



UNE HYPO... PAS SI SUCRÉE QUE ÇA

Florence Cantin & Sebastian Claros, R2
Tronc commun de médecine interne, Université Laval



CONFLIT D'INTÉRÊT



Aucun





OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES



Au terme de cette activité, à partir d'un cas clinique, le participant sera en mesure de :

1. Reconnaître le diagnostic différentiel et l'approche diagnostique en cas d'hypoglycémie
2. Réviser les modes de présentation clinique et d'investigation de l'insuffisance hépatique aiguë fulminante
3. Reconnaître la pathophysiologie impliquée dans l'insuffisance rénale en contexte d'insuffisance hépatique aiguë





+

+

MME D.

F26 ANS

+

**ADMISSION ÉLECTIVE
POUR INVESTIGATION
D'HYPOLYGLYCÉMIES**

+



MME D.

F 26 ANS

PRÉPOSÉE À L'HÔPITAL DE BAIE-COMEAU

ATCD



- Obésité d'allure exogène à l'adolescence (suivie en endo au CHUL x 2015)
- Référence pour chx bariatrique (2018)
 - Gastrectomie pariétale par LSC en 11/2018 (IUCPQ)
- Hospitalisation en 01/2019 pour intolérance de prise alimentaire post chx (IUCPQ)
- Hospitalisation en 10/2019 pour trouble somatoforme (HEJ)





DÉBUT DES HYPOGLYCÉMIES



- Plusieurs hospitalisations à Baie-Comeau pour hypoglycémie
 - 10/2021: Hypo capillaire à 0.7 avec doute de convulsions
 - 01/2022: Hypo capillaire à 0.8 objectivée par les ambulanciers
 - 02/2022: Hypo sévère
- Hospitalisation en 03/2022 à Baie-Comeau puis T au CHUL pour investigation des hypoglycémies sévères





L'HYPOGLYCÉMIE



- Avant d'établir le diagnostic d'un désordre causant des hypoglycémies, on doit objectiver la présence de **la triade de Whipple**
 1. Reconnaître que les sx du patient peuvent être causés par l'hypoglycémie
 2. Objectiver un niveau de glucose plasmatique bas pendant la présence de sx
 3. Démontrer la résolution des sx par la correction de l'hypoglycémie en administrant du glucose ou du glucagon





L'HYPOGLYCÉMIE



- Classification des causes
 1. Patient malade ou sous médication
 2. Individu qui semble en bonne santé





L'HYPOGLYCÉMIE

Patient malade ou sous médication

- Rx
 - En plus de l'insuline, des sulfonylurés et des méglitinides; d'autres rx peuvent causer des hypoglycémies
 - Surtout chez les personnes âgées ayant une insuffisance rénale ou hépatique

TABLE 2. Drugs other than antihyperglycemic agents and alcohol reported to cause hypoglycemia (24)

Moderate quality of evidence (⊕⊕⊕○)

Cibenzoline
 Gatifloxacin
 Pentamidine
 Quinine
 Indomethacin
 Glucagon (during endoscopy)

Low quality of evidence (⊕⊕○○)

Chloroquineoxaline sulfonamide
 Artesunate/artemisin/artemether
 IGF-I
 Lithium
 Propoxyphene/dextropropoxyphene

Very low quality of evidence (⊕○○○)

Drugs with >25 cases of hypoglycemia identified

Angiotensin converting enzyme inhibitors
 Angiotensin receptor antagonists
 β-Adrenergic receptor antagonists
 Levofloxacin
 Mifepristone
 Disopyramide
 Trimethoprim-sulfamethoxazole
 Heparin
 6-Mercaptopurine

Drugs with <25 cases of hypoglycemia identified (see Ref. 24)





L'HYPOGLYCÉMIE



Patient malade ou sous médication

- Rx
- Éthanol
- Maladie sévère
- Malnutrition
- Déficience en cortisol
- Tumeur ne provenant pas des îlots pancréatiques





L'HYPOGLYCÉMIE



Individu qui semble en bonne santé

- Hyperinsulinisme endogène

5. Endogenous hyperinsulinism

Insulinoma

Functional β -cell disorders (nesidioblastosis)

Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia

Post gastric bypass hypoglycemia

Insulin autoimmune hypoglycemia

Antibody to insulin

Antibody to insulin receptor

Insulin secretagogue

Other

- Hypoglycémie accidentelle ou factice

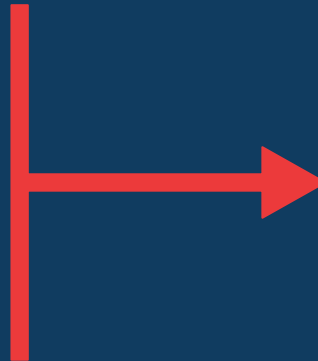




APPROCHE DX



- Évaluation clinique
 - Nature et le timing des sx
 - Présence de maladies sous-jacentes
 - Rx pris par le patient et les membres de sa famille
- Tests paracliniques
 - Si le patient est sx lorsqu'il est évalué, on mesure
 - Glucose plasmatique
 - Insuline
 - C peptide
 - Proinsuline
 - B-OH
 - Dosage des HGO circulants
 - Dosage des Ac contre l'insuline



Distinction d'un hyperinsulinisme endogène vs exogène





APPROCHE DX



- Tests paracliniques
 - Si le patient n'est pas sx lorsqu'il est évalué:
 - Présence de sx à jeûn
 - Évaluation au bureau. Si sx: bilans ci-haut
 - Test de jeûne de 72h
 - Présence de sx postprandiaux
 - Évaluation avec le *mixed-meal test*
 - Dosages avant le repas: glucose, C peptide, insuline et proinsuline
 - Dosages q 30 minutes pendant 5 heures
 - En cas d'apparition de sx: bilans ci-haut





APPROCHE DX



- Test de jeûne de 72h
 - Le test se termine si la
 - glycémie plasmatique < 2.5 mmol/L
 - le pt a des signes/sx d'hypoglycémie avec une glycémie < 3 mmol/L
 - la période de 72h s'est écoulée
 - À la fin du test, du glucagon est administré et la réponse glycémique est observée
 - Étalon d'or pour le dx de l'insulinome





APPROCHE DX



- Test de jeûn de 72h
 - Interprétation des résultats

Annexe 3

Tableau d'analyse des résultats à l'intention du médecin prescripteur						
	Glucose (mmol/L)	Insuline (pmol/L)	Peptide C (pmol/L)	Sulfonylée	β -hydroxybutyrate (mmol/L)	Δ glucose post glucagon (mmol/L)
Normal	> 2.1mmol/L	< 18pmol/L	< 200pmol/L	-	> 2.7mmol/L	< 1.4mmol/L
Insulinome	\leq 2.5mmol/L	> 18pmol/L	> 200pmol/L	-	< 2.7mmol/L	> 1.4mmol/L
Prise insuline	\leq 2.5mmol/L	> 18pmol/L	< 200pmol/L	-	< 2.7mmol/L	> 1.4mmol/L
Prise sulfonylée	\leq 2.5mmol/L	> 18pmol/L	> 200pmol/L	+	< 2.7mmol/L	> 1.4mmol/L
Tumeur IGF	\leq 2.5mmol/L	< 18pmol/L	< 200pmol/L	-	< 2.7mmol/L	> 1.4mmol/L
Non méditée par l'insuline (déficit cortisol, GH)	\leq 2.5mmol/L	< 18pmol/L	< 200pmol/L	-	> 2.7mmol/L	< 1.4mmol/L





DANS LE CAS DE MME D.



- Durant l'hospitalisation de 10/2021
 - Test de jeûn de 48h: N
 - 1 épisode d'hypo avec glycémie à 3.3 asx
 - Cétones à 2.8 à la fin du test
- Durant l'hospitalisation de 01/2022
 - Insuline: 1242 (↑)
 - C peptide: 366
 - Ac anti insuline -
 - TDM abdo: pancréas N





DANS LE CAS DE MME D.



- Durant l'hospitalisation de 03/2022
 - Test au cortrosyn à la limite de la N
 - Bilans pour éliminer atteinte hypophysaire et surrénalienne faits: TSH, FSH, LH, ACTH, prolactine, rénine, aldostérone, 17β estradiol et DHEA → Tous N
 - HGOP avec 75g de glucose
 - Hypo à 2.8 avec peu de sx & ↓ adéquate de l'insuline et C peptide
 - Ac anti insulín - , dosage sulfo - , IGF-1 N





DANS LE CAS DE MME D.



- En résumé

Date	Heure	Glycémie	Insuline	C peptide
20 oct 2021	10h10	22.6	1015	573
30 oct 2021	3h10	3.3	17	153
20 jan 2022	9h45	5.2	1242	366
10 mars 2022	7h44	1.8	27468	252
	12h07	5.1	6507	317
	16h30	3.2	333	81
12 mars 2022	4h50	3.1	842	31
	6h10	2.2	850	150
15 mars	5h40	3.1	1913	350





DANS LE CAS DE MME D.



- Conclusions
 - **Prise d'insuline exogène** serait l'explication la plus probable pour des hypos aussi sévères, mais ne peut pas être prouvée alors que la patiente et son entourage le nient catégoriquement
 - La présence d'**hypoglycémies réactionnelles** serait possible, mais ne causent généralement pas d'hypos < 1 et des convulsions
 - La **sécrétion inappropriée d'insuline** (ex: insulinome) est très peu probable en l'absence de récurrence d'hypoglycémie x 1 semaine et un test de jeûn de 48h N





**RÉCIDIVE DES ÉPISODES
D'HYPOGLYCÉMIE À
PARTIR DE SEPTEMBRE
2022**

**ADMISSION ÉLECTIVE
POUR TEST DE JEÛNE**



ÉVOLUTION

Dès admission, hypo ad 1,7 avec besoin répété d'ampoules DW50%

Résultat des investig per-H :

- Glycémie 1.7
- **Insuline 14 083**
- C peptide 332
- B-OH non décelables
- bêta-HCG + !!!
 - Grossesse désirée, s/p insémination 4 semaines plus tôt
- Reste du bilan N

**PTE AVOUE:
320 U TRESIBA !!!!**



HYPOGLYCÉMIES RÉFRACTAIRES



Nécessité perfusion dextrose à haute concentration (débutée 02/09)
Transfert USI 02/10 pour installation voie centrale

Perfusion dextrose progressivement augmentée ad DW50% à 150 cc/h

Apparition **douleur HCD** le 02/12

Bilan hépatique initialement N et échographie abdominale N

Puis, perturbation progressive du bilan hépatique (cytolytique surtout au départ) assez rapide avec signes d'insuffisance hépatique



	02/12	02/13	02/14	02/15	02/16	02/17
AST	-	175	4445	7476	6292	3580
ALT	19	159	3000	4239	3680	2741
Bili tot	9	11	42	100	163	172
PAL	37	42	157	395	223	198
INR	1,1	-	1,8	2,0	1,7	1,4
Albumine	33	-	28	-	25	-
Ammoniac	-	-	119	138	98	66
Lactates	-	-	10,8	5,2	2,9	2,3

INSUFFISANCE HÉPATIQUE AIGUË



- Perturbation aiguë du bilan hépatique (< 24 semaines)
 - Hyperaigue: < 10 jours
 - Fulminante ou aigue : 10-30 jours
 - Subaigue : 5 à 24 semaines
- Encéphalopathie hépatique
- Coagulopathie

Aigue vs aigue sur chronique



ÉTIOLOGIES

- **Virale**
 - Hépatite A-B-C-D-E
 - CMZ, EBV, HSV, VZV, parvovirus
- **Intoxication**
 - **Acétaminophène**
 - Réaction idiosyncrasique (Rx, drogues, herbes)
 - Ingestion champignons (*Amanita phalloides*)
- **Hépatopathie ischémique**
- **Auto-immune**
- **Grossesse**
 - HELLP
 - « Acute fatty liver »
- **Maladie de Wilson**
- **Budd-Chiari**
- **Syndrome veino-occlusif**
- **Infiltration**
 - Néoplasique (métastases, lymphome, primaire)
 - Syndrome hémphagocytaire

Table 3. Some Drugs Which May Cause Idiosyncratic Liver Injury Leading to ALF

Isoniazid	Pyrazinamide
Sulfasalazine	Isoflurane
Phenytoin	Itraconazole
Statins	Nicotinic acid
Propylthiouracil	Imipramine
Ciprofloxacin	Gemtuzumab
Nitrofurantoin	Terbinafine
Disulfiram	Methyldopa
Cocaine	MDMA (Ecstasy)
Valproic acid	Labetalol
Amiodarone	Tolcapone
Dapsone	Allopurinol
Etodolac	Methyldopa
Didanosine	Ketoconazole
Efavirenz	Abacavir
Carbamazepine	Doxycycline
Valproic Acid	Diclofenac

Combination agents with enhanced toxicity:

Trimethoprim-sulfamethoxazole

Rifampin-Isoniazid

Amoxicillin-clavulanate

Some herbal products/dietary supplements that have been associated with hepatotoxicity include:

Kava Kava

Herbalife

Hydroxycut

Comfrey

Senecio

Greater celandine

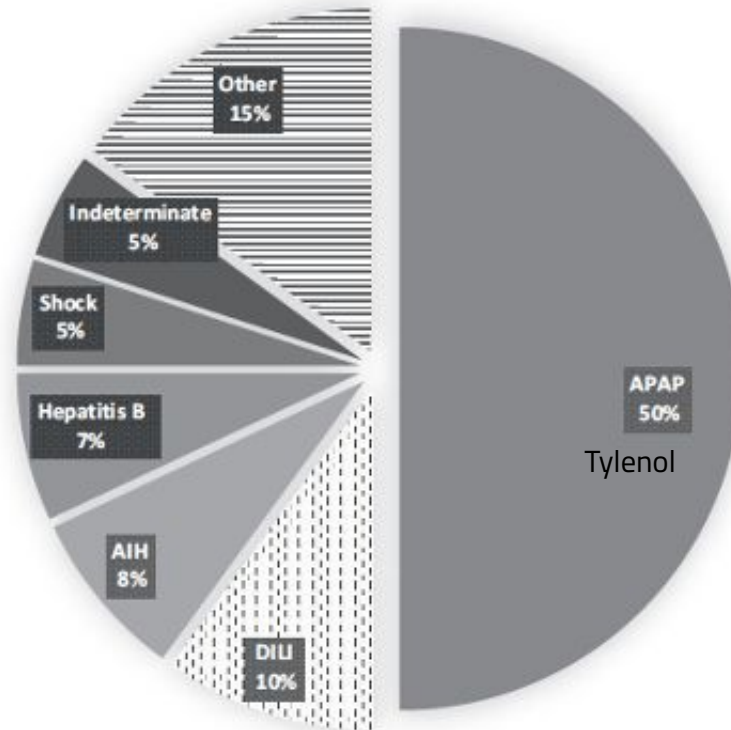
He Shon Wu

LipoKinetix

Ma Huang

- AINS
- Antituberculeux
- Anticonvulsivant
- Drogues

LiverTox



Rx idiosyncrasiques

FIGURE 1 The most common causes of ALF in adult Americans. Among 2718 adults enrolled into the US multicenter ALFSG registry, APAP overdose was the most common etiology of ALF followed by idiosyncratic DILI, AIH, HBV, and indeterminate ALF^[27]

BILANS INITIAUX

Fonction/sévérité

- FSC
- BH, LDH, INR, TCA, fibrinogène
- CK
- u/c
- Gaz, lactates
- Ammoniac
- Bêta-HCG

Étiologies

- DDR
- Bilan intox (incluant acétaminophène)
- Anti-HAV IgG et IgM
- HbsAg, anti-Hbs, anti-Hbc IgG et IgM, ADN HBV
- Anti-HCV, ARN HCV
- Anti-HDV IgM
- Anti-HEV
- PCR et IgM/IgG EBV-CMV
- PCR HSV-VZV-parvovirus
- FAN, ASMA, anti-LKM, Ig, ANCA
- Céruloplasmine
- Imageries à doppler portal, TDM/IRM
- Bx?



RETOUR À MME D.



Hépatite A-B-C-E : négatif

CMV/EBV/VZV : négatif

IgG HSV-1 positif ; IgG HSV 2 négatif

Parvovirus B19 : négatif

Tylenol/salicylates/éthanol : neg

Large dépistage intox: négatif sauf pour lidocaïne, mepiridine, citalopram

Dépistage métaux lourds: négatif

Céruplasmine N

FAN 1:80

AMA, ASMA, anti-LKM négatif



ANCA négatif ; Ig N



RETOUR À MME D.

Écho abdo 02/14: apparition d'une écho texture hétérogène du foie avec vascularisation perturbée a/n v. sus-hépatiques et v. porte.

TDM AP avec phase angio 02/15: hypodensités étendues au sein du parenchyme hépatique. V. sus-hépatiques de petit calibre sans thrombose, voies biliaires s/p. Pancréas N.

ETT 02/14: FeVg N, VD N.



PRISE EN CHARGE GÉNÉRALE

- Tx de support usuel
- EH:
 - Éviter Rx sédatifs
 - Pas d'indication de lactulose/rifaximine en aigu
 - IET si EH grade 3 ou 4
- NAC
 - Clairement indiqué lors intox à l'acétaminophène ou lors poly-intox douteuse
 - Et dans les autres cas ..?
- Le rôle des plasmaphérèses?

Role of N-acetylcysteine in non-acetaminophen-related acute liver failure: an updated meta-analysis and systematic review

Saqib Walayat^a, Hasan Shoalb^b, Muhammad Asghar^b, Minchul Kim^b, Sonu Dhillon^a

University of Illinois College of Medicine at Peoria, IL, USA

- Uniquement 5% de cas d'insuffisance hépatique de cause médicamenteuse (virale, auto-immune, métabolique, infectieuse, grossesse, indéterminée)
- Bénéfices notés au niveau:
 - Survie globale (RC 1,77 [1,30-2,41])
 - Survie sans greffe (RC 2,85 [2,11-3,85])
 - Survie post-greffe
 - Durée du séjour hospitalier
- Bénéfices significatifs surtout lorsque NAC initié chez patients avec EH grade 1 à 2



World Journal of
Gastroenterology

Submit a Manuscript: <https://www.f6publishing.com>

World J Gastroenterol 2020 January 14; 26(2): 219-245

DOI: [10.3748/wjg.v26.i2.219](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i2.219)

ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

SYSTEMATIC REVIEW

Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review

Eunice Xiang-Xuan Tan, Min-Xian Wang, Junxiong Pang, Guan-Huei Lee

- Insuffisance hépatique aigüe (29) et aigüe sur chronique (9) ou les 2 (6)
- Réduction de la mortalité sans greffe à 30 et 90 jours (RC 0,60 [0,46-0,77])
- Timing à déterminer

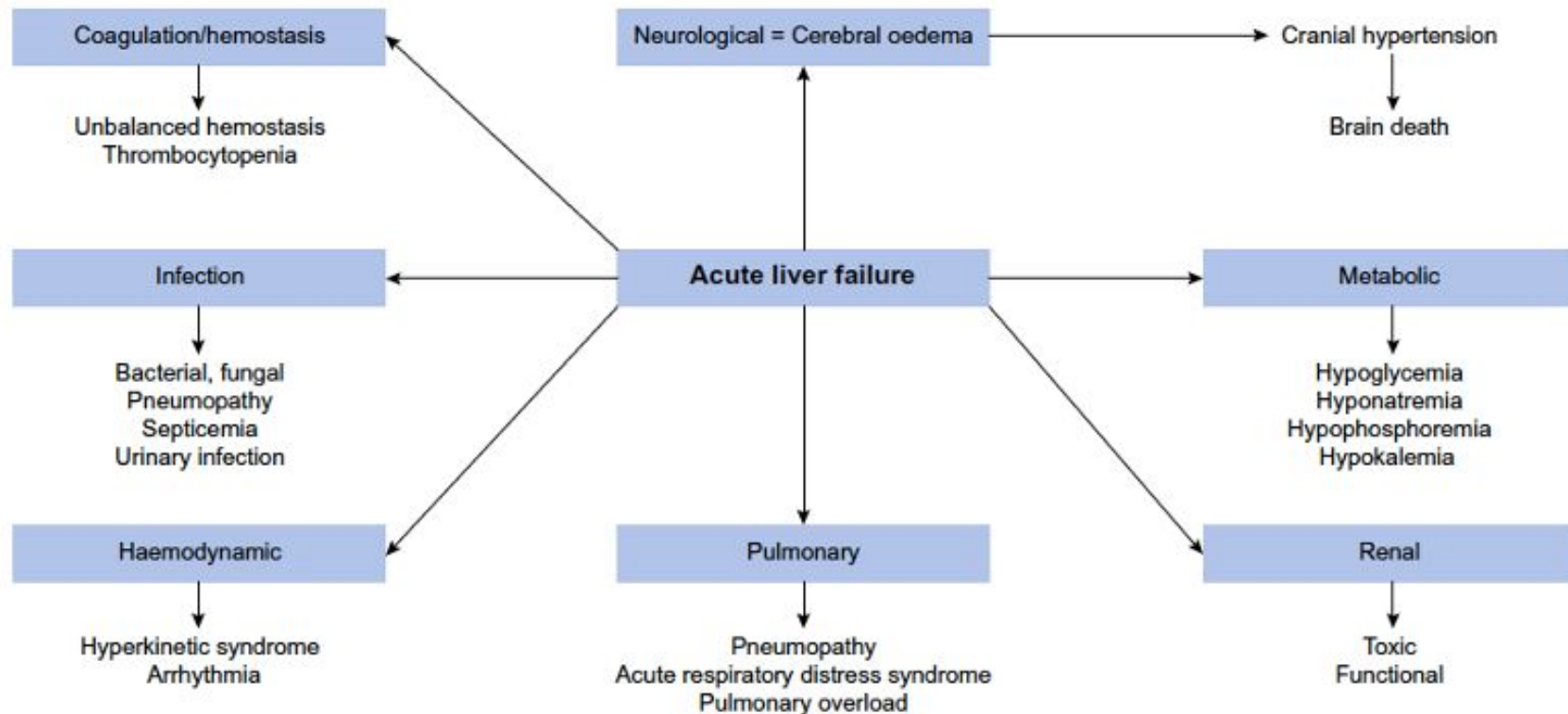


Fig. 2. Main organ specific complications in ALF.

GESTION DES COMPLICATIONS

INDICATIONS DE GREFFE HÉPATIQUE

- Marqueurs de mauvais px:
 - EH
 - Insuffisance rénale
 - Diminution des enzymes avec augmentation bilirubine et INR
- King's College criteria pour référer le patient à une équipe de greffe
 - Plus tôt que tard

King's College criteria

ALF due to paracetamol

- Arterial pH <7.3 after resuscitation and >24 h since ingestion
- Lactate >3 mmol/L or
- The 3 following criteria:
 - Hepatic encephalopathy >grade 3
 - Serum creatinine >300 $\mu\text{mol/L}$
 - INR >6.5

ALF not due to paracetamol

- INR >6.5 or
- 3 out of 5 following criteria:
 - Aetiology: indeterminate aetiology hepatitis, drug-induced hepatitis
 - Age <10 years or >40 years
 - Interval jaundice-encephalopathy >7 days
 - Bilirubin >300 $\mu\text{mol/L}$
 - INR >3.5

TABLE 4 UNOS criteria to list a patient as status 1A

Only patients >18 years old with a life expectancy of <7 days without an LT are eligible for listing as status 1A who meet the following criteria

- Patients with ALF1.* Onset of hepatic encephalopathy within 56 days of the first sign/symptom of liver disease
2. Currently admitted to the ICU
 3. No preexisting liver disease (unless recent prior LT)
 4. Presence of any of the following:
 - a. ventilator dependence
 - b. on CRRT
 - c. INR >2

Prior LT recipients

Patients with primary nonfunction or hepatic artery thromboses within 7 days of LT with aspartate transaminase ≥ 3000 U/L and at least one of the following:

- Arterial pH ≤ 7.3
- Venous pH ≤ 7.25
- INR ≥ 2.5
- Lactate ≥ 4 mmol/L

Abbreviations: ALF, acute liver failure; CRRT, continuous renal replacement therapy; ICU, intensive care unit; INR, international normalized ratio; LT, liver transplantation; UNOS, United Network for Organ Sharing.

TABLE 5 Contraindications to emergency LT in ALF candidates

Medical contraindications

- Active malignancy
- Active human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome
- Severe fixed mental impairment

Psychosocial barriers

- Poor compliance with medical advice, medications, follow-up
- Unremitting substance use disorder
- Lack of social support

Severe multiorgan failure

- Heart failure with reduced ejection fraction
- $>90\%$ FiO₂ ventilator support with high PEEP, acute respiratory distress syndrome, and acidosis
- Hemodynamic instability requiring two or three pressors
- Uncontrolled sepsis

Irreversible brain injury

- Cerebral herniation
- Severe intracranial bleeding

Abbreviations: ALF, acute liver failure; FiO₂, fraction of inspired oxygen; LT, liver transplantation; PEEP, positive end-expiratory pressure.



RETOUR À MME D.



Hypoglycémies se corrigent et arrêt du dextrose le 02/15.

Entre-temps, nouvelle information concernant prise de Tylenol à domicile ad 4g/jour, et qq doses prises à l'hôpital (< 4g/jour).

Appel au Centre anti-poison (02/14):

- Toxicité retardée au Tylenol demeure le + probable
- Suggère ajout NAC → 02/14 au 18

Appel au CHUM (02/15):

- Pas de critères pour transférer au CHUM, à considérer si développe EH, détérioration biochimique sévère ou ammoniac > 200
- Pas candidate à la greffe étant donné intoxic volontaire à l'insuline et condition psy sous-jacente
- Lactates semblent disproportionnés p/r atteinte hépatique

Donc, poursuite du tx de support



RETOUR À MME D.

EH grade 1-2
Douleur abdominale sévère
Ictère important

Coagulopathie:

- Thrombopénie
- INR élevé
- Fibrinogène toujours resté N

IRA progressive, éventuellement anurique
Anasarque marquée

Hyperthermie/leucocytose avec foyer incertain
ATB rapidement dès 02/16

À LA BIOPSIE DU 02/16 ...

Renseignements cliniques : hépatite fulminante étiologie inconnue.


Nature et site du prélèvement: A: parenchyme hépatique

DIAGNOSTIC

A. Parenchyme hépatique, biopsie

- Parenchyme hépatique avec importante nécrose et foyers de cholestase.
- Résultat transmis par téléphone au Dre Kathleen Raby le 20 février 2023 à 8h50.

EXAMEN MACROSCOPIQUE

- A. Parvenu fixé au formol dans un contenant correctement identifié au nom du patient, l'envoi comprend 5 carottes de 1,6 cm à 1,9 cm par 0,1 cm de plus grand diamètre. Soumis en totalité pour histologie dans 3 cassettes. Technologiste médical(e) : apg. 

EXAMEN HISTOLOGIQUE

- A. Examen fait. L'envoi se compose de cinq (5) carottes biopsiques de parenchyme hépatique comportant de nombreux espaces portes. Il existe de larges plages de nécrose où les hépatocytes apparaissent sous l'aspect de fantômes cellulaires. À la jonction entre les zones de nécrose et le parenchyme hépatique plus viable, il y a un important liséré de cellules inflammatoires aiguës de type polynucléaires neutrophiles. Par ailleurs, dans le parenchyme mieux préservé, l'architecture générale est bien préservée. Les espaces portes renferment un discret infiltrat inflammatoire aigu neutrophilique. Il n'y a pas d'atteinte des canaux biliaires ni ductopénie. Il n'y a pas d'hépatite de l'interface. La coloration au Trichrome de Masson ne révèle aucune fibrose significative. Les travées hépatocytaires sont bien conformées et sont d'épaisseur régulière. Dans les lobules, on retrouve également des hépatocytes nécrotiques occupant la région centrolobulaire. Ces hépatocytes possèdent un cytoplasme plus abondant et clair avec des dépôts de corps hyalins de Mallory. L'infiltrat inflammatoire est absent ou minimal. On note un phénomène de cholestase intra-hépatocyttaire et la présence de quelques bouchons biliaires dans de petits canalicules biliaires. Je ne retrouve pas de stéatose. Les colorations spéciales de PAS et PAS digéré révèlent un contenu en glycogène normal dans le parenchyme hépatique. Il n'y a pas de granulome ni de tissu tumoral. Le réseau réticulinique est normal à la coloration de Laidlaw.

Lame envoyée à HDQ pour 2e avis.

* La biopsie devrait être réservée aux cas où il persiste un doute sur l'étiologie malgré un bilan initial complet.

	02/12 J3	02/13 J4	02/14 J5	02/15 J6	02/16 J7	02/17 J8	02/18 J9	02/21 J12	02/24 J15	02/26 J17	03/06 J25
AST	-	175	4445	7476	6292	3580	571	108	51	30	-
ALT	19	159	3000	4239	3680	2741	1183	400	141	67	28
Bili tot	9	11	42	100	163	172	157	52	24	16	13
PAL	37	42	157	395	223	198	234	210	171	136	84
INR	1,1	-	1,8	2,0	1,7	1,4	1,4	1,2	1,2	1,4*	1,4*
Albumine	33	-	28	-	25	-	-	15	15	16	26
Ammoniac	-	-	119	138	98	66	24	<10	-	-	-
Lactates	-	-	10,8	5,2	2,9	2,3	1,8	0,9	-	-	-

← DW →

NAC →

HÉPATOPATHIE DE LA GROSSESSE

SYNDROME HELLP

“Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets”

- Fin du 2e ou 3e trimestre
- Obstruction du flot vasculaire hépatique par dépôt de fibrine dans les sinusoides
 - Nécrose ad hémorragie intra-hépatique, sous-capsulaire et rupture capsule
- Présentation non spécifique:
 - Douleur épigastrique/HCD
 - Malaise généralisé, No/Vo
 - + souvent associée à HTA et protéinurie

Classification de Tennessee

1) Hemolysis confirmed with at least 2 of the findings:

- Peripheral smear with schistocytes and burr cells
- Serum bilirubin >1.2 mg/dl
- Low serum haptoglobin(<25mg/dl) or LDH > two times the upper level of the normal.
- Severe anemia with hemoglobin <8 to 10 g/dl depending on the pregnancy stage, unrelated to blood loss.

2) Elevated liver enzymes: AST or ALT > 2 times the upper level of normal.

3) Low platelets: <100,000 cells/microL.

Classification de Mississippi

Class	Platelet Count (cells/microL)	LDH (IU/L)	AST or ALT (IU/L)
1	≤50,000	>600	≥70
2	>50,000 to ≤100,000	>600	≥70
3	>100,000 to ≤150,000	>600	≥70

“ACUTE FATTY LIVER” DE LA GROSSESSE

- 3e trimestre
- Cause la + fréquente d'insuffisance hépatique en grossesse
- Mutation autosomale récessive a/n métabolisme des acides gras
 - Infiltration graisseuse microvésiculaire à inflammation à nécrose
- Présentation:
 - No/Vo, douleur abdominale
 - Ictère, anorexie
 - Polydipsie, polyurie
- Mortalité maternelle élevée, ad 20% en période périnatale

Table 2**Swansea Criteria for the Diagnosis of Acute Fatty Liver of Pregnancy¹⁶****Six of the features below are required for the diagnosis**

Clinical features	<ul style="list-style-type: none">■ Nausea and vomiting■ Abdominal pain■ Encephalopathy■ Polyuria or polydipsia
Laboratory features	<ul style="list-style-type: none">■ Bilirubin >0.8 mg/dL■ Hypoglycemia <72 mg/dL■ WBC >11x10⁹/L■ AST or ALT >42 units/L■ AKI or Cr >1.7 mg/dL■ Coagulopathy or PT >14 sec■ Ammonia >47 μmol/L■ Urate >340 μmol/L
Ultrasonographic features	Ascites or echogenic liver
Histologic features	Microvesicular steatosis on liver biopsy

► **Table 3** Differential diagnosis for HELLP syndrome – liver disorders in pregnancy (data from [23, 27, 46]).

Criteria	HELLP syndrome	Acute fatty liver of pregnancy	Hepatitis
Peak manifestation	3rd trimester/pp.	3rd trimester/pp.	at any time
Haemolysis	+++	+/-	-
Aminotransferases ↑	+++	+++	+++
Hypertension	++	+	-
Proteinuria	++(+)	+	-
Leucocytosis	-	+++	+(+)
Thrombocytopenia	+++	+ → ++ secondary	-
Neurological symptoms	+ → +++	++	-
Renal insufficiency	+	++ secondary	-
Jaundice	+/-	++	++
Other	DIC liver haematoma/ liver rupture	hypoglycaemia encephalopathy coagulopathy → bleeding Swansea criteria	serology

pp.: post partum

+/-: occasionally (0–20%)

+: moderately often/often (> 20–50%)

++: often (> 50–80%)

+++: very often/constantly (> 80–100%)

INCIDENCE DANS LE PREMIER TRIMESTRE?



- Quelques cas reportés existent sur des événements à < 20 semaines
 - 32A, multipare (G3), grossesse gémellaire, FAN+, HTA chronique ; HELLP à 16 semaines
 - 24A, multipare (G4) ; HELLP à 17 semaines
 - 28A, primipare, SAPL ss HBPM; HELLP à 18 semaines
 - 2 mûles hydatiformes partielles ; HELLP à 17 et 18 semaines
 - 21A, multipare (G2) ; ALFP à 20 semaines
 - 35A, multipare (G5) ; ALFP à 22 semaines

- Peu/pas de cas < 15 semaines
- Souvent associé à une autre pathologie (SAPL, mûle...)



HÉPATOPATHIE GLYCOGÉNIQUE ET LE SYNDROME DE MAURIAC



RAPPEL...



2 grandes fonctions de l'insuline a/n hépatique

1. Glycogénogenèse
2. Conversion excès glucose en acide gras et triglycérides





PATHOPHYSIOLOGIE



- Grande concentration d'insuline en présence d'une importante concentration de glucose entraîne une production et un stockage exagéré de glycogène au foie
- Rapidement réversible si insuline et glucose cessés
- Pas associé au développement de fibrose ou de cirrhose



- À la bx:
 - Hépatocytes œdématisés, cytoplasme pâle avec accumulation de glycogène intracytoplasmique (coloration PAS)





PRÉSENTATION



- Hépatomégalie, douleur abdominale HCD, élévations des transaminases
 - élévation marginale de PAL et bilirubine
- Initialement décrit chez les diabétiques type 1 avec mauvais contrôle glycémique
- Chez jeunes patients DB 1, **syndrome Mauriac** (aigu ou chronique)
 - Hépatomégalie, retard de croissance, puberté tardive et faciès Cushinoïde
 - Hyperlactatémie associée



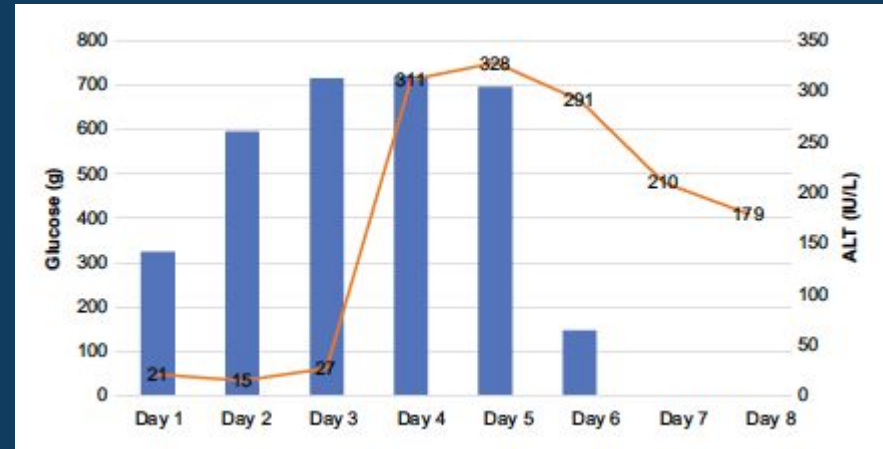
CASE REPORT CHEZ LES DB 1

1. H 17A, DB1, HbA1c 11%
 - a. Hépatomégalie, ↑ transaminases
 - b. Bilan hépatopathie complet neg, bx: stéatose 10-20% + glycogène intracytoplasmique
 - c. Insertion pompe à insuline à normalisation du BH en 1 mois, résolution de l'hépatomégalie en 6 mois
2. F 22 ans, DB1, HbA1c 13,9%, multiples H pour hypo/DKA
 - a. Dlr HCD > 2 mois, DKA à admission, persistance ↑ lactates malgré résolution DKA, hépatomégalie
 - b. ALT 400, AST 200, bili N
 - c. Bilan neg, bx: pâleur cytoplasmique, aucune stéatose/fibrose
 - d. Pompe à insuline à normalisation hépatomégalie et BH à 12 mois
3. F 17 ans, DB1, mauvais contrôle vu accès difficile à insuline (Équateur)
 - a. Hépatomégalie, retard croissance, signes de Cushing

CASE REPORT INTOXICATION INSULINE

H37 ans, non diabétique

- Injection ad 5000 unités insuline (courte et longue action)
- Perfusion DW50%
- Jour 3: douleur abdo
- Jour 4: perturbation du BH ad AST/ALT 300
- Jour 5: hépatomégalie avec zone hyperéchogène
- Jour 6: arrêt perfusion dextrose
- Normalisation quasi complète du BH jour 12



Okamoto N et coll. Insulin overdose complicated by treatment-induced acute hepatic steatosis in a non-diabetic patient. *Acute Med Surg.* 2022 Jul 22;9(1):e772.

Table 2. Comparison of data from six cases of acute hepatic steatosis during treatment for insulin overdose with dextrose infusion

Reference	Age/sex Type of diabetes	Total insulin (short/long)	Liver injury onset (day)	Dextrose dosage before development of liver injury (g)	Peak AST/ALT	Dextrose duration (days)	Symptoms	Examination findings
Joliet ³	48/F Nondiabetic	2,000 (1,000/1,000)	3	4,040	420/610	4	Nausea RUQ pain	Hepatomegaly on US
Tsujimoto ⁴	41/M Type 2	180 (0/180)	3	2,063	1,064/1,178	5	Upper abdominal pain	Hepatomegaly and elevated attenuation on CT, liver biopsy
Warriner ⁸	26/M Type 1	4,800 (0/4,800)	3	Approximately 2,400	1,294/520	6	Epigastric and right hypochondrial pain	Hepatomegaly on US
Endall ⁹	45/F Type 1	4,350 (300/4,050)	3	3,062.5	1,437/991	7	Nausea, abdominal pain	N/A
Fujisaki ¹⁰	25/M Type 1	5,700 (2,100/3,600)	4	3,600	1,441/1,117	>8	Fatigue, right hypochondrial pain, abdominal discomfort	Hepatomegaly and elevated attenuation on CT
This case	37/M Nondiabetic	5,925 (4,725/1,200)	4	2,355	307/328	6	Abdominal discomfort	Hepatomegaly on US

RÉSULTAT FINAL DE LA BIOPSIE

H23-757 (IUCPQ); biopsie :

- Parenchyme hépatique renfermant des zones de nécrose / infarctus.
- Cholestase légère.
- Absence de fibrose.
- Possible composante d'hépatopathie glycogénique dans le contexte clinique.

COMMENTAIRE : En ce qui concerne les zones de nécrose / infarctus, le diagnostic différentiel inclut une étiologie infectieuse, toxique / médicamenteuse (incluant les produits naturels) et vasculaire (thrombose, vasculite). La grossesse de cette patiente est trop précoce pour sembler être en cause. Je n'identifie pas de signe dans le parenchyme hépatique pouvant expliquer ces zones de nécrose.

Pour ce qui est de la cholestase, elle peut être principalement d'origine médicamenteuse ou secondaire au processus nécrotique.

Par ailleurs, il est décrit dans la littérature des cas d'hépatite associée à des surdoses d'insuline suivi de hautes doses de Dextrose. Les lésions histologiques décrites dans ces cas sont celles d'une hépatopathie glycogénique. On observe une certaine clarification hépatocytaire centrolobulaire sur les biopsies qui peuvent être occasionnées par l'accumulation de glycogène. Cependant, d'après mes lectures, ce phénomène n'explique pas les zones de nécrose.

Il s'agit de plusieurs cylindres biopsiques dont la majorité correspond à du parenchyme hépatique non lésionnel. Sur deux des cylindres, on retrouve une large zone de nécrose, bien délimitée du parenchyme adjacent par un liséré de neutrophiles. Cette nécrose est de distribution aléatoire, c'est-à-dire qu'elle n'atteint pas de façon préférentielle une zone spécifique. Il n'est pas observé de micro-organismes ni d'inclusion virale (adénovirus, HSV, CMV et PASD négatifs).

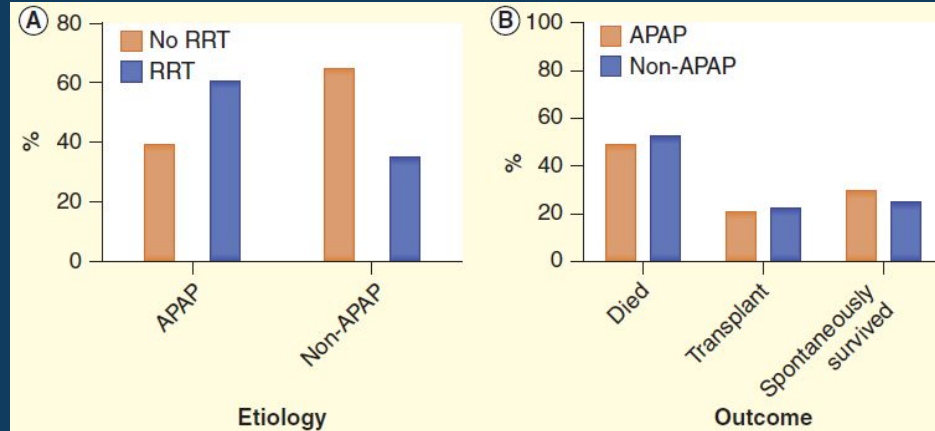
Le parenchyme hépatique est d'architecture préservée et contient un nombre adéquat d'espaces portes. La triade portale est présente. On observe dans certains quelques neutrophiles et des petits foyers de cholangite neutrophilique. Il n'y a pas de lésion vasculaire, artérielle ou veineuse. La lame bordante n'est pas agressée. Dans les lobules, il existe une cholestase intra-hépatocytaire et intracanaliculaire légère. Le cytoplasme des hépatocytes principalement centro-lobulaires est clarifié pouvant être occasionné en partie par de la ballonisation secondaire à la cholestase et à des dépôts de glycogène étant donné le contexte clinique (PAS fortement positif). Présence de quelques vacuoles de stéatose légère (<5%). Il n'y a pas d'évidence d'activité nécro-inflammatoire. Les veines centrolobulaires sont ouvertes et il n'y a pas de congestion. La coloration au Trichrome de Masson ne met pas en évidence de fibrose. Absence de surcharge ferrique



**IRA EN CONTEXTE
D'INSUFFISANCE HÉPATIQUE
AIGUE**

IRA EN IH AIGUE

- L'IRA est une complication fréquente
 - 40-80% des patients admis dans un centre tertiaire pour IH aigue
- Plus souvent lorsque l'étiologie de l'IH est l'intoxication à l'acétaminophène
- Utilisation des thérapies de remplacement rénal:



PATHOPHYSIOLOGIE

- Lorsque l'IH est subaigue, les mécanismes expliquant l'insulte rénale sont semblables à ceux du syndrome hépatoréнал
- Lorsque l'IH est aigue, d'autres facteurs rentrent en jeu
- La NTA est l'atteinte classique
 - Ischémique
 - Toxique

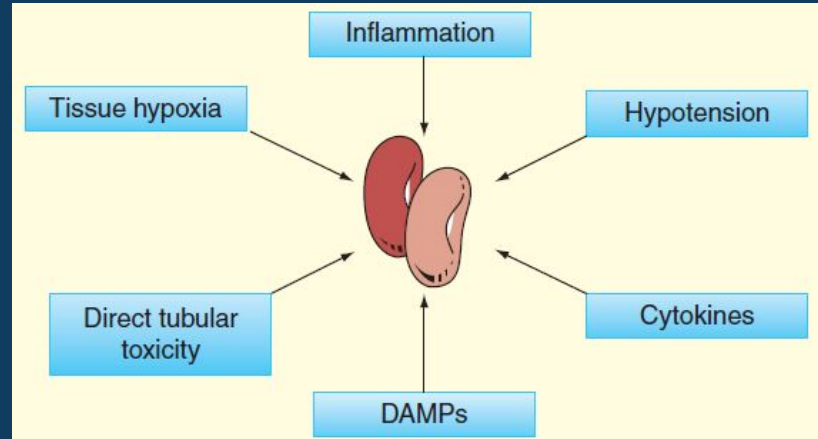


Figure 2. Illustrative representation of the mechanisms of renal injury potentially involved in acute kidney injury in patients with acute liver failure.

DAMPs: Damage-associated molecular patterns.



THÉRAPIES SPÉCIFIQUES



- Tx de support
 - Monitoring rapproché de la fonction rénale
 - NAC utilisé en contexte d'IH, mais pas d'effet néphro protecteur démontré
 - NE/NPT chez les patients qu'on anticipe de ne pas s'alimenter > 5 jours
- Gestion volémique
 - Utilisation de LR
- Thérapies de remplacement rénal
 - Priorisation des thérapies de remplacement continu
 - Tendance à débiter la thérapie plus tôt que dans d'autres indications



RETOUR À MME D.

- Début de la TRRC aux USI
- Bx rénale:

DIAGNOSTIC

Rein gauche, biopsie :

- 1) Néphropathie sévère à cylindres dont l'aspect histologique et histochimique favorise une néphropathie sévère à cylindres du spectre de la myoglobulinurie / rhabdomyolyse et hémoglobinurie (lire le COMMENTAIRE).
 - 2) Dommages tubulaires aigus modérés à sévères, associés au diagnostic 1).
 - 3) Inflammation tubulo-interstitielle légère à modérée focale en partie macrophagique et granulomateuse centrée sur les tubules, en lien avec la présence des cylindres décrits au diagnostic 1).
 - 4) Présence de quelques amas de matériel protéique de type Tamm-Horsfall traduisant un certain degré de phénomènes obstructifs, en lien avec le diagnostic 1).
 - 5) Glomérulosclérose globale à 3.5% (1 /28 glomérules).
 - 6) Atrophie tubulaire légère et fibrose interstitielle discrète avec composante de fibro-cadème.
 - 7) Artériosclérose légère à focale modérée et artériolosclérose hyaline légère focale.
- Voir le commentaire. Un rapport suivra pour l'examen au microscope électronique.*



AUTRES COMPLICATIONS NON ABORDÉES



- Énorme ulcère gastrique (7cm)
- Grossesse 4 semaines, avortement septique
 - Interruption de grossesse/curetage au CHUL 02/22
- Épanchement pleural avec nécessité drain thoracique
- Bicytopénie marquée
- Dénutrition/déconditionnement USI
- TCA sous-jacent probable



LA FIN DE L'HISTOIRE...

- Réadaptation rapide à l'étage
- Reprise des diurèses et sevrage HD (dernière 03/06)
- Retour à domicile à Baie-Comeau
- Créat au départ 453
 - Dernier bilan 03/21: créat 118

QUESTIONS? COMMENTAIRES?

MERCI!



RÉFÉRENCES



Bornstein E, Barnhard Y, Atkin R, Divon MY. HELLP syndrome: a rare, early presentation at 17 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2007 Aug;110(2 Pt 2):525-7.

Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):709-28..

De Laffolie J, et coll. Reversible severe glycogenic hepatopathy in type 1 diabetes. *Wien Med Wochenschr.* 2022 Apr;172(5-6):144-147.

Flamm SL et coll. ; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterology.* 2017 Feb;152(3):644-647.

Khalid F, Mahendraker N, Tonismae T. HELLP Syndrome. *Stat Pearls.* 2022 June.

LiverTox database.

Myer E, Hill J. First Trimester Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets Syndrome in a Surrogate Pregnancy. *AJP Rep.* 2015 Oct;5(2):e212-4.

Moore JK, Love E, Craig DG, Hayes PC, Simpson KJ. Acute kidney injury in acute liver failure: a review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Nov;7(8):701-12.

Nelson D, Schell R. Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Obstetrics: Peer-Reviewed.* 2021 June; 66(6):18-22.

Okamoto N et coll. Insulin overdose complicated by treatment-induced acute hepatic steatosis in a nondiabetic patient. *Acute Med Surg.* 2022 Jul 22;9(1):e772.

Pan JJ, Fontana RJ. CAQ Corner: Acute liver failure management and liver transplantation. *Liver Transpl.* 2022 Oct;28(10):1664-1673.

Pinto MJF, et coll. Mauriac Syndrome: A Rare Complication of Type 1 Diabetes Mellitus. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2018 Dec 27;5(12):000969.

Polson J, Lee WM; American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology.* 2005 May;41(5):1179-97.

Ramadan M et coll. Second-trimester acute fatty liver disease of pregnancy: a brief review of littérature and a case report. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2021 January; 47(1):34-43.

Rath W, Tsikouras P, Stelzl P. HELLP Syndrome or Acute Fatty Liver of Pregnancy; A Differential Diagnostic Challenge: Common Features and Differences. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020 May; 80(5):499-507. Shah NJ, Royer A, John S. Acute Liver Failure. 2023 Jan 2. In: *StatPearls [Internet].*

Touilloux B, et coll. Elevated lactate in Mauriac syndrome: still a mystery. *BMC Endocr Disord.* 2021 Aug 21;21(1):172.

Uptodate.

Wendon, J et coll. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017 May;66(5):1047-1081.

