

Corelații între bilirubinemie, leucocitoză și forma anatomopatologică în apendicita acută

Correlations between serum bilirubin, leukocytosis and anatomo-pathological form in acute appendicitis

Dragos ȘERBAN¹, Cristian BRANESCU², Costel SAVLOVSCHI¹, Corneliu TUDOR², Răzvan BORCAN¹,
Adriana NICA¹, Geta VANCEA¹, Ana-Maria DASCĂLU¹

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Spitalul Universitar de Urgență București

REZUMAT

Prevalența apendicitei acute ca afecțiune inflamatorie numărul unu, cu incidență de 1 la 500-600 de locuitori din populația planetei, ne-a impus investigarea preoperatorie a patologiei inflamației. Lucrarea prezintă un studiu retrospectiv, pe un număr de 147 de pacienți diagnosticați și operați în urgență pentru apendicită acută, în clinica noastră, în perioada 1 octombrie 2009 – 15 ianuarie 2012.

Etapa preoperatorie a inclus date clinice, dar și o paletă paraclinică importantă, din care pentru prezentarea actuală s-au selectat bilirubina și leucograma. S-au analizat corelațiile între valorile preoperatorii ale acestor markeri și forma anatomopatologică în apendicita acută confirmată postoperator.

Rezultatele au confirmat faptul că etapa paraclinică în diagnosticul apendicitei acute este cea a factorilor de prognostic ai inflamației, ce pot fi evidențiați printr-o gamă paraclinică complexă, confirmată atât clinic, cât și de formele anatomopatologice.

Cuvinte cheie: apendicită acută, bilirubinemie, leucocitoză, anatomie patologică, inflamație

ABSTRACT

The prevalence of acute appendicitis as the number 1 inflammatory disease, occurring in 1 out of 500-600 inhabitants of the world population, has made it imperative for us to study the pathology of the inflammation in the presurgery stage.

The present paper is a retrospective study, conducted on 147 patients diagnosed and operated for acute appendicitis in our clinic, between October, 1st, 2009 and January, 15th, 2012. The pre-surgical stage comprised clinical data, and also an important number of paraclinical data, out of which, for the purpose of this presentation, we selected bilirubin and leukogram. These pre-surgery biological markers were correlated to the post-operative pathological anatomy results.

These results confirmed our hypothesis that the paraclinical stage in diagnosing the acute appendicitis consists in the inflammation prognosis factors, which can be highlighted through a complex paraclinical range of methods, later confirmed by both the clinical stage, and its anatomo-pathological forms.

Keywords: acute appendicitis, serum bilirubin, leukocytosis, histopathology, inflammation

Adresă de corespondență:

Ana Maria Dascălu, Spitalul Universitar de Urgență București, Splaiul Independenței nr. 169, sector 5, cod 050098, București

E-mail: dr.anamaria.dascalu@gmail.com

INTRODUCERE

Prevalența apendicitei ca afecțiune nr. 1 în patologia chirurgicală de urgență, cu o incidență de 1:500-1:600 de persoane ne-a impus investigarea preoperatorie a patologiei inflamației. Cu toate progresele înregistrate la ora actuală, acuratețea diagnosticului de apendicită acută variază între 25-90%. (1,2) Majoritatea chirurgilor consideră ca inevitabil un procent de circa 30% de apendicectomii „negative“, dar se consideră că riscul complicațiilor evolutive ale unei apendicite acute în cazurile nediagnosticate sau temporizate din punct de vedere al intervenției chirurgicale justifică această rată. (3) Dacă diagnosticul de apendicită acută este relativ ușor în stadii avansate ale procesului inflamator local, chiar pe baza examenului clinic, în cazurile incipiente sau în localizările atipice, explorările paraclinice pot juca un rol important în diagnostic și prognostic.

Rolul datelor de laborator este de a surprinde și localiza sediul inflamației și stadiul evolutiv. Certificarea acestei stări patologice devine factor de prognostic în evoluția și tratamentul bolii.

MATERIALE ȘI METODĂ

Lucrarea prezintă un studiu între bilirubina și leucograma recoltate preoperator și la 72 de ore

postoperator și forma anatomopatologică de apendicită acută demonstrată prin examenul histopatologic a piesei de excizie chirurgicală.

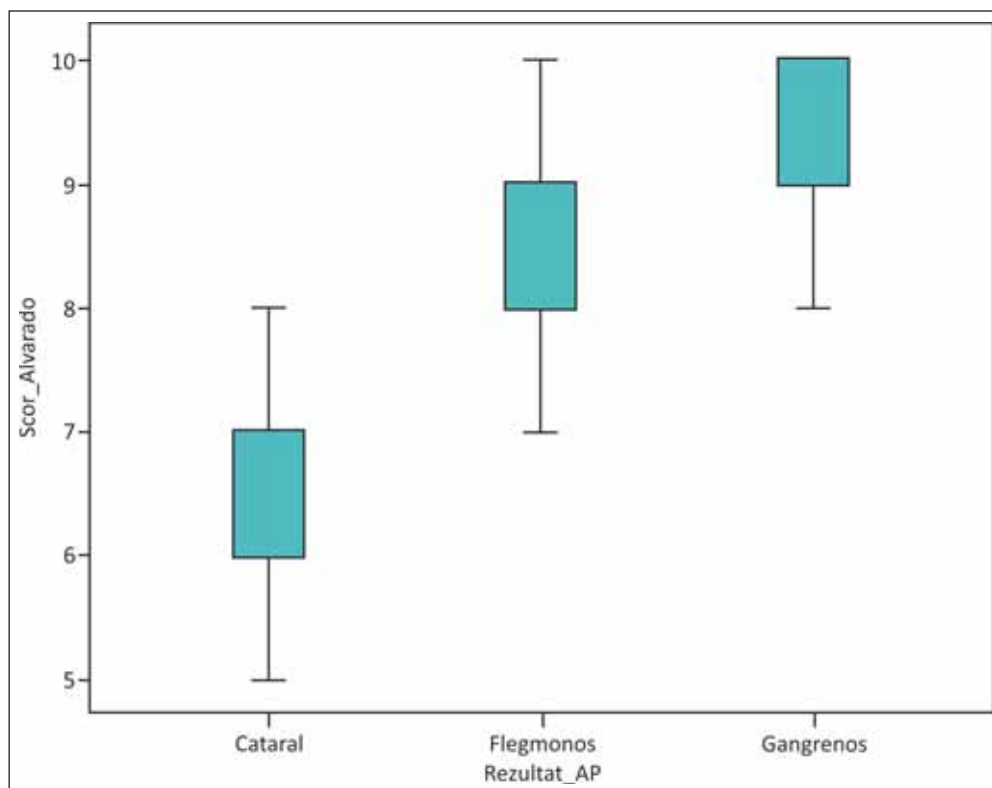
În perioada 1 octombrie 2009 – 15 ianuarie 2012, au fost analizate datele a 147 de pacienți internați și operați în urgență pentru apendicită acută în clinica noastră. Etapa preoperatorie a inclus date clinice, dar și o paletă paraclinică importantă, din care, pentru prezentul studiu, au fost selectate bilirubina și leucocitoza. Confirmarea severității inflamației a fost obținută prin examenul anatomopatologic postoperator.

REZULTATE

Din totalul de 147 de pacienți luați în studiu, 67% au prezentat apendicită acută catarală, 31% flegmonoasă și 2% gangrenoasă, cu perforație și peritonită.

Datele examenului clinic (inapetența, greața, durere în fosa iliacă dreaptă, apărare/contractură, accentuarea durerii la palpare, febră) au fost integrate alături de leucograma pentru calcularea Scorului Alvarado. Acesta a fost corelat cu diagnosticul anatomopatologic (Graficul 1).

Distribuția Scorului Alvarado este diferită pentru apendicitele catarale, flegmonoase și gangrenoase. Cu toate acestea, Scorul Alvarado nu poate face distincția cu acuratețe între formele



GRAFICUL 1. Reprezentarea boxplot a Scorului Alvarado pentru apendicitele catarale (C), flegmonoase (F) și gangrenoase (G)

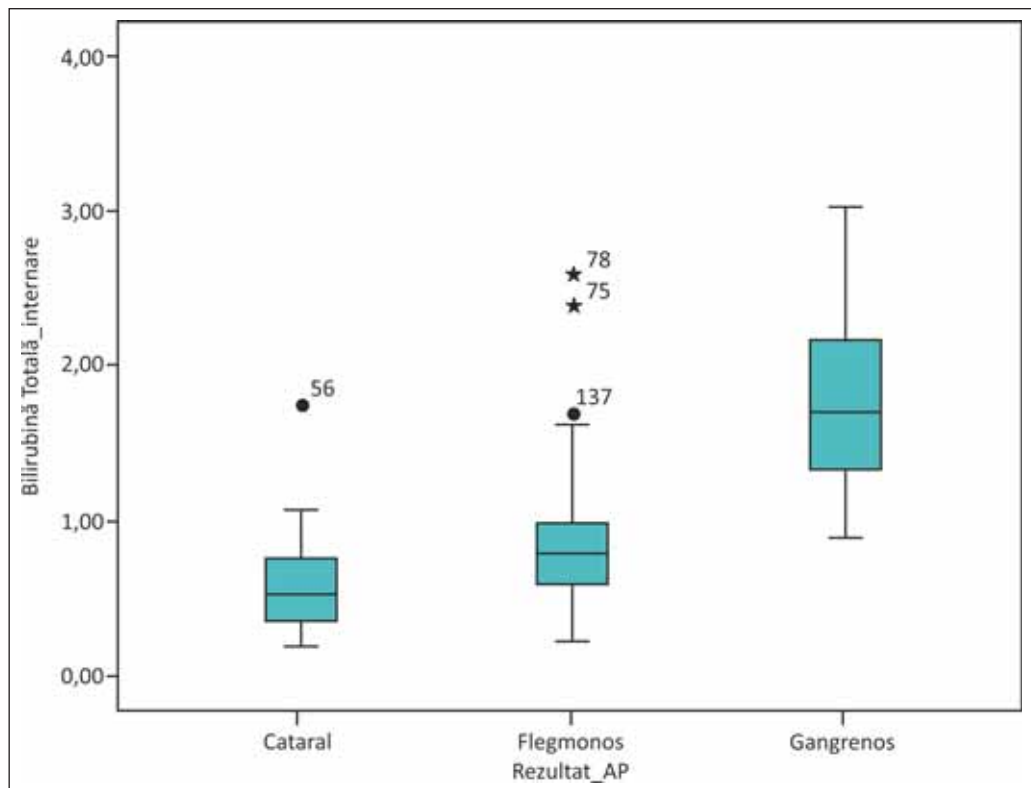
anatomo-clinice de apendicită acută. Se pot formula totuși unele observații: dacă Scorul Alvarado este mai mic de 8, atunci apendicita poate fi catarală sau flegmonoasă, dar nu gangrenoasă! Dacă Scorul Alvarado este mai mare de 8, atunci apendicita poate fi flegmonoasă sau gangrenoasă, dar nu catarală! Dacă Scorul Alvarado este mai mic de 7, atunci apendicita poate fi numai catarală.

Distribuția la internare a valorii bilirubinei totale este diferită pentru apendicitele catarale, flegmonoase și gangrenoase. Cu toate acestea, acest marker biologic singur nu poate face distincția cu acuratețe între cele 3 forme anatomo-clinice de apendicită acută. Interpretarea statistică a rezultatelor permite formularea următoarelor concluzii: valorile bilirubinei serice totale se situează în limite normale în formele catarală și flegmonoasă, dar este crescută în formele gangrenoase. Cu alte cuvinte, dacă valoarea bilirubinei totale este mai mică de 0,8, atunci apendicita poate fi catarală sau flegmonoasă, dar nu gangrenoasă; dacă valoarea bilirubinei totale este mai mare de 1,2 mg/dl, atunci – aproape sigur (pacientul „56” este o excepție!) – apendicita poate fi flegmonoasă sau gangrenoasă, dar nu catarală. (Graficul 2)

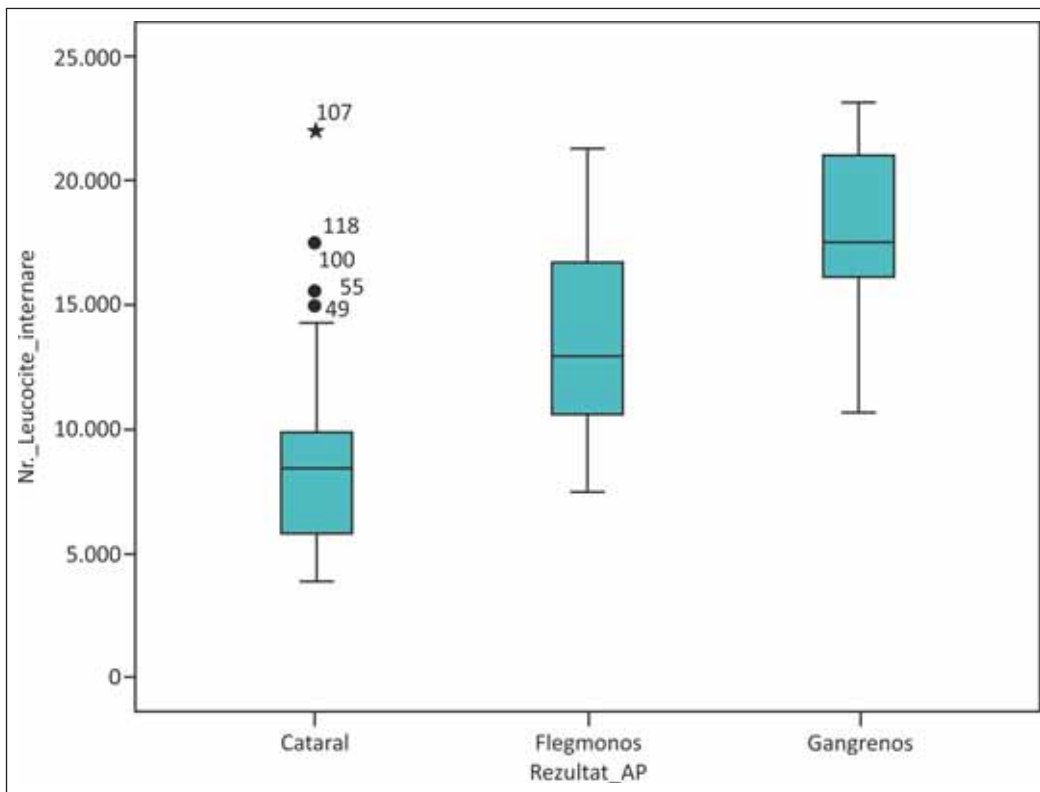
În mod similar, deși distribuția numărului de leucocite la internare este diferită pentru apendicitele catarale, flegmonoase și gangrenoase, acest parametru biologic singur nu poate separa cu acuratețe cele 3 forme.

Totuși, din analiza graficului 3 se desprind următoarele concluzii: dacă numărul de leucocite este mai mic de 10.000, atunci apendicita poate fi catarală sau flegmonoasă, dar nu gangrenoasă! Dacă numărul de leucocite este mai mic de 7.000, atunci apendicita poate fi numai catarală (Graficul 3).

Graficul 3 prezintă procentele la internare ale leucocitozei >10.000/mm³ și neutrofiliei pentru apendicitele catarale, flegmonoase și gangrenoase. Ordinea crescătoare a acestor procente este C<F<G (în ambele cazuri p<0,001, atât pentru testul χ^2 al lui Pearson, cât și pentru testul de dependență liniară). Se remarcă faptul că procentele la internare ale leucocitozei >10000 și neutrofiliei sunt în jur de 25% pentru apendicitele catarale, sunt în jur de 90% pentru apendicitele flegmonoase, dar pentru apendicitele gangrenoase sunt maxime (100%) (Tabelul 1, Graficul 4).



GRAFICUL 2. Reprezentarea boxplot a valorilor la internare ale bilirubinei totale pentru apendicitele catarale, flegmonoase și gangrenoase



GRAFICUL 3. Reprezentarea boxplot a valorilor la internare ale numărului de leucocite pentru apendicitele catarale, flegmonoase și gangrenoase

TABELUL 1. Leucocitoza și neutrofilia la pacienții cu apendicită acută catarală, flegmonoasă, gangrenoasă

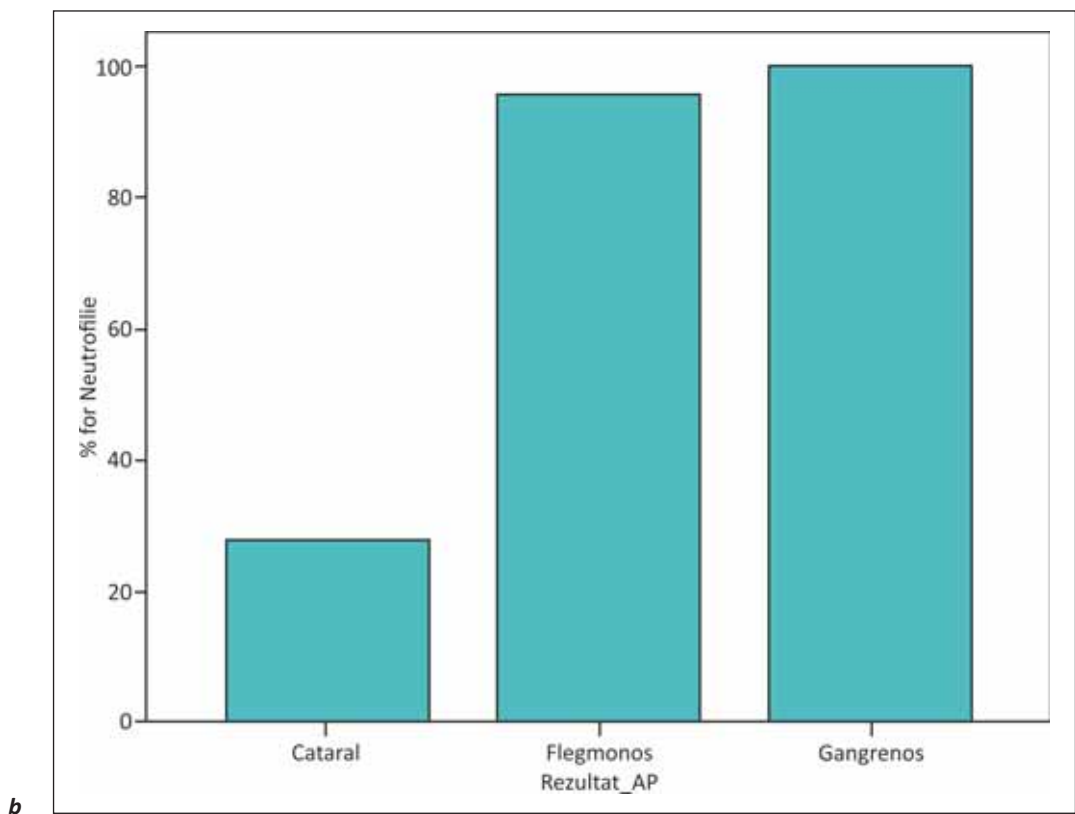
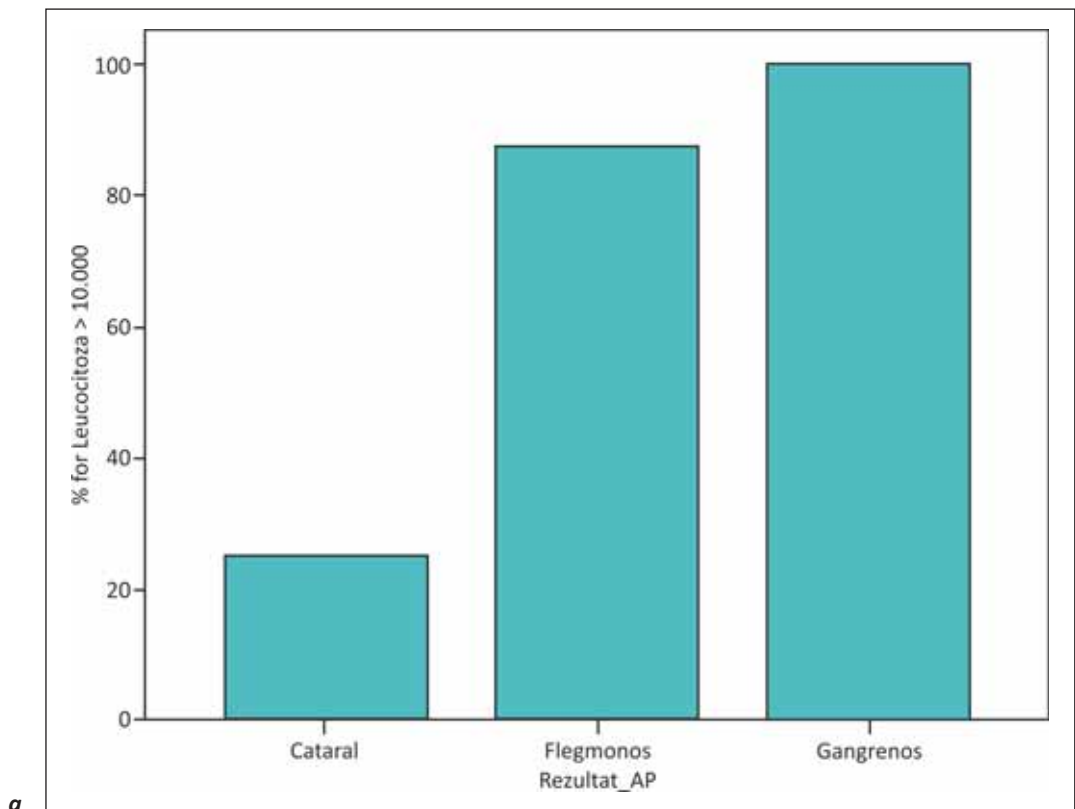
| | | Leucocitoza_10000 | | Neutrofilie | | |
|-------------|-----------|-------------------|--------|-------------|-------|--------|
| | | <=10000 | >10000 | <75% | >75% | |
| Rezultat_AP | Catara | Nr (80) | 60 | 20 | 58 | 22 |
| | | % | 75,0% | 25,0% | 72,5% | 27,5% |
| | Flegmonos | Nr (48) | 6 | 42 | 2 | 46 |
| | | % | 12,5% | 87,5% | 4,2% | 95,8% |
| | Gangrenos | Nr (19) | 0 | 19 | 0 | 19 |
| | | % | ,0% | 100,0% | ,0% | 100,0% |
| Total | Nr | 66 | 81 | 60 | 87 | |
| | % | 44,9% | 55,1% | 40,8% | 59,2% | |

Pentru a obține o predicție multidimensională a rezultatului anatomopatologic și a studia „puterea predictivă” a acestor variabile (bilirubina totală la internare, leucocitoza, neutrofilia și scorul Alvarado), s-a utilizat un Model de Analiză de Discriminare bazat pe metoda Funcțiilor Liniare de Discriminare a lui Fisher, așa cum a fost ea implementată de pachetul software SPSS (Tabelul 2).

- **Function1** descrie efectul unor procese fiziologice care sunt asociate pozitiv în principal cu Scor_Alvarado (coeficientul corespunzător are valoarea maximă: 0,760) și cu ponderi semnificativ mai mici (valoa-

rea ponderilor este 0,454 și 0,218) – cu BilirubinaTotala_internare și Nr_Leucocite_internare.

- **Function2** descrie efectul unor procese fiziologice care sunt asociate pozitiv cu BilirubinaTotala_internare și Nr_Leucocite_internare (coeficienții corespunzători sunt 0,702 și 0,586). În plus, aceste procese fiziologice sunt asociate negativ cu Neutrofilia și Scor_Alvarado (coeficienții corespunzători au valorile -0,738 și respectiv -0,326).



GRAFICUL 4 (a,b). Procentele de leucocitoză (stânga) și neutrofilie >10.000/mm³ (dreapta) pentru apendicitele catarale, flegmonoase și gangrenoase (147 de cazuri)

TABELUL 2. Coeficienții funcțiilor canonice de discriminare (valori standardizate)

| | Function | |
|-----------------------------|----------|-------|
| | 1 | 2 |
| Bilirubina Totala_internare | ,454 | ,702 |
| Neutrofilie | -,009 | -,738 |
| Nr_Leucocite_internare | ,218 | ,586 |
| Scor_Alvarado | ,760 | -,326 |

Validarea modelului de analiză de discriminare statistică

Precizia clasificării, descrisă de rata de clasificare corectă (estimată conform metodei de validare „leave-one-out“) este pentru eșantionul nostru de 85%.

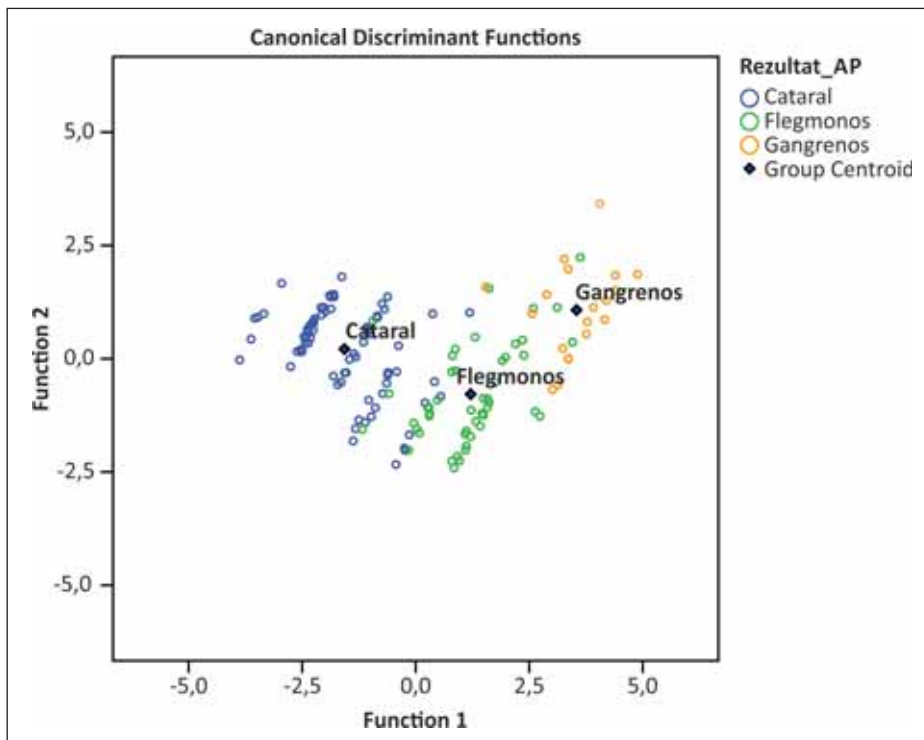
TABELUL 3. Evaluarea rezultatelor clasificării pentru modelul de analiză de discriminare statistică

| | Rezultat AP | Predicted Group Membership | | | Total |
|------------------------------|-------------|----------------------------|-----------|-----------|-------|
| | | Cataral | Flegmonos | Gangrenos | |
| Cross-validated ^a | Count | 71 | 9 | 0 | 80 |
| | Cataral | 3 | 37 | 8 | 48 |
| | Flegmonos | 0 | 2 | 17 | 19 |
| | Gangrenos | | | | |
| | % | 88,8 | 11,3 | ,0 | 100,0 |
| | Cataral | 6,3 | 77,1 | 16,7 | 100,0 |
| Flegmonos | ,0 | 10,5 | 89,5 | 100,0 | |
| Gangrenos | | | | | |

Tabelul 3 prezintă erorile de clasificare: aproximativ 10% dintre apendicitele catarale sunt considerate flegmonoase; aproximativ 10% dintre apendicitele gangrenoase sunt considerate flegmonoase; numai 77% dintre apendicitele flegmonoase sunt corect clasificate: aproximativ 6% sunt considerate catarale și 17% gangrenoase (Tabelul 3, Graficul 5).

- a. Validarea încrucișată este făcută numai pentru cazurile luate în grupul de studiu. În validarea încrucișată, fiecare caz este clasificat cu ajutorul funcțiilor derivate din toate celelalte cazuri, cu excepția cazului analizat (metoda „lasă unul afară“).
- b. 85% din grupele de cazuri sunt corect validate.

Examinarea valorilor medii ale bilirubinei totale și a numărului de leucocite la internare și la 72 de ore după intervenția chirurgicală eviden-

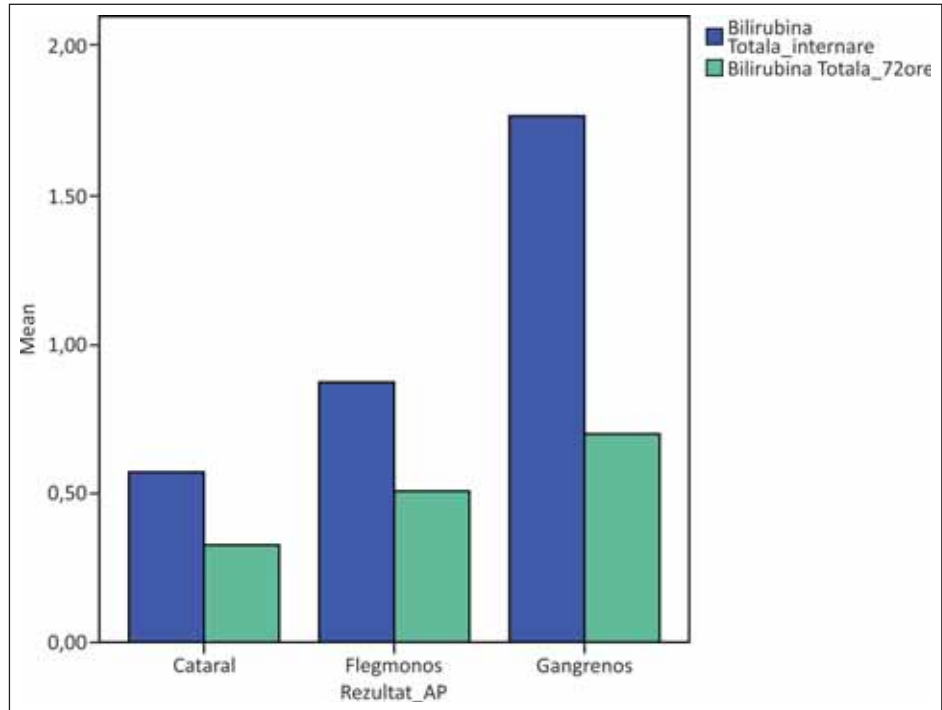


GRAFICUL 5. Reprezentarea eșantionului în spațiul funcțiilor canonice de discriminare Function1 și Function2 definite de model.

Observație: Function1 separă rezonabil (dar nu perfect) apendicitele G de apendicitele C și F; Function1 separă rezonabil (dar nu perfect) apendicitele C de apendicitele F și G; Function2 separă rezonabil (dar nu perfect) apendicitele F de apendicitele C și G.

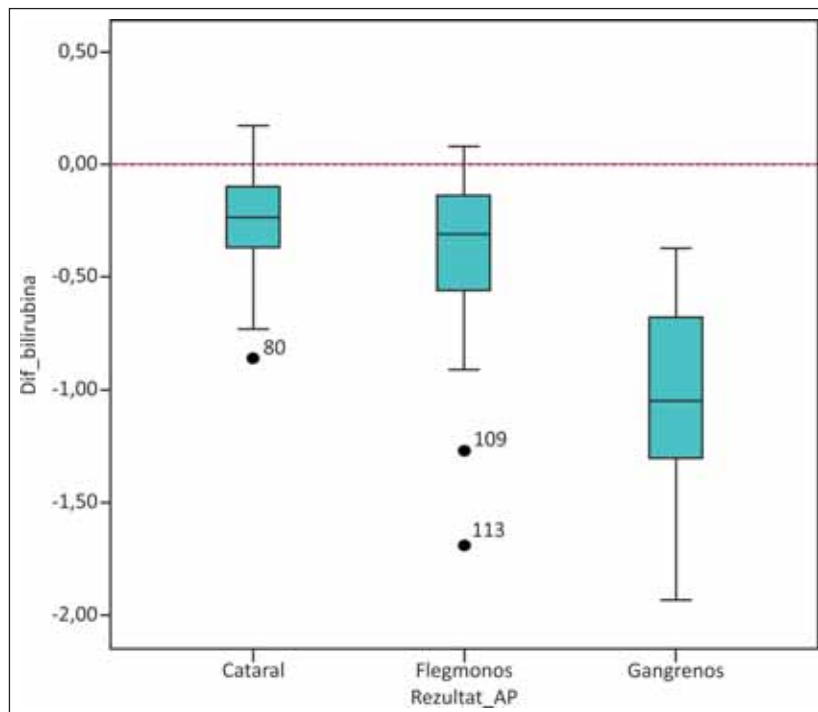
țiază tendința de scădere a valorilor după intervenția chirurgicală, care este semnificativ mai mare pentru apendicitele gangrenoase, comparativ cu apendicitele catarale și flegmonoase. Trebuie însă subliniat faptul că, dacă pentru toate cazurile de apendicită gangrenoasă are loc o scădere a valorii bilirubinei totale, acest lucru

nu se întâmplă pentru toate cazurile de apendicite catarale și flegmonoase (a se vedea valorile peste zero din reprezentarea „boxplot”): pentru aproximativ 15% dintre apendicitele catarale și 10% dintre apendicitele flegmonoase are loc o creștere a valorii bilirubinei totale după intervenție (Graficele 6 și 7).



a

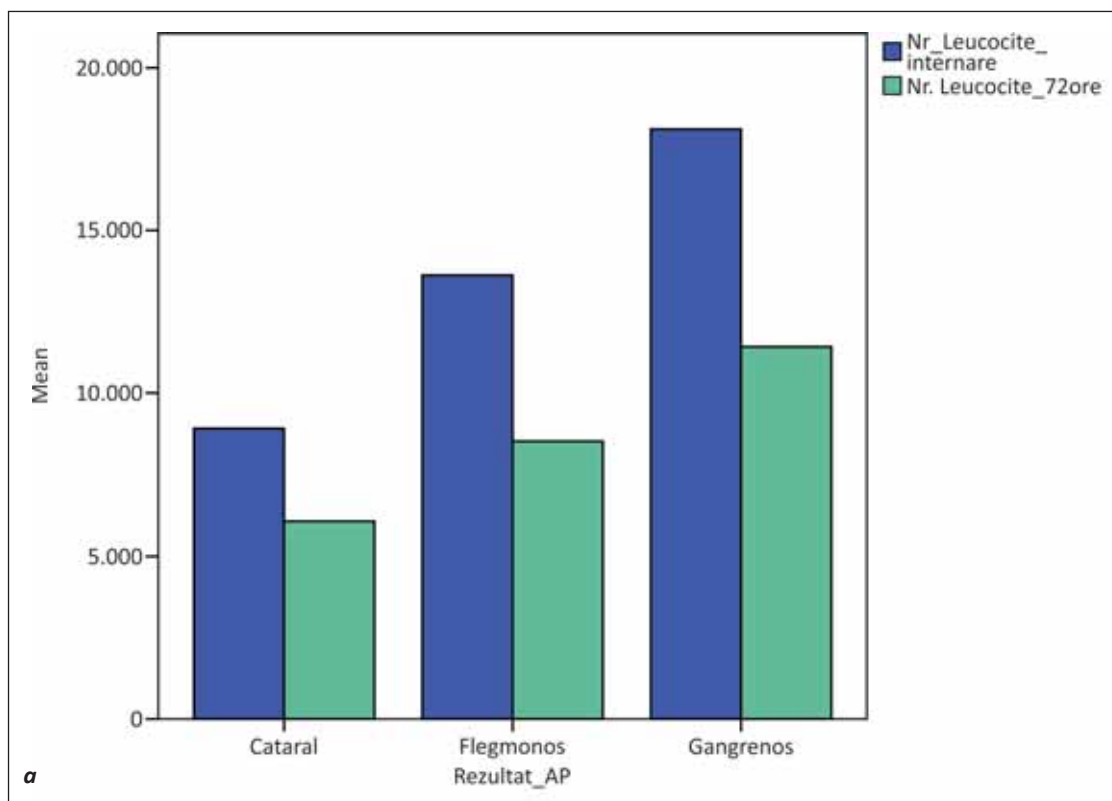
Valorile medii ale bilirubinei totale la internare și la 72 de ore după intervenția chirurgicală



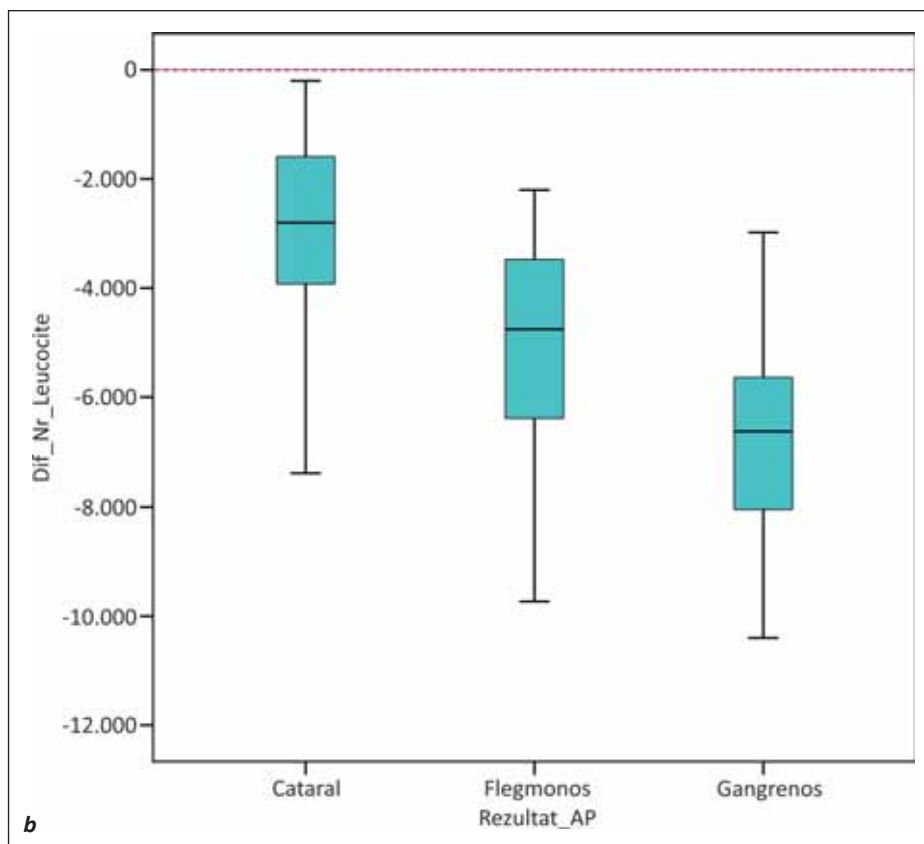
b

Bilirubina totală: Reprezentarea „boxplot” a diferenței dintre valoarea la 72 de ore după intervenția chirurgicală și valoarea de la internare

GRAFICUL 6 (a,b). Evoluția bilirubinei totale între internare și 72 de ore după intervenția chirurgicală la internare



Valorile medii ale Nr_Leucocite la internare și la 72 de ore după intervenția chirurgicală



Nr_Leucocite: Reprezentarea „boxplot” a diferenței dintre valoarea la 72 de ore după intervenția chirurgicală și valoarea de la internare

GRAFICUL 7 (a,b). Evoluția numărului de leucocite între internare și la 72 de ore după intervenția chirurgicală

Reamintim că în eșantionul nostru au fost selectate exclusiv cazuri cu evoluție normală: pacienți cu o singură sursă de infecție, anume apendicita acută, și în a căror evoluție postoperatorie nu a intervenit nici o complicație. Evident, această evoluție normală este reflectată de evoluția valorilor variabilelor studiate.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Hiperbilirubinemia în infecțiile abdominale acute este cauzată fie de producerea în exces a bilirubinei, fie de alterarea clearance-ului acesteia. Ambele mecanisme duc la acumularea bilirubinei și joacă un rol în hiperbilirubinemia observată la pacienții cu perforație apendiculară. (4)

Se observă lipsa studiilor pe loturi mari de pacienți asupra semnificației hiperbilirubinemiei în patologia acută apendiculară, probabil deoarece simptomele și semnele clinice ale acestei boli umbresc anormalitatea paraclinică, aceea a bilirubinemiei totale și a numărului crescut de leucocite. (5,6)

S-a demonstrat că o varietate de infecții bacteriene acompaniază disfuncțiile hepatice până la punctul anormalităților în formarea acizilor biliari și în fluxul bilei. Aceste disfuncții pot duce la hiperbilirubinemie, ce este un efect advers bine cunoscut, ce apare la instalarea infecțiilor virale și, în special, în șocul septic. (4)

Pacienții aflați în șoc septic și cei cu infecții bacteriale extrahepatice, precum apendicita acută gangrenoasă, exprimă o citokină proinflamatoare și colestază declanșată de oxidul nitric, prin blocarea formării bilei, intraductal și hepatocelular. (4)

Mai mult, cele mai comune specii bacteriene izolate din peretele apendicular, de la pacienții cu apendicită acută, au fost *Escherichia coli* și *Bacteroides fragilis*, ambele știindu-se că interferează cu microcirculația hepatocitelor, inducând leziuni sinusoidale, fapt ce a fost demonstrat pe ficatul de șoarece. (4) Ulterior, s-a demonstrat că lipopolizaharidele asociate cu *Escherichia coli*

influențează captarea hepatocitelor și excreția acizilor biliari.

O posibilă explicație a acestora este endotoxemia circulantă, legată de infecția apendicelui. Utili et al. au demonstrat *in vitro*, folosind o infuzie de endotoxine pe un ficat de șoarece izolat, că există o scădere dependentă de doză în excreția sărurilor biliare din ficat și că este posibil ca endotoxina *Escherichie coli* să afecteze direct la nivel colangiolar. (5) În plus, s-a dovedit că infecția cu *Escherichia coli* induce hemoliza eritrocitelor normale. Aceasta are drept consecință creșterea încărcării bilirubinei la indivizii infectați, proces ce promovează hiperbilirubinemia.

Într-un studiu recent, Estrada et al. au demonstrat pe un lot de pacienți diagnosticați cu apendicită acută existența hiperbilirubinemiei în formele perforate și gangrenoase. Ei au descris rata perforației apendiculare ca fiind de 3 ori mai mare pentru pacienții cu hiperbilirubinemie, în comparație cu nivelurile normale de bilirubină. (4)

Perforația apendiculară la pacienții cu apendicită acută este asociată cu o mortalitate considerabilă. Pentru a scădea mortalitatea, sunt necesare un diagnostic rapid și instituirea rapidă a actului terapeutic chirurgical. Numărul leucocitelor este mult mai important în susținerea diagnosticului clinic al apendicitei (atât perforate, cât și neperforate), dar, deoarece are o sensibilitate și o specificitate scăzute, are valoare diagnostică mică în formele perforate. (4,6)

Rezultatele au arătat că etapa paraclinică în diagnosticul apendicitei acute este cea a factorilor de prognostic ai inflamației, ce pot fi evidențiați printr-o gamă paraclinică complexă, confirmată atât clinic, cât și de formele anatomo-patologice. Luați separat, nici unul din markerii clinici sau biologici testați nu au predictibilitate satisfăcătoare asupra formei anatomo-clinice, dar ei pot intra în modele de analiză statistică utile în practica clinică. (6)

BIBLIOGRAFIE

- Vintilă D., Popa Paula, Neacșu C.N., Fortu Liliana, Popa B., Georgescu St. O. – Importanța scorului Alvarado în diagnosticul diferențial al sindromului dureros de fosă iliacă dreapta, *Jurnalul de Chirurgie (Iași)*, 2012, Vol. 8, Nr. 2
- Ohmann C., Yang Q., Franke C. – The abdominal pain study group. Diagnostic scores for acute appendicitis. *Eur J Surg*. 1995;161:273-281
- Khan I., Rehman A. – Application of Alvarado scoring system in diagnosis of acute appendicitis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2005; 17(3):212-215
- Estrada J.J., Petrosyan M., Barnhart J., Tao M., Sohn Helen, Towfigh S., Mason Rodney J. – Hyperbilirubinemia in Appendicitis: A New Predictor of Perforation. *J Gastrointest Surg* (2007) 11:714-718.
- Sand M., Bechara Falk G., Holland-Letz T., Sand D., Mehnert G. Mann B. – Diagnostic value of hyperbilirubinemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *The American Journal of Surgery* (2009) 198:193-198.
- Brănescu C. – Lipopolysaccharide binding protein, immunoglobulina 6 și bilirubina – factori de prognostic în apendicita acută – Teză de doctorat (2012)