer et son exploration en biologie clinique. *Ann Biol Clin* 1998 ; 56 : 5-10.
- Deugnier Y. Surcharge en fer et gene HFE. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:122-135.
- Saïlle RW, Reed WD, Shilkin KB. Confirmation of the efficacy of hepatic tissue iron index in differentiating genetic haemochromatosis from alcoholic liver disease complicated by alcoholic haem siderosis. *Gut* 1991; 32: 207-210.
- Fleming ER, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. *N Engl J Med* 2005;352(17):1741-1744.
- Bottomley SS. Secondary iron overload disorders. *Semin Hematol* 1998;35:77-86
- Jensen P. D. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol* 2004;124:697-711

- Deugnier Y. Classification et diagnostic des surcharges en fer. *Hepato-Gastro* 1999 ; 3(6) :173-177.
- Adams P. Hemochromatosis Case Definition: Out of Focus? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(4):178-179
- Tavill .S.A. Diagnosis and Management of Hemochromatosis. *Hepatology* 2001;5:1321-1328.
- Beutler E. Hemochromatosis: Genetics and Pathophysiology. *Ann Rev Med* 2006;57:5.1-5.17
- Siegel AC, Slias Anne, Suriawinata AA, Van Leeuwen DJ. Liver biopsy 2005: When and how? *Clev Clin J Med* 2005;72(3):199-224.
- Berkan Leanne. Interpretation of an elevated serum ferritine. *Conn Med Ed* 2002;29(1):45-48.
- Fleming RE, William S Sly. Ferritin mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function , gain understanding. *J Clin Invest* 2001; 108 (4): 521-522.
- Brunn EM, J.K. Olynyk, R.S. Britton, C.G. Janney, A.M. Di Bisceglie, B.R. Bacon, Histological evaluation of iron in liver biopsies: relationship to HFE mutations. *Am J Gastroenterol* 2001;95:1788-1793
- Mihailovici Maria Sultana. *Interpretarea histopatologica a biopsiilor hepatice*. Ed Timpul, Iași, 2002.
- Di Bisceglie A, Axiotis C, Hoofnagle J, Bacon B. Measurement of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2008-13.
- Bacon B.R., J.K. Olynyk, E.M. Brunt, R.S. Britton, R.K. Wolff. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 1999;130:953-962
- Horsmans Y. Place de la biopsie hepatique en presence d'une maladie hepatique chronique chez l'adulte. *Acta Endoscopica* 2006 ;36(3) :293-296.
- Carnero AA, Fernandes Juliana, de Araujo DB, Elias J, Martinelli LC Ana, Covas DT, Zago AM, Angulo LJ, Pierre GS, Baffa O. Liver Iron Concentration Evaluated by Two Magnetic Methods: Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Susceptometry. *Magnetic Resonance in Medicine* 2005;54:122-128.
- Powell WL. Hereditary hemochromatosis and iron overload diseases. *J of Gastroenterol and Hepatology* 2002; 17 (suppl): 192-196.
- Ernst O, Sergeant Geraldine, Bonvarlet P, Canva-Delcambre Valerie, Paris JC, L'Hermine C. Hepatic Iron Overload: Diagnosis and Quantification with MR Imaging. *AJR* 1997;168:1205-1208.
- Gandon Y., Olivie D., Guyader D., Aube C., Oberti F., Seillie V., Deugnier Y. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004;363:357-362
- Stark DD. Hepatic Iron Overload: Paramagnetic Pathology. *Radiology* 1991;179:333-335.
- Palavesa F. Tomodensitométric hépatique: Les affections non néoplasiques. *Hepato Gastro* 1996; 3(6): 461-470.
- Pietrangelo A. Haemochromatosis. *Gut* 2003;52(11):23-30
- Porter J.B. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001;115:239-252
- Powell LW, VN. Subramaniam, T.R. Yapp. Haemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol* 2000;32 (suppl 1):48-62

44. Cazzola M, Cerani P, Rovati A, Iannone A et al. Juvenile Genetic Hemochromatosis Is Clinically and Genetically Distinct From the Classical HLA-Related Disorder. *Blood* 1998; 92: 2979-2981
45. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis J, Bogdanos D et al. Hepcidine in iron overload disorders. *Blood* 2005; 105(10):4103-4105
46. Moitand R. Hémochromatose. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: B68-B78.
47. Pietrangelo A. Non HFE Hemochromatosis. *Hepatology* 2004; 39 (1): 21-29.
48. Pissia M, Polonifi K, Politou M et al. Prevalence of the G320V mutation of the HJV gene, associated with juvenile hemochromatosis in Greece. *Blood* 2003; 96:1893-1899.
49. Camaschella Clara. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood* 2005; 106(12):3710-3717.
50. De Domenico Ivana, McVey Ward Diane, Musci G, Kaplan J. Iron overload due to mutations in ferroportin. *Hematologica* 2006; 91:92-95.
51. Wallace DF, Clark RM, Harley HA, Subramaniam VN. Autosomal dominant iron overload due to a novel mutation of ferroportin 1 associated with parenchymal iron loading and cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40:710-713
52. Montosi G, A. Donovan, A. Totaro, C. Garuti, E. Pignatti, S. Cassanelli et al., Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest* 2001; 108: 619-623
53. Adams PC et al. Comparison of unsaturated iron binding capacity with transferrin saturation as screening test to detect C282Y homozygotes for hemochromatosis in 101.168 participants in the HEIRS study. *Clin Chem* 2005; 51:1048-1051.
54. Hezode C, Dhumeaux D. Fer et hépatopathies chroniques (en dehors de l'hémochromatose génétique et de l'hépatosidéroze dys-metabolique). *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: B82-B87.
55. Deugnier Y, Moirand R, Mendler M, Brissot P. Surchages en fer non hémochromatosique. *Hepato-Gastro* 2000; 7: 103-107.
56. Boucher E, Bourienne A, Adams P, Turlin B, Brissot P, Deugnier Y. Liver iron concentration and distribution in chronic hepatitis C before and after interferon treatment. *Curr* 1997; 41: 115-120.
57. Ludwig J, Hashimoto E, Porayko M, Moyer T, Baldus W. Hemosiderosis in cirrhosis: a study of 447 native livers. *Gastroenterology* 1997; 112: 882-888.
58. Powell W. Recent concepts in iron metabolism and HFE mutations, *J of Gastroenterology and Hepatology* 2004; 19:S258-S263

## TEHNICI INVAZIVE ȘI NEINVAZIVE ÎN DIAGNOSTICUL FIBROZEI HEPATICE

Florin Alexandru Câruntu, Loredana Cristina Benea

Indiferent de natura agresivității hepatice-virală, toxică sau imunologică, consecința din punct de vedere histologic este dezvoltarea fibrozei, proces caracterizat de creșterea matriței extracelulare și de modificarea arhitecturii normale a ficatului ducând în final la apariția cirozei. Însă fibroza este un proces dinamic ce implică atât sinteza matriței extracelulare (fibrogeneză) cât și degradarea ei (regresia fibrozei).

Determinarea cât mai precisă a fibrozei hepatice este necesară pentru aprecierea prognosticului și insituitura tratamentului specific – în mod particular pentru hepatitele cronice virale. Deși punția hepatică este considerată "standardul de aur" pentru stadializarea fibrozei, caracterul invaziv al procedurii, riscul de complicații și dificultatea de standardizare au dus la căutarea unor metode mai puțin invazive de diagnostic.

În prezent sunt disponibile două tipuri de metode neinvazive de apreciere a fibrozei hepatice: determinarea markerilor serologici (direcți și indirecti) și tehnici imagistice (ecografia abdominală, elastografia, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară).

### Markerii serologici de fibroză

Exista două categorii de markeri serologici: *indirecți*, ce reflectă modificările funcției hepatice și *directi*, ce arată turnover-ul matriței extracelulare.

**Markerii indirecti** constau în determinarea nivelului transaminazelor (AST și ALT), a numărului de trombocite și a testelor de coagulare. Utilizând aceste variabile se pot determina raportul AST/ALT și APRI.

- **Raportul AST/ALT** - S-a constatat că o valoare >1 are o specificitate mare pentru prezența cirozei la pacienții cu infecție cu VHC.
- **APRI** - reprezintă raportul dintre AST și numărul de trombocite. Deși necesită determinarea doar a două variabile, performanța APRI este similară cu cea a altor markeri indirecti (*indexul Forns* și *Fibrotest*) putând preciza dacă pacientul are sau nu fibroză semnificativă sau ciroză.
- **Indexul Forns** - este un alt marker indirect de fibroză ce utilizează 4 variabile: vârsta pacientului, numărul de trombocite, nivelul de colesterol și valoarea gama glutamil transpeptidazei (GGT). El este util pentru diferențierea pacienților care au fibroză incipientă de cei cu fibroză semnificativă. Dezavantajul major al acestui marker este includerea nivelului de colesterol ca variabilă, acesta având variații semnificative, în funcție de genotipul VHC cu care pacientul este infectat.
- **Fibrotestul** (Fibrosure în USA) - constă în determinarea mai multor parametri: alfa 2 globulina, gammaglobulina, alfa 2 macroglobulina,