

The background features a light gray grid of dashed lines. Various colored circles and rings are scattered around the text: a large teal ring in the top left, a small teal dot near the top center, a large lime green circle in the top right, a small green circle with a dashed outline below it, a small pink dot on the right, a large orange circle below the pink dot, a large yellow ring in the bottom right, a large green circle with a white dot in the bottom left, a small orange dot above it, and a lime green circle with a dashed outline in the middle left.

Teste funcționale hepatice

“

Ficatul-laborator central al organismului



Procesare



Depozitare



Ficat- roluri

- Sinteza și secreția proteinelor plasmatic, lipidelor, lipoproteinelor
- Formarea ureei
- Formarea factorilor de coagulare
- Menținerea homeostaziei glucidelor
- Controlul metabolismului colesterolului

Datorită acestei complexități funcționale, explorarea funcțională hepatică este extrem de largă, interferând și cu investigații metabolice descrise în alte laboratoare



Ficat- roluri

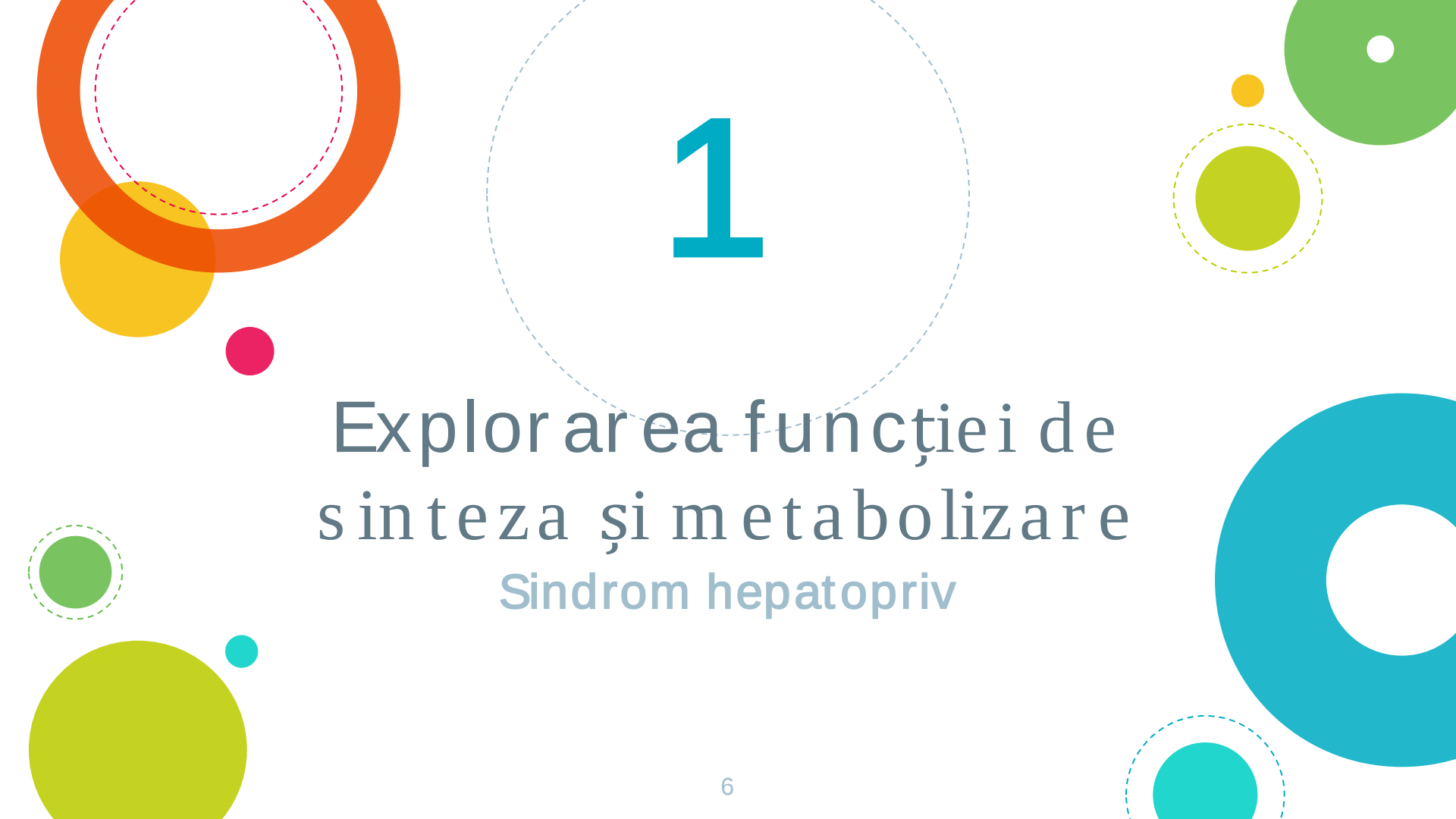
- Formarea și excreția bilei
- Prin sistemul reticuloendotelial are rol în apărare
- Metabolismul și epurarea plasmatică a unor substanțe cum sunt hormonii, medicamentele

Datorită acestei complexități funcționale, explorarea funcțională hepatică este extrem de largă, interferând și cu investigații metabolice descrise în alte laboratoare



Indicațiile explorării hepato-biliare sunt legate de următoarele semne și simptome

- ⊙ Astenie, fatigabilitate
- ⊙ Colorație galbenă a tegumentelor: icter sau subicter
- ⊙ Prurit tegumentar
- ⊙ Transpirație excesivă
- ⊙ Urină hipercromă
- ⊙ Scaune acolice
- ⊙ Tulburări digestive, balonare, grețuri, vărsături, diaree
- ⊙ Tulburări de coagulare, sângerări, HDS
- ⊙ Durere în hipocondrul drept
- ⊙ Ascită



1

Explorarea funcției de
sinteza și metabolizare
Sindrom hepatopriv

Alterarea metabolismului proteic



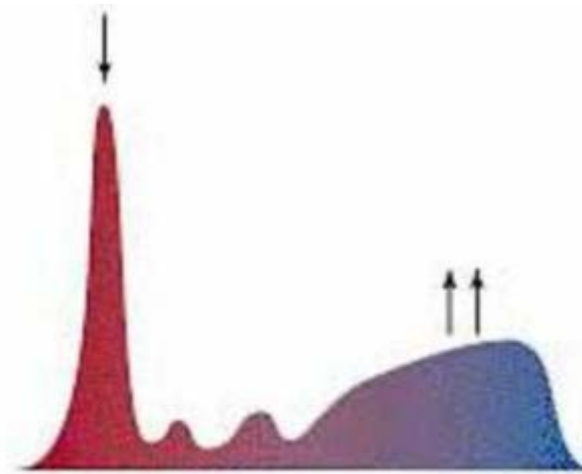
Scăderea concentrației de proteine reflectă scăderea funcției hepatice

Teste pentru investigarea sindromului
hepatopriv- metabolism proteic

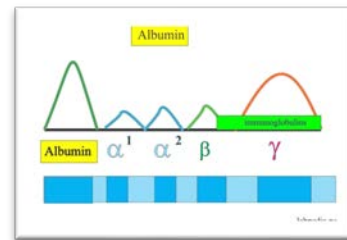
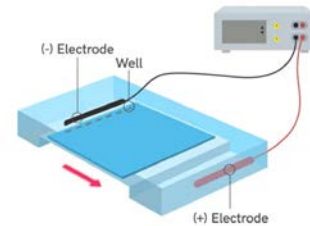
- ◎ Electroforeza proteinelor plasmaticice
- ◎ Dozarea separată a albuminei plasmarice
- ◎ Testele de coagulare
- ◎ Fibrinogenul

Teste pentru investigarea sindromului
hepatopriv- metabolism proteic

◎ Electroforeza proteinelor plasmatic



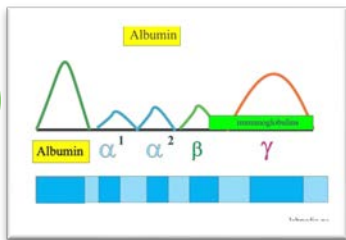
Ciroză hepatică



Teste pentru investigarea sindromului hepatopriv- metabolism proteic

⊙ Dozarea separată a albuminei plasmatice

- ⊙ Determinarea uzuală, ce confirmă parțial insuficiența hepatică, fiind o proteină ce se sintetizează exclusiv la nivel hepatic
- ⊙ Zilnic se sintetizează 10-15 g, timpul de înjumătățire fiind aproximativ 20 de zile. Astfel în insuficiențele hepatice acute albumina este puțin modificată, bolnavii cu insuficiență hepatică fulminantă pot să prezinte valori normale ale albuminei serice
- ⊙ Valoarea normală este de 4-5 g/dl
- ⊙ Nivelul său plasmatic scade în sinteză deficitară (boală hepatică cronică, ciroză hepatică), intensificarea catabolismului proteic, aport inadecvat, pierderi (sindrom nefrotic, enteropatii)
- ⊙ Creșteri absolute ale albuminemiei nu apar nici fiziologic, nici patologic, o creștere relativă se descrie în situații de deshidratare severă



Teste pentru investigarea sindromului hepatopriv- metabolism proteic

Risc
hemoragiar

Testele de coagulare

INR

Risc
trombotic

În mod normal,
valoarea INR este 1.
Cu cât valoarea INR
este mai mare cu
atât coagularea se
face mai greu.

- Sunt mai sensibile în ceea ce privește explorarea funcției de sinteză

- Dozarea INR (timp Quick) este testul de coagulare cel mai folosit deoarece evaluează global complexul protrombinic- sinteza factorilor vitamina K dependenți ce are loc în ficat. Datorită timpului de înjumătățire scurt, reprezintă un marker sensibil al funcției hepatice de sinteză și are valoare prognostică atât în afecțiunile acute cât și în cele cronice ale ficatului

- Este importantă monitorizarea INR la bolnavii cu afecțiuni hepatice ce urmează a fi operați, pentru a preveni sângerările excesive- administrarea de plasmă

- Valori normale INR-1, TQ-12-15 sec

- În insuficiența hepatică timpul de protrombină se alungește

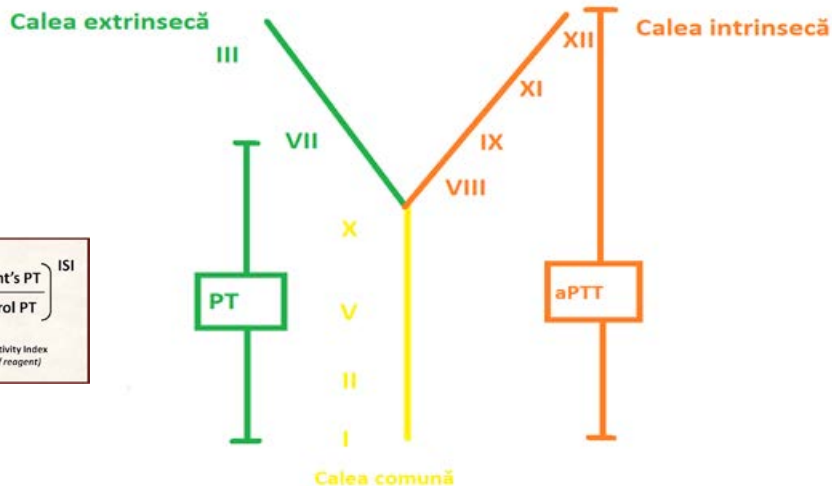
- Pentru diferențierea sindromului hepatopriv de carența de vitamina K se utilizează testul Koller (administrarea a 10 mg iv vit K și repatarea TQ după 2 zile)

Teste pentru investigarea sindromului hepatopriv- metabolism proteic

© Testele de coagulare

$$INR = \left(\frac{\text{Patient's PT}}{\text{Control PT}} \right)^{ISI}$$

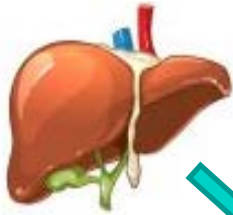
ISI = International Sensitivity Index
(specific for each lot of reagent)



Teste pentru investigarea sindromului
hepatopriv- metabolism proteic

◎ Fibrinogenul

- ◎ scade în stadiile avansate ale hepatopatiilor fiind un indicator pentru cirozele hepatice



Fibrinogen

Valori normale 200-400 mg/dl

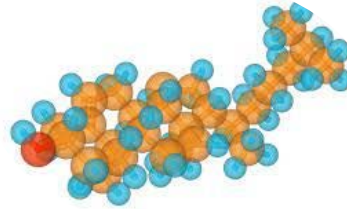


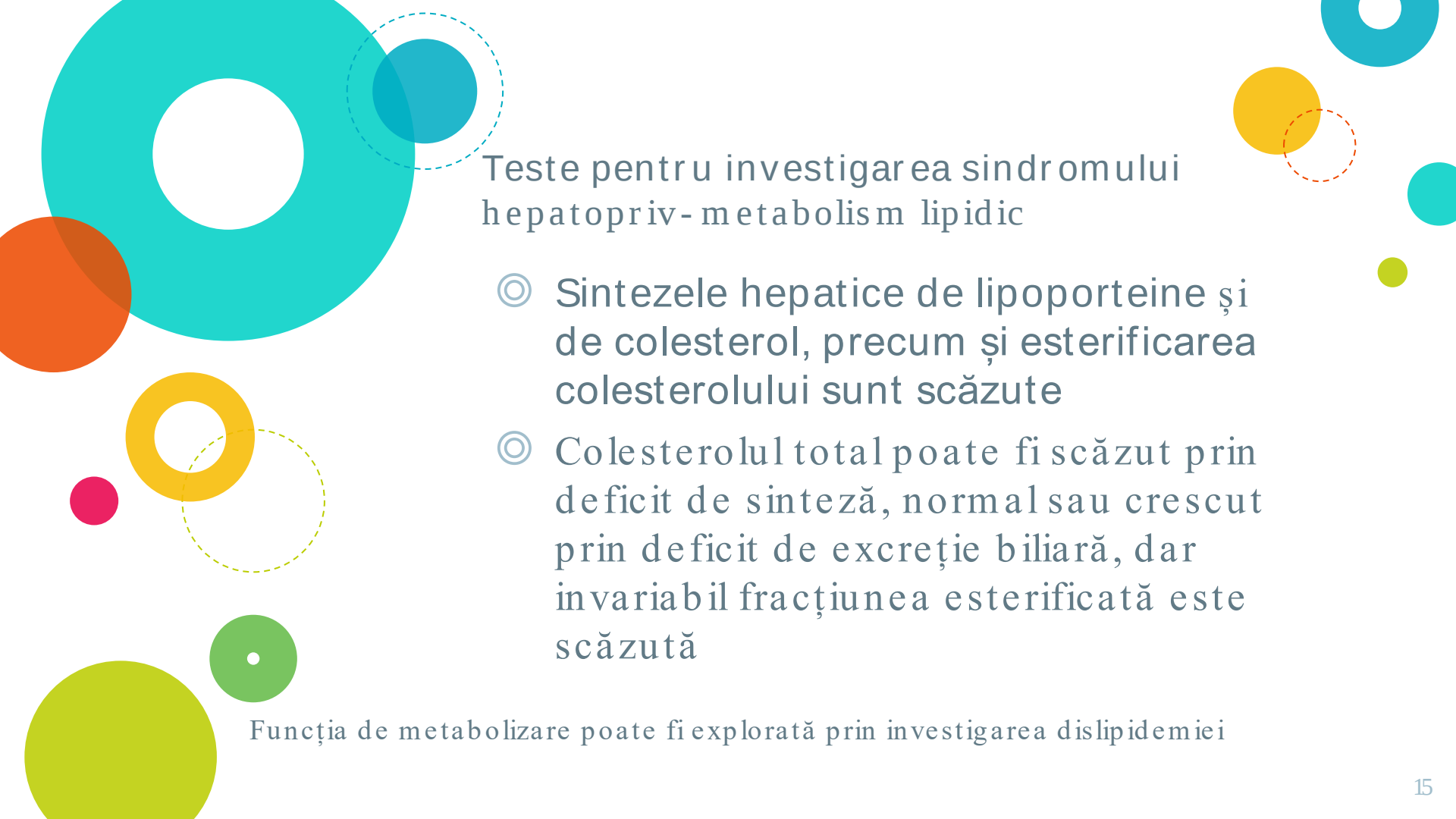
Inflamație
Sarcină



Insuficiență
hepatică
CID

Alterarea metabolismului lipidic

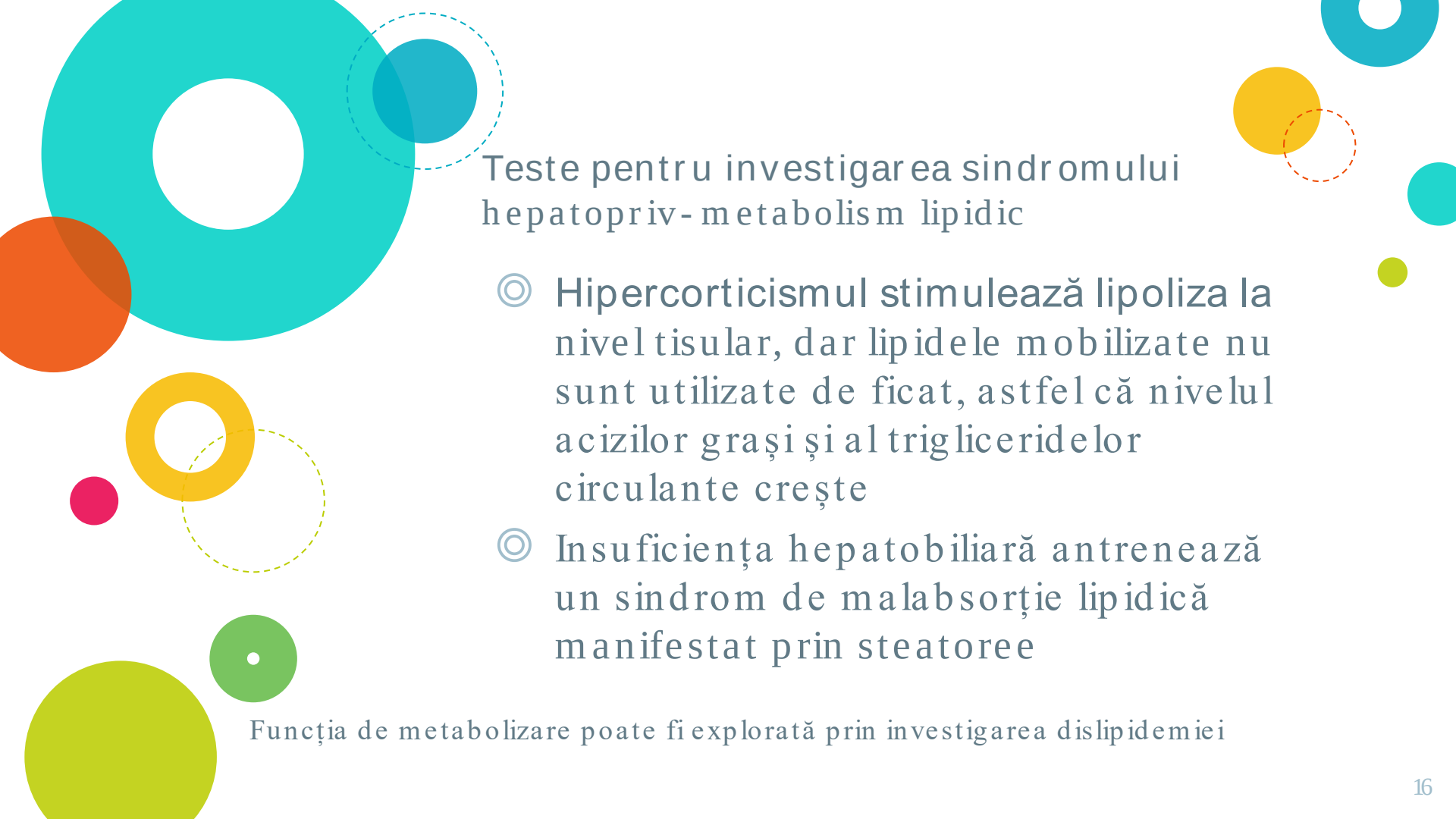




Teste pentru investigarea sindromului hepatopriv- metabolism lipidic

- ◎ Sintezele hepatice de lipoproteine și de colesterol, precum și esterificarea colesterolului sunt scăzute
- ◎ Colesterolul total poate fi scăzut prin deficit de sinteză, normal sau crescut prin deficit de excreție biliară, dar invariabil fracțiunea esterificată este scăzută

Funcția de metabolizare poate fi explorată prin investigarea dislipidemiei

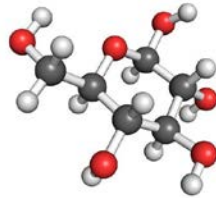


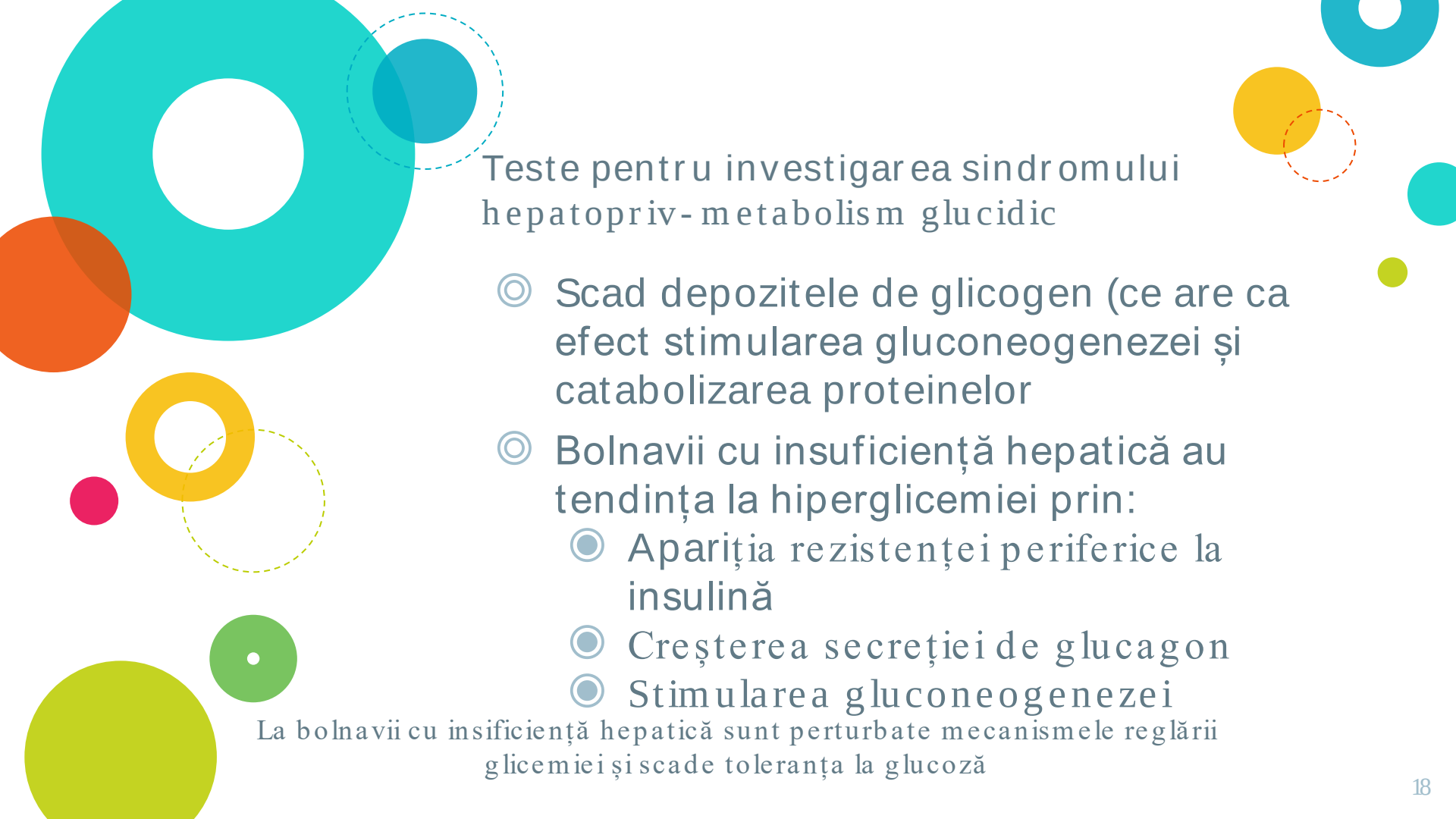
Teste pentru investigarea sindromului hepatopriv- metabolism lipidic

- ◎ Hiperkorticismul stimulează lipoliza la nivel tisular, dar lipidele mobilizate nu sunt utilizate de ficat, astfel că nivelul acizilor grași și al trigliceridelor circulante crește
- ◎ Insuficiența hepatobiliară antrenează un sindrom de malabsorție lipidică manifestat prin steatoree

Funcția de metabolizare poate fi explorată prin investigarea dislipidemiei

Alterarea metabolismului glucidic



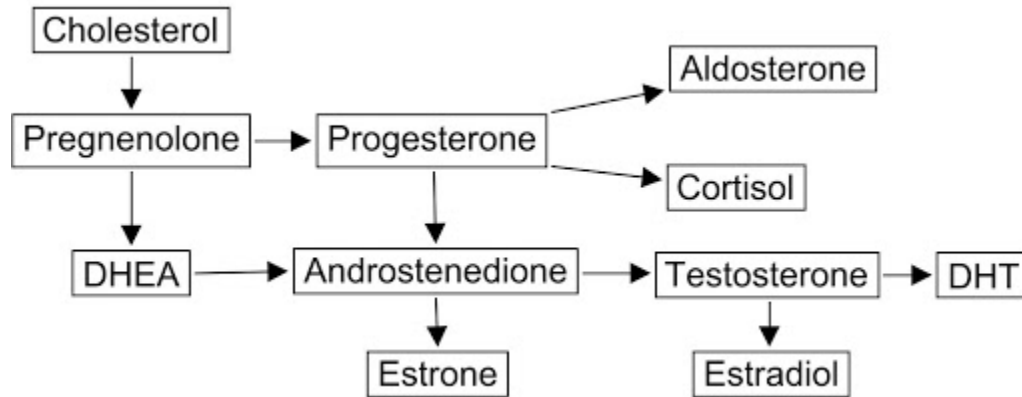


Teste pentru investigarea sindromului hepatopriv- metabolism glucidic

- ◎ Scad depozitele de glicogen (ce are ca efect stimularea gluconeogenezei și catabolizarea proteinelor)
- ◎ Bolnavii cu insuficiență hepatică au tendința la hiperglicemiei prin:
 - ◎ Apariția rezistenței periferice la insulină
 - ◎ Creșterea secreției de glucagon
 - ◎ Stimularea gluconeogenezei

La bolnavii cu insuficiență hepatică sunt perturbate mecanismele reglării glicemiei și scade toleranța la glucoză

Alterarea metabolismei hormonilor



Prin procesele metabolice complexe ficatul inactivează și degradează hormone. În hepatopatii pot să apară manifestări specifice:

- Hiperestrogenemie
- Hiperaldosteronemie
- Hiperkorticism

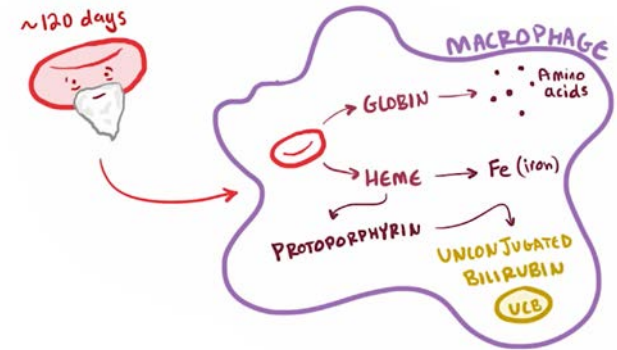


2

Explorarea funcției de conjugare a bilirubinei Sindrom de colestază

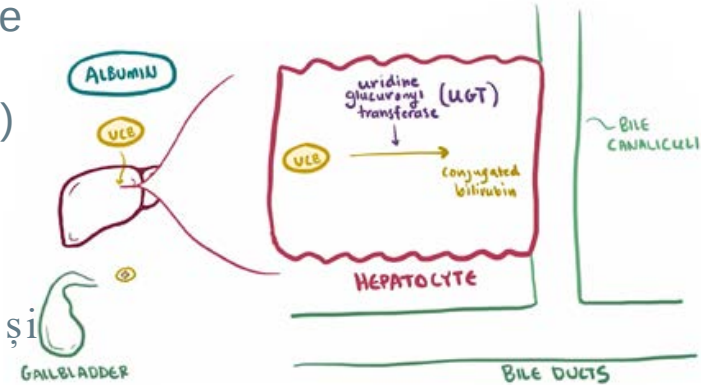
Explorarea funcției de conjugare a bilirubinei

- ◎ Bilirubina este un produs de degradare a hemului
- ◎ Hemoglobina este formată din 4 lanțuri proteice de globină și 4 grupări hem
- ◎ Globina este descompusă în aminoacizi, iar hemul în fier și protoporfirină
- ◎ Protoporfirina este transformată în bilirubina neconjugată



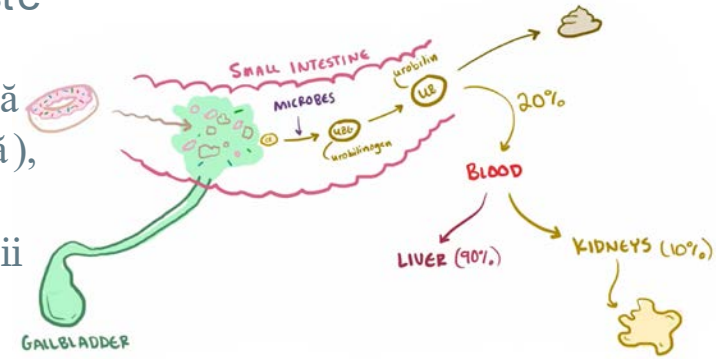
Explorarea funcției de conjugare a bilirubinei

- © Ficatul este responsabil pentru preluarea din sânge a bilirubinei, care prin intermediul albuminei (transportor) ajunge la hepatocite unde este conjugată (modificată pentru a deveni solubilă în apă) și secretată în bilă și intestin



Explorarea funcției de conjugare a bilirubinei

- © La nivelul intestinului bilirubina conjugată este metabolizată în urobilinogen (se elimină în cantități mici în urină), respectiv în stercobilinogen (materii fecale)



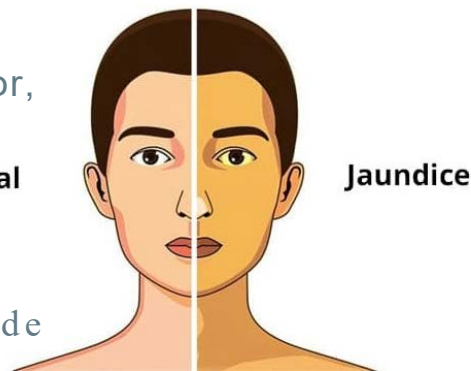
Valori normale

- ◎ Bilirubina totală=0,2-1,2 mg/dl
- ◎ Bilirubina conjugată (directă)=0,1-0,3 mg/dl



Creșterea concentrației bilirubinei produce icterul

- ◎ Valori moderat crescute nu duc la depuneri vizibile în țesuturi și tegumente
- ◎ Creșterea peste 1,8 mg/dl poate determina subicter-colorație discret gălbuie a tegumentelor și mucoaselor, evidentă mai ales la nivelul sclerei
- ◎ Icterul (colorația galbenă a tegumentelor și mucoaselor prin impregnarea cu pigmenți biliari) se manifestă la valori ale bilirubinemiei de peste 2,5-3 mg/dl



Clasificare icterelor în funcție de localizare

Prehepatic

- Producție crescută de Bi
- Sindrom hemolitic, hemoragii interne, boli ereditare (sdr Gilbert, Crigler-Najjar)

Hepatic

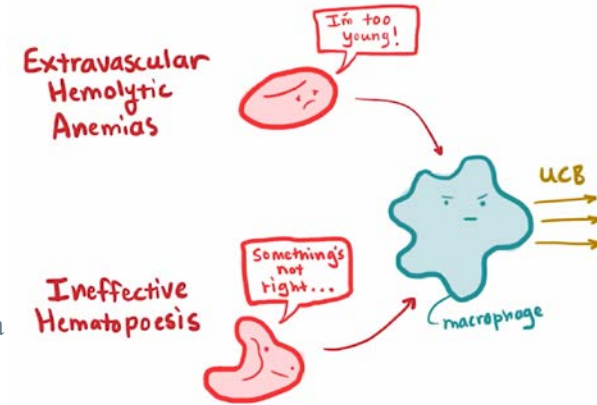
- Boli ale ficatului manifestate ca deficiențe în metabolismul bilirubinei (preluarea redusă a Bi de către hepatocite, conjugarea neadecvată a Bi, secreție redusă hepatocitară a Bi)
- Ciroza hepatică, hepatite virale, toxice, boli autoimune, boli ereditare (sdr Dubin-Johnson)

Posthepatic

- Obstrucția ductelor biliare, fie în ficat, fie extrahepatic, reflectată ca deficiență în excreția bilirubinei
- Ciroză biliară primitivă, calculi biliari, cancer biliar sau de cap de pancreas

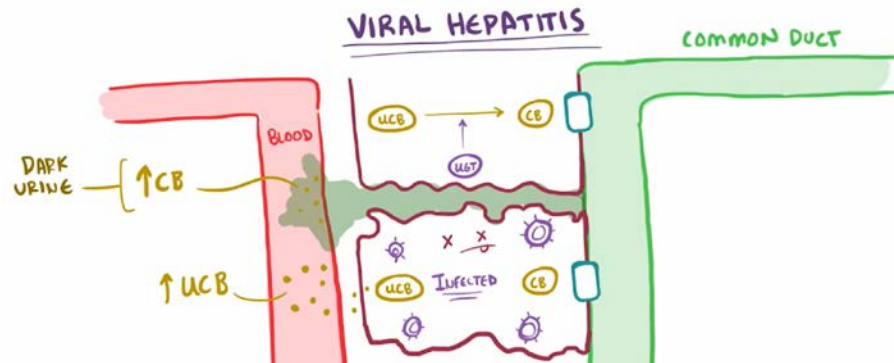
Icter hemolitic

- ◎ Hiperbilirubinemie predominant neconjugată (ca urmare a hemolizei capacitatea de conjugare și excreție a ficatului este depășită iar bilirubina indirectă se acumulează în sânge)
- ◎ Absența bilirubinuriei, deoarece bilirubina indirectă este insolubilă în apă și este fixată pe albumine, ea nu poate fi excretată în urină
- ◎ Ca urmare a hiperproducției de bilirubină indirectă, crește și bilirubina directă și urobilinogenul. Hiperproducția de urobilinogen are două consecințe: hipercolorarea materiilor fecale și urini hiperchrome
- ◎ Enzimele de hepatocitoliză și colestază au valori normale



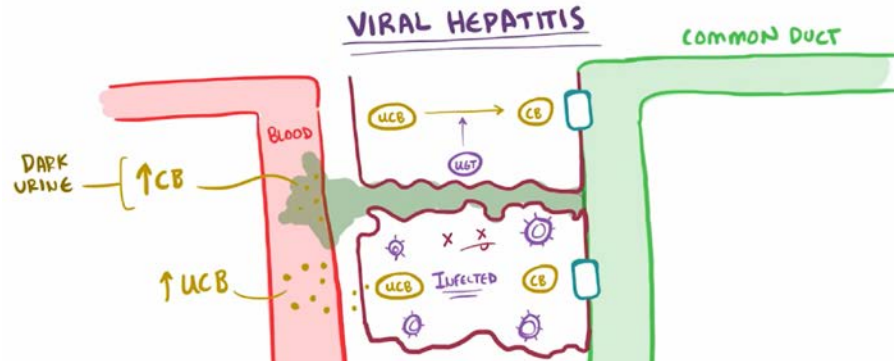
Icterul hepatocelular

- ⊙ Hiperbilirubinemie mixtă, conjugată și neconjugată
- ⊙ Bilirubina directă este hidrosolubilă, se elimină prin urină (bilirubinemie) și urina capătă o culoare brun închis (icter coluric)
- ⊙ Urobilinogenurie
- ⊙ Sindrom de hepatocitoliză



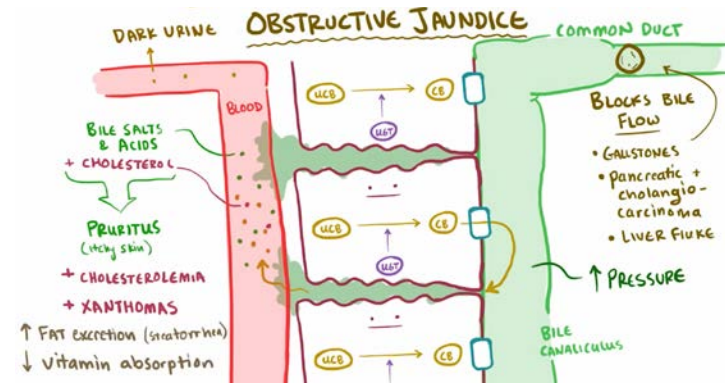
Icterul hepatocelular

- © În funcție de gradul colestază intrahepatică, cantitatea de bilirubină directă care ajunge în intestin poate fi normală, sau scăzută (de această cantitate de bilirubină directă depinde cantitatea de urobilinogen în intestin precum și, cantitatea de stercobilină). Astfel, materiile fecale pot fi normal colorate (colestază redusă) sau decolorate (colestază intensă)



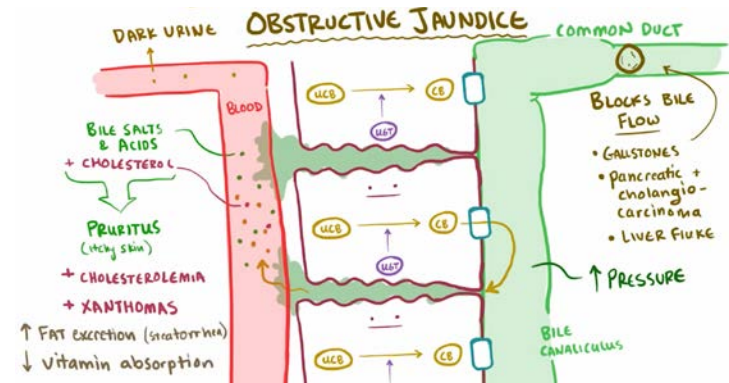
Icter obstructiv

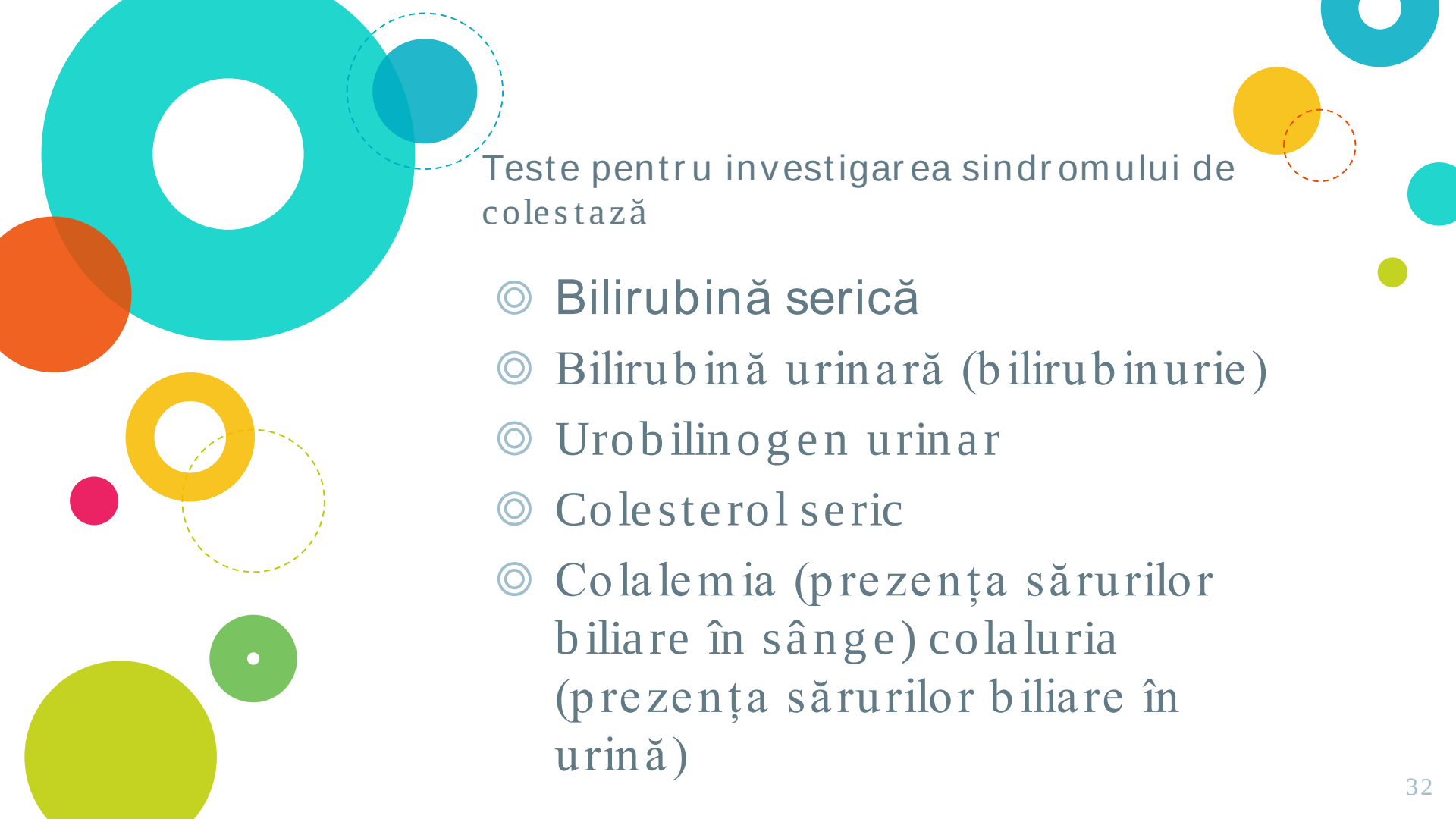
- ⊙ Hiperbilirubinemie predominant conjugată (directă)
- ⊙ Bilirubina directă este solubilă în apă, străbate filtrul renal și se elimină în urină producând bilirubinurie (icter coluric)
- ⊙ Reducerea sau absența excreției de bilă în intestin determină scăderea formării de urobilinogen, ceea ce va avea două consecințe: absența urobilinogenuriei și decolorarea materiilor fecale



Icter obstructiv

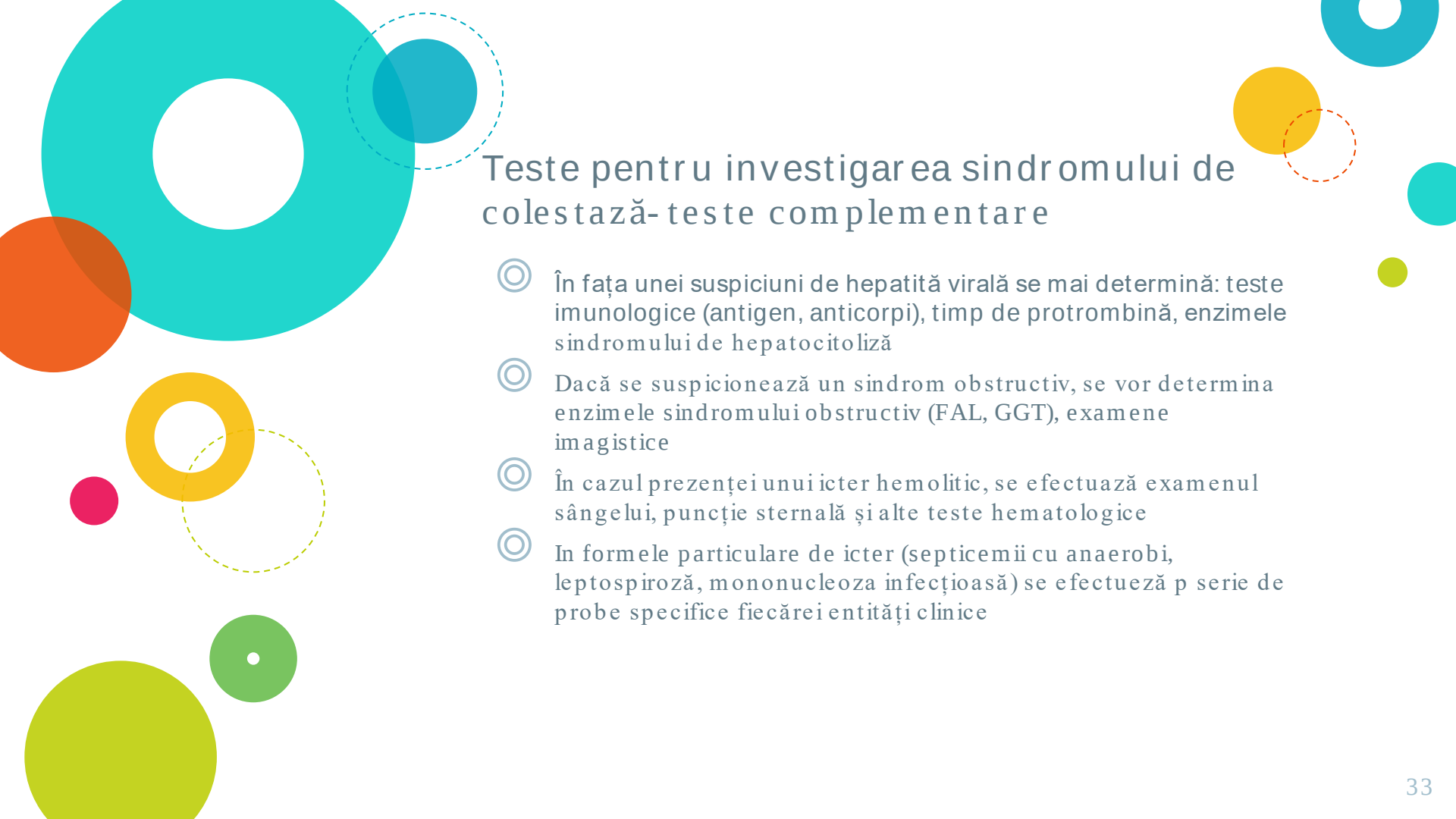
- ⦿ Creșterea marcată a nivelului seric a enzimelor de colestază: fosfataza alcalină (FAL), gamaglutamil transferaza (GGT) și 5'-nucleotidaza
- ⦿ Creșterea colesterolemiei și fosfolipidelor este dată de alterarea excreției biliare
- ⦿ Lipsa sărurilor biliare din intestin determină malabsorția lipidelor și vitaminelor liposolubile





Teste pentru investigarea sindromului de colestază

- ◎ Bilirubină serică
- ◎ Bilirubină urinară (bilirubinurie)
- ◎ Urobilinogen urinar
- ◎ Colesterol seric
- ◎ Colalemia (prezența sărurilor biliare în sânge) colaluria (prezența sărurilor biliare în urină)

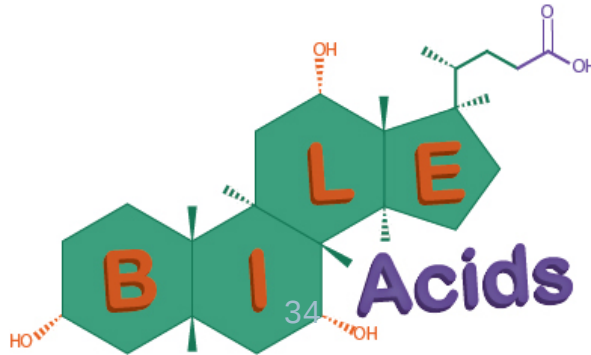


Teste pentru investigarea sindromului de colestază- teste complementare

- ◎ În fața unei suspiciuni de hepatită virală se mai determină: teste imunologice (antigen, anticorpi), timp de protrombină, enzimele sindromului de hepatocitoliză
- ◎ Dacă se suspicionează un sindrom obstructiv, se vor determina enzimele sindromului obstructiv (FAL, GGT), examene imagistice
- ◎ În cazul prezenței unui icter hemolitic, se efectuează examenul sângelui, puncție sternală și alte teste hematologice
- ◎ În formele particulare de icter (septicemii cu anaerobi, leptospiroză, mononucleoza infecțioasă) se efectuează p serie de probe specifice fiecărei entități clinice

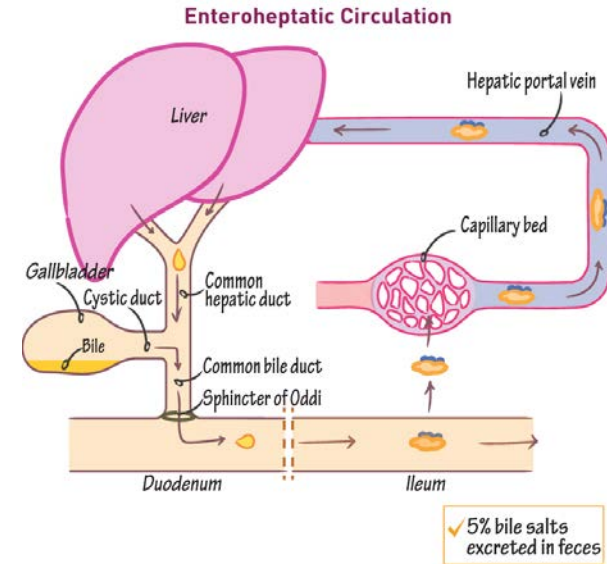
3

Explorarea patologiei acizilor biliari



Circuitul hepapo- entero- hepatic

- Acizii biliari primari: acidul colic și acidul chenodezoxicolic- sunt produși hepatici, rezultați din colesterol
- Prin conjugarea lor cu glicină și taurina formează săruri biliare
- Acestea sunt excretate în bilă și au rol în emulsionarea grasimilor alimentare, facilitând astfel acțiunea lipazei pancreatice asupra trigliceridelor și absorbția acizilor grași
- Sunt reabsorbiți în proporție de 90 % la nivel intestinal, reintră în circulația sanguină portală, de unde sunt captați de hepatocire, reconjugați și secretați din nou în bilă. O mică parte este eliminată prin materii fecale



Circuitul hepapo- entero- hepatic

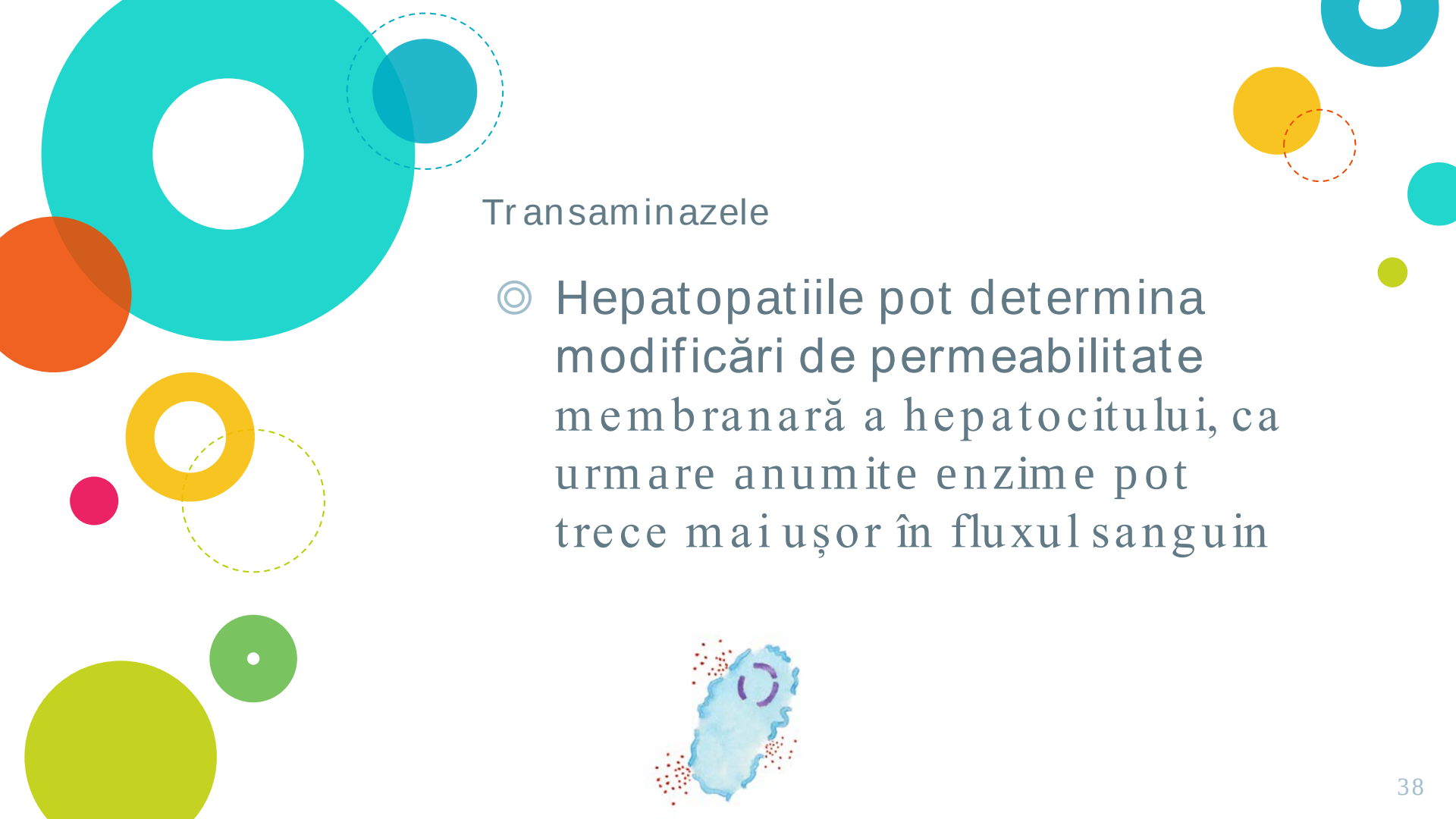
- Determinarea acizilor biliari în ser este utilă pentru evaluarea ciclului hepato-entero-hepatic (sistem biliar, intestin, circulație portală și hepatocite)
- Valori normale $<8\mu\text{mol/L}$
- Deficitul de acizi biliari apare în
 - Afectarea sintezei hepatice sau scăderea reabsorbției biliare (ciroză hepatică)
 - Eliminarea crescută prin fecale- afecțiuni intestinale (inflamații, rezecții, atrofie)
- Creșterea concentrației acizilor biliari
 - Colestază intra și extrahepatică
 - În cazul obstrucțiilor biliare, acizii biliari se acumulează în sânge, provocând prurit tegumentar, favorizează apariția gastritelor, ulcerului, pancreatitei (prin efect toxic iritant)

4

Explorarea integrității celulare

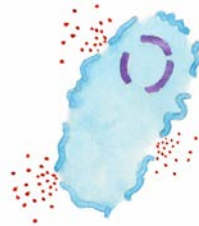
Sindrom de hepatocitoliză





Transaminazele

- © Hepatopatiile pot determina modificări de permeabilitate membranară a hepatocitului, ca urmare anumite enzime pot trece mai ușor în fluxul sanguin



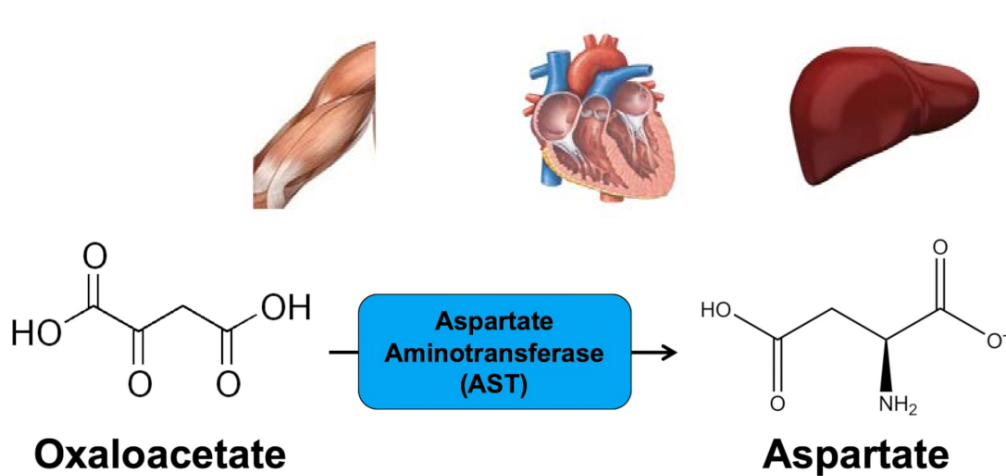
Aspartat transaminaza AST/ GOT



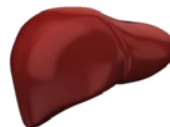
VN: 0-40 ui/l



Crește în leziuni hepatice acute, dar nu este specifică pentru ficat (este prezentă și în mușchiul scheletic, mușchiul cardiac, hematii)



Damage/Stress/Inflammation

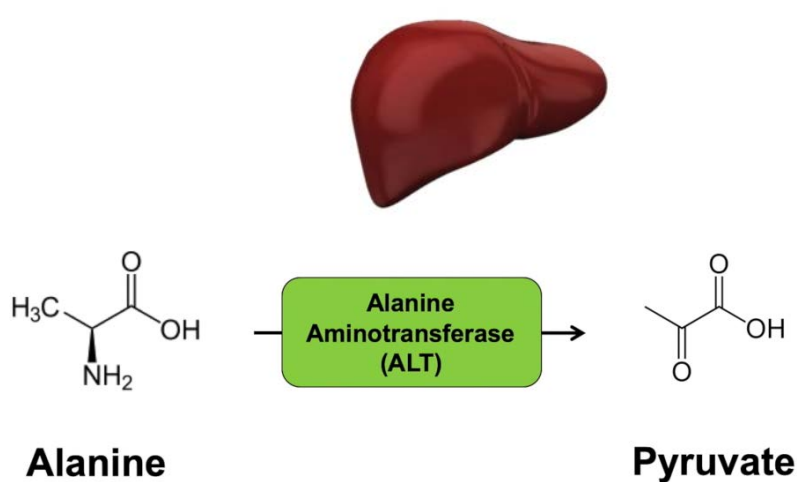


AST

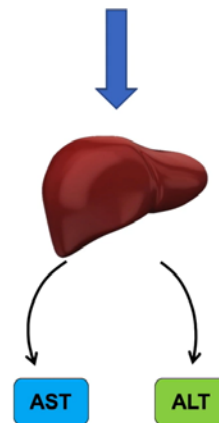
ALT

Alanin transaminaza ALT/ GPT

- VN: 0-45 ui/l
- Crește dramatic în leziuni hepatice acute, cum ar fi hepatita cirală acută sau administrarea de droguri- de exemplu supradozaj de paracetamol (acetaminofen)



Damage/Stress/Inflammation



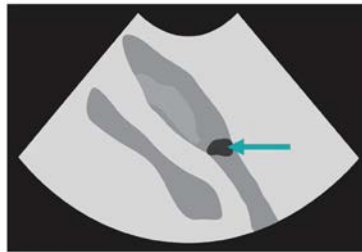
5

Explorarea tractului biliar



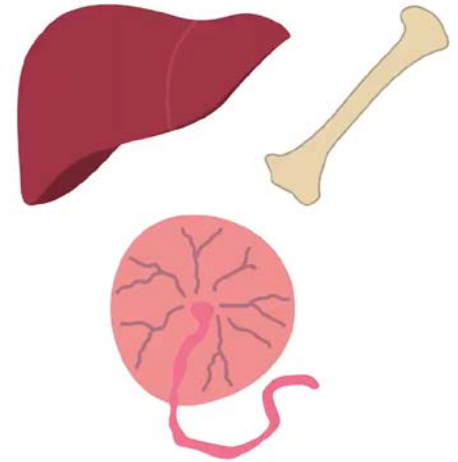
Explorarea tractului biliar

- Patologia dominantă a tractului biliar se referă la sindromul de colestază, determinat de perturbările survenite în funcția de excreție biliară a hepatocitului sau în fluxul biliar



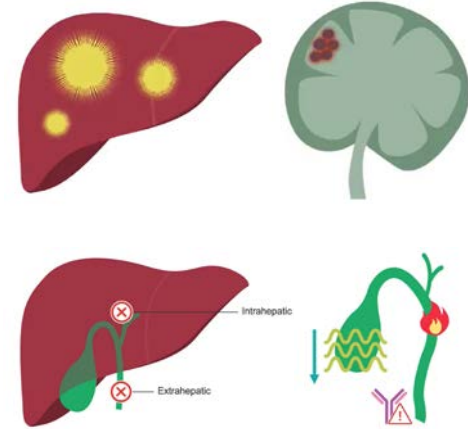
Sindrom de colestază- fosfataza alcalină (ALP/ FAL)

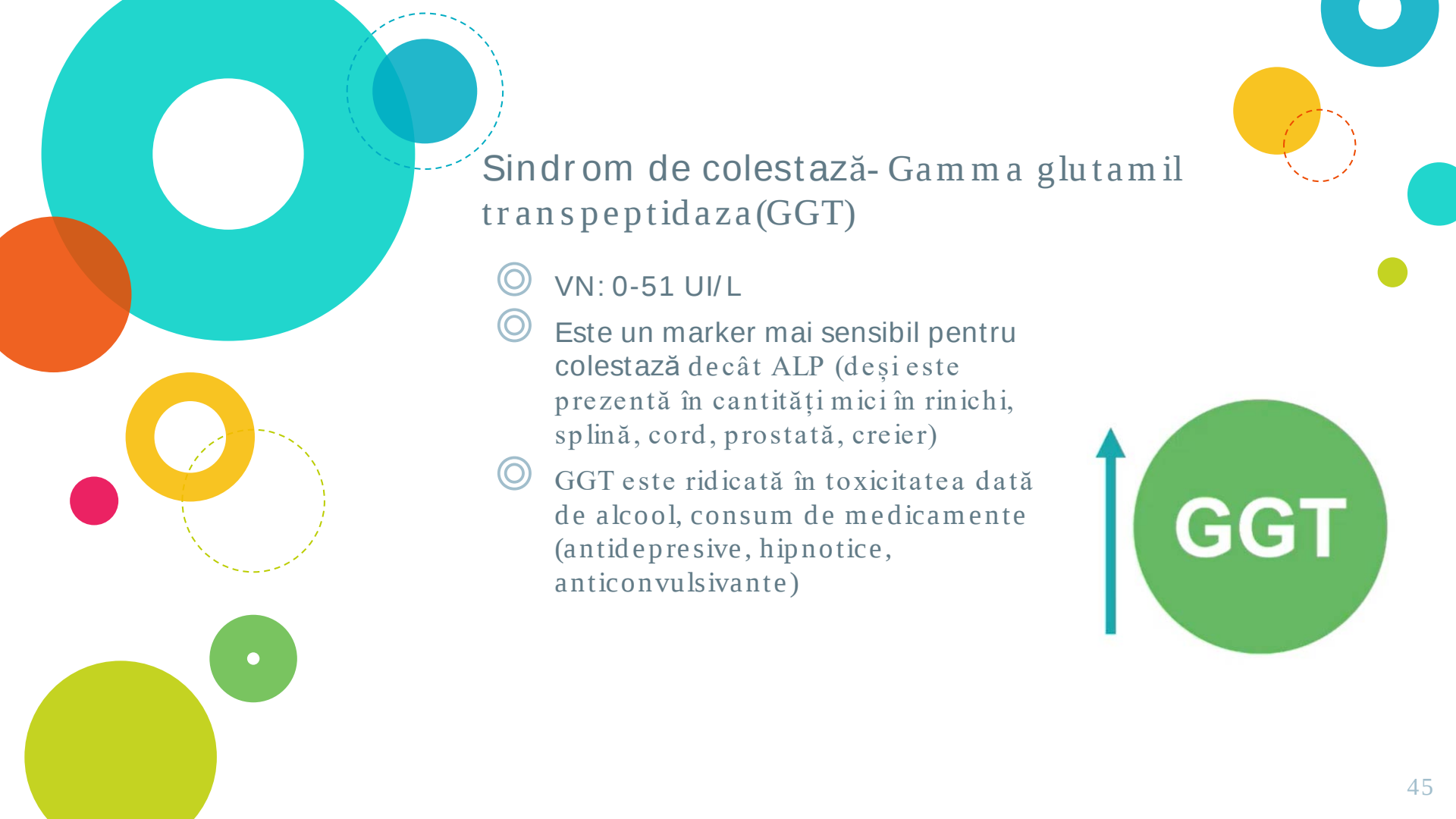
- ⊙ VN:30-120 UI/L
- ⊙ Fosfataza alcalină, sub forma a 3 izoenzime, este prezentă în celulele mucoasei căilor biliare, în oase, intestin și tranzitoriu în țesutul placentar.
- ⊙ Diferențierea paraclinică a izoformelor nu se face uzual



Sindrom de colestază- fosfataza alcalină (ALP/ FAL)

- ◎ Creșteri ușoare sau moderate ale FAL: afecțiuni hepatice parenchimatoase, metastatice sau infiltrative (leucemie, sarcoidoză)
- ◎ Creșteri marcate ale FAL: obstrucție mecanică a căilor biliare extrahepatice, colestază intrahepatică, ciroză biliară primitivă
- ◎ În afara patologiei hepatice FAL este crescută la copii în creștere (remodelare osoasă) și gravide. Patologic crește în afecțiuni osoase: cancer, metastaze, boala Paget





Sindrom de colestază- Gamma glutamil transpeptidaza (GGT)

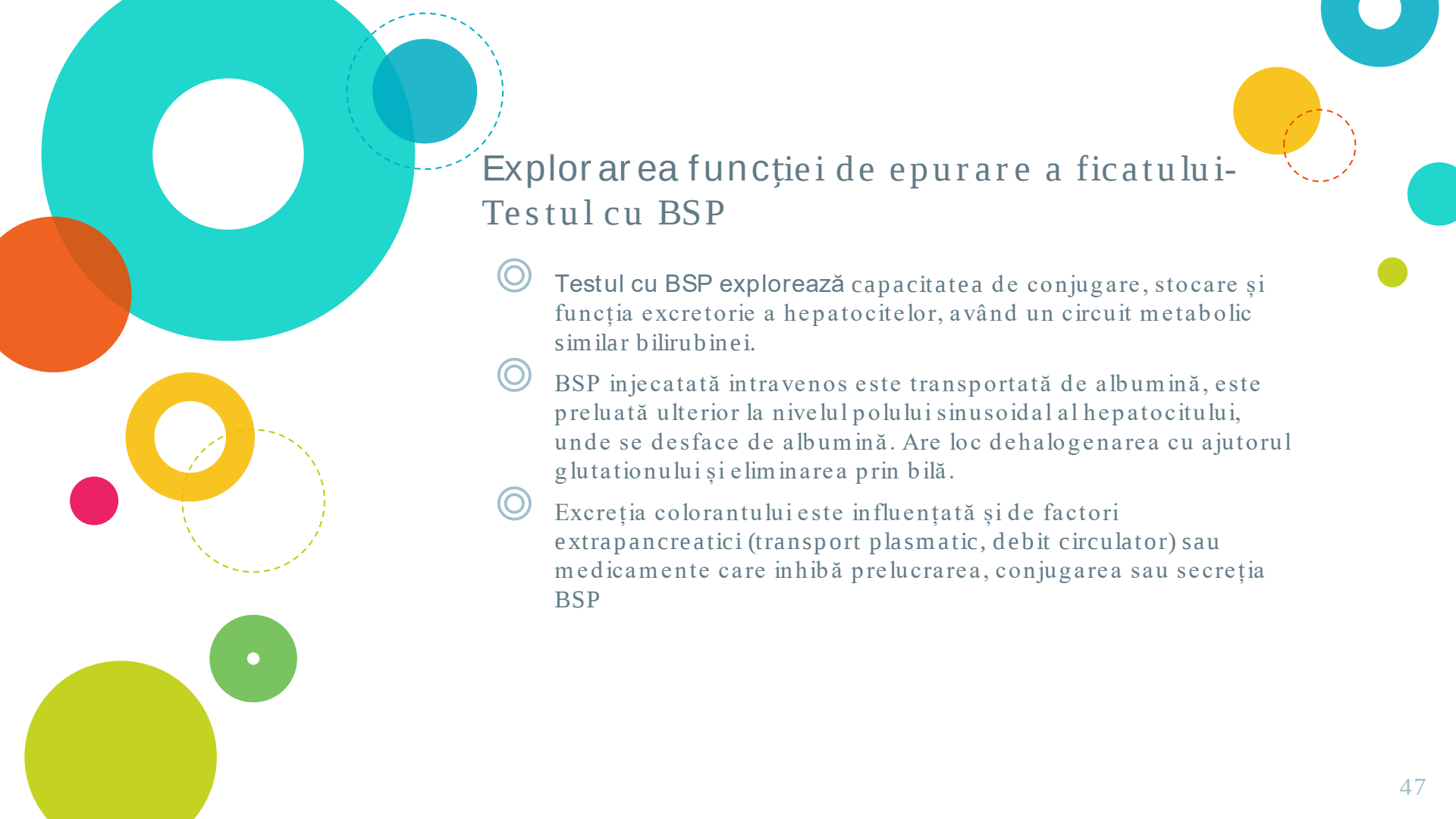
- ◎ VN: 0-51 UI/L
- ◎ Este un marker mai sensibil pentru colestază decât ALP (deși este prezentă în cantități mici în rinichi, splină, cord, prostată, creier)
- ◎ GGT este ridicată în toxicitatea dată de alcool, consum de medicamente (antidepresive, hipnotice, anticonvulsivante)



6

Explorarea funcției de epurare a ficatului

Pentru investigarea capacității de epurare a ficatului se utilizează diferite tipuri de coloranți: bromsulfonftaleina (BSP), roz-Bengal, verde de indocianină



Explorarea funcției de epurare a ficatului- Testul cu BSP

- ◎ Testul cu BSP explorează capacitatea de conjugare, stocare și funcția excretorie a hepatocitelor, având un circuit metabolic similar bilirubinei.
- ◎ BSP injectată intravenos este transportată de albumină, este preluată ulterior la nivelul polului sinusoidal al hepatocitului, unde se desface de albumină. Are loc dehalogenarea cu ajutorul glutatationului și eliminarea prin bilă.
- ◎ Excreția colorantului este influențată și de factori extrapancreatici (transport plasmatic, debit circulator) sau medicamente care inhibă prelucrarea, conjugarea sau secreția BSP



7

Explorarea funcției imune

Ficatul este important în modulara reacției imune nespecifice prin

- ⦿ Sistemul reticuloendotelial hepatic, foarte extins este important prin eliminarea agenților patogeni și antigenelor ce ajung la ficat prin intermediul venei porte. Acesta conține celule imunologic active care sunt celulele Kupffer și tesutul limfoid din spațiile porte, astfel ficatul are un rol în fagocitarea directă a unor antigene, intervine în activitatea citotoxică și în interacțiunile limfocitelor T și B, cât și în procesele de reparație tisulară
- ⦿ Sinteza reactanților de fază acută

Hepatic Lobule

Portal triad:

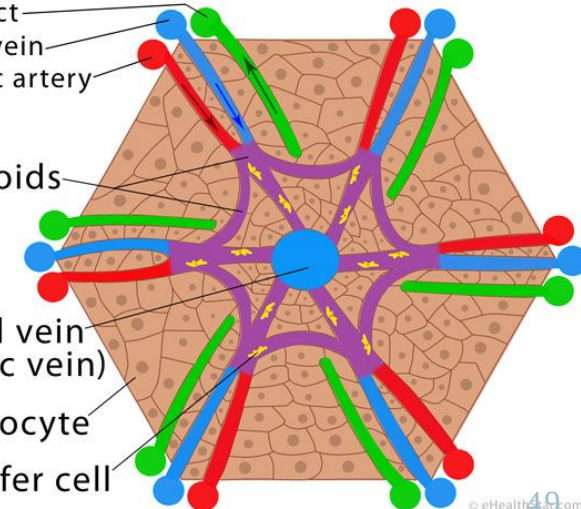
- Bile duct
- Portal vein
- Hepatic artery

Sinusoids

Central vein (hepatic vein)

Hepatocyte

Kupffer cell





Explorarea funcției imune

- ◎ Determinarea antigenelor și anticorpilor virali este indispensabilă în cazul hepatitelor virale
 - ◎ Sunt utili pentru
 - Diagnosticul etiologic
 - Aprecierea evoluției, stării de portaj sau a cronicizării
 - Indicații și monitorizarea terapiei antivirale



Întrebări

1. Pentru a urmări sinteza factorilor de coagulare depindeți de vitamina K urmarim mai degrabă PT-ul sau aPTT-ul?
2. Valori normale ale fibrinogenului?
3. Ca urmare a lipsei de metabolizare a hormonilor în insuficiența hepatocelulară întâlnim?
4. Alterarea metabolismului lipidic din insuficiența hepatocelulară duce la colesterol esterificat crescut sau scăzut?
5. Valori normale bilirubina conjugată?



Întrebări

6. În icterul hemolic este prezentă bilirubinemia? Cum sunt scaunele și urina? De ce?
7. În icterul obstructiv crește bilirubina...? Dar în cel hepatocelular?
8. Lipsa sărurilor biliare din intestin determină?
9. În ce tesuturi de mai găsește AST?
10. Enzime de colestază?



Răspunsuri

1. PT
2. 200-400 mg/dl
3. Hiperkorticism, hiperestrogenemie, hiperaldosteronism
4. Colesterol esterificat scăzut
5. 0,1-0,3 mg/dl



Răspunsuri

6. Nu este prezentă bilirubinuria, deoarece Bineconjugată este insolubilă și nu ajunge în urină. Scaunele și urina sunt intens colorate pentru că bilirubina conjugată este în cantitate mare și este transformată în urobilinogen la nivelul intestinului
7. Directă/conjugată. Ambele
8. Malabsorbția lipidelor, vitaminelor liposolubile ADEK
9. Mușchi scheletici, mușchi cardiac
10. GGT, FAL



Caz clinic nr 1

- Bărbat 64 de ani
- Motivele internării
 - Marire de volum a abdomenului,
 - Epistaxis repetat,
 - Erupție peteșială la nivelul tegumentelor gambelor bilateral,
 - Astenie fizică
- Examen obiectiv
 - Subicter scleral
 - Matitate deplasabilă pe flancuri
 - Steluțe vasculare toracice
 - Circulație colaterală pe abdomen
 - Hepatomegalie la 2 cm sub reborbul costal, consistență dură
 - Edeme la nivelul membrelor inferioare
- Comportament
 - Fumator, consumator cronic de alcool

Caz clinic nr 1

- ⊙ Hb-9,6 g/dl
- ⊙ Ht 30%
- ⊙ Leucocite 7500/mm³
 - ⊙ PMN 65%
 - ⊙ E 3%
 - ⊙ B 0%
 - ⊙ Ly 25%
 - ⊙ M 7%
- ⊙ Trombocite 87.000/mm³
- ⊙ Proteine totale 4,3 g/l
- ⊙ Albumine 2,1 g/dl
- ⊙ Globuline 2,2 g/dl
- ⊙ ALAT 58 UI/L
- ⊙ ASAT 46 UI/L
- ⊙ Bilirubina totala 3,7 mg/dl
- ⊙ Bilirubina directă 1,4 mg/dl
- ⊙ Timp Quick 34 sec
- ⊙ Indice de protrombină 46%
- ⊙ INR 2,4
- ⊙ Colesterol seric 144 mg/dl
- ⊙ Trigliceride serice 60 mg/dl
- ⊙ GGT 480 UI/L
- ⊙ Fosfaza alcalina 250 UI/L
- ⊙ VSH 46 mm/h

