

SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS IN A 45-YEAR-OLD MAN WITH ETHANOLIC LIVER CIRRHOSIS

Peritonită bacteriană spontană la un bărbat de 45 de ani cu ciroză hepatică etanolică

Asist. Univ. Dr. Roxana Mirică^{1,3}, Dr. Farid Rouhani², Dr. Doina-Maria Neamțu³

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

² Spitalul Clinic Colentina, București, România

³ Institutul Național de Expertiză Medicală și Recuperare a Capacității de Muncă, București, România

ABSTRACT

Spontaneous bacterial peritonitis is one of the most common complication of decompensated liver cirrhosis. We report the case of a 44-year-old man, chronic alcohol user, who was hospitalized with progressive abdominal distention, fatigue and jaundice, the symptoms worsening in the last year. Physical examination revealed an intense sclero-tegumentar jaundice, vascular stars on the anterior chest, palmar erythema, collateral circulation of the anterolateral abdominal wall, a large volume ascites and hepatosplenomegaly. Blood tests showed anaemia, macrocytosis, thrombocytopenia and an abnormal liver function tests with an unfavorable evolution in one year. The outcome of the paracentesis was compatible with the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and Cefort (Ceftriaxone) 2 g once daily was administered.

Keywords: spontaneous bacterial peritonitis, decompensated liver cirrhosis, ascites

REZUMAT

Peritonita bacteriană spontană reprezintă una dintre cele mai frecvente complicații ale cirozei hepatice decompensate. Se prezintă cazul unui bărbat de 44 de ani, consumator cronic de etanol, spitalizat pentru distensie abdominală progresivă, fatigabilitate și icter, simptomatologie care s-a agravat în ultimul an. La internare, se constată prezența unui icter sclerotegegmentar intens, steluțe vasculare la nivelul toracelui anterior, eritroză palmară, circulație colaterală venoasă latero-abdominală, ascită importantă și hepatosplenomegalie. Testele de laborator au indicat o evoluție nefavorabilă în decurs de 1 an, cu apariția anemiei, macrocitozei, trombocitopeniei și testelor funcționale hepatice alterate. Rezultatul paracentezei a confirmat diagnosticul de peritonită bacteriană spontană, pentru care s-a instituit antibioterapie cu Cefort 2 g/zi.

Cuvinte cheie: peritonită bacteriană spontană, ciroză etanolică decompensată, ascită

INTRODUCERE

Peritonita bacteriană spontană (PBS) sau supra-infectarea spontană a ascitei reprezintă una dintre cele mai frecvente complicații ale cirozei hepatice decompensate (1). 70% dintre pacienții cu această afecțiune sunt încadrați în clasa Child-Pugh C și au un prognostic rezervat (2), asociind o rată de supraviețuire la 1 an de 45%(3), în ciuda dezvoltării a noi scheme antibioterapice (5). Cirroza hepatică de etiologie etanolică reprezintă a 3-a cauză de deces în întreaga lume, 90-95% dintre consumatorii cronici de alcool dezvoltând steatoză hepatică, 20-40% fi-

broză, steatohepatită, iar 8-20%, ciroză hepatică (4). În 2018, ACG Clinical Guidelines a propus un plan de management pentru pacienții cu ciroză hepatică decompensată, de etiologie toxic-nutrițională, în care diagnosticarea în stadiile incipiente, intervenția medicală promptă printr-un tratament eficient și monitorizarea evoluției bolii pot ameliora semnificativ rata de supraviețuire (6,7).

Peritonita bacteriană spontană a fost descrisă de Harold Conn și Kere în 1964 ca reprezentând infectarea lichidului de ascită, în absența unor surse contagioase sau intraabdominale de infecție (8,9). Mecanismul patogenetic principal implicat în PBS este

fenomenul de translocare bacteriană apărut în urma creșterii excesive a florei intestinale și a afectării permeabilității peretelui intestinal (1). Se asociază și reducerea capacității de filtrare a florei intestinale, pătrunsă în sistemul port, de către sistemul reticuloendotelial hepatic. „Gold standard-ul“ diagnosticului de certitudine al peritonitei bacteriene spontane este reprezentat de analiza lichidului de ascită din punct de vedere biochimic, citologic, bacteriologic și valorile raportului GAS – ALA (1).

PREZENTAREA CAZULUI

Pacient CM, de sex masculin, în vârstă de 44 de ani, fumător (22 PA) și consumator cronic de etanol (peste 80 g/zi timp de aproximativ 10 ani), se internează pentru prima dată în noiembrie 2018 în spital pentru astenie fizică, fatigabilitate, icter scleral apărut cu câteva luni anterior. Antecedentele personale patologice au fost nesemnificative din punct de vedere medical, chirurgical sau alergologic, a negat consumul de droguri sau medicație hepatotoxică, ca și intenția consilierii în vederea stopării ingestiei de alcool.

Examenul obiectiv a evidențiat semnele bolii cronice de ficat precum icter scleral, eritroză palmară, hepatosplenomegalie, fără semne de encefalopatie, fără modificări stetacustice pulmonare sau cardiovasculare.

Analizele de laborator au indicat: hemoglobina 13,6 g/dl (13,2-17,3); MCV 103/fL (80-100); leucocite 9.300×10^6 /litru ($4-9 \times 10^6$); trombocite 111×10^9 /litru ($150-450 \times 10^9$); INR 1,29; creatinina 0,97 mg/dl (0,50-1,25); AST 43 U/l (14-46); ALT 33 U/l (9-16); GGT 118U/l (12-73); timp de protrombină 16 sec. (9,8-13,1); BD 1,27 mg/dl (0-0,3); BI 1,15 mg/dl (0-1,10 mg/dl); BT 2,42 mg/dl (0,20-1,30); fosfataza alcalină serică 70 U/l (38-126); glicemie 101 mg/dl (74-110); colesterol total 151 mg/dl (140-200); sodiu 139 mmoli/l (137-145); potasiu 5,2 mmoli/l (3,5-5,1). Serologia pentru hepatită B și C a fost negativă, iar ANA absenți. Ecografia abdominală transparietală a decelat prezența unei hepatosplenomegalii, cu modificarea structurii hepatice, cu ecostructură omogenă, dar intens hiperecogenă, cu aspect granular micronodular și o VP de 13 mm, iar endoscopia superioară a evidențiat varice esofagiene grad II (fără stigmat de sângerare) și gastropatie portal hipertensivă.

A urmat tratament cu Emanera 40 mg – 1 cp/zi timp de 1 lună, Diurex 1 cpx2/zi, Normix, 200 mg – 6 cp/zi timp de 10 zile și Propranolol, 40 mg – 1 cp/zi, hepatoprotectoare.

După aproximativ 1 an, în octombrie 2019, pacientul se internează în Spitalul Clinic Colentina din București pentru icter sclerotegetmentar, mărirea de volum a abdomenului, edeme gambiere importante și alterarea stării generale, simptomatologie debutată cu câteva zile în urmă.

La internare, pacientul a prezentat facies degradat/etilic, tegumente și mucoase intens icterice, eritroză palmară, steluțe vasculare distribuite la nivelul toracelui antero-superior, semne de malnutriție, atrofie musculară la nivelul centurii scapulare, ginecomastie, torace normal conformat, cu raluri ronflante bazal bilateral, zgomote cardiace ritmice (AV = 92 bpm), regulate, fără sufluri supraadăugate și o TA = 140/100 mmHg. Abdomenul era mult mărit de volum, în tensiune, prin acumulare de lichid de ascită, cu circulație colaterală „în cap de meduză“. Nu s-au putut aprecia ficatul și splina din cauza cantității mari de lichid. Tranzitul intestinal (1 scaun/zi) și diureză erau păstrate. Avea discret flapping tremor al extremităților, era orientat temporo-spațial, dar agitat, conștient, cooperant.

Comparativ cu determinările de la internarea anterioară, analizele de laborator au arătat o evoluție nefavorabilă: hemoglobina 11,8 g/dl (13,2-17,3); MCV 105,5/fL; leucocite 10.800×10^6 /litru ($4-9 \times 10^6$); trombocite 89×10^9 /litru ($150-450 \times 10^9$); INR 2,89; creatinina 1,04 mg/dl (0,50-1,25); rata filtratului glomerular (MDRD4): 82,59 ml/min/1,73m²; AST 52 U/l (14-46); ALT 24 U/l (9-69); AST/ALT 2/1; GGT 93U/l (12-73); BD 7,05 mg/dl (0-0,3); BI 3,75 mg/dl (0-1,10 mg/dl); BT 10,8 mg/dl (0,20-1,30); timp de protrombină 35,80 sec.; electroforeza proteinelor serice a evidențiat: proteine serice totale 0,64 g/dl; albumina 37%, α_1 3,1%, α_2 7,2%, β 9,2%, γ 43,5%; A/G 0,59; sodiu 128 mmol/l (137-145); potasiu 5,2 mmol/l; VSH 50 mm/h; glicemie 154 mg/dl; colesterol total 68 mg/dl; fosfataza alcalină serică 141 U/l; LDH 48U/l; albumina serică 2,17g/dl, amilaza serică 13 U/l; AFP 2,53 ng/ml; sumar urină, urocultură – negative. ECG și radiografia toracică nu au prezentat modificări patologice.

Reevaluarea ecografică abdominală a indicat prezența hepatosplenomegaliei, cu structura hepatică micronodulară, de aspect granular, VP = 14 mm și lichid de ascită la nivel perihepatic, perisplenic și în sacul Douglas, în cantitate mare.

Se efectuează paracenteza diagnostică și evacuatorie cu dificultate (perete abdominal foarte gros, pacient necooperant), cu evacuarea a 5 litri de lichid de ascită sero-citrin, cu gradient albumină serică/albumină lichid ascitic (GAS-ALA) > 1,1 g/dl (ceea ce pledează pentru transsudat). Citologia li-

chidului de ascită a evidențiat 650 neutrofile/mmc (neutrofile = 90% și celule mezoteliale = 10%), iar analiza bacteriologică a decelat o infecție monomicrobiană cu *E. coli*, cu diagnosticul de hepatită acută etanolică, ciroză hepatică toxic-nutrițională decompensată portal și parenchimos, sindrom icteric, peritonită bacteriană spontană, encefalopatie hepatică grad I, insuficiență hepatică cronică și obezitate (IMC= 41 kg/m²). Se inițiază tratament cu Cefort 1 g/12 ore, Furosemid 40 mg 1 cp/zi și Spironolactonă 25 mg – 4 cp/zi (sub controlul ionogramei), Normix 200 mg – 6 cp/zi, Propranolol 40 mg 1 cp/zi, Lactuloză, precum și tratament de corectare a dezechilibrelor hidro-electrolitice și suplimente cu vitaminele B1, B6.

La momentul externării, scorul Child-Pugh a fost de 14 puncte, scorul MELD – 22 puncte și Maddrey – 88 puncte, pacientul se menține agitat, extrem de necooperant și refuză tratamentul medical. Se externează la cerere, contrar avizului medical și explicării riscurilor părăsirii unității medicale, motiv pentru care nu s-a putut monitoriza evoluția bolii și, implicit, a ascitei.

DISCUȚII

Aproximativ 20% dintre consumatorii cronici de etanol dezvoltă ciroză hepatică, iar aproape jumătate dintre aceștia pot fi asimptomatici până la apariția complicațiilor (6,10). Pacienții cu risc de a dezvolta peritonită bacteriană spontană prezintă modificări la endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene) și modificări ale valorilor proteinelor totale, LDH și glucozei în lichidul de ascită (5).

TABEL 1. Formele clinice care sugerează o PBS (11)

Forma acută	Forma agravată
<ul style="list-style-type: none"> • Febră • Dureri abdominale • Vărsături • Diaree • Ileus • Tahicardie+/- tahipnee • Encefalopatie hepatică • Șoc • Insuficiență renală acută • HDS • Leucocitoză 	<ul style="list-style-type: none"> • Ascită rezistentă la tratament • Degradarea funcției hepatorenale • Encefalopatie hepatică • Sindrom hepatorenal

Din punct de vedere paraclinic, pacienții cu peritonită bacteriană spontană prezintă următoarele modificări:

- Macrocitoză
- Leucocitoză cu neutrofilie – mai ales în condiții de suprainfecție (ex. PBS, infecții diverse)

- Valori crescute ale GGT (13), fosfataza alcalină (de 2-3xN) (11)
- Sindrom de citoliză cu nivelul transaminazelor care poate fi moderat crescut sau chiar normal în ciroza alcoolică, cu un raport AST/ALT >2 (12,14,15)
- Creșterea valorii IgA
- Valoarea acidului uric crescută (11)
- Transferina deficitară în carbohidrat (CDT) se efectuează pentru screening-ul persoanelor suspecte de abuz de alcool, la care alte teste sunt negative. Cu cât boala hepatică alcoolică este mai avansată, cu atât nivelul CDT este mai incert, mai ales dacă se adaugă și fumatul (16). Etilglucuronidul este un nou biomarker care stabilește momentul sistării consumului de alcool până la 3-4 zile după ultima ingestie (17).

În acest articol, prezentăm cazul unui bărbat în vârstă de 44 de ani, fumător, cu un IMC > 30 kg/m², fără coinfecții asociate (hepatite VHB, VHC sau autoimună), fără consumul altor substanțe hepatotoxice (anamnestic), dar consumator cronic de etanol, peste 80 g/zi, pe o perioadă mai mare de 10 ani. La internarea în spital, pacientul a prezentat semnele și simptomele caracteristice unei ciroze hepatice, și anume: astenie fizică marcată, icter sclerotegumentar, distensie abdominală datorată lichidului de ascită, circulație colaterală, eritroză palmară, ginecomastie, hepatosplenomegalie și discret flapping tremor. Cu toate că pacientul a fost diagnosticat cu peritonită bacteriană spontană, nu a prezentat semnele clinice caracteristice unei infecții, cum ar fi: febră peste 38°C, tahicardie, tahipnee (tabelul 1). Analizele de laborator au confirmat ciroza hepatică indicând anemie formă ușoară, macrocitoză, trombocitopenie, leucocitoză cu neutrofilie, creșterea valorilor timpului de protrombină, a fosfatazei alcaline serice cu valori x2N, a GGT, hepatocitoliză cu valori mai mici de 100 U/l, dar cu raport AST/ALT >2, sindrom de colestază cu valori ale bilirubinei x10N, hipoalbuminemie, hiponatremie moderată, fără modificări ale valorii AFP, sumar urină fără modificări și urocultură – negativă. Nu s-a considerat necesară efectuarea transferinei deficitare în carbohidrat, deoarece etiologia etanolică fusese deja confirmată. Ecografia abdominală și endoscopia digestivă superioară au evidențiat toate elementele caracteristice unei ciroze hepatice decompensate vascular. Pentru prezența unei hepatite alcoolice, dezvoltată pe fondul unei ciroze cu aceeași etiologie, au plectat abuzul de alcool în ultimii 5 ani, consumul activ cu 3-4 săptămâni anterior prezentării, agravarea icterului, sindrom de citoliză

care să nu depășească 400 UI și cu raport AST/ALT > 1,5. Biopsia în acest caz nu este esențială, probabilitatea unei erori în clasificarea histologică fiind extrem de redusă (6).

Scorurile cele mai utilizate în evaluarea severității și a prognosticului bolii hepatice alcoolice sunt scorul Maddrey (funcția discriminativă modificată): o valoare > 32 indică un risc crescut de mortalitate pe termen scurt (18) și scorul MELD (model for end stage liver disease): o valoare > 20 indică o mortalitate crescută în următoarele 3 luni (19). Pacientului nostru a prezentat la externare un scor Maddrey = 88 puncte și MELD = 22 puncte, ambele prognozând o rată de supraviețuire redusă pe termen scurt.

Peritonita bacteriană spontană este una dintre complicațiile majore ale cirozei hepatice, în care pacienții care au supraviețuit unei astfel de infecții prezintă un risc de recădere de 70% în următorul an (20,21). Bacteriile gram-negative (*E. coli* sau *Klebsiella pneumoniae*) reprezintă majoritatea agenților patogeni implicați în PBS, sugerând faptul că sursa principală de contaminare este tractul gastrointestinal (2). Dezvoltarea bacteriemiei și PBS sunt influențate de disfuncția sistemului reticuloendotelial (celulele Kupffer) (1).

TABEL 2. Tipurile de infecție prezentate în funcție de numărul PMN în lichidul de ascită și rezultatul culturii acestuia (3,24)

	PMN	Examen bacteriologic
PBS	>250 celule/μl	pozitiv
Ascită neutrocitică cu culturi negative	>250 celule/μl	negativ
Bacterascită nonneutrocitică monomicrobiană	<250 celule/μl	pozitiv
PB secundară	>250 celule/μl	pozitiv
Bacterascită nonneutrocitică polimicrobiană	<250 celule/μl	pozitiv

În urma paracentezei diagnostice și evacuatorii, s-a obținut valoarea GAS-ALA > 1,1g/dl, numărul de PMN > 250 celule/μl și cultura pozitivă pentru

E. coli la examenul bacteriologic, toate acestea pleđând pentru diagnosticul de PBS. Totodată, acest diagnostic a fost întărit de valorile LDH < 225 Mu/l, ale glucozei în lichidul de ascită > 50 mg/dl și ale proteinelor totale < 10 g/dl care sunt incluse în criteriile Runyon și diferențiază o peritonită bacteriană spontană de una secundară (25,26).

Din punctul de vedere al tratamentului, AASLD a emis ghidurile pentru pacienții cu ciroză hepatică decompensată cu ascită (tabel 3).

TABEL 3. Tratamentul PBS adaptat la condițiile specifice

La pacienții cu lichid de ascită cu PMN < 250 celule/μl și simptome de infecție bacteriană, se instituie antibioterapie Cefotaxime iv 2g/8h (22)
La pacienții cu lichid de ascită cu PMN = 250-500 celule/μl, simptomatici, se instituie antibioterapie empirică (3)
La pacienții cu lichid de ascită cu PMN > 250 celule/μl cu ciroză hepatică, se instituie antibioterapie Cefotaxime iv 2 g/8 h (22) sau Ofloxacin 400 mg x 2/zi, fiind contraindicată în vărsături, encefalopatie hepatică grad. II, creatinină serică > 3 mg/dl și în administrarea în antecedente cu chinolone (27)
La pacienții cu lichid de ascită cu PMN > 250 celule/μl, cu suspiciune clinică de PBS, cu valori ale creatininei serice >1 mg/dl, uree serică > 30 mg/dl și bilirubină > 4 mg/dl, se administrează 1,5 g albumină/kgcorp în primele 6 ore și 1 g/kgcorp în ziua a 3-a (27)
La pacienții cu lichid de ascită cu PMN > 5.000 celule/μl, se instituie tratament cu antibioterapie (28,29). Salerno și colab. au realizat un studiu în 2013 prin care au demonstrat faptul că reducerea incidenței sindromului nefrotic în PBS se realizează prin administrarea de albumină în cantități importante (30).

Probioticele asociate antibioterapiei nu au îmbunătățit rezultatul terapiei pentru PBS și nici nu au redus mortalitatea la pacienții cu ciroză hepatică și ascită (3). Profilaxia pe termen lung la pacienții cu ciroza hepatică care au supraviețuit unui episod de PBS se face cu norfloxacină sau trimetoprim-sulfametoxazol, conform recomandărilor ghidurilor AASLD din 2012 (31). Se reduce astfel riscul unei recurențe, însă studii recente au demonstrat dezvoltarea rezistenței la chinolone (32,33).

Corticoterapia are eficiență dovedită în ciroza hepatică, prin administrarea prednisolonului în

TABEL 4. Tratamentul în PBS forma sintetică

PMN în lichidul de ascită	Simptomatologie	Tratament	Observații
>250/μl	Simptome de infecție bacteriană	antibioterapie Cefotaxime iv 2 g/8 h (22)	Contraindicată în vărsături, encefalopatie hepatică grad II, creatinină serică > 3 mg/dl și în administrarea în antecedente cu chinolone (27)
250-500/μl	Prezentă	antibioterapie empirică (3)	
>250/μl	Suspiciune clinică de PBS, creatinină serică > 1 mg/dl, uree serică > 30 mg/dl și bilirubină > 4 mg/dl	Albumina 1,5 g/kgcorp în primele 6 ore și 1 g/kgcorp în ziua a 3-a (27)	

doză de 40 mg/zi timp de o lună de zile sau metilprednisolon 32 mg/zi iv (6). Pentoxifilin în doză de 400 mg x 3/zi reduce riscul de apariție a sindromului hepatorenal, ca și N-acetilcisteina, un antioxidant care ameliorează funcția hepatică (7,34). Baclofenul, un acid aminobutiric, administrat în doză de 5 mg x 3/zi, s-a demonstrat a fi eficient în prevenția recăderilor pacienților cu boală hepatică alcoolică, prin creșterea ratei de abținere (35).

Terapiile motivaționale, comportamental-cognitive și psiho-educative pot influența abordarea pacienților în ceea ce privește consumul de alcool (36).

Terapiile experimentale precum propiltiouracil, S-adenozilmetionina, disulfiram, naltrexona necesită studii suplimentare (37).

Transplantul hepatic este recomandat pacienților cu boală hepatică alcoolică în faza avansată, ciroza etanolică fiind a 3-a cauză după HVC și steatoza hepatică nonalcoolică (6). Unele strategii de management pretransplant includ evaluările comorbidităților și abținerea cu 6 luni înainte de intervenție.

În urma diagnosticului de PBS, pacientului i s-a administrat inițial Cefort 1 g/12 ore, urmând să continue cu Zinnat, 500 mg x 2/zi timp de 6 zile, în ambulatoriu. Pentru diminuarea cantității mari de lichid de ascită, s-au administrat diuretice (Furosemid 40 mg – 1 cp/zi și Spironolactonă 25 mg – 4 cp/zi) sub controlul ionogramei, Normix, 200 mg – 6 cp/zi, Propranolol, 40 mg/zi sub controlul AV, tratament de corecție a dezechilibrelor hidro-electrolitice, suplimente cu vitamine B1, B6.

Din punctul de vedere al severității bolii, scorurile prognostice Maddrey și MELD l-au încadrat în

criteriile de eligibilitate pentru transplant hepatic, însă pacientul s-a externat la cerere, nemaiputând fi monitorizat și tratat în continuare.

Consumul excesiv de alcool reprezintă o problemă de interes mondial, astfel încât studiile clinice viitoare, bazate pe cercetarea factorilor epidemiologici, de prevenție și terapeutici, vor duce la scăderea semnificativă a incidenței și prevalenței acestei afecțiuni (22).

Monitorizarea evoluției bolii pacientului nu s-a putut realiza, deoarece acesta s-a externat la cerere, contrar avizului medical și riscurilor explicate de către medici și nu a revenit la controalele medicale. Această situație a împiedicat implementarea unei strategii de management al pacientului cu ciroza hepatică decompensată cu peritonită bacteriană spontană, cu scopul de a preveni agravarea bolii.

De asemenea, nu s-au putut efectua investigații suplimentare cum ar fi colangiogramă sau ERCP pentru excluderea altor diagnostice diferențiale ale icterului, în cazul nostru singura etiologie cunoscută fiind cea etanolică. Însă colestaza se poate observa în toate stadiile bolii hepatice induse de alcool.

CONCLUZII

Rata de supraviețuire pe termen lung și calitatea vieții pacienților cu ciroză hepatică toxic-nutrițională decompensată cu peritonită bacteriană spontană depind de sistarea consumului de alcool, reprezentând un complex de provocări medicale, prin înțelegerea mecanismului prin care alcoolul provoacă lezare hepatocitară, și etice, prin aprecierea aspectelor psihosociale ale acestuia, prin consiliere și suport în vederea prevenției recăderilor.

BIBLIOGRAFIE

- Dumbrava VT, Cazacov V, Lupașco I, Proca N, Moscalu I, Harea G, Ionascu M. Peritonita bacteriană spontană. Bolile ficatului. Instrumentul Bibliometric Național: pg. 95-99 (<https://ibn.idsi.md>).
- Green TE, Bandy SM. Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) (<https://emedicine.medscape.com/article/789105>).
- Ameer MA, Foris LA, Mandiga P, Haseeb M. Spontaneous Bacterial Peritonitis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- Gaviria MM, Arango GC, Navas MC. Alcohol, Cirrhosis, and Genetic Predisposition. *Rev Col Gastroenterol.* 2016;31(1):25-33.
- Ladislau Hecser, Katalin Palfi Siklodi, Liviu Croitorescu, Harald Jung. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients – case report. *Rom J Leg Med.* 2009;17(3):187-192.
- Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):175-194.
- O'Beirne J, Patch D, Holt S, Hamilton M, Burroughs AK. Alcoholic hepatitis – the case for intensive management. *Postgrad Med J* 2000;76:504-507.
- Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med* 1964;60:568-580.
- Kerr DN, Pearson DT, Read AE. Infection of ascitic fluid in patients with hepatic cirrhosis. *Gut.* 1963;4: 394-398.
- Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.* 2006 Sep 174(5):756-62.
- Friedman SL. Clinical manifestations and diagnosis of alcoholic fatty liver disease and alcoholic cirrhosis – <https://www.uptodate.com/contents/clinical>.
- Kazemi-Shirazi L, Veloso MP, Frommet F et al. Differentiation of non-alcoholic from alcoholic steatohepatitis: Are routine laboratory markers useful? *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120:25.
- Nemat Moussavian S, Becker RC, Piepmeyer JL, Mezey E, Bozian RC. Serum gamma-glutamyltranspeptidase and chronic alcoholism – Influence of alcohol ingestion and liver disease. *Digestive Diseases and Sciences.* 1985;30(3):211-214.

14. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio – An indicator of alcoholic liver disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 1979;24(11):835-838.
15. Morita Y, Ueno T, Sasaki N et al. Comparison of liver histology between patients with non-alcoholic steatohepatitis and patients with alcoholic steatohepatitis in Japan. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:277S.
16. Fleming MF, Anton RF, Spies CD. A review of genetic, biological, pharmacological, and clinical factors that affect carbohydrate-deficient transferrin levels. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1347-55.
17. Litten RZ, Bradley AM, Moss HB. Alcohol biomarkers in applied settings: Recent advances and future research opportunities. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:955-67.
18. Gholam PM. Prognosis and prognostic scoring models for alcoholic liver disease and acute alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2016;20:491-7.
19. Dunn W, Jamil LH, Brown LS et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-8.
20. Koulaouzidis A, Bhat S, Karagiannidis A et al. Spontaneous bacterial peritonitis. Review. *Postgrad Med J* 2007;83:379-383.
21. Wong F, Bernardi M, Balk R et al. Sepsis in cirrhosis: report of the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718-725.
22. Bruce A. Runyon. Spontaneous bacterial peritonitis in adults: Diagnosis. 2020 <https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-bacterial-peritonitis-in-adults-diagnosis>.
23. Cazacov V, Hotineanu V, Hotineanu A, Dumbravă VT, Darii E, Țămbală C. Opțiuni terapeutice în managementul ascitei în peritonite. Aspecte medico-chirurgicale. *Arta Medica* 2014;1(52):47-52
24. Fernandes J, Gustot T. EASL Management of bacterial infections in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2012;56(S1):S1-S12.
25. Krastev N, Djurkov V, Murdjeva M, Akraova P, Karparova T, Penkov V, Kiprin G, Asenov K. Diagnosis of spontaneous and secondary bacterial peritonitis in patients with hepatic cirrhosis and ascites. *Khirurgija (Sofia)*. 2013;(3):20-5.
26. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology*. 2009;49(6):2087-107.
27. Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, Ghomri YM, Hou LA, Sheibani S et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1436-42.
28. Orman ES, Hayashi PH, Batailler R, Barritt AS 4th. Paracentesis is associated with reduced mortality in patients hospitalized with cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(3):496-503.
29. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: A meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(2):123-130.
30. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013;57(4):1651-3.
31. Claudia Cardoso, Isabelle Cremers, Ana Paula Oliveira. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Listeria monocytogenes*: A case report and literature review. *Annals of Hepatology*. 2012;11(6):955-957.
32. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(3):818-24.
33. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J et al. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, CD007339.
34. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915-22.
35. Leggio L, Lee MR. Treatment of alcohol use disorder in patients with alcoholic liver disease. *Am J Med* 2017;130:124-34.
36. Jonas DE, Amick HR, Feltner C et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: A systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2014;311:1889-900.
37. Martin P, DiMartini A, Feng S et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144-65.