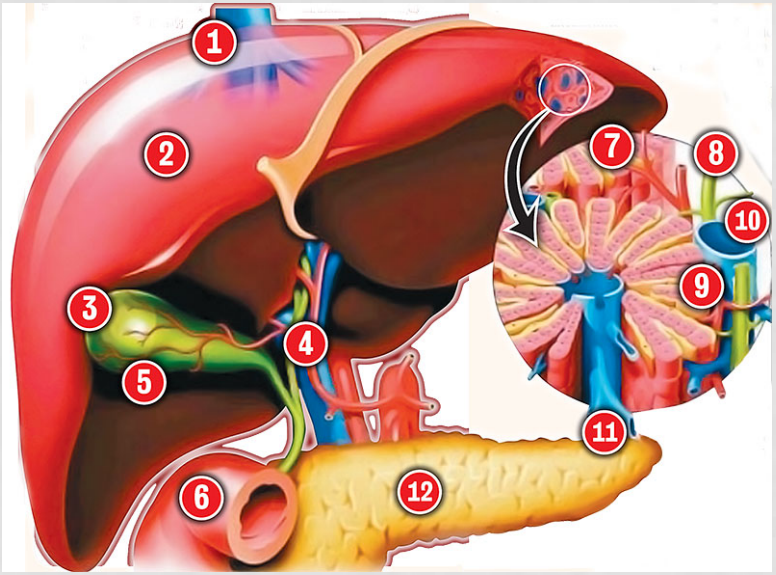


PATOLOGIA FICATULUI

MIHALCEAN LUMINIȚA
DOCTOR ÎN MEDICINĂ

MODIFICĂRILE INDICATORILOR BIOCHIMICI AI FUNCȚIEI HEPATICE ÎN SARCINĂ

Indicator	Concentrația serică
Albumina	↓ cu 20%
Fosfataza alcalină	↑ de 2 ori
Bilirubina	Nu se schimbă
Ceruloplasmina	↑
Colesterolul	↑ de 2 ori
Gama-globulinele	↓ nesemnificativ
Gama-glutamilranspeptidaza	Uneori ↑ ușor
Haptoglobinele	Nu se schimbă
Aminotransferazele serice	Nu se schimbă
Proteina generală	Uneori ↓ ușor (din contul hemodiluției)
Transferina	↑
Trigliceridele	↑ treptat pe parcursul sarcinii

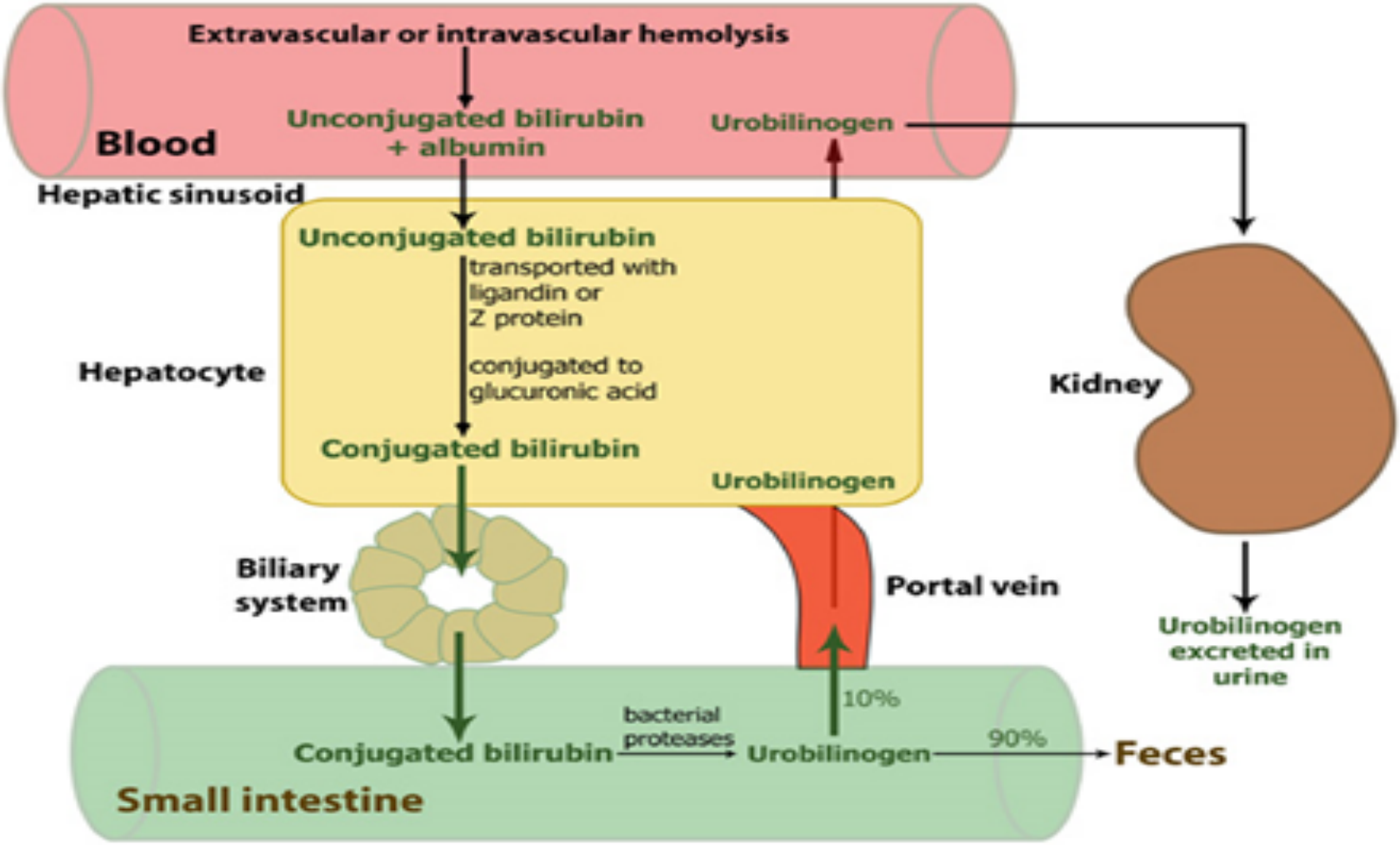
SEMNE DE AFECTARE HEPATICĂ

- Icterul (frecvența la gravide este de 1:1500).

Cauzele icterului la gravide

Afectarea funcției hepatice	Formare excesivă de bilirubină
Dereglarea conjugării sau excreției bilirubinei	sindromul CID
Ciroza hepatică	Administrarea de medicamente (ex. oxidanți în caz de insuficiență de glucozo-6-fosfatdehidrogenază)
Hepatitele infecțioase	Anemia serpetiformă
Hepatita medicamentoasă	Alte anemii hemolitice
Patologii legate de sarcină (sindromul HELLP, colestaza gravidelor, distrofia grasă acută a ficatului)	

FIZIOPATOLOGIA ICTERULUI



PATOLOGII HEPATICE LA GRAVIDE

2 grupe

Se întâlnesc doar
în timpul sarcinii:
a.Colestaza gravidelor
b.HTA indusă de sarcină
c.Distrofia grasă acută
a ficatului

Se întâlnesc și
în stare negravidă:
a.Hepatitele virale
b.Hepatita
medicamentoasă
c.Colecistita calculoasă

CAUZELE DEREGLĂRII FUNCȚIEI HEPATICE LA GRAVIDE
(STUDIU DE 10 ANI LA UNIVERSITATEA PITSBURG)

Cauze	Frecvență, %
Hepatitele virale	42
Colestaza gravidelor	21
Colecistita calculoasă	6
Voma incoercibilă a gravidelor	6
Preeclampsia	5
Hemoliza	3
Alte patologii	10
Neidentificate	7

CAUZELE HEPATITE ACUTE LA GRAVIDE

Patologii întâlnite numai la gravide	✓ Preeclampsia severă sau sindromul HELLP ✓ Colestaza gravidelor ✓ Distrofia grasă acută a ficatului
Patologii care nu sunt legate de sarcină	✓ Sindromul Baddi-Chiari ✓ Procese inflamatorii cronice ale intestinului ✓ Abcesul hepatic ✓ Hepatita medicamentoasă ✓ Ciroza biliară primară ✓ Boala Willson
Infecții virale	✓ Hepatita A ✓ Hepatita B ✓ Hepatita C ✓ Hepatita D ✓ Hepatita E ✓ Infecția cu CMV ✓ Mononucleoza infecțioasă ✓ Febra galbenă
Alte infecții	✓ Leptospiroza ✓ Malaria ✓ Febra Q ✓ Infecțiile salmonelozice ✓ Sifilis ✓ toxoplasmoza

CAUZELE HEPATITEI CRONICE LA GRAVIDE

Infecții cronice	Hepatita B Hepatita C Hepatita D
Medicamente și substanțe chimice	Paracetamol Aspirina Izoniazida Metildopa Nitrofurantoina Sulfanilamidele Etanolul
Alte patologii	Insuficiența de α1-antitripsină Bolile autoimune Patologiile inflamatorii cronice intestinale Ciroza biliară primară Boala Willson Hepatita alcoolică

Patologii hepatice întâlnite doar în sarcină

1. Afecțiuni hepatice cauzate de sarcină

SINDROMUL HELLP

Variantă de preeclampsie (sindromul HELLP- de tip I) sau eclampsiei (HELLP tip II)

H – haemolysis (anemie microangiopatică hemolitică), EL – elevated liver enzymes (creșterea valorilor enzimelor hepatice), LP – low platelet count (scăderea nivelului trombocitelor)

- Sindromul HELLP complică evoluția sarcinii în 0,1-0,6% de cazuri
- la 70% din paciente sindromul HELLP se dezvoltă la 27-36 de săptămâni
- la 1/3 din paciente sindromul HELLP se dezvoltă în primele 48 de ore după naștere

La examenul histologic al ficatului se constată trombi de fibrină în sinusoide, necroză centrolobulară, hemoragii și distrofia grasă a hepatocitelor.

1. Patologia hepatică cauzată de sarcină

DISTROFIA GRASĂ ACUTĂ A FICATULUI – defect genetic al oxidării acizilor grași toxici?

Boala aparține grupului de citopatii mitocondriale, care se dezvoltă pe fondul deficienței determinate genetic a 3-hidroxiacil coenzimei A dehidrogenază a acizilor grași cu lanț lung (LCHAD), ceea ce duce la întreruperea procesului de oxidare beta în mitocondriile acizilor grași toxici cu lanț lung care intră prin placentă în corpul mamei pe parcursul sarcinii și acumulează în concentrație critică până la sfârșitul sarcinii

Examinarea histologică a ficatului detectează distrofie cu picături mici de grasime în hepatocite și nu se constată inflamație sau necroză a parenchimului hepatic

DISTROFIA GRASĂ ACUTĂ A FICATULUI

- Incidența – 1:10 000 de gravide
- Se dezvoltă mai frecvent la 34-36 de săptămâni
- Mortalitatea maternă în trecut ajungea până la 80%, în prezent până la 18-23% din contul diagnosticului și tratamentului contemporan
- Etiologie – neclară. Factori predispozanți: infecția virală, intoxicația și preeclampsia

Tablou clinic

- Icter (90%)
- Dureri în epigastru sau rebordul costal drept (40-60%)
- Simptome de preeclampsie (HTA, proteinurie, edeme) (50%)
- Ascită (40%)
- Febră (45%)
- Cefalee (10%)
- Prurit cutanat
- Grețuri
- Vome

Complicația de bază în caz de distrofie grasă acută a ficatului este insuficiența hepatică acută!

Distrofia grasă acută a ficatului de 3 ori mai frecvent se dezvoltă la sarcini cu feți de sex masculin, în 30-60% de cazuri se asociază cu preeclampsia și în 9-25% se asociază cu sarcina multiplă.

Probele de laborator:

a. Leucocitoză (20-30x10^3/l)

b. Creștrerea concentrației serice a aminotransferazelor de 3-10 ori

c. Creșterea concentrației serice a fosfatazei alcaline de 5-10 ori

d. Creșterea concentrației serice a bilirubinei

e. Hiperamoniemie

f. Hiperglicemie (frecvent nediagnosticată)

g. Scăderea concentrației serice a aminoacizilor

h. Creșterea timpului protrombinei (uneori mai mult de 25 sec)

i. Trombocitopenie (<100 000)

Diagnosticul

- Se exclud hepatitele virale A, B, C și E, infecția cu CMV și mononucleoza infecțioasă.
- Purpura trombocitopenică și sindromul hemolitico-uremic tablou identic cu DGAF, dar se deosebesc de aceasta printr-o creștere mai accentuată a enzimelor serice.
- Funcția hepatică se apreciază prin determinarea serică a activității aminotransferazelor, fosfatazei alcaline, nivelum bilirubinei, creatininei și acidului uric.
- Se determină timpul protrombinic și timpul de sîngerare
- Cea mai exactă metodă de diagnostic a DGAF – biopsia, dar este efctuată doar în cazurile grave!
- USG- nu întotdeauna informativă
- Tomografie computerizată fără contrast + RMN pentru confirmarea diagnosticului

Tratament

a.În afectare gravă a ficatului se dereglează sinteza fibrinogenului și factorilor de coagulare II, VII, IX și X (vitamina K- dependenți). Frecvent se dezvoltă hipoglicemie, ↓aminoacizii serici, infecții hemoragii digestive, encefalopatie hepatică și insuficiență hepatică acută. Tratamentul gravidelor cu DGAF este multidisciplinar.

b.DGAF este indicație pentru finisarea sarcinii. Dacă colul este biologic pregătit și nu sunt contraindicații, se declanșează nașterea. Dacă colul nu este matur sau sunt contraindicații pentru nașterea vaginală ↷ operație cezariană

c.Metoda de anestezie nu este clar definită. Anestezia generală micșorează riscul hemoragiei, dar anestezicele generale sunt hepatotoxice. Dacă coagulograma și trombocitele sunt în limitele normei, se recomandă anestezie epidurală sau spinală

d.În caz de hemoragie ⇨ plasmă proaspăt congelată și fitomenadion

Colestaza gravidelor (CG)

1. Afecțiuni hepatice cauzate de sarcină

- Incidența 1:500 de gravide
- Se poate moșteni autosom-dominant
- La baza CG este o reacție colestatică anormală determinată genetic (cu dereglarea absorbției vitaminei K) la estrogenii și progesteronul produse în timpul sarcinii.
- Manifestările clinice ale CG cresc spre sfârșitul sarcinii și dispar în primele două zile după naștere
- Dacă manifestările de colestază persistă mai mult de 4 săptămâni după naștere - este necesar să excludeți Ciroza biliară primară
- La sarcini repetate, CG poate să reapară în 45%, mai ales la gravidele care au administrat contraceptive orale
- În caz de CG, crește riscul de hipoprothrombinemie, hemoragie postpartum și colecistită calculoasă
- Prognoză pentru mama este favorabilă
- Incidența nașterii premature 19-60%
- Rata morții antinatale este de 1-2%

Diagnosticul

a. Tablou clinic

1) Maladia mai frecvent se dezvoltă la 36-40 de săptămâni

2) Prurit generalizat

3) Icter ușor sau moderat (simptom periodic)

b. Date de laborator

1) ↑ bilirubina directă (de 2-5 ori)

2) ↑ activitatea fosfatazei alcaline (de 7-10 ori)

3) ↑ ușor activitatea ALAT, ASAT

4) ↑ timpul protrombinic (este eficient de indicat fitomenadionă)

5) ↑ de 10-100 de ori concentrația acizilor colic, xenodeoxicolic și a altor acizi biliari

Diagnostic diferențial:

a. Icter parenchimatos (hepatite virale, infecția cu CMV, mononucleoza infecțioasă)

b. Icterul mecanic (colecistita calculoasă, cancerul colangiocelular)

c. Ciroza biliară primară

d. Distrofia grasă acută a ficatului

e. Icterul hemolitic

f. Dereglări congenitale ale metabolismului (sindromul Dubin-Jonson etc.)

Tratament

a. Simptomatic (H1-blocatori și sedative)

1)Difenhidramină, 25-50 mg per os 3-4 ori/zi

2)Prometazină, 12,5-25mg per os 3-4 ori/zi

3)Fenobarbital, 15-30 mg per os 3-4 ori/zi

b. Patogenetic

1)Colestiramină 3g per os 4 ori/zi, maximum 20g/zi. Paralel se administrează fitomenadionă, 10 subcutan 1 dată la 5-7 zile, ac. folic, 1mg per os 1 dată/zi. Pe durata tratamentului se evaluează timpul protrombinic.

2)S-adenozil-metionină (în forme severe de CG)

Complicații obstetricale

- Moartea fătului
- Nașterea prematură

Profilaxia

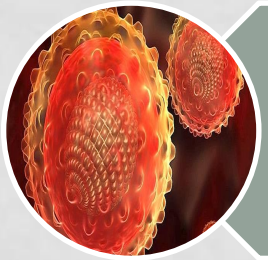
1. Gravida este consiliată și i se explică semnele nașterii premature. De la 26-28 de săptămâni se atenționează asupra tonusului uterin, durerile în regiunea inferioară a abdomenului.
2. De la 30-32 de săptămâni se efectuiază testul stress (1 dată/săptămână) și non-stress 1 dată/la 2 săptămâni)
3. La fiecare 3-4 săptămâni se determină starea intrauterină a fătului.

Conduita nașterii

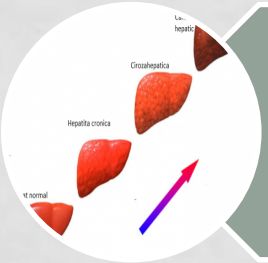
✓ Per vias naturalis

termenul optimal al nașterii nu este specificat

Patologii hepatice întâlnite în afara sarcinii



Hepatitele virale



Ciroza hepatică

Hiperbilirubinemii ereditare

Hepatitele acute virale sunt infecţii sistemice cu afectare predominantă a ficatului.

Aproape toate cazurile de hepatite acute virale sunt determinate de unul din cei 5 agenţi virali:HVA, HVB, HVC, HVD, HVE

Alte virusuri cu transmitere transfuzională sunt G (1995), TT (1997), F, SEN

HEPATITELE VIRALE

virusul hepatitei A (VHA) - 1983,

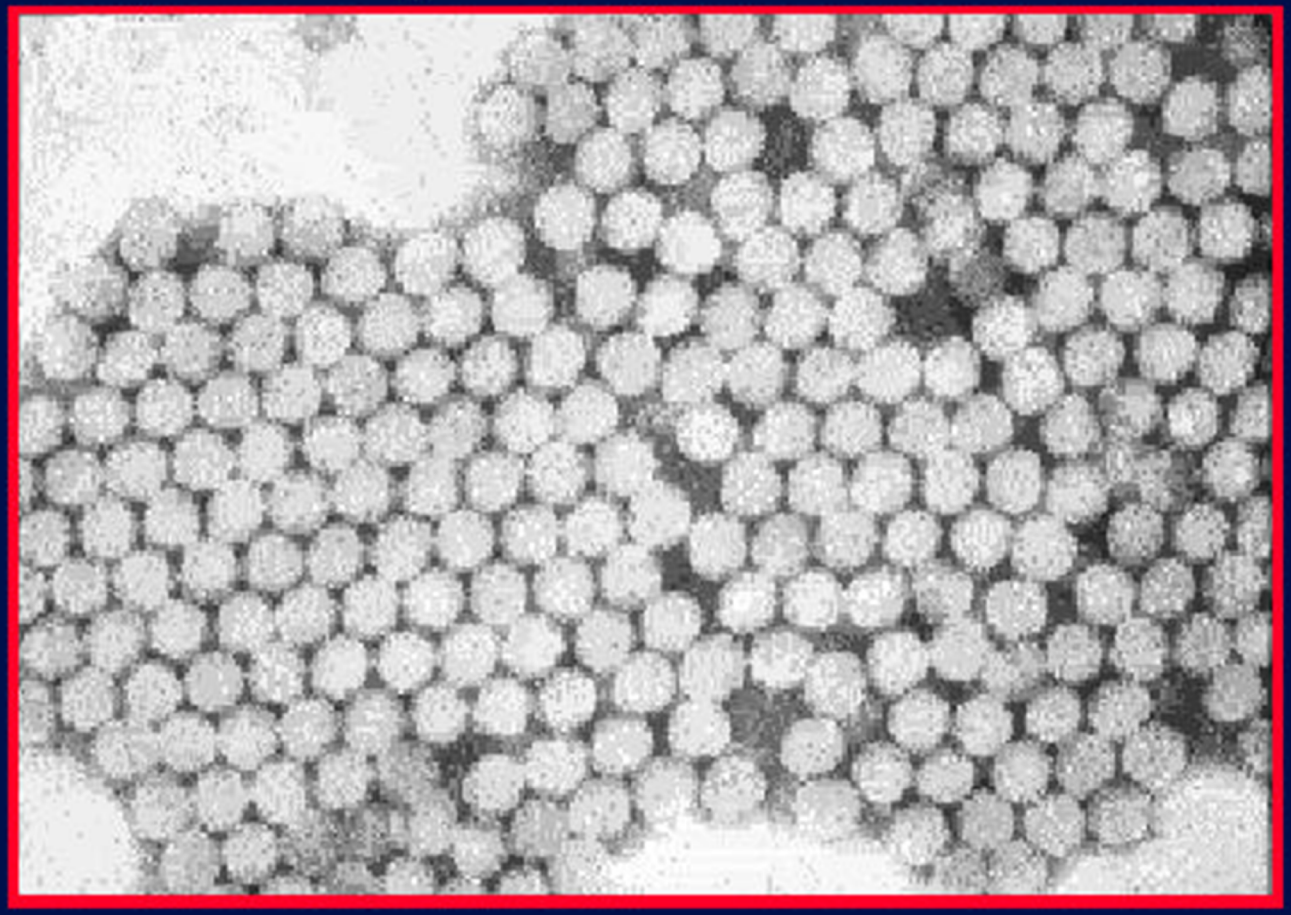
virusul hepatitei B (VHB) - 1970

virusul hepatitei C (VHC) - 1989

virusul hepatitei D (VHD) - 1977

virusul hepatitei E (VHE) - 1983

Hepatitis A Virus

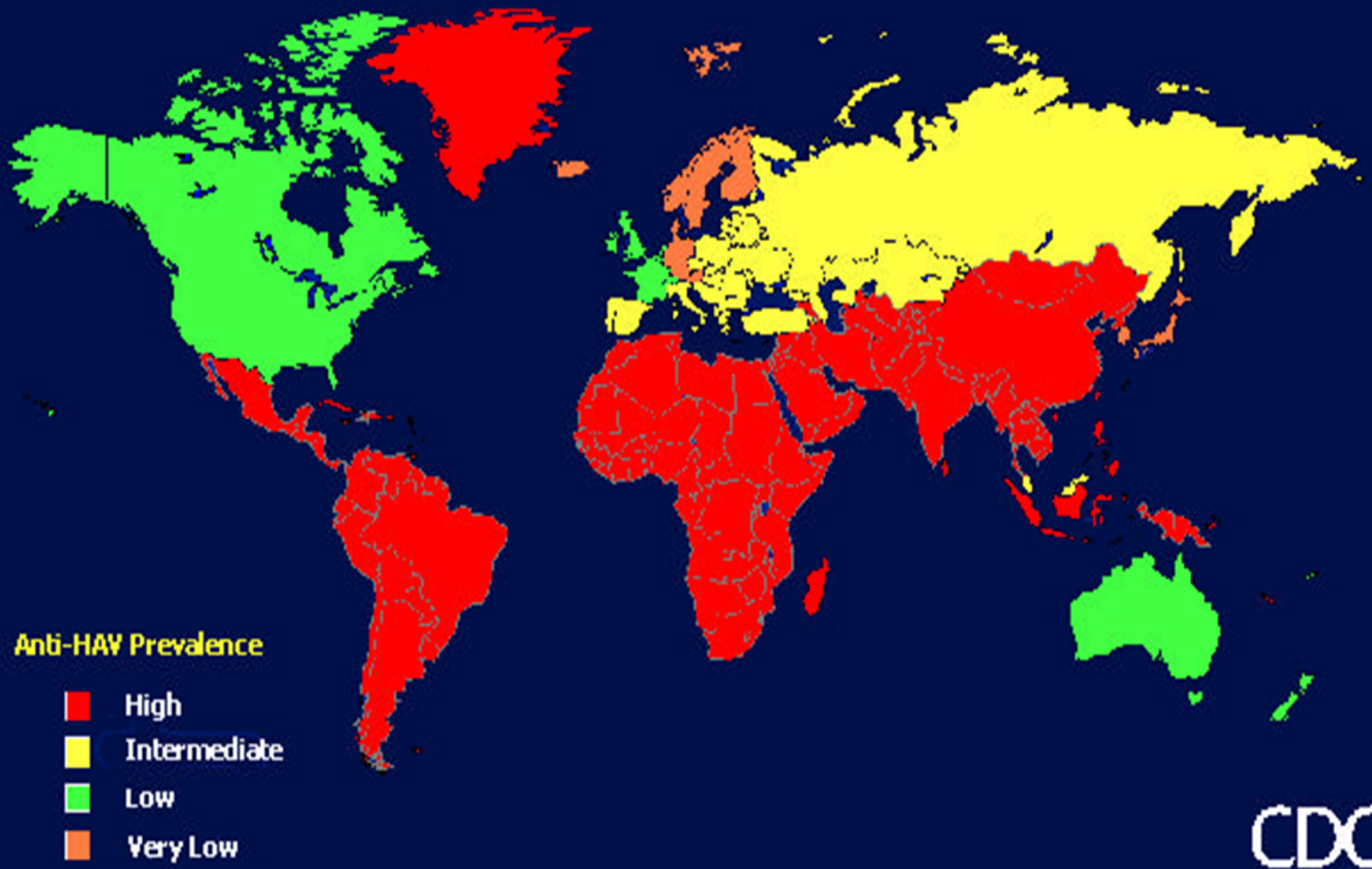


CDC

VIRUSUL HEPATITIC A (VHA)

- unicul reprezentant al genului *Hepatovirus*, familia *Picornaviridae*
- **structură**: virus ARN, neînvelit, polaritate pozitivă, diametru 27 nm, simetrie icosaedrică; descrisă o singură variantă antigenică majoră.
- stabil la pH scăzut (supravieţuieşte pasajului gastric)
- inactivat prin fierbere -1 min., formaldehidă sau radiaţii UV
- rezistent la solvenţii lipidici
- incubaţie aproximativ 4 săptămâni (max 50 zile)
- replicarea este limitată la nivel hepatic, dar poate fi prezent în ficat, bilă, scaun şi sânge la sfârşitul incubaţiei şi în faza preicterică a bolii.
- viremia (aprox 2 sapt) şi infecţiozitatea diminuă rapid după apariţia icterului
- poate fi cultivat *in vitro*

Geographic Distribution of HAV Infection



PROCESUL EPIDEMIOLOGIC

Sursa de virus

- umană

bolnavii cu semne clinice evidente / inaparente, care elimină virusul 10-14 zile de la infecţie

Transmiterea

- directă – contact interuman; transmitere sexuală; iatrogen

- indirectă - cea mai frecventă

- apă, alimente, obiecte, mâini contaminate

Receptivitatea – generală

Factori favorizanţi – aglomeraţie, igienă deficitară, lipsa apei potabile

TABLOU CLINIC HVA

- Perioada de incubație 15-45 zile
- Pericol major prezintă bolnavii la 2-3 săptămâni de la infectare
- Clinic: slăbiciune generală, scăderea poftei de mâncare, cefalee, febră, artralgie. Frecvent la debutul bolii este confundată cu gripă.
- Mai târziu apare icter, steatoree și colorarea urinii

- **NESPECIFIC**
- bilirubina şi urobilinogenul în urină
- bilirubina serică directă şi totală
- ASAT, ALAT
- fosfataza alcalină
- timpul de protrombină
- proteine totale, albumina serică
- formula leucocitară
- **SPECIFIC**
- **Ac anti-VHA IgM; anti-VHA totatli (IgM + IgG)**
- IgG (după 10-12 săptămâni de la infectare și se păstrează mulți ani), IgA (la 30 zile de la infectare și se mențin 16 săptămâni)
- detectarea virusului / antigenelor în materiile fecale
- RIA, EIA, ELISA
- evidenţierea ARN-VHA prin RT-PCR

PROFILAXIE

- HVA nu acționează asupra evoluției sarcinii.
- Totuși, la contact cu bolnav cu HVA, gravidei se recomandă Ig i/m 0,02ml/kg în primele 2 săptămâni de la contact, cu eficacitate de 80%; la detectarea IgG în sânge administrarea de Ig nu este necesară
- Tuturor nou-născuților de la mame bolnave de HVA se administrează Ig i/m, 0,02ml/kg.
- Se administrază Ig i/m, 0,02ml/kg gravidelor care pleacă într-o regiune unde este răspândită hepatita A.
- La moment este elaborată vaccină contra HVA, dar administrarea ei în timpul sarcinii este contraindicată.

VIRUSUL HEPATITEI B

- aparţine familiei *Hepadnaviridae*
- virionul (particula Dane) este alcătuit din nucleocapsidă, genom viral ADN şi un înveliş extern – AgHBs
- stabil în condiţiile mediului înconjurător
- inactivat prin fierbere 20-30 min., autoclavare, glutaraldehidă, substanţe clorigene, alcooli, pH 4-10
- doze infectante minime (100 X mai infectant decât HIV)

PROCESUL EPIDEMIOLOGIC

Sursa de virus - umană

- bolnavii cu forme acute tipice / atipice (inaparente) / infecţie cronică

- purtătorii de virus: preinfecţioşi, sănătoşi, foşti bolnavi, cronici

- produse biologice: sânge, spermă, lichid oral, colostru, secreţii genitale.

Transmiterea

- directă – perinatal (transplacentar), posnatal, sexuală, parenterală

- indirectă – obiecte contaminate

Receptivitatea – generală

- grupurile cu risc

Factori favorizanţi – aglomeraţie, igienă deficitară, comportamentul sexual, utilizarea drogurilor injectabile

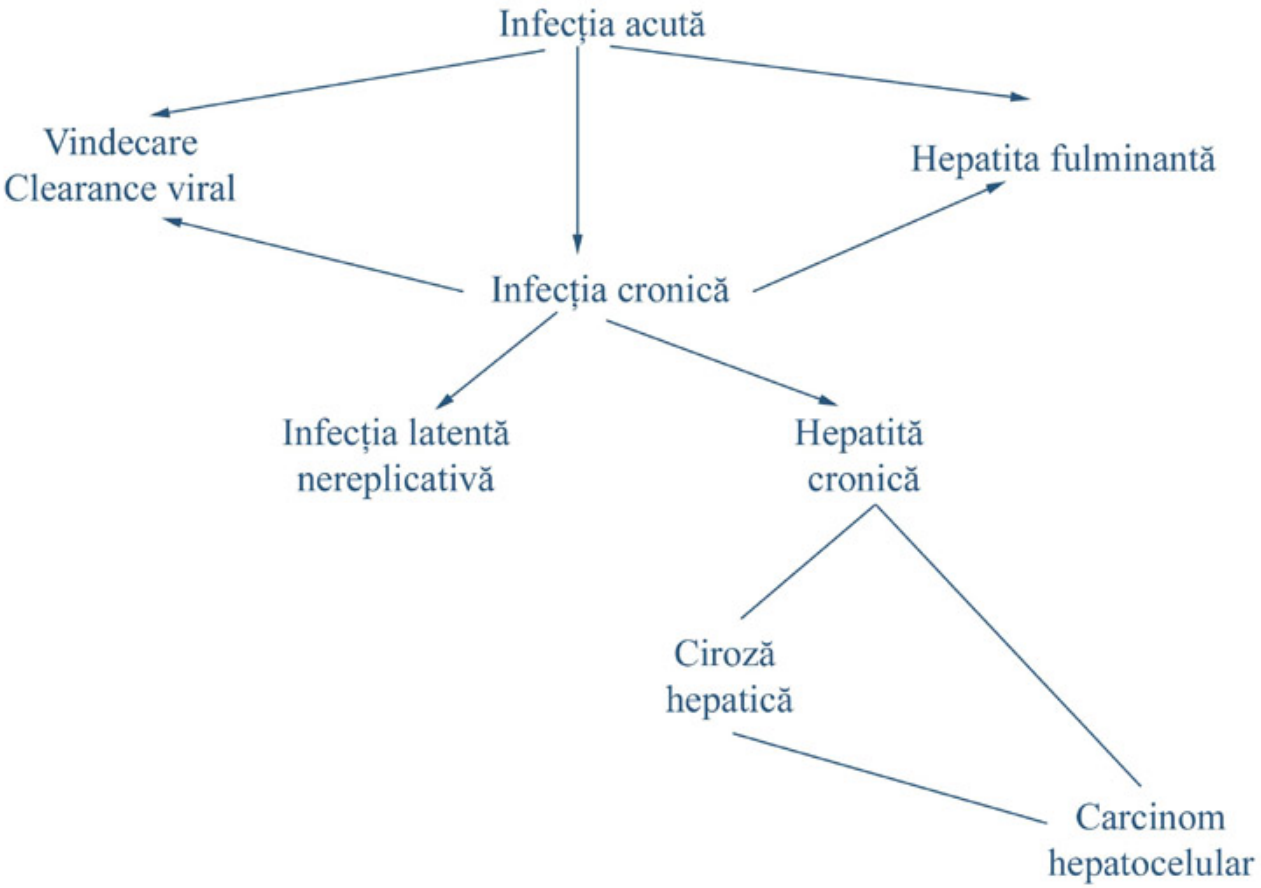
.

Semne şi simptome:

- icter
- fatigabilitate, pierderea apetitului, greţuri, vărsături
- dureri abdominale, dureri articulare

PS! Hepatita cronică poate trece cu timpul în cancer hepatocelular

Istoricul natural al infecției virale B



DIAGNOSTIC HVB

Perioada de incubație 30-180 zile. Probele serologice devin pozitive la 6-7 săptămâni de la infectare, rar-mai devreme.

Clinic: slăbiciune generală, febră, icter. Pot fi artrită, urticarie, proteinurie. 90% din bolnavi se însănătoșesc iar la 10% maladia trece în formă cronică. La 1% hepatita B evoluiază fulminant, dezvoltându-se insuficiență hepatică acută.

Deoarece la hepatita B în sânge apar Ac față HBsAg, HBcAg, HBeAg, diagnosticul se confirmă prin probe serologice. Pentru Diagnostic diferențial între forma acută și cronică se determină IgM la antigenele enumerate. Și se determină ADN-ul specific viral. După vaccinare în sânge se determină doar Ac pentru HBsAg (anti-HBs), Ac față de alți Ag ((anti-HBc, anti-Hbe) lipsesc. În dependență de perioada bolii în sânge pot fi detectate diferite Ag a VHB și Ac corespunzători

De câțiva ani și în RM toate gravidele se recomandă de investigat la prezența virusului hepatitei B.

RISCUL TRANSMITERII INFECȚIEI HVB

Mecanismul transplacentar se întâlnește rar.

În naștere și perioada neonatală riscul infectării depinde de concentrația ADN viral în serul matern.

Riscul infectării copiilor până la 18 luni de viață depinde de concentrația serică la mamă a HBeAg și anti-HBe.

S-a demonstrat, că operația cezariană micșorează riscul infectării în comparație cu nașterea per vias naturalis (10 și 25% corespunzător), dar datorită imunoprofilaxiei nou-născutului pentru micșorarea infectării, operația cezariană nu este necesară.

PROFILAXIA CONTRA HVB

- Personalului medical precum și partenerilor purtători de virus hepatc B se recomandă imunizare pînă la sarcină. Vaccinurile moderne contra HVB sunt inofensive deoarece conțin HBsAg recombinat.
- Doza pentru adulți de vaccin este de 0,02 mg i/m. Se introduce în mușchiul deltoid, se repetă administrarea peste 1 și 6 luni.

1) La mamă:

- vaccinarea gravidelor nu se recomandă.
- Dacă gravida nu este vaccinată (în sânge nu se detectează nici HBsAg și nici anti-HBs), în decurs de 12 ore după contact cu purtătorul de virus i se introduce imunoglobulină contra hepatitei B.
- Uneori, eficacitatea introducerii preparatului poate fi până la 48 de ore.

2) La copil:

- Tuturor copiilor născuți de la mame HBsAg pozitive li se introduce imunoglobulină contra HVB și se vaccinează.
- Cea mai eficientă schemă este: în primele 24 de ore, peste 1 lună și 6 luni de la naștere.
- Altă schemă: în primele 24 h, peste 1 lună, 2 luni și 12 luni de la naștere.
- Pe fonul imunoprofilaxiei se permite alăptarea.

HEPATITA VIRALĂ D

- ARN virus ”defect„ ⇨ pentru pătrunderea lui în celulă și replicare este obligatorie prezența virusului hepatitei B (folosește componentele HBsAg pentru construirea propriei membrane).
- Poate fi suspectat la o persoana care recent a suferit de hepatita B și spontan reapar tulburări ale funcției hepatice.
- Diagnosticul se concretizează serologic prin IgM și IgG.

INFECȚIA HERPETICĂ

- Hepatită provoacă doar 2 reprezentanți ai acestei familii:

A. Citomegalovirusul

B. Virusul Ebstein-Barr

A. INFECȚIA CU CMV

- Agent cauzal – herpes virus ADN, poate provoca afecțiuni grave la făt
- La femeile din pătura socială de mijloc incidența crește cu vârsta
- Riscul infectării cu CMV în sarcină este – 1%
- Pentru micșorarea riscului infectării gravidei i se recomandă limitarea contactului cu pacienții bolnavi și purtători de CMV

Diagnostic:

1) Clinic – slăbiciune generală, febră, artralgie, grețuri, vomă
2) Diagnosticul de infecție acută se stabilește:

a) la creșterea titrului de IgG cel puțin de 4 ori și/sau prezența IgM

b) detectarea virusului în ser sau sânge

Risc pentru mamă:

Hepatita cauzată de CMV la gravide de regulă decurge în formă ușoară. Clinic deseori se aseamănă cu mononucleoza infecțioasă.

Risc pentru făt:

- 0,5-2,5% din copii se nasc cu semne de infecție cu CMV
- Infecții severe se întâlnesc 1:15 000 de nou-născuți
- La infectarea în timpul sarcinii infecția se transmite fătului în 30-40 % iar după naștere la 1din 10 nou-născuți decurge în formă severă

- In infecția cronică cu CMV infectarea intrauterină a fătului se realizează în 3-6% cazuri iar forma severă se dezvoltă la 1% din copiii infectați.
- Infectarea în trimestrele I ți II - ⇧ riscul afectării severe a fătului
- Infecția congenitală cu CMV este greu de diagnosticat. Poate fi suspectată la USG în caz de detectare a RDIUF, dilatarea ventriculilor SNS, calcificate periventriculare intracraniene sau microcefalie.
- 5-25% din copiii infectați i/uterin ulterior rămân în dezvoltare: scăderea auzului, dereglări psihomotorii, scăderea vederii, anomalii de dezvoltare a dinților.

PS! La suspecția infecției i/uterine cu CMV se recomandă supravegherea strictă a pediatrului.

Profilaxia:

- Metode sigure de profilaxie contra CMV nu s-au elaborat.

B. MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ

- Cauzată de virusul Ebstein-Barr, herpes virus ADN
- Diagnostic

1) clinic: febră, slăbiciune generală, cefalee, angină, creșterea în volum și doloritatea ganglionilor limfatici cervicali și axilari. În 75% - splenomegalie, 17% - hepatomegalie, 11% - icter.
2) Pentru confirmarea Ds în serul matern se detectează IgM pentru Ag capsidei virusului Ebstein-Barr.

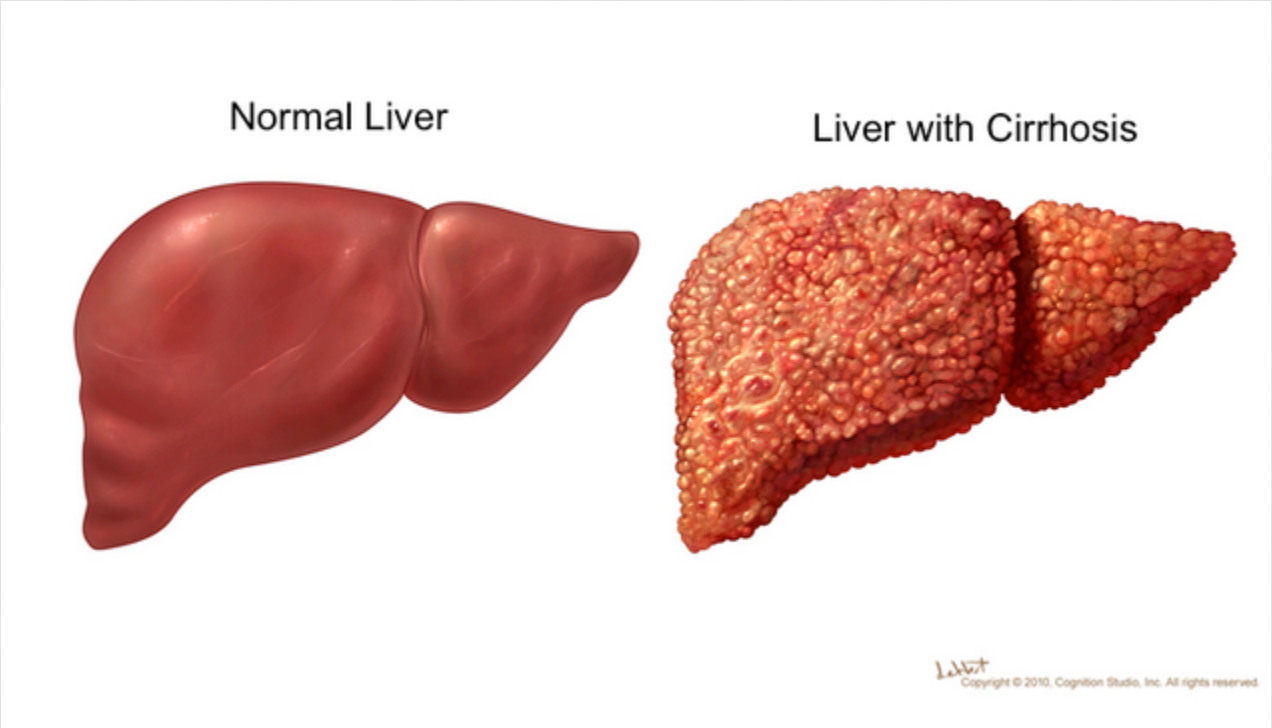
În lipsa acestuia

3) Detectarea IgG în creștere și prezența IgM către antigenul nuclear viral.

PS! Transplacentar, monomucleoza infecțioasă nu se transmite.

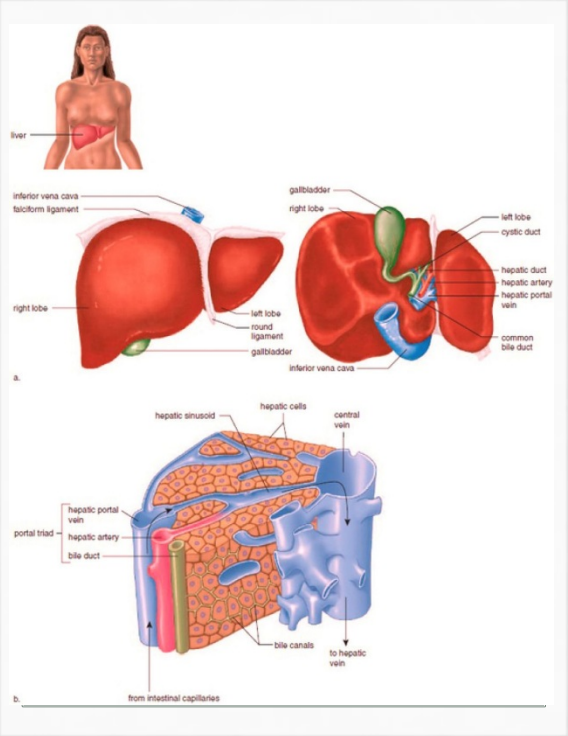
Tratament: simptomatic. Este importsntă alimentația corectă.

CIROZA HEPATICĂ



1. CIROZA BILIARĂ PRIMARĂ (CBP)

- Frecvent la femei (ades de 35-60 de ani)
- Frecvent unicul semn este ↑activității fosfatazei alcaline serice
- Clinic: prurit, icter,, hepatosplenomegalie, osalgii, hiperpigmentarea pielii. Mai târziu – ascită și dilatarea venelor esofagului.
- Pronosticul depinde de gravitatea maladiei. Patologia ce decurge asimptomatic nu influențează durata vieții.
- CBP frecvent se asociază cu tireoidita limfocitară cronică, acidoza renală canaliculară, sindromul CREST (calcinoză, sindrom Reyno, dereglarea peristalticii esofagului, sclerodactilie, teleangiectazie), sindr. Șegren etc.



Diagnostic:

1.↑ activitatea fosfatazei alcaline serice de 2-6 ori, uneori de 10 ori în raport cu norma;

2.Bilirubina serică normală sau ușor ↑;

3.↑ nivelului colesterolului seric;

4.↑ nivelului IgM serice (în 75% cazuri);

5.Apariția Ac antimitocondriali (în 95% cazuri);

6.↓ nivelului protrombinei;

7.↑ timpului protrombinic, care la tratament cu fitomenadionă se normalizează;

8.Hipocalciemie (în urma dereglării absorbției vit. D)

Tratament:

- Tratament specific nu a fost elaborat.
- În stare negravidă: azatioprin, corticosteroizi și penicilamină.
- La gravide: se tratează ca colestaza hepatică.

2. BOALA WILLSON

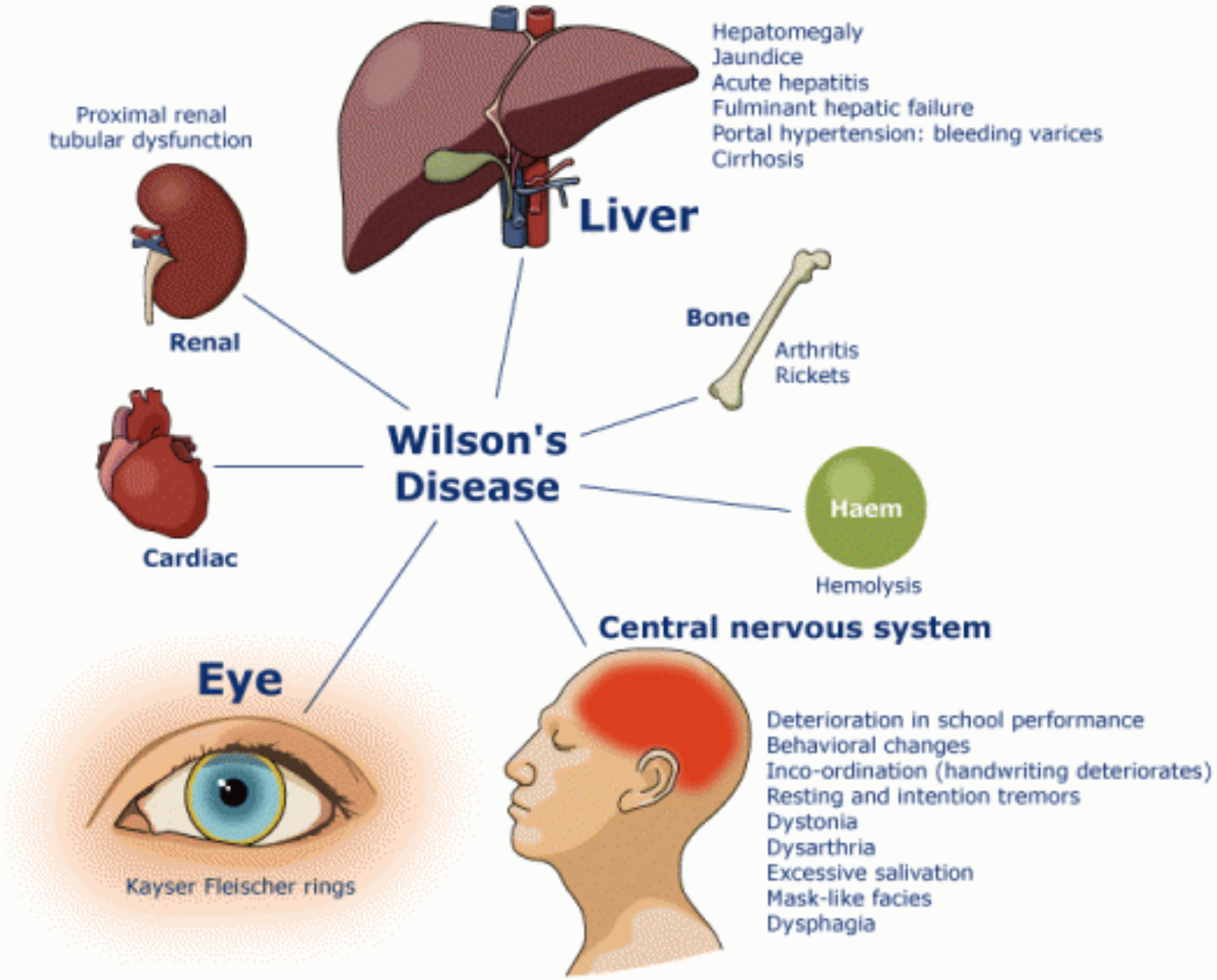
Patologie ereditară, autosom-recesivă, 1: 100 000

La baza patologiei stă dereglarea sintezei ceruloplasminei

Ca rezultat, cuprul nu se elimină cu bila iar prin sânge ajunge și se depune pe retină, rinichi SNC

Clinic maladia se manifestă prin dereglarea funcției hepatice și tulburări neurologice

Se poate dezvolta ciroza hepatică sau degenerarea nucleilor de la nivelul SNC


Hepatomegaly
Jaundice
Acute hepatitis
Fulminant hepatic failure
Portal hypertension: bleeding varices
Cirrhosis
Liver
Proximal renal tubular dysfunction
Renal
Bone
Arthritis
Rickets
Wilson's Disease
Cardiac
Haem
Hemolysis
Central nervous system
Eye
Kayser Fleischer rings
Deterioration in school performance
Behavioral changes
Inco-ordination (handwriting deteriorates)
Resting and intention tremors
Dystonia
Dysarthria
Excessive salivation
Mask-like facies
Dysphagia

DIAGNOSTIC

- 1) inelul Caiser-Fleisher (simptom nespecific, poate fi și în CBP)
- Concentrație ↓ a ceruplasminei serice
- ↑fracției libere a cuprului seric
- ↓concentrației totale a cuprului seric
- ↑excreției cuprului

În timpul sarcinii nivelul ceruloplasminei în normă ↑, ceea ce face dificil diagnosticul maladiei Willson. La fel gravidelor le este c/ind investigarea cu folosirea izotopilor cuprului.

TRATAMENT

- Preparate ce formează complexe cu cuprul: penicilamina, trientin
- În sarcină aceste preparate sunt c/ind
- De la 26-28 săptămâni → USG regulat

3. SINDROMUL BADDI-CHIARI (TROMBOZA VENELOR HEPATICE)

Mai frecvent la copii, mai rar la adulți.

Ca factori predispozanți la adulți pot fi: sarcina, COC, trauma abdominală, creșterea coagulării sângelui (ex. Eritremie sau hemoglobinuria paroxismală nocturnă).

Diagnostic:

Clinic – dureri abdominale (acute sau subacute) și ascită

Paraclinic - ↑ ușoară a aminotransferazelor și ↑bilirubinei serice, posibil ↑considerabilă a fosfatazei alcaline serice.

La Dopplerometrie - ↓vitezei fluxului sanguin prin venele hepatice

Determinarea stazei sanguine centrolobulare la examen histologic a bioptatului hepatic (în lipsa insuficienței cardiace sau altor patologii cu dereglarea circulației sanguine hepatice) este o constatare a sindr. Baddi-Chiari

Diagnosticul se precizează cu ajutorul cavografiei inferioare

Conduita sarcinii: Letalitatea la negravide 50-90%, Diureticele folosite pentru tratamentul ascitei la gravide frecvent nu sunt eficiente

4. AFECTAREA MEDICAMENTOASĂ A FICATULUI

Afectarea ficatului	Substanțe
Hepatită toxică (simptome asemănătoare hepatitelor virale)	Halotan Izoniazidă Metildopa Sulfanilamide fenitoina
Distrifia grasă a ficatului	Acid valproic Corticosteroizii Tetraciclinele Etanol
Colestază	Steroizii anabolici Androgenii, substanțe antigonadotrope
Alte afecțiuni hepatice	Aspirina paracetamol

HIPERBILIRUBINEMIILE CONGENITALE

- Sindromul Dubin-Jonson (↑bilirubina directă), frecvent se detectează la administrarea COC sau în sarcină
- Sindromul Rot (↑bilirubina directă)
- Sindromul Krigler-Naiar tip I și II(↑bilirubina indirectă) – pacienții cu tipul I mor în copilărie
- Sindromul Jilbert (↑bilirubina indirectă)

Hiperbilirubinemia cronică la mamă ↑riscul encefalopatiei la făt.

Au fost descrise câteva cazuri de deces fetal de la mame cu Sindromul Dubin-Jonson.

PATOLOGIA BILIARĂ

1. Litiaza biliara
2. Colecistita acuta litiazica
3. Colecistita acuta acalculoasa
4. Diskinezia biliara
5. Carcinomul de vezicula biliara
6. Sindromul postcolecistectomie
7. Complicatiile colecistectomiei laparoscopice

PATOLOGIA CAILOR BILIARE

1. Coledocolitiaza
2. Sindromul Mirizzi
3. Fistula coledoco - enterica (ileusul biliar)
4. Disfunctia de sfincter Oddi
5. Colangita
6. Colangiocarcinomul
7. Adenocarcinomul ampulei Vater

COLECISTITA ACUTĂ

- Cea mai frecventa complicatie (urgenta chirurgicala)
- Calcul impactat in cistic, blocheaza drenajul biliar, distensie si edem de perete, ischemia mucoasei.
- Agenti inflamatori - lizolecitina
- 50% suprainfectie secundara (febra leucocitoza, durere – colica -, persistente > 6 ore)
- Semnul Murphy relativ specific
- Ecografia: calcul, perete colecistic ingrosat, “dublu contur”, lichid pericolecistic

CRITERII DE DG. – GHIDUL TOKYO

Manifestari clinice

Semne si simptome locale

- Semnul Murphy
- Durere sau impastare in hipoc. dr.
- Masa palpabila in hipoc. dr.

Semne sistemice

- Febra
- Leucocitoza

Semne imagistice

- Ecografie, scintigrafie

Diagnostic

Un semn local, un semn sistemic, confirmare imagistica

TRATAMENTUL CA

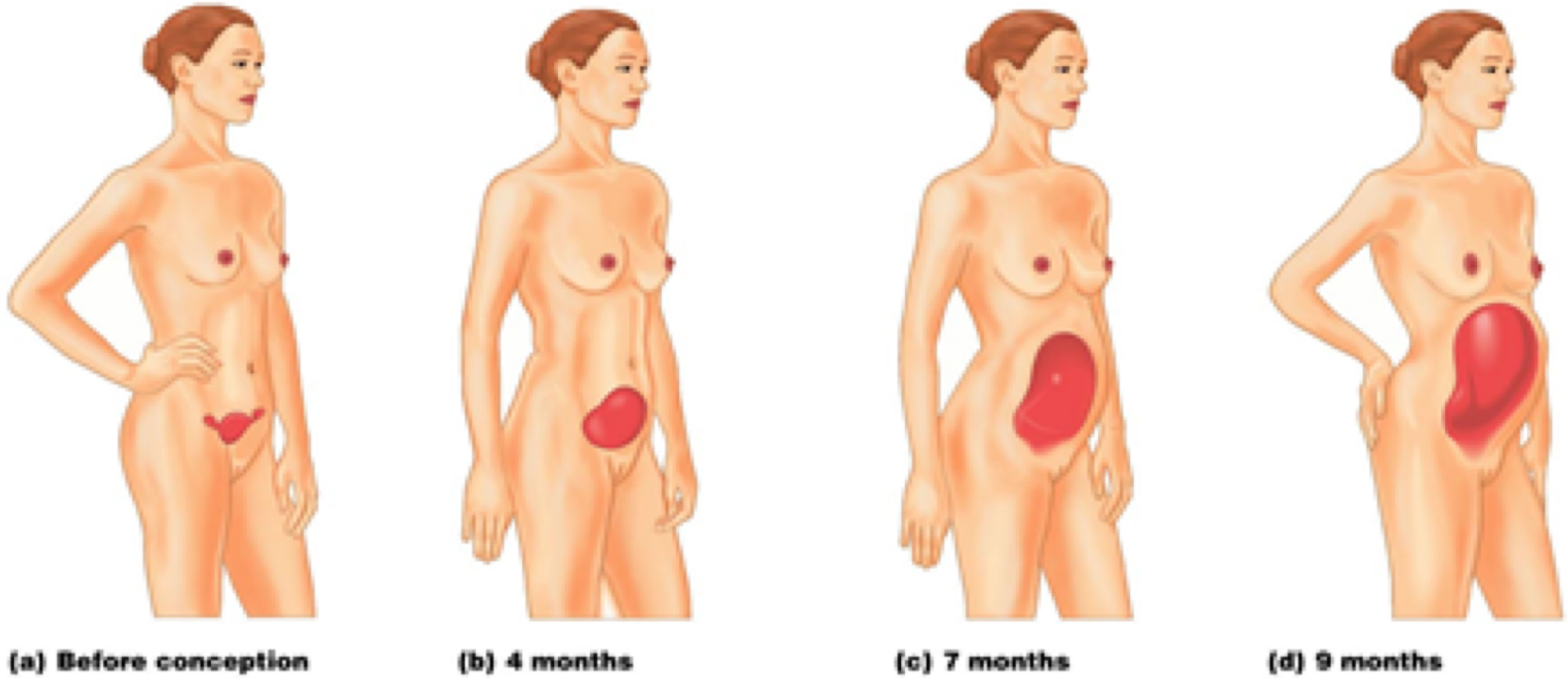
- In functie de severitate si comorbiditati
- Colecistita severa: spitalizare, hidratare iv, repaus alimentar total, antibiotice (metronidazol+cipro sau ampi-sulbactam), analgezie iv.
- Colecistita usoara: direct colecistectomie laparoscopica (ideal in 72 ore)
- Afectare multiorganica: drenaj percutan apoi colecistectomie (la 6 sapt.)
- Episoade repetate de CA, inflamatie cronica (calculi + sludge) – Colecistita Cronica; necesita colecistectomie.

PATOLOGIA PULMONARA ȘI SARCINA

Sarcina induce modificări adaptative complexe la nivelul aparatului respirator.

Asocierea unei boli pulmonare cu gestaţia, interacţiunile care se stabilesc între cele două entităţi influenţează nefavorabil evoluţia fătului şi a gravidei, gravitatea afecţiunii respiratorii cresc semnificativ morbiditatea şi mortalitatea materno-infantilă.

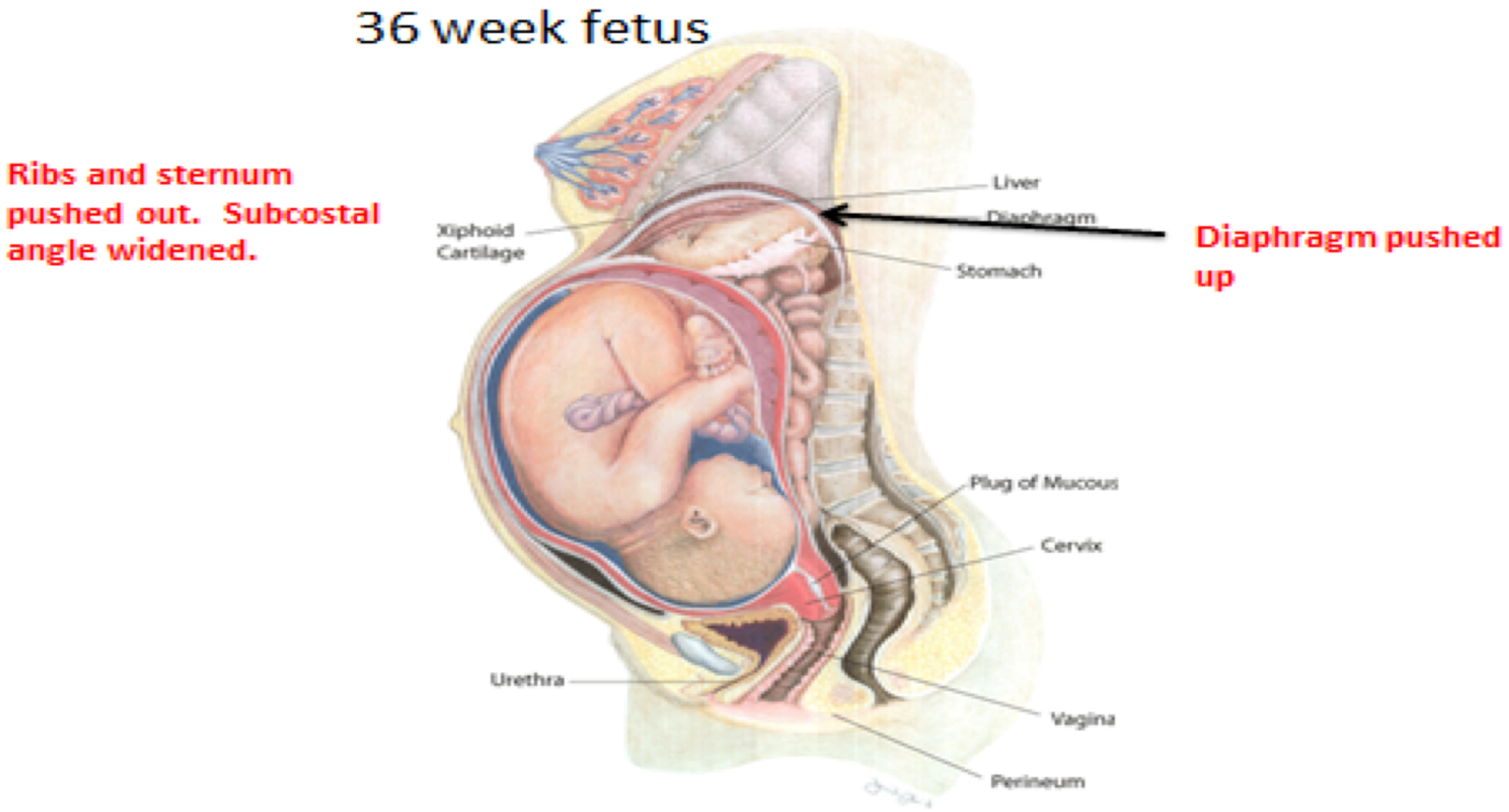
Uterine Changes in Pregnancy



Copyright © 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

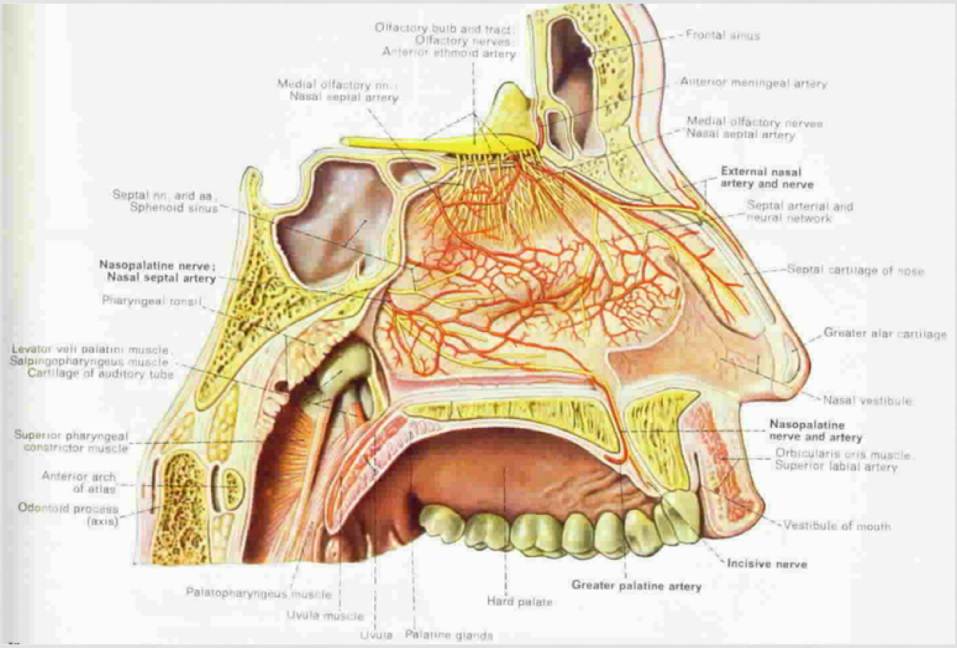
Enlarging uterus decreases chest wall compliance

Figure 28.15



- Coastele si sternul sunt ”împinse,, spre exterior. Se mărește unghiul subcostal. Diafragma este împinsă în sus.

MODIFICĂRI ANATOMICE ALE SISTEMULUI RESPIRATOR ÎN SARCINĂ

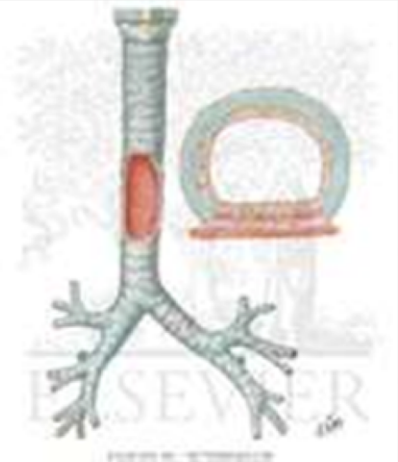


Congestia capilară a mucoasei nazale, orofaringiene și laringelui începe devreme în primul trimestru și crește progresiv pe tot parcursul sarcinii.

Respirație nazală de obicei devine dificilă, iar din cauza congestiei mucoasei nazale progresive poate apărea epistaxisul.

MODIFICĂRI ANATOMICE ALE SISTEMULUI RESPIRATOR ÎN SARCINĂ

- Conductibilitatea căilor respiratorii crește indicând dilatarea căilor respiratorii de calibru mare situate inferior de laringe, in principal din cauza efectelor directe ale progesteronului, cortizonului, relaxinei și activității beta-adrenergice crescute, stare posibil indusă de hipersecreția de progesteron.



MODIFICĂRI ANATOMICE ALE SISTEMULUI RESPIRATOR ÎN SARCINĂ

- Cutia toracică crește în circumferintă de la 5 până la 7 cm în timpul sarcinii din cauza creșteri diametrelor anterior și transversal.
- Începând cu sfârșitul primului trimestru treptat creștere unghiul subcostal de la 68,5 grade la 103,5 grade la termen.
- Cutia toracică a gravidei devine mai cilindrică.
- Complianța pulmonară scade pe masură ce uterul apasă în sus pe diafragmă

COMPLICAȚII RESPIRATORII MATERNE ÎN SARCINĂ

A. Edemul pulmonar asociat cu preeclampsia
B. embolismului pulmonar în timpul sarcinii
C. Embolia cu lichid amniotic
D. Astmul în timpul sarcinii
E. Pneumonia în timpul sarcinii
F. Tuberculoza în timpul sarcinii
G. Fibroza pulmonara idiopatica
H. cifoscoliozele
I. Sarcoidoza
J. cancerul pulmonar

ASTMUL BRONȘIC ÎN SARCINĂ

- Prevalența astmului în timpul sarcinii este în creștere
- În lume incidenta astmului in timpul sarcinii variază de la 3,7% - 13% (rată mai scăzută în SUA și rata mai mare din Marea Britanie)
- Este bine cunoscut și la scară largă raportat că o treime dintre femei observa agravarea astmului in timpul sarcinii, o treime imbunatatirea, iar la o treime din ele starea rămâne neschimbată.
- Între 25 și 32 de saptamani de gestatie, a existat o creștere semnificativa a simptomelor de astm pentru femei care au raportat agravarea astmului - în timp ce acelea care au raportat ameliorarea astmului prin scăderea wheezing-ului.
- La toate femeile a existat o îmbunatatire semnificativă a simptomelor între 37 și 40 de săptămâni.

ASTMUL BRONȘIC ÎN SARCINĂ

- Ameliorarea stării la unele paciente gravide cu astm bronsic este cel mai probabil din cauza nivelului crescut de cortizol și progesteron în timpul sarcinii
- O constatare interesanta este ca femeile gravide cu feți de sex masculin au simptome de astm mai mici decât cele cu feți de sex feminin
- O alta constatare interesanta este fumatul este mai frecvent in randul femeilor gravide cu astm bronsic decît la cele fără astm
- Femeile la care astmul s-a agravat în timpul sarcinii au avut o incidență mai mare nou-născuților cu greutate mică la naștere, dar nu și de copii prematuri
- Managementul cel mai eficient al astmului in timpul sarcinii s-a dovedit a fi administrarea de corticosteroizi inhalatori.

Tabelul 3. Agenţi terapeutici folosiţi în tratamentul AB

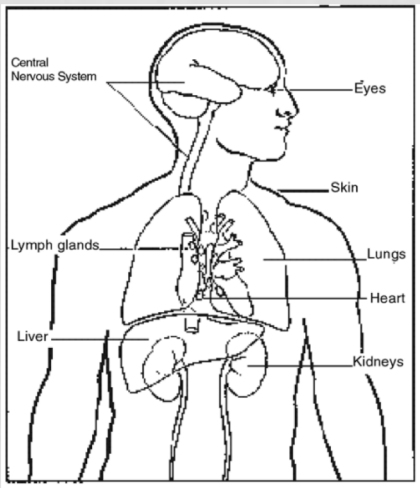
Clasa	Medicament	Date în sarcină
Beta2-simpatomimetice	Salbutamol, Terbutalină, Fenoterol, Salmeterol	Stimulează adrenoreceptorii β_2 şi determină relaxarea fibrelor musculare netede de la nivel bronşic, inhibă eliberarea de acetilcolină, cresc clearance-ul mucociliar. Se administrează pe cale inhalatorie, o doză de una-două ori/zi, iar la nevoie de patru-şase ori/zi cu interval de patru-şase ore între administrări.
Corticosteroizi inhalatori	Beclometazonă dipropionat, Triamcinolon acetonid, Fluticazonă propionat, Budesonid, Flunisolid, Mometazonă furoat	Corticosteroizii inhalatori sunt cei mai importanţi agenţi farmacologici atât în sarcină, cât şi în afara ei. Beclometazona şi budesonidul sunt cei mai indicaţi în sarcină datorită absorbţiei scăzute şi absenţei efectelor teratogene.
Stabilizatori ai mastocitelor	Cromoglicat disodic, Nedocromil sodic	Aceşti agenţi farmacologici nu determină efecte teratogene în sarcină, au o absorbţie scăzută şi se elimină prin scaun. Sunt indicaţi în special în cazurile de astm netratate cu corticosteroizi.
Antagonişti ai leucotrienelor	Zileuton, Zafirlukast, Montelukast	Siguranţa administrării acestor agenţi farmacologici în sarcină este încă sub semnul întrebării.
Metilxantine	Teofilină	Teofilina şi aminofilina (administrare *i.v.)* nu determină efecte teratogene. Sunt agenţi farmacologici de linia a II-a sau a III-a fără acţiune importantă în exacerbările acute.
Steroizi sistemici	*p.o.*: Prednison, *i.v.*: Metilprednisolon, Hidrocortizon	Steroizii sistemici nu determină efecte teratogene, iar în doze echivalente cu 25 mg/zi de prednison nu traversează placenta (nu este valabil în cazul betametazonei şi dexametazonei). Chiar şi în doze mari, inhibarea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian este minimă.

Prognosticul AB

- Morbiditatea maternă şi fetală în astmul uşor sau moderat scade la valori minime, dar creşte în astmul sever.
- Formele grave se asociază cu o incidenţă crescută a naşterii premature şi a hipertensiunii materne.
- Creşterea mortalităţii perinatale, prematuritatea şi greutatea scăzută la naştere în formele severe de astm se explică, probabil, prin efectul direct al hipoxiei şi hipocapniei.

SARCOIDOZA ÎN SARCINĂ

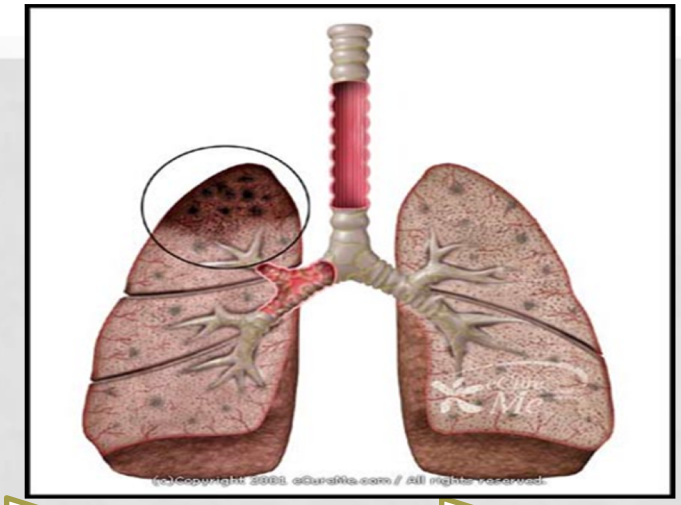
- Sarcoidoza este o boala inflamatorie granulomatoasă sistemica caracterizata prin granuloame cazeificate (noduli inflamatorii mici).
- Cauza acesteia este necunoscută.
- Granuloame apar cel mai des in plamani sau ganglionii limfatici, dar practic poate fi afectat orice organ.
- În mod normal, debutul este treptat. Sarcoidoza poate fi asimptomatică sau cronică și poate provoca deces.



SARCOIDOZA ÎN SARCINĂ

- Reprezintă aproximativ 0.02-0.06% din nașterile fiziologice
- Nu a fost asociată cu un risc crescut de complicații fetale sau materne
- Efectul sarcinii asupra cursului bolii este variabil
- Tratamentul în timpul sarcinii este la fel ca în starea non-gravidă

TUBERCULOZA ÎN SARCINĂ



Cauzata de infectia cu Mycobacterium tuberculosis

Afectează preponderent plamânii - dar poate ataca alte organe

1/3 din populația lumii este purtătoare de bacteria TB

Nu toate persoanele infectate au semne de TB manifestă (TB activă). Multe persoane au o infecție latenta (asimptomatică)

Tabelul 5. Factori predispozanți pentru TB

Factori de risc crescut pentru TB

Contact cu bolnavi/suspecți de TB
Factori medicali favorizanți pentru o evoluție agravată a TB
Populații provenind din țări cu prevalență crescută a TB
Condiții socio-economice și status medical subdezvoltat
Consum de droguri injectabile
Dependența de alcool
Persoane ce provin din instituții comunitare – orfelinate, sanatorii, aziluri
Personal medical ce lucrează în instituții cu risc crescut

Factori de risc pentru dezvoltarea unei TB active

Infecția HIV
Infecție TB recentă
Subponderalitate (≤ 15%)
Silicoză
Pacient imunocompromis (transplant de organe, tratament cronic cu steroizi)
Insuficiență renală cronică
Diabet zaharat
Afecțiuni neoplazice

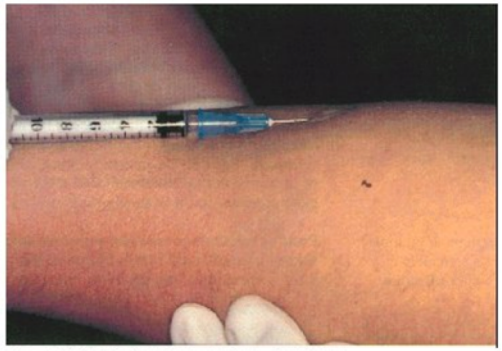


Figure 3.1 Giving the Mantoux tuberculin skin test.

TUBERCULOZA ÎN SARCINĂ

- Două milenii în urmă - grecii credeau că sarcina ameliorează evoluția TBC - astfel de femei cu TB erau încurajate să rămână gravide
- Această idee a persistat până în secolele 19 și 20, atunci când conceptul s-a schimbat complet - sarcina agravează TB
- În prezent - conceptul este că sarcina nu modifică cursul TB
- Testarea pentru TB în timpul sarcinii este aceeași ca și în absența ei - cu R-grafia cutiei toracice și culturile din spută
- Tratamentul pentru TB este practic aceelași ca în starea non-gravidă - izoniazidă (INH) si rifampicină

TUBERCULOZA ÎN SARCINĂ

- Izoniazida traversează placenta - dar nu cauzeaza probleme la făt - cu toate acestea, are un anumit grad de hepatotoxicitate la mamă în timpul sarcinii. Astfel este preferabilă amînarea terapiei până după sarcinii.
- Tratamentul poate fi, în general, amânat în cazul în care pacienta are TB latentă
- Dacă mama nu are TBC activă, alăptarea în timpul tratamentului cu medicamente TB este permisă. În cazul în care mama are TBC activă - ar putea fi transmisă TBC la nou-născut prin picăturile de tuse în timpul alăptării
- Transmiterea transplacentară congenitală a TB este rară și are loc cel mai frecvent hematogen prin vena ombilicală de la mamele care au TBC activă a placentei sau tractului genital

PNEUMONIA

- Pneumoniile sunt afecţiuni inflamatorii acute cu etiologie variată – infecţioasă sau non-infecţioasă – şi cu manifestări clinice şi radiologice de condensare pulmonară.
- Deşi frecvenţa lor pe parcursul sarcinii este redusă, morbiditatea şi mortalitatea materno-fetale sunt importante.
- În general, pneumonia asociată cu sarcina este indusă de agenţi etiologici similari cu cei preexistenţi sarcinii.
- La gravide, reducerea imunităţii mediate celular creşte riscul pentru dezvoltarea unor forme severe de pneumonie determinată de agenţi atipici – virusuri herpes simplex, gripal, varicelo-zosterian.

- În prezent, rata mortalităţii materne este de 0–4%, pneumonia fiind considerată cea mai frecventă boală infecţioasă non-obstetricală ce poate determina decesul matern în peripartum (39).
- Asocierea relativ frecventă a pneumoniei cu sarcina se corelează cu statusul medical şi condiţiile socio-economice precare ale segmentului de populaţie aflată la vârsta reproductivă (37).
- Afecţiuni materne concomitente – astmul bronşic sau anemia – cresc riscul de apariţie a pneumoniei pe parcursul sarcinii.
- Cea mai frecventă formă de pneumonie la gravide este pneumonia comunitară (40), determinată de *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae şi Mycoplasma pneumoniae.*

Tabelul 8. Forme clinice de pneumonie

Tipic	Atipic
Debut brusc al febrei	Debut gradat, trenant
Tuse productivă, spută purulentă	Tuse seacă
Uneori, dureri toracice de tip pleural	Predominanța simptomelor extrapulmonare: – cefalee – mialgii – oboseală – dureri de gât – greață, vărsături, diaree
Semne de condensare pulmonară: – matitate, egofonie, raluri – aspecte radiologice corespunzătoare tabloului clinic	Aspect radiologic anormal, în pofida simptomatologiei respiratorii reduse
Agenți etiologici: – cel mai frecvent – *S. pneumoniae* – *H. influenzae* – germeni aerobi și anaerobi din flora orală	Agenți etiologici: – *Mycoplasma pneumoniae* – *Chlamydophila pneumoniae* – *Legionella pneumophila* – anaerobi orali – *P. carinii* – virusuri

TRATAMENTUL PNEUMONIEI

- Tratamentul pneumoniei asociate cu sarcina se face în condiţii de spitalizare.
- Imposibilitatea identificării agentului etiologic în peste 50% din cazuri impune antibioticoterapie cu spectru larg, care să acopere germenii cel mai frecvent implicaţi în determinismul bolii.
- Administrarea antibioticelor în primele patru ore de la internare scade semnificativ morbiditatea şi mortalitatea materno-fetale.

Tabelul 9. Tratamentul pneumoniei în sarcină

Tratament inițial

Ceftriaxonă 2 g *i.v.* pe zi.
Eritromicină 500 mg *i.v.* la șase ore (eritromicina nu are efecte teratogene, însă folosirea esterului estolat al eritromicinei a fost asociată cu o incidență crescută a hepatotoxicității în sarcină comparativ cu alte forme chimice). *Alternativă:* **azitromicină** 500 mg *i.v.* pe zi.

Pacient stabil și afebril

Ceftriaxonă 500 mg x 2/zi *p.o.* până la 14 zile.
Eritromicină 250–500 mg x 4/zi până la 14 zile
Alternativă: **azitromicină** – se administrează numai cinci zile, 500 mg/zi în prima zi, apoi 250 mg/zi în zilele 2–5.

BIBLIOGRAFIE

- 1. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetrics - Normal and Problem Pregnancies,5 th edition, Elsevier, 2007.
- 2. Thomson KJ, Cohen ME. Studies on the circulation in normal pregnancy. II. Vital capacity observations in normal pregnant women, Surg Gynecol Obstet 1938; 66:591
- 3. Klaften E, Palugyay J. Verleichende Untersuchungen über Lage und Ausdehnung von Herz und Lunge in der Schwangerschaft und im Wochenbett, Arch Gynakol 1927; 131:347
- 4. Klaften E, Palugyay J. Zur Physiologie der Atmung in der Schwangerschaft. Arch Gynakol 1926; 129:414
- 5. Mobius WV. Abrung und Schwangerschaft, Munch Med Wochenschr 1961; 103:1389
- 6. Gilroy R, Mangura B, Lavietes M. Rib cage displacement and abdominal volume displacement during breathing in pregnancy. Am Rev Respir Dis 137:668, 1988
- 7. Puranik BM, Kaore SB, Kurhade GA, Agrawal SD, Patwardhan SA, Kher JR. A longitudinal study of pulmonary function tests during pregnancy. Indian J Physiol Pharmacol. 1994 Apr;38(2):129-32.
- 8. Knuttgen HG, Emerson K. Physiological response to pregnancy at rest and during exercise. J Appl Physiol 1974; 36:549
- 9. Gazioglu K, Kaltreider NL, Rosen M, Yu PN. Pulmonary function during pregnancy in normal women and in patients with cardiopulmonary disease. Thorax 1970; 25:445
- 10. Clark SL, Cotton DB, Lee W, Bishop C, Hill T, Southwick J, Pivarnik J, Spillman T, DeVore GR, Phelan J, et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. Am J Obstet Gynecol 161:1439, 1989
- 11. Templeton A, Kelman GR. Maternal blood-gases, (PAO2-PaO2), physiological shunt and VD/VT in normal pregnancy. Br J Anaesth 1976; 48:1001
- 12. Machida GL. Influence of progesterone on arterial blood and CSF acid-base balance in women. J Appl Physiol 1981; 51:1433
- 13. Wilbrand U, Porath CH, Matthaes P, et al. Der einfluss der Ovarial- steroide auf die Funktion des Atemzentrums, Arch Gynakol 1959; 191:507
- 14. Lyons HA, Antonio R. The sensitivity of the respiratory center in pregnancy and the administration of progesterone, Trans Assoc Am Physicians 1959; 72:173
- 15. Alexander S, Dodds L, Armson BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. Obstet Gynecol 92:435, 1998
- 16. Kwon HL, Belanger K, Bracken M. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. Ann Epidemiol 13:317, 2003