MEDICINA INTERNĂ

VOL. III

BOLILE DIGESTIVE, HEPATICE ŞI PANCREATICE

Sub redacţia prof. dr. L. GHERASIM

EDITURA MEDICALĂ
Bucureşti, 1999

Colectiv de autori

1. Dr. **GABRIELA APOSTEANU** – *Medic primar, Șef laborator Histopatologie și Histochimie Digestivă,* Spitalul Clinic Fundeni, U.M.F. București

2. Dr. **G. CĂLIN** – *Asistent universitar,* Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Fundeni, U.M.F. București

3. Dr. **I. CĂLIN** – *Medic primar,* Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Fundeni

4. Prof. dr. **M. CHIOTAN** – Clinica de Boli Infecțioase, Spitalul Clinic Colentina, U.M.F. București

5. Dr. **M. DICULESCU** – *Șef lucrări,* Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Fundeni, U.M.F. București

6. Dr. **G. GHEORGHE** – *Asistent universitar,* Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Fundeni, U.M.F. București

7. Dr. **LIANA SIMONA GHEORGHE** – *Asistent universitar,* Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Fundeni, U.M.F. București

8. Dr. **ANA IONIȚĂ** – *Medic primar,* Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Fundeni, U.M.F. București

9. Dr. **M. MANUC** – *Asistent universitar,* Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Fundeni, U.M.F. București

10. Dr. **TH. MARINESCU** – *Medic primar,* Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Fundeni, U.M.F. București

11. Prof. dr. **R. OANCEA** – Clinica Medicală, Spitalul Clinic Fundeni, U.M.F. București

12. Prof. dr. **D. OLTEANU** – Clinica Medicală II, Spitalul Universitar București, U.M.F. București

13. Prof. dr. **AL. OPROIU** – Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Fundeni, U.M.F. București

14. Dr. **CARMEN OPROIU** – *Medic primar,* Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Fundeni

15. Dr. **D. PIŢIGOI** – *Medic specialist,* Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Fundeni

16. Dr. **IOANA STĂNEL** – *Medic primar,* Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Fundeni

17. Prof. dr. **V. STOICA** – Clinica Medicală, Spitalul Clinic Cantacuzino, U.M.F. Bucureşti

18. Dr. **C-TIN. TUDOR** – *Medic primar,* Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Fundeni

19. Conf. dr. **M. VOICULESCU** – Clinica Medicală, Spitalul Clinic Fundeni, U.M.F. Bucureşti

20. Dr. **R. O. ZAHARIA** – *Asistent universitar,* Clinica Medicală, Spitalul Clinic Caritas, U.M.F. Bucureşti

Cuprins

A. AFECŢIUNILE ESOFAGULUI

Capitolul I
AFECŢIUNILE MOTORII ALE ESOFAGULUI (Dr. *Carmen Oproiu*) 11

Capitolul II
TULBURĂRILE MOTORII ESOFAGIENE (Dr. *Carmen Oproiu*) 34

Capitolul III
BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN (Prof. dr. *Al. Oproiu*) 45

Capitolul IV
SINDROMUL BARRETT (Dr. *Carmen Oproiu*, Dr. *I. Călin*, Dr. *Gabriela Aposteanu*) 62

Capitolul V
HERNIA GASTRICĂ TRANSHIATALĂ (Dr. *Carmen Oproiu*) 70

Capitolul VI
DIVERTICULII ESOFAGIENI (Dr. *Carmen Oproiu*) 79

Capitolul VII
TUMORILE ESOFAGIENE (Dr. *Carmen Oproiu*) 83

B. AFECŢIUNILE STOMACULUI ŞI DUODENULUI

Capitolul VIII
DISPEPSIA (Dr. *Carmen Oproiu, Dr. M. Manuc*) 105

Capitolul IX
GASTRITELE ŞI GASTROPATIILE (Dr. *C. Gheorghe*, Prof. dr. *Al. Oproiu*) 115

Capitolul X
ULCERUL GASTRIC ŞI DUODENAL (Prof. dr. *Al. Oproiu*) 137

Capitolul XI
TUMORILE GASTRICE BENIGNE (Dr. *M. Diculescu*) 217

Capitolul XII
TUMORILE GASTRICE MALIGNE (Dr. *C. Gheorghe*, Prof. dr. *Al. Oproiu*) 232

Capitolul XIII
SUFERINŢELE STOMACULUI OPERAT (Prof. dr. *Al. Oproiu*, Dr. *Ioana Stănel*) 256

Capitolul XIV
DUODENITELE ACUTE ŞI CRONICE (Dr. *C-tin Tudor*) 272

Capitolul XV
HEMORAGIILE DIGESTIVE SUPERIOARE (Dr. *M. Diculescu*) 279

C. **AFECŢIUNILE INTESTINULUI SUBŢIRE, COLONULUI ŞI RECTULUI**

Capitolul XVI
SINDROMUL DE MALABSORBŢIE (Prof. dr. *Al. Oproiu*) 299

Capitolul XVII
DIAREEA CRONICĂ (Prof. dr. *Al. Oproiu*) 381

Capitolul XVIII
SINDROMUL DE INTESTIN SCURT (Dr. *Liana Simona Gheorghe*) 408

Capitolul XIX
ENTEROPATIA GLUTENICĂ (Dr. *Liana Simona Gheorghe,*
Prof. dr. *Al. Oproiu*) 418

Capitolul XX
TUMORILE DE INTESTIN SUBŢIRE (JEJUN-ILEON) (Dr. *Carmen Oproiu*) 440

Capitolul XXI
AFECŢIUNILE INFLAMATORII ENTEROCOLONICE DE ETIOLOGIE
CUNOSCUTĂ (Prof. dr. *Al. Oproiu,* Dr. *M. Manuc*) 461

Capitolul XXII
AFECŢIUNI INFLAMATORII DE ETIOLOGIE NEDETERMINATĂ
(B. CROHN ŞI COLITA ULCERO-HEMORAGICĂ) (Dr. *Liana Simona*
Gheorghe, Prof. dr. *Al. Oproiu*) 503

Capitolul XXIII
CONSTIPAŢIA CRONICĂ (Dr. *Th. Marinescu,* Prof. dr. *Al. Oproiu*) 544

Capitolul XXIV
DIVERTICULOZA COLONICĂ (Dr. *I. Călin,* Prof. dr. *Al. Oproiu*) 567

Capitolul XXV
CANCERUL RECTOCOLONIC (Prof. dr. *Al. Oproiu,* Dr. *G. Călin*) 583

Capitolul XXVI
SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL (Dr. *Carmen Oproiu*) 627

D. **AFECŢIUNILE FICATULUI**

Capitolul XXVII
SINDROMUL ICTERIC (Prof. dr. *R. Oancea,* dr. *R. O. Zaharia*) 639

Capitolul XXVIII
SINDROMUL DE HIPERTENSIUNE PORTALĂ (Prof. dr. *R. Oancea*) 663

Capitolul XXIX
ENCEFALOPATIA HEPATICĂ (Prof. dr. *Al. Oproiu*) 681

Capitolul XXX
INSUFICIENŢA HEPATICĂ FULMINANTĂ (Prof. dr. *Al. Oproiu*) 715

Capitolul XXXI
HEPATITELE ACUTE VIRALE (Prof. dr. *M. Chiotan*) 725

Capitolul XXXII
HEPATITELE CRONICE (Dr. *Ana Ioniţă*, Prof. dr. *Al. Oproiu*) 765

Capitolul XXXIII
FICATUL ŞI MEDICAMENTELE (Prof. dr. *R. Oancea*) 831

Capitolul XXXIV
FICATUL ALCOOLIC (Prof. dr. *Al. Oproiu*, Dr. *D. Piţigoi*) 848

Capitolul XXXV
STEATOZA HEPATICĂ NONALCOOLICĂ (Dr. *D. Piţigoi*) 887

Capitolul XXXVI
CIROZA HEPATICĂ (Prof. dr. *D. Olteanu*) 904

Capitolul XXXVII
BOLI HEPATICE SPECIFICE (Prof. dr. *R. Oancea*) 965

Capitolul XXXVIII
TUMORILE HEPATICE (Conf. dr. *M. Voiculescu*) 977

E. AFECŢIUNILE PANCREATICE

Capitolul XXXIX
PANCREATITELE ACUTE (Prof. dr. *D. Olteanu*) 1013

Capitolul XL
PANCREATITELE CRONICE (Prof. dr. *D. Olteanu*) 1041

Capitolul XLI
TUMORILE PANCREASULUI ENDOCRIN (Prof. dr. *D. Olteanu*) 1060

Capitolul XLII
CANCERUL PANCREATIC (Prof. dr. *D. Olteanu*) 1073

F. AFECŢIUNILE VEZICULEI ŞI CĂILOR BILIARE

Capitolul XLIII
LITIAZA BILIARĂ (Prof. dr. *V. Stoica*) 1091

Capitolul XLIV
COLECISTITA ACUTĂ (Prof. dr. *V. Stoica*) 1119

Capitolul XLV
COLECISTITA CRONICĂ (Prof. dr. *V. Stoica*) 1129

Capitolul XLVI
ANGIOCOLITELE (Prof. dr. *V. Stoica*) 1131

Capitolul XLVII
COLANGITA SCLEROZANTĂ (Prof. dr. *V. Stoica*) 1136

Capitolul XLVIII
COLECISTOZELE ŞI ALTE AFECŢIUNI ALE APARATULUI BILIAR
(Prof. dr. *V. Stoica*) 1141

Capitolul XLIX
NEOPLASMELE VEZICULEI ŞI CĂILOR BILIARE (Prof. dr. *V. Stoica*) .. 1149

G. AFECŢIUNILE NONCHIRURGICALE ALE PERITONEULUI – ASCITA

Capitolul L
AFECŢIUNILE NONCHIRURGICALE ALE PERITONEULUI
(Prof. dr. *V. Stoica*) 1159

A

Afecţiunile esofagului

CAPITOLUL I

AFECŢIUNILE MOTORII ALE ESOFAGULUI

DR. **CARMEN OPROIU**

DISFUNCŢII ALE ACTIVITĂŢII MUŞCHILOR NETEZI 11
Disfuncţii motorii primare 11
ACALAZIA 11
Etiopatogenie 13
Fiziopatologie 13
Tablou clinic 14
Diagnostic 14
Evoluţie. Complicaţii 18
Tratament 19
TULBURĂRI MOTORII SPASTICE ALE ESOFAGULUI INFERIOR 22
Fiziopatologie 22
Anatomie patologică 23
Tablou clinic 23
Diagnostic 23
Evoluţie 27
Tratament 27
CALAZIA 27
Tulburări motorii secundare 28
TULBURĂRI DE MOTILITATE ALE MUŞCHILOR STRIAŢI (SFINCTER ESOFAGIAN SUPERIOR ŞI HIPOFARINX) 30
Tulburări motorii primare 30
Tulburări motorii secundare 31

Activitatea motorie a esofagului reprezintă funcţia sa majoră: transportarea bolusului alimentar din faringe în stomac.

Ameliorarea metodologiei de studiu a motilităţii esofagiene şi a presiunilor intraluminale (cineradiografia, manometria monitorizată, scintigrafia cu izotopi) au permis precizări în fiziopatologia şi diagnosticul diferitelor afecţiuni motorii esofagiene.

Afecţiunile motorii pot fi localizate la nivelul sfincterului esofagian superior (SES), sfincterului esofagian inferior (SEI), sau a corpului esofagian (CE); uneori pot exista localizări care să afecteze mai multe sectoare (acalazia, sclerodermia etc.). Tulburările motorii pot afecta fie musculatura striată (care se găseşte în SES şi în 1/3 superioară a esofagului), fie musculatura netedă (esofagul inferior şi SEI) sau rareori pot afecta întreg corpul esofagian (sclerodermie).

Condiţiile care produc tulburări motorii esofagiene sunt enumerate în tabelele I şi II.

DISFUNCŢII ALE ACTIVITĂŢII MUŞCHILOR NETEZI

DISFUNCŢII MOTORII PRIMARE

ACALAZIA

Definiţie

Afecţiune de etiologie neelucidată, caracterizată prin insuficienta relaxare a sfincterului esofagian inferior în timpul deglutiţiei şi absenţa undelor peristaltice propulsive ale corpului esofagian.

TABELUL I

DISFUNCŢII ALE ACTIVITĂŢII MUŞCHILOR NETEZI

1. **Primare:**	– Acalazia – Tulburări motorii spastice a esofagului inferior Spasmul esofagian difuz Esofagul "spărgător de nuci" Acalazia viguroasă Hipertonia SEI – Calazia
2. **Secundare:**	– Boli de colagen – Diabetul zaharat – Neuropatia alcoolică – Afecţiuni tiroidiene – Esofagita de reflux – Amiloidoza – Maladia Chagas – Acalazia secundară cancerului esofagian

TABELUL II

DISFUNCŢII ALE ACTIVITĂŢII MUŞCHILOR STRIAŢI ESOFAGIENI
(după J. Richter)

Primare:
- Acalazia cricofaringiană
- Diverticul Zenker

Secundare:

A. *Boli neurologice*
- accidente cerebrovasculare
- poliomielita
- scleroza laterală amiotrofică
- Parkinson
- scleroza multiplă
- boli ale SNC
- coreea Sydenhan şi Huntington
- tabes dorsalis
- tumori ale SNC
- leziuni ale nervilor cranieni
- neuropatii periferice (difterie, botulism, rabie)

B. *Boli musculare:*
- polimiozita, dermatomiozita
- miastenia distrofică
- distrofia oculo-faringiană
- miastenia gravis
- tireotoxicoza, mixedem
- sarcoidoza

C. *Leziuni locale structurale:*
- inflamatorii (faringită, abcese tonsilare, tuberculoză)
- neoplasme
- diafragme congenitale
- sindrom Plummer-Vinson
- compresii extrinseci
- rezecţii chirurgicale ale orofaringelui
- intervenţii chirurgicale în regiunea cervicală

Epidemiologie

Este o afecţiune rară, întâlnită la ambele sexe, care apare cu o frecvenţă de 1/100.000 locuitori; poate apărea la toate vârstele, dar este rareori întâlnită la copii. Incidenţa cea mai mare este între 20-40 ani.

ETIOPATOGENIE

Nu se cunoaşte exact cauza care produce acalazia. S-a demonstrat însă că este afectat atât teritoriul nervos al motilităţii, cât şi teritoriul muscular.

A. Sistemul nervos este afectat în 3 sectoare: 1. Scăderea numărului de neuroni la nivelul plexului Auerbach atât la nivelul SEI cât şi la nivelul corpului esofagian. Celulele restante prezintă leziuni degenerative. Gradul scăderii numărului de neuroni este proporţional cu durata bolii. Celulele ganglionare lezate pot conţine în citoplasmă incluzii eozinofilice sau substanţă hialină; uneori se observă aglomerări de limfocite periganglionar. Nervii lezaţi sunt înlocuiţi local cu ţesut de colagen. Sunt preferenţial lezate fibrele postganglionare ce intervin în relaxarea cardiei. Recent s-a demonstrat histochimic că atât în SEI cât şi în corpul esofagian concentraţia de VIP (vaso-intestinal polipeptid, neuro-transmiţător cu implicaţii importante în relaxarea şi creşterea presiunii restante în cardia) este mult scăzută. Modificarea cea mai interesantă este scăderea oxidului nitric (NO, neurotransmiţător inhibitor al SEI); diminuarea sau absenţa sa împiedică relaxarea sfincterului. La acalazici, neuronii ce conţin NO sunt mai hipersenzitivi la diferiţi stimuli, ceea ce explică hipersensibilitatea la agenţii colinergici.

La 2/3 din acalazici s-a pus în evidenţă existenţa unor autoanticorpi, antiproteină ce transportă dopamina pe suprafaţa celulelor plexului mienteric. Cuplarea acestor anticorpi cu antigenele pot determina iniţierea agresiunii plexului mienteric. 2. Ramurile vagale către esofag prezintă la microscopul electronic degenerescenţa valeriană, distrugere a axonilor, modificări ale celulelor Swann, degenerare a tecii mielinice. 3. La nivelul nucleului dorsal al vagului s-a observat scăderea numărului de celule ganglionare sau fragmentări ale materialului nuclear.

B. Musculatura proprie circulară a corpului esofagian este îngroşată, dar la microscopul optic celulele apar normale sau prezintă degenerescenţă. La examenul microscopic electronic se observă însă detaşarea miofibrilelor de pe membrana bazală şi atrofierea celulelor musculare.

Leziunile musculare ca şi cele ale axonilor sunt considerate secundare leziunilor celulelor ganglionare.

Natura exactă a procesului patologic nu este încă cunoscută. Se apreciază că leziunile neuropatiei acalazice pot fi produse prin leziuni degenerative, sau prin leziuni neurotoxice produse posibil de un virus ce secretă o neurotoxină ce afectează cele 3 compartimente ale sistemului vagal. Prezenţa unei proteine neurotoxice detectată în materialul eozinofil din celulele ganglionare a fost implicată în explicarea acestor modificări. Această ipoteză este susţinută şi de existenţa acalaziei secundare infestării cu Tripanosoma Cruzi (boala Chagas), în care leziunile neurotoxice produse de parazit reproduc megaesofagul din acalazia primară.

FIZIOPATOLOGIE

Spre deosebire de indivizii normali, la acalazici nu se produce relaxarea SEI în timpul deglutiţiei. Explorările manometrice au arătat că tonusul bazal

este de multe ori normal, dar deoarece relaxarea în timpul deglutiţiei este insuficientă sau chiar absentă în fazele evoluate, presiunea restantă în sfincter este crescută. Acest segment care nu se relaxează reprezintă segmentul îngust, scurt, ce se vizualizează radiologic. Diminuarea sau absenţa relaxării cardiei în timpul deglutiţiei reprezintă un obstacol pe care musculatura esofagiană încearcă să-l învingă. Ca în faţa oricărui obstacol esofagul se hipertrofiază şi se dilată, dar spre deosebire de celelalte obstrucţii ale cardiei, în acalazie esofagul dilatat este lipsit de unde peristaltice şi nu reuşeşte decât cu mare dificultate să evacueze conţinutul său în stomac. Ca urmare se instalează o stază esofagiană ce produce leziuni inflamatorii ale mucoasei cu eroziuni şi ulceraţii. Dilatarea esofagului şi tulburarea peristalticei nu sunt numai secundare obstrucţiei cardiei, ci reprezintă o tulburare proprie, care duce la o dilatare esofagiană mare ce nu se mai întâlneşte în nici o altă afecţiune.

TABLOU CLINIC

Simptomul major îl reprezintă *disfagia,* care se poate instala insidios, sau brutal după un şoc emoţional sau după o alimentaţie mai rapidă sau cu temperatură excesivă. Bolnavul acuză o jenă în evacuarea bolului alimentar, pe care o localizează în zona esofagului inferior, retroxifoidian. De cele mai multe ori disfagia apare iniţial la lichide şi apoi la solide, sau este mai pronunţată la lichide decât la solide. Alimentele prea reci sau prea calde, masticaţia rapidă sau conflictele emoţionale o accentuează. Ea devine permanentă în stadiile finale, când bolnavul este obligat să ia anumite poziţii care cresc presiunea intratoracică şi uşurează trecerea bolului alimentar în stomac (poziţia Valsalva). *Durerea presternală inferioară* este prezentă la debutul suferinţei numai într-o treime din cazuri. Durerea iradiază uneori cervical stâng, în omoplatul stâng, sau uneori în omoplatul drept. Este de obicei de intensitate medie şi cedează după relaxarea cardiei. *Regurgitaţiile* apar tardiv în cursul evoluţiei bolii; pot surveni după fiecare masă, sau după 12-24 ore de la ingestia alimentelor şi atunci au un gust fetid. Nu au niciodată gust acid sau amar. Regurgitarea alimentelor în arborele traheo-bronşic poate produce apariţia complicaţiilor bronho-pulmonare.

Pirozisul este citat uneori, dar el nu este produs de refluarea conţinutului gastric acid în esofag, ci de acidul lactic ce rezultă din fermentaţia alimentelor care stagnează în esofag. Este semnalat însă la 30% din pacienţi înainte de apariţia acalaziei. (Până în prezent nu este demonstrată nici o filiaţie între boala de reflux şi acalazie.)

La examenul fizic se constată prezenţa denutriţiei şi diferite manifestări clinice de avitaminoză.

DIAGNOSTIC

Simptomele clinice şi în special disfagia atrag atenţia asupra unei entităţi obstructive esofagiene. În acest context, se preconizează următoarele explorări pentru definitivarea diagnosticului:

1. Examenul radiologic. La examenul radiologic al toracelui, în afara eventualelor complicaţii pulmonare în fazele tardive se poate observa (în special în incidenţa oblic anterioară) nivel hidroaeric în mediastinul posterior. La examenul baritat, modificările diferă în funcţie de stadiul evolutiv al bolii. În perioada incipientă, radiologul poate omite diagnosticul; se poate utiliza un prânz baritat solid (sandwich cu 2 felii pâine cu bariu) care evidenţiază mai bine tulburarea de evacuare esofagiană. Ulterior se vizualizează segmentul inferior contractat filiform şi deasupra lui esofagul mult dilatat cu pereţi îngroşaţi sinucşi, lipsiţi de mişcări peristaltice, şi staza esofagiană. Lipsa camerei de aer gastrice reprezintă un semn secundar important (aerul înghiţit nu trece prin cardie în stomac). În fazele avansate, esofagul este atât de dilatat încât poate depăşi marginile sternului.

Examenul radiologic permite şi vizualizarea unor complicaţii (ulceraţii, fistule), dar în special asocierea cancerului esofagian.

2. Esofagoscopia. La examenul endoscopic, care se efectuează totdeauna după evacuarea prealabilă a stazei, cardia se vizualizează sub formă de rozetă, care se relaxează insuficient; în fazele incipiente, este posibilă trecerea esofagoscopului în stomac; în aceste cazuri mucoasa esofagiană este normală, fără modificări de esofagită. În fazele tardive, cardia se relaxează din ce în ce mai puţin, iar esofagita şi leziunile ulcerative sunt prezente în porţiunea ocupată de staza esofagiană.

Esofagoscopia permite de asemenea şi infirmarea eventuală a cancerului esofagian.

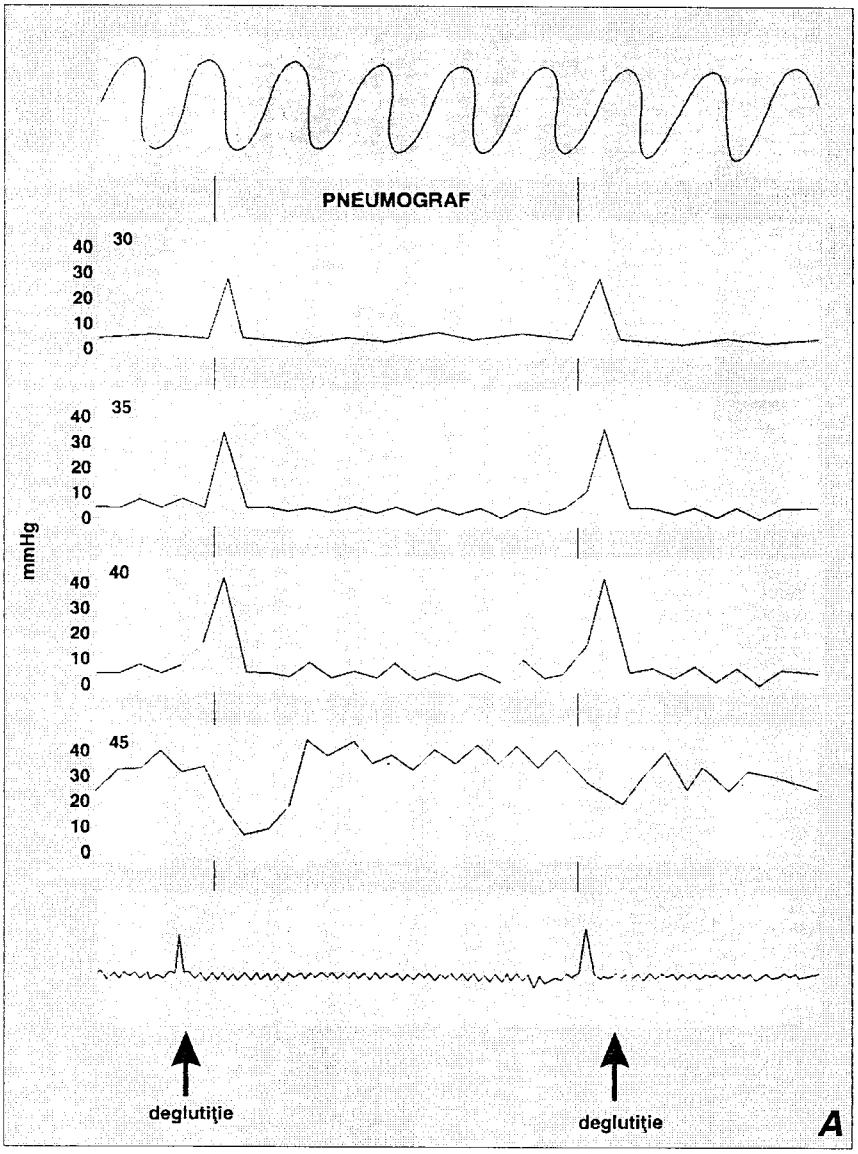
3. Manometria reprezintă explorarea decisivă pentru diagnostic; ea pune în evidenţă creşterea presiunii intraluminale esofagiene şi lipsa contracţiilor propulsive ale esofagului. Se vizualizează unde terţiare de amplitudine mică, de durată crescută, nepropulsive, deseori simultane. La nivelul SEI se constată insuficienţa de relaxare şi creşterea presiunii restante în sfincter (fig. 1). Presiunea bazală în SEI este crescută la aproape 50% din cazuri.

4. Scintigrama esofagiană efectuată cu alimente sau lichide marcate cu TC^{mm99} permite aprecierea întârzierii evacuării esofagiene. Este utilizată mai ales pentru a aprecia şi cuantifica eficienţa metodei terapeutice utilizate.

Diagnosticul diferenţial

1. Problema cea mai importantă de diagnostic diferenţial este de a deosebi acalazia necomplicată de cancerul cardiei, sau de a sesiza existenţa unui cancer submucos al cardiei cu acalazie secundară.

Spre deosebire de acalazie, cancerul cardiei apare la o vârstă mai înaintată, are un istoric aparent scurt, iar la debut disfagia apare la solide şi ulterior ea survine şi după ingestia de lichide. Frecvent se constată anemie şi uneori chiar hemoragii digestive superioare. Dacă la acalazie segmentul scurt este situat în axul esofagului, şi are contururi nete, iar esofagul supraiacent mult dilatat, are marginile uniforme şi este lipsit de unde peristaltice, în cancerul esogastric segmentul obstruant este neregulat, cu mici imagini lacunare şi semitonuri, frecvent excentric; dilataţia esofagului supraiacent este mai redusă decât în acalazie, iar undele propulsive ale corpului esofagian sunt

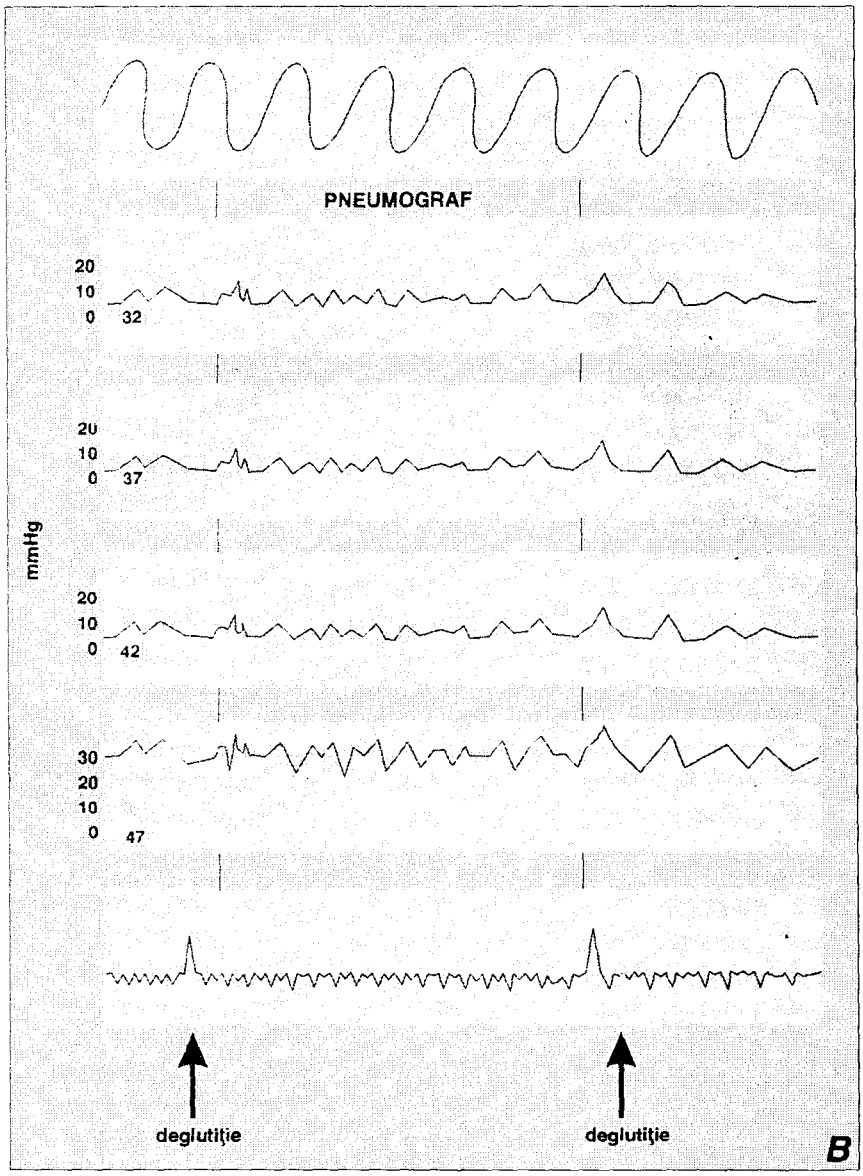


A = Traseu manometric normal.
Unde peristaltice normale, consecutive; relaxarea cardiei în cursul deglutiţiei

Fig. 1 a – Traseu manometric la individul normal.

prezente. Examenul care tranşează diagnosticul este endoscopia digestivă superioară şi biopsia.

Acalazia poate fi secundară unui cancer submucos al cardiei care produce o obstrucţie mecanică, dar şi motorie secundară, datorită distrugerii plexu-



B = Traseu manometric în acalazie.
Absenţa undelor peristaltice; prezenţa contracţiilor terţiare simultane; absenţa relaxării cardiei în cursul deglutiţiei

Fig. 1 b – Traseu manometric la individul acalazic.

rilor intramienterice prin invadare tumorală. În această situaţie, bolnavii sunt vârstnici, între 50-60 ani, iar simptomatologia are debut recent şi frecvent, este

însoţită de denutriţie severă. Din punct de vedere radiologic se suspectează existenţa unei acalazii secundare unei tumori atunci când: 1. Se observă creşterea grosimii ţesuturilor moi între fundus şi diafragm. 2. Se constată volvulus gastric superior. 3. Se observă prezenţa peristalticei propulsive în esofagul inferior. 4. Segmentul îngustat este asimetric şi neregulat. Uneori este necesară ecoendoscopia şi examenul CT, care să aducă date complimentare. Diagnosticul decisiv se obţine la laparatomie şi examenul piesei operatorii.

2. Acalazia trebuie diferenţiată de alte tulburări motorii esofagiene, care în general au simptome asemănătoare (spasmul difuz esofagian, esofagul "spărgător de nuci", acalazie viguroasă etc.).

Diferenţierea acalaziei de alte tulburări motorii esofagiene se face prin examenul radiologic, endoscopic, dar în special manometric.

3. Diferenţierea dintre acalazie şi disfagia funcţională este expusă în capitolul II.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Siwert, analizând 151 de bolnavi, exploraţi radiologic, endoscopic şi manometric, descrie 3 stadii evolutive:

1. *Stadiul hiperkinetic* este caracterizat prin creşterea presiunii bazale în sfincterul esofagian inferior; motilitatea esofagiană este încă prezentă deşi segmentară, nepropulsivă; relaxarea sfincterului la deglutiţie nu este completă, dar presiunea restantă este numai uşor crescută. La examenul radiologic se constată o întârziere în evacuarea bariului, spontană sau provocată şi o uşoară dilataţie esofagiană. Uneori diagnosticul este confirmat numai de examenul manometric.

2. *Stadiul hipokinetic.* Presiunea bazală în sfincter este moderat sau mult crescută. Relaxarea esofagiană este incompletă, iar valorile restante sunt crescute. Motilitatea esofagiană este mult redusă şi sunt prezente numai unde segmentare nepropulsive. La examenul radiologic esofagul este mult dilatat, iar bariul trece cu dificultate prin segmentul îngust. Examenul endoscopic pune în evidenţă prezenţa stazei şi a leziunilor de esofagită.

Cardia poate fi traversată de endoscop. În această fază, pe lângă complicaţiile esofagiene se observă şi prezenţa complicaţiilor bronhopulmonare.

3. *Stadiul akinetic.* Esofagul este mult dilatat, cu stază şi resturi alimentare. Esofagoscopia nu se poate efectua decât după o prealabilă golire a esofagului. Cardia este depăşită numai cu mare dificultate. La examenul manometric undele peristaltice sunt absente. Presiunea bazală în SEI este practic normală. Cardia nu se mai relaxează la deglutiţie. În această fază se instalează denutriţia.

Complicaţiile acalaziei sunt esofagiene şi nonesofagiene.

1. *Complicaţiile esofagiene.* Acestea apar datorită stazei alimentare, secreţiei esofagiene şi a infecţiei supraadăugate. Ca urmare apare esofagita, ulceraţiile mucoasei – de obicei superficiale – pot produce sângerări oculte şi anemie. Foarte rar pătrund în profunzime şi produc periesofagită sau per-

foraţii. Regenerarea epiteliului se poate face cu restitutio ad integrum, dar uneori se observă metaplazii sau chiar papiloame. Cele mai frecvente leziuni sunt situate la limita superioară a coloanei de stază. La acest nivel apare şi cea mai severă complicaţie a acalaziei, cancerul esofagian.

Bolnavii acalazici au risc de 15 ori mai mare de a dezvolta cancer esofagian decât restul populaţiei. Leziunea poate fi localizată în orice zonă a esofagului, de obicei însă în 1/3 medie. Vârsta bolnavilor este relativ tânără, iar simptomatologia acalazică este prezentă cu 5-7 ani înaintea apariţiei complicaţiei. Se suspectează asocierea cancerului esofagian atunci când se accentuează durerile presternale, apare anemia, eventual hemoragie digestivă superioară, şi starea generală a bolnavului se deteriorează brusc. După evacuarea stazei esofagiene şi a resturilor alimentare, examenul endoscopic este acela care, împreună cu cel biopsic, asigură diagnosticul.

Lipsa aportului alimentar, cât şi apariţia complicaţiilor, produc o denutriţie progresivă mai accentuată în fazele tardive.

2. *Complicaţiile non-esofagiene* sunt cele bronhopulmonare. Acestea survin ca urmare a aspiraţiei conţinutului esofagian în arborele traheobronşic: bronşite, bronşiectazii, abcese pulmonare. Uneori infecţiile bronşice repetate reprezintă cauza prezentării la medic.

TRATAMENT

Pentru obţinerea unor rezultate optime cu riscuri minimale, apar mereu noi soluţii terapeutice. Actualmente se utilizează 3 grupe mari de mijloace terapeutice: medicamentos, dilataţia sfincteriană şi chirurgical.

1. Medicamentos. Administrarea de nitriţi, 5-10 mg sublingual, scade presiunea în SEI cu 60% timp de 60-90 minute. Pe parcursul acţiunii nitraţilor, simptomatologia se poate remite, dar apoi reapare.

Blocanţii de canale de calciu (nifedipină, verapamil, diltiazem) au fost mai bine studiaţi; nifedipina scade cu 40-60% presiunea restantă în sfincter. Administrarea cu 45 minute înaintea meselor poate fi utilă. Beneficiul tratamentului pe timp îndelungat este însă neconcludent, atât după tratamentul cu nitraţi cât şi după tratamentul cu inhibitori de canale de calciu (beneficiu 17%).

Indicaţiile tratamentului medicamentos sunt: bolnavi cu risc crescut pentru dilataţii şi miotomie; pacienţi care refuză forme invazive de tratament; pacienţi necooperanţi; modalitate temporară de tratament la bolnavii cu forme uşoare de boală.

Recent s-a experimentat acţiunea toxinei botulinice (TOX B) asupra scăderii presiunii restante în SEI. Injectarea endoscopică prin acul de scleroterapie a 80 u TOX B (câte 20 u în fiecare cadran) scade presiunea restantă în sfincter şi diminuă sau aboleşte simptomatologia. La 50% din pacienţi rezultatele se menţin bune după o singură administrare. La cazurile cu rezultate mai slabe, administrarea de TOX B, se poate repeta. Se apreciază că aproximativ 70% din pacienţi beneficiază de acest tratament. Rezultate mai bune *s-au observat la bolnavii peste 50 de ani şi la cei cu acalazie vigu-*

roasă. Fenomenele secundare sunt practic neglijabile. Tratamentul cu TOX B este eficace şi fără riscuri.

2. Dilataţia sfincteriană. Este cel mai vechi mijloc de tratament medical, iar bujinajele şi miotomia au reprezentat multe decenii singurele mijloace terapeutice. Ulterior dilataţiile cardiei s-au realizat prin utilizarea dilatatoarelor metalice, hidrostatice (balonaşe umplute cu apă) şi în ultimele decenii cu balonaşe pneumatice. Această ultimă metodă reprezintă la ora actuală modalitatea cea mai utilizată pentru efectuarea dilataţiilor esofagiene în acalazie.

Este necesară o dilataţie de 3 cm pentru a produce ruptura fibrelor circulare ale cardiei şi a realiza o relaxare convenabilă care să producă dispariţia simptomelor. Atunci când dilataţia este reuşită, se constată o scădere semnificativă a presiunii restante în sfincter, dar pe parcurs ea creşte progresiv. Pentru aprecierea rezultatelor se folosesc următorii parametrii: dispariţia disfagiei, creşterea ponderală, ameliorarea timpului de golire a esofagului după un prânz solid (tehnici radiologice, dar mai ales radionucleare). Cu această metodă se obţine succes în 80% cazuri, iar disfagia dispare în 32-90% cazuri.

Vârstnicii şi cei cu o durată mai lungă a bolii beneficiază mai mult de tratament decât tinerii. Aproximativ 10-20% din cazuri necesită dilataţii repetate în decursul anilor.

Complicaţiile dilataţiei sfincteriene sunt relativ rare. Perforaţia este cea mai frecventă; ea poate fi minimă (tratament conservator, repaus alimentar) sau extinsă (cu medicamente şi eventual necesitatea rezolvării chirurgicale). Apariţia refluxului gastroesofagian şi a bolii de reflux simptomatic, se întâlneşte la sub 3% după dilataţie.

Tratamentul cu dilataţii pneumatice a dat rezultate bune sau foarte bune în 80% din cazuri.

Mortalitatea raportată este foarte mică, de 0,2-0,4%.

Contraindicaţiile dilataţiei sunt: stare generală alterată, necooperarea, infarctul miocardic acut, apariţia complicaţiilor la dilataţii anterioare. În caz de insucces, este indicată cardiomiotomia.

3. Tratamentul chirurgical. Constă în efectuarea unei cardiomiotomii longitudinale. Operaţia clasică a lui Heller a fost completată cu numeroase variante. Dereglarea motorie a SEI prin intervenţia chirurgicală asupra esofagului creează însă condiţiile apariţiei refluxului gastroesofagian, şi de aceea ea este completată cu intervenţii anti-reflux (piloroplastie, vagotomie gastrică proximală, fundoplicaţie anterioară). Eficienţa sa este mai mare decât aceea a dilataţiilor, şi este apreciată între 65-92% (rezultate bune sau foarte bune). Utilizarea manometriei intraoperatorii aduce mari avantaje.

Indicaţiile evasiabsolute ale miocardiotomiei sunt: suspiciune de malignitate şi existenţa complicaţiilor la dilataţii anterioare. Indicaţiile relative sunt: pacienţi tineri la care dilataţiile au mai puţin succes şi cazurile cu risc crescut pentru perforaţii la manevra dilatatoare.

Cea mai frecventă complicaţie postoperatorie o reprezintă apariţia refluxului gastroesofagian, care este prezent în 10-52% din miotomii; este sever

şi frecvent asociat cu esofagită, stricturi, metaplazie Barrett sau chiar ulcer esofagian. Disfagia precoce poate fi secundară unei miotomii inadecvate sau regenerării fibrelor secţionate la miotomie şi refacerea acalaziei. Disfagia tardivă reprezintă fie expresia instalării unei stenoze peptice, fie este datorită unei fundiplicaţii prea strânse. Mortalitatea este mică, sub 2%.

În ultimii ani se efectuează din ce în ce mai mult cardiomiotomia submucoasă laparoscopică asociată sau nu cu fundiplicaţie anterioară ca metodă de prevenire a refluxului gastroesofagian secundar. Utilizarea manometriei intraoperatorie este mandatorie. Se apreciază rezultate bune sau excelente în 85-87% cazuri. Sunt semnalate totuşi complicaţii ca perforaţii în 5% din cazuri, şi esofagite peptice în 10%. Mortalitatea este nulă.

Richter consideră că în alegerea tratamentului trebuie ţinut cont de 2 factori: 1. factorii de risc la tratament invaziv al pacientului, şi 2. performanţa centrului medical (fig. 2).

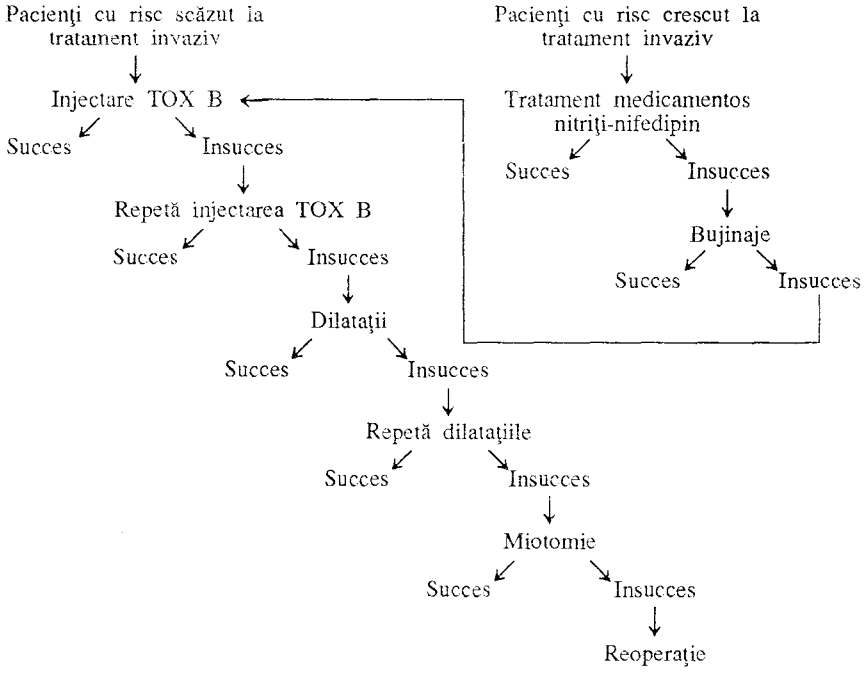


Fig. 2 – Alegerea tratamentului în acalazie (modificat după J. E. Richter).

La pacienţii cu risc scăzut la tratament este preferabil ca tratamentul să se efectueze endoscopic – injectare de TOX B sau dilataţii pneumatice. În caz de insucces se recomandă miotomia. La pacienţii cu risc crescut la tratament invaziv (stare generală alterată, denutriţie severă, boli asociate severe) se preferă iniţial tratament medicamentos cu nitraţi sau nifedipină şi

bujinaje; numai în caz de insucces tratament endoscopic cu TOX B, sau dilataţii. Miotomia se efectuează numai in extremis şi este preferabil laparoscopic.

TULBURĂRI MOTORII SPASTICE ALE ESOFAGULUI INFERIOR

Generalităţi. Definiţie

Sub denumirea de tulburări motorii spastice ale esofagului sunt cuprinse următoarele tipuri de tulburări motorii: spasmul difuz esofagian, acalazia viguroasă; esofagul "spărgător de nuci", hipertonia SEI.

Spasmul difuz esofagian (SDE) este caracterizat prin contracţii nepropulsive ale musculaturii circulare a esofagului inferior care apar izolat şi necoordonat.

Acalazia viguroasă reprezintă concomitenţa de acalazie şi SDE.

Esofagul "spărgător de nuci" se caracterizează prin prezenţa unor unde peristaltice extrem de accentuate la nivelul esofagului inferior.

Hipertonia SEI se defineşte prin creşterea presiunii bazale a sfincterului esofagian inferior la care însă mişcările peristaltice şi relaxarea sfincterului esofagian inferior se produc normal.

Gruparea lor împreună este argumentată de multiple elemente: au simptome clinice asemănătoare; nu au un substrat anatomopatologic bine definit; nu există o metodă de investigaţie cu sensibilitate mare şi specificitate corespunzătoare deoarece modificările similare se pot observa şi la persoane asimptomatice; beneficiază de un tratament similar; pot apărea succesiv la acelaşi individ. Se deosebesc însă prin modificările radiologice, dar mai ales manometrice.

FIZIOPATOLOGIE

Esofagul este hipersenzitiv la agenţi colinergici ca edrofonium (inhibitor al colinesterazei) şi maleat de ergonovină (alfa adrenergic) care provoacă apariţia modificărilor manometrice, concomitent cu simptomele clinice. Hipersensibilitatea bolnavilor cu tulburări motorii spastice ale esofagului inferior nu este însă specifică. Comportament asemănător se poate observa şi la acalazici, la vârstnici asimptomatici sau la 15% din persoanele sănătoase la care după deglutiţii în sec fie că apar contracţii cu amplitudine joasă, fie că rămân aperistaltici. Modificări manometrice similare se pot observa însă şi la indivizi sănătoşi după situaţii stresante. La aproximativ 80% din aceşti bolnavi se observă tulburări psihice, ca anxietate, panică, atac depresiv. Manifestările clinice sunt de cele mai multe ori declanşate sau amplificate de situaţii conflictuale. Nu sunt până în prezent precizate cauzele care produc aceste contracţii spastice în esofagul inferior. Modificările activităţii electrice pot fi rezultatul unui dezechilibru între acţiunea excitatorie şi inhibitorie a inervaţiei. Este afectat atât

sectorul motor cât şi cel senzitiv, dar nu obligatoriu simultan şi în aceeaşi măsură. Administrarea de colinergice poate provoca, precipita, tulburări de motilitate cu sau fără durere, sau poate produce durere fără tulburări motorii.

În tulburările motorii spastice comportamentul esofagului este asemănător cu cel al intestinului iritabil, ceea ce permite încadrarea acestora în conceptul de "tub digestiv iritabil".

ANATOMIE PATOLOGICĂ

La bolnavii cu spasm difuz esofagian s-a observat uneori prezenţa îngroşării peretelui esofagian. S-au pus în evidenţă şi leziuni difuze ca: fragmentări ale filamentelor neurale, creşteri ale colagenului endoneural, fragmentări ale mitocondriilor. Nu este precizată semnificaţia lor. Datele anatomopatologice sunt foarte sărace, deoarece aceste afecţiuni, deşi evoluează mult timp, nu sunt grave, sunt rareori operate şi nu produc moarte.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice pot apărea la orice vârstă, deşi media de vârstă este de 40 ani. Simptomele majore sunt disfagia şi durerea toracică.

Disfagia este moderată şi inconstantă. Poate apărea zilnic timp de câteva zile pentru ca apoi să dispară pentru o perioadă de timp; este precipitată de un bolus alimentar mare, sau anumite medicamente, alimentaţie cu temperaturi excesive sau stres. Nu este însoţită de pierdere ponderală. Poate fi corelată cu apariţia anomaliilor motorii. Durerea toracică este mai frecventă, fiind prezentă la 80-90% din bolnavii cu tulburări motorii spastice ale esofagului inferior. Este localizată presternal, şi poate iradia în gât, umeri, mandibulă sau spate. Poate să fie severă şi să necesite administrarea de opiacee sau de nitraţi. Nu apare la efort; poate surveni în cursul somnului; este legată de alimentaţie şi poate dura ore; cedează uneori la antiacide. Este frecvent asociată cu disfagie, pirosis (10-20%), regurgitaţii orale sau nazale, manifestări clinice de intestin iritabil (50%), fenomene urinare sau tulburări de comportament sexual.

Mecanismul de producere al durerii nu este bine elucidat; sunt incriminaţi mai mulţi factori, printre care şi creşterea presiunii în lumenul esofagian cu ischemie secundară în peretele esofagian şi creşterea sensibilităţii mucoasei esofagiene la diferiţi stimuli (prag scăzut pentru sensibilitatea dureroasă).

DIAGNOSTIC

Simptomatologia de tip esofagian, în special disfagia şi durerea toracică impun efectuarea unor explorări paraclinice pentru precizarea diagnosticului.

1. *Examenul radiologic* reprezintă explorarea de debut pentru depistarea anomaliilor motorii, dar şi pentru excluderea altor boli organice esofagiene cu tulburări similare.

2. *Examenul manometric* este însă acela care defineşte anomalia motorie şi izolează diferitele entităţi. Utilizarea manometriei monitorizate timp de 24 ore, permite decelarea cu mai multă uşurinţă a anomaliilor intermitente.

3. *Endoscopia digestivă superioară* este necesară excluderii cauzelor organice esofagiene cu simptomatologie similară.

4. *Testele radionucleare* efectuate cu ajutorul prânzului solid sau lichid marcat cu T^{cm99} măsoară timpul de tranzit şi apreciază mişcările bolului alimentar în esofag. Au o sensibilitate foarte mare şi sunt utilizate atât pentru diagnosticul unor tulburări motorii ce nu au fost evidenţiate manometric, dar mai ales pentru evaluarea tratamentului.

5. *Testele de provocare* sunt utile şi sunt folosite atunci când nu există o concordanţă între simptomatologia clinică şi aspectul traseului manometric. Administrarea de edrophonium sau ergonovine (vezi explorare acalazie) poate provoca în acelaşi timp durerea asociată cu modificarea traseului manometric, demonstrându-se caracterul esofagian motor al durerii toracice.

Diagnosticul diferenţial

1. Atunci când predomină simptomatologia dureroasă este necesar a se afirma sau infirma angina pectorală. Astfel, metodologia de explorare debutează totdeauna prin efectuarea unei ECG, dar şi a unui examen radiologic toracic, pentru a decela şi eventualele cauze toracice ce ar putea produce durerea.

2. Îndepărtarea cauzelor organice esofagiene care ar putea produce simptomatologia clinică, se efectuează prin examenul radiologic, endoscopic şi bioptic.

3. Deosebirea dintre diferitele afecţiuni motorii ale esofagului se realizează prin examenul radiologic şi manometric. Dacă în acalazie endoscopia digestivă superioară aduce date importante diagnosticului şi precizării diferitelor complicaţii, în tulburările spastice ale esofagului inferior, ea nu are decât rol de excludere. În tulburările motorii esofagiene de acest tip examenul manometric reprezintă factorul diagnostic de decizie.

În spasmul difuz esofagian, la examenul radiologic se constată că undele peristaltice iniţiate de deglutiţie sunt întrerupte de contracţii ale musculaturii netede ale esofagului inferior, care sunt izolate, necoordonate, nepropulsive. Pereţii esofagieni sunt supli, neinfiltraţi; contracţiile esofagului inferior îi conferă aspect de tirbuşon, sau de şirag de mătănii, sau de pseudodiverticuli. Contracţiile terţiare care se observă nu sunt specifice spasmului difuz esofagian, ele fiind prezente şi la acalazici şi la indivizii sănătoşi. Esofagul se îngustează către cardie şi tranzitul esofagian este întârziat.

La examenul manometric se observă, în 2/3 inferioare ale esofagului, prezenţa de contracţii simultane, viguroase, mai ample decât normal. Contracţiile care durează mai mult de 20-30 secunde sunt însoţite de durere care cedează după dispariţia lor. Presiunea în sfincter poate fi crescută, dar de obicei relaxarea cardiei în deglutiţie se efectuează normal (fig. 3).

Numai o restrânsă categorie de bolnavi au de obicei corespondenţă între datele clinice, radiologice şi manometrice, astfel încât s-a introdus noţiunea de spasm difuz esofagian simptomatic. Pe de altă parte SDE este asociat cu o serie de boli esofagiene şi extraesofagiene (tabelul III).

Acalazia viguroasă reprezintă o variantă a acalaziei simple şi a SDE. La examenul radiologic se pot observa atât semnele acalaziei, dar şi modi-

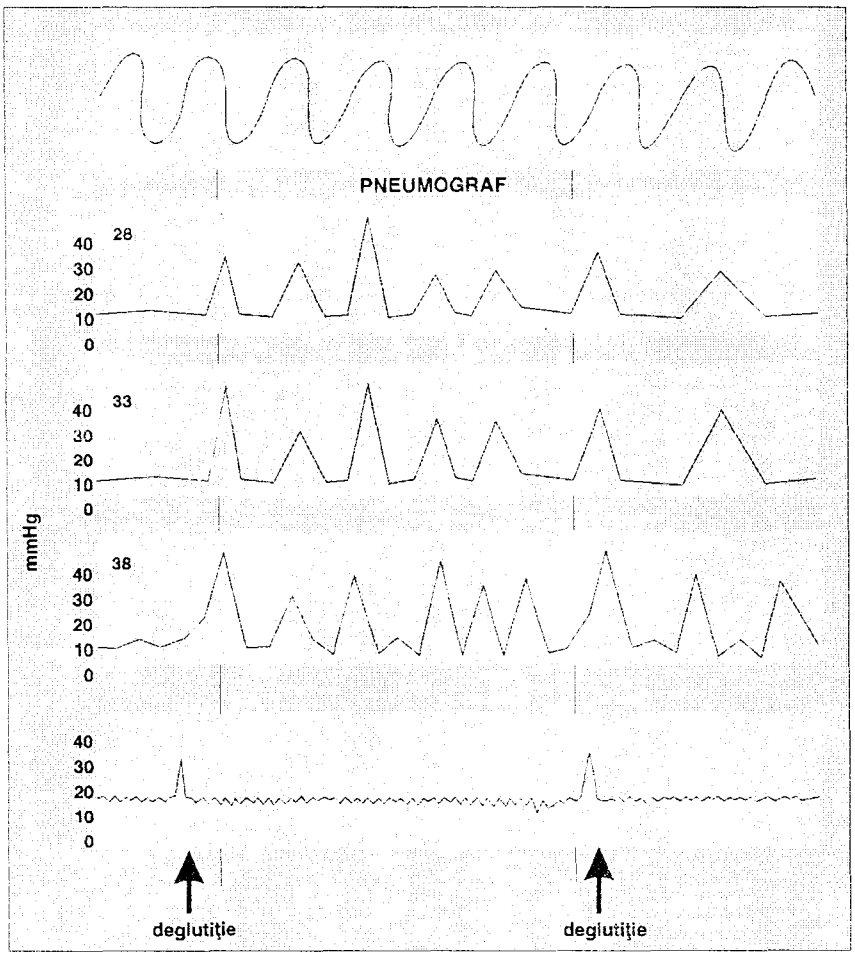


Fig. 3 – Traseu manometric în spasm difuz esofagian. Contracţii simultane, repetitive; lipsa de relaxare a cardiei în cursul deglutiţiei.

TABELUL III

AFECŢIUNI CE SE POT ASOCIA CU SPASMUL DIFUZ ESOFAGIAN

1. **Digestive**		
	A. *Esofagiene*	1. Alte tulburări motorii ale esofagului (acalazie, b. Chagas)
		2. Esofagite
		3. Obstrucţii organice ale cardiei (cancer şi tumori benigne esofagiene inferioare, hernie gastrică transhiatală ce comprimă esofagul inf.)
	B. *Extraesofagiene (litiază biliară, ulcer peptic, pancreatită cr.)*	
2. **Extradigestive – afecţiuni neuromusculare**		
		1. Scleroza laterală amiotrofică
		2. Neuropatia diabetică
		3. Neuropatia etanolică

ficările produse de contracţiile simultane descrise în SEI. La examenul manometric se constată asocierea modificărilor observate atât în acalazie cât şi în spasmul difuz esofagian. Este frecvent asociată cu hernia gastrică transhiatală.

Esofagul "spărgător de nuci" (hiperdinamic) este caracterizat prin unde peristaltice care după o deglutiţie umedă devin foarte ample în esofagul inferior (peste 18 mmHg) (fig. 4). Este o entitate clinică mai rară, dar se observă

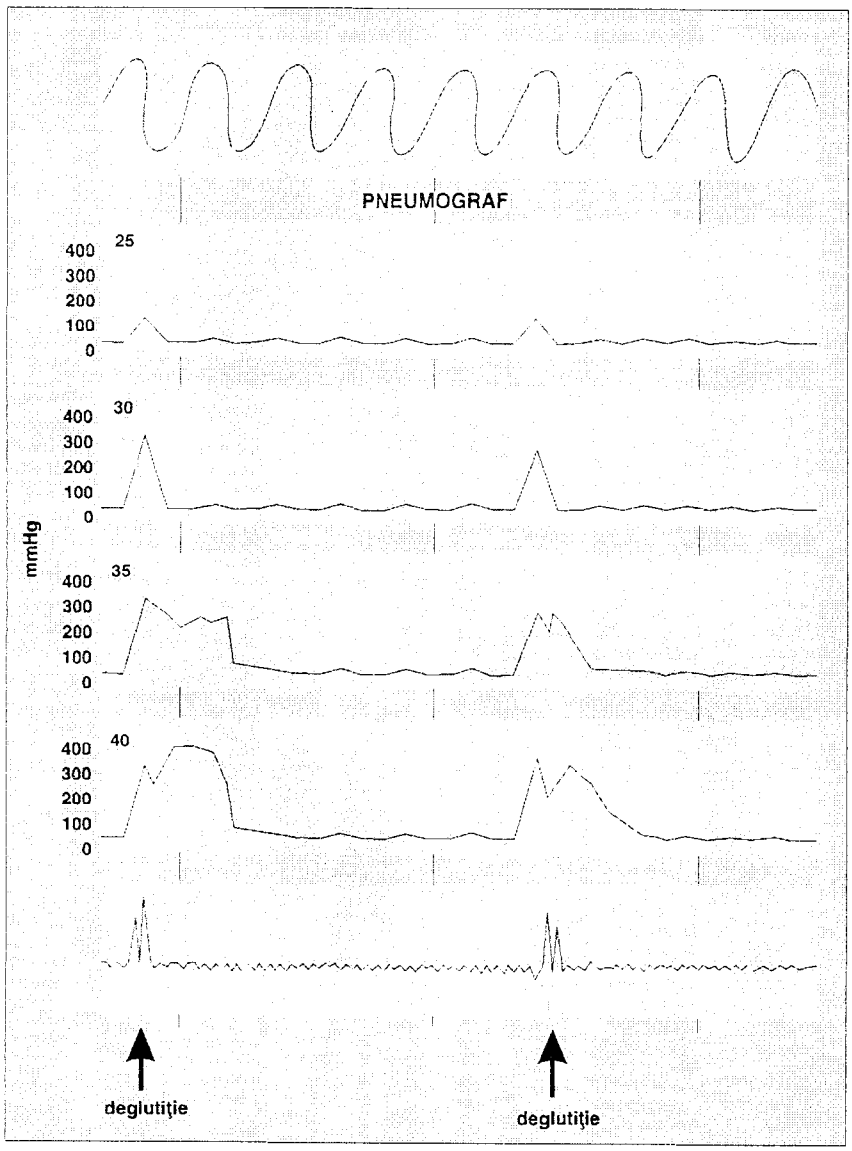


Fig. 4 – Traseu manometric în esofagul hiperdinamic ("spărgător de nuci"). Contracţii peristaltice de amplitudine crescută.

în 13% din cazurile cu durere toracică de cauză esofagiană. În 28% din cazuri este asociat cu hernia gastrică transhiatală. În evoluţie, după ani de zile, atât modificările electrice cât şi datele clinice pot dispărea spontan.

Hipertonia SEI este caracterizată prin activitate peristaltică normală, creştere a tonusului bazal al SEI, dar cu relaxare normală în cursul deglutiţiei.

EVOLUŢIE

Tulburările motorii spastice ale esofagului inferior sunt afecţiuni benigne, cu evoluţie imprevizibilă. Ele pot dispărea spontan (esofagul "spărgător de nuci"), pot să-şi schimbe paternul electric trecând într-o altă categorie. Cei cu SDE devin acalazici, cei cu esofag "spărgător de nuci" pot să prezinte modificări de tip SDE.

TRATAMENT

Deoarece mecanismele de producere a simptomelor nu sunt bine cunoscute, deoarece în unele cazuri modificările apar intermitent, sau să se remită spontan, tratamentul este primordial simptomatic.

Tratamentul farmacologic utilizează nitraţi, anticolinergice şi inhibitori de canale de calciu. Atât administrarea de nitraţi cât şi anticolinergicele au dat rezultate temporare fără a produce modificarea traseului electric. Atunci când este prezent refluxul gastroesofagian, acesta necesită tratament antisecretor şi prochinetic.

În hipertonia SEI s-au obţinut anumite beneficii cu anticolinergice sau nitraţi, iar în SDE cu nitraţi sau inhibitori de canale de calciu.

Utilizarea TOX B, cu aceeaşi tehnică ca la acalazie, a dat rezultate foarte bune, dar deocamdată a fost utilizată pe serii mici. S-a obţinut ameliorarea simptomatologiei, scăderea presiunii în SEI în 80% cazuri, şi în 40% cazuri reapariţia peristalticii normale. Rezultatele cele mai bune au fost observate în acalazia viguroasă.

Tratamentul cu droguri psihotrope, cât şi tratamentul psihologic pot produce o ameliorare a simptomatologiei, dar fără nici o ameliorare a traseului manometric.

Dilataţiile sunt utilizate numai în cazurile în care obstrucţia esogastrică este dovedită radiologic şi când apare denutriţia. Rezultatele sunt mult mai slabe ca cele obţinute în acalazie (45%).

În ceea ce priveşte *miotomia,* ea reprezintă numai o procedură "in extremis" deoarece aşa cum a spus De Meester "Crearea unui defect pentru a corecta alt defect nu va readuce niciodată la normal funcţia unui organ".

CALAZIA

Este o tulburare motorie esofagiană caracterizată prin scăderea tonusului bazal al SEI. Sfincterul devine incompetent şi creează cea mai impor-

tantă condiţie pentru apariţia refluxului gastroesofagian şi a complicaţiilor sale cele mai severe.

Este frecvent întâlnită în copilărie fiind atribuită unei imaturităţi a mecanismelor ce controlează funcţiile SEI. La pacienţii adulţi se observă asociată cu hernia gastrică transhiatală, sau în evoluţia postoperatorie a bolnavilor cu intervenţii chirurgicale abdominale (rezecţii polare gastrice, vagotomii).

Tratamentul medical este cel al refluxului gastroesofagian. De multe ori este necesară intervenţia chirurgicală – fundiplicaţia.

TULBURĂRI MOTORII SECUNDARE

În diferite afecţiuni care interesează musculatura netedă se observă o serie de tulburări motorii care au un grad de specificitate.

Colagenozele

După piele, esofagul este organul cel mai frecvent afectat, atât în sclerodermiile difuze (85%), dar mai ales în sindromul CREST (calcinoză, sindrom Raynaud, disfuncţii esofagiene, telangiectazie, sclerodactilie). Afectarea esofagului survine mai frecvent la femei între 40-50 ani.

Leziunea anatomopatologică constă în atrofia primară a muşchilor netezi, care sunt înlocuiţi ulterior de un proces de scleroză. Aceasta poate cuprinde şi submucoasa. Consecutiv, se observă scăderea amplitudinii undelor peristaltice în esofagul inferior, progresiv până la dispariţia lor. Presiunea bazală în SEI scade progresiv, până la incompetenţă totală. În stadiile finale esofagul devine un tub rigid care comunică liber cu stomacul. Sunt create premizele instalării unui reflux gastroesofagian masiv de lungă durată, însoţit rapid de esofagită şi complicaţiile sale: ulceraţii, stenoze, sindrom Barrett, adenocarcinom. Esofagita este prezentă în 60-70% din cazuri.

Simptomatologia clinică este caracterizată prin două semne majore: pirozisul, secundar refluxului şi disfagia; aceasta poate fi produsă de tulburarea motorie, de stricturi sau de asocierea unei infecţii cu candida. Bolnavul nu se poate alimenta decât în ortostatism. Simptomele clinice nu apar însă decât la mai puţin de 50% din cazuri.

La examenul radiologic se constată esofagul dilatat fără unde peristaltice în porţiunea inferioară. Datorită comunicării libere esofag-stomac, se constată prezenţa aerului în esofag. În ortostatism esofagul se goleşte în stomac datorită gravitaţiei; în schimb în clinostatism bariul poate rămâne în esofag timp de ore în şir. Frecvent se observă reflux gastroesofagian liber, prezenţa de ulceraţii sau stricturi, sau asocierea cu hernia gastrică transhiatală sau diverticuli.

La examenul manometric se evidenţiază, în 75% din cazuri, diminuarea amplitudinii undelor propulsive, până la dispariţia lor în esofagul inferior.

Presiunea bazală în SEI este scăzută sau absentă. În esofagul superior undele peristaltice sunt prezente şi presiunea în SES este normală.

Esofagoscopia pune în evidenţă un esofag rigid, neanimat de unde peristaltice. Mucoasa esofagiană este edematiată, congestivă şi poate prezenta complicaţiile esofagitei.

Diagnosticul este uşor de stabilit atunci când simptomele esofagiene apar după semnele sistemice ale sclerodermiei. În cazul în care modificările esofagiene reprezintă semnul de debut al bolii, atunci diagnosticul este mult mai dificil şi necesită pe de o parte clasarea tipului de disfuncţie motorie şi pe de altă parte demonstrarea prin teste de laborator sau biopsii de piele a bolii sistemice.

Tratamentul este acela al esofagitei de reflux severe asociat cu cel al sclerodermiei. Eficacitatea tratamentului este însă slabă. Este o afecţiune lent progresivă, puţin influenţată de tratament.

În lupusul eritematos difuz esofagul este afectat într-o proporţie mult mai mică de 25-30%. Simptomatologia clinică şi modificările electrice sunt însă mai estompate.

În bolile mixte de ţesut colagen (sclerodermie, lupus eritematos difuz, polimiozită) afectarea esofagiană este frecventă – 60% – şi interesează atât musculatura netedă cât şi pe cea striată. Tulburările de motilitate ale corpului esofagian sunt prezente în tot esofagul, iar presiunea bazală este scăzută atât în SEI cât şi în SES. Simptomatologia este mult mai severă şi mai greu de controlat terapeutic.

Diabetul zaharat

Manifestările esofagiene apar în special la bolnavii cu neuropatie autonomă periferică şi la bărbaţi. Studiile histologice şi farmacologice sugerează că patologia esofagiană este mai curând secundară leziunilor degenerative ale sistemului nervos autonom şi mai puţin lezării musculaturii netede. Studii mai recente arată o corelaţie mai bună cu tulburările psihice observate la aceşti bolnavi. Se observă însă şi bolnavi asimptomatici care prezintă totuşi o serie de modificări manometrice: scăderea amplitudinii undelor peristaltice, apariţia de unde bigeminate, scăderea presiunii bazale în SEI, relaxare insuficientă în deglutiţie.

Alcoolul

În intoxicaţia acută se constată scăderea amplitudinii undelor peristaltice şi a presiunii în SEI; uneori apar contracţii simultane. În alcoolismul cronic tulburările esofagiene apar la persoanele cu neuropatie periferică şi constau în diminuarea undelor peristaltice primare şi secundare, apariţia de contracţii nespecifice. În mod bizar aceste modificări manometrice nu au corespondent clinic. Ele revin la normal la 30 de zile de la întreruperea consumului de alcool.

Esofagita peptică

Tulburările motorii din esofagită sunt induse de prezenţa acidului în esofag şi severitatea lor este paralelă cu gradul de gravitate al esofagitei. În acelaşi timp tulburările de motilitate esofagiană întârziind evacuarea conţinutului esofagului în stomac contribuie la agravarea esofagitei. Nu se cunosc încă mecanismele intime de producere a tulburărilor motorii. Se observă însă tulburarea secvenţei undelor peristaltice după deglutiţie, unde peristaltice de amplitudine joasă, răspuns anormal la distensia cu balonaşul. Ele nu se remit după tratamentul cu nitraţi, ci numai după tratament antisecretor intens şi vindecarea esofagitei.

Esofagul la vârstnici

Deşi iniţial s-a considerat că o serie de modificări de motilitate sunt produse de vârstă, cercetări mai recente au pus în evidenţă faptul că incidenţa tulburărilor motorii este aproximativ similară la cei tineri şi la cei vârstnici, dacă în grupele respective nu sunt înglobaţi diabeticii şi bolnavii cu tulburări sistemice care au patologia lor motorie independentă. Vârsta poate scădea amplitudinea undelor peristaltice sau frecvenţa lor, dar nu induce tulburări de motilitate. De aceea, după unii autori noţiunea de presbiesofag nu reprezintă o entitate clinică.

TULBURĂRI DE MOTILITATE ALE MUŞCHILOR STRIAŢI (SFINCTER ESOFAGIAN SUPERIOR ŞI HIPOFARINX)

Definiţie

Tulburările esofagului superior şi al sfincterului esofagian superior (SES) se caracterizează în primul rând prin greutatea de a transfera bolul alimentar din orofaringe şi dificultatea de a iniţia deglutiţia (disfagie de transfer). În afară de disfagie, pacienţii se plâng de regurgitaţii orale sau nazale, iniţial după lichide şi ulterior după solide. După deglutiţie apare imediat tuse sau chiar aspiraţie traheobronşică.

Nu există o bună corelaţie între diferitele metode de explorare, şi nu toţi bolnavii simptomatici au modificări manometrice. Se descriu 3 tipuri de tulburări de motilitate ale SES:

– hipertonia SES – este întâlnită asociat, în sindromul Plummer-Vinson, refluxul gastroesofagian, laringectomii, globus funcţional;

– hipotonia SES – este observată rareori izolat; de obicei este secundară unor afecţiuni care scad tonusul musculaturii striate: scleroza amiotrofică laterală, miastenia gravis, distrofia miotonică;

– insuficienţa de relaxare a SES, care poate fi: incompletă (acalazia cricofaringeală), sau întârziată şi închidere prematură a SES (diverticul Zenker).

Tulburările de motilitate ale SES şi hipofarinxului (muşchilor striaţi esofagieni) pot fi primare şi secundare (tabelul II).

TULBURĂRI MOTORII PRIMARE

Acalazia SES se datoreşte incapacităţii SES de a se relaxa în cursul deglutiţiei. Se observă în special la copiii nou-născuţi şi cedează spontan după primele două săptămâni. Se apreciază că este expresia imaturităţii sistemelor de control al sfincterului. La adult ea este de obicei secundară unor intervenţii chirurgicale laringiene, sau unor afecţiuni neuromusculare. Acalazia orofaringiană este simptom comun în disautonomia familială Riley-Day. Diagnosticul se asigură prin radiocinematografie, care permite urmărirea tranzitului şi detectarea anomaliilor: încetinirea tranzitului orofaringian şi apariţia unei "bare" a muşchiului cricofaringian la nivelul C_6-C_7. Examenul mano-

metric nu este totdeauna edificator pentru diagnostic. La bolnavii care au simptomatologie severă se indică cricomiotonia faringiană.

Diverticulul Zenker este situat în triunghiul Killian, în partea superioară a muşchiului cricoesofagian. Se presupune că este produs de o slăbire a muşchiului cricoesofagian, sau de o creştere a presiunii restante în sfincter, de o contracţie prematură a sfincterului sau de o relaxare incompletă. Examenul manometric este foarte dificil de realizat, ceea ce poate explica lipsa unei precizări ferme ale mecanismului de producere. Diagnosticul este radiologic prin studiul baritat în poziţia oblic anterior drept sau radiocinematografic. Diverticulul asimptomatic nu se tratează. Cel simptomatic se tratează chirurgical (rezecţia pungii diverticulare, asociată uneori cu cricomiotomie faringiană) sau endoscopic.

TULBURĂRI MOTORII SECUNDARE

Tulburări motorii secundare ale muşchilor striaţi esofagieni pot fi produse de afecţiuni neurologice, boli musculare sau leziuni locale structurale.

Accidentele vasculare cerebrale reprezintă cele mai frecvente cauze. Imediat după accident apar întârzieri ale reflexului de deglutiţie, reducerea peristalticii faringiene, control lingual redus, regurgitaţii, aspiraţii ale bolului alimentar. Disfagia este mai intensă la vârstnici. Tulburările apar probabil după instalarea edemului cerebral deoarece, de regulă, ele se remit după două săptămâni de tratament.

În boala Parkinson pot apărea dificultăţi de masticaţie, stază în hipofaringe, disfuncţie în SEE. Simptomele se ameliorează după tratament cu L-Dopa.

În scleroza multiplă, în 55% din cazuri apar tulburări de deglutiţie, anomalii cricofaringiene, deglutiţie necoordonată. Ele cedează la tratamentul de bază al bolii.

Polimiozita şi dermatomiozita afectează esofagul în 50-60% din cazuri datorită atrofiei şi diminuării fibrelor musculare striate esofagiene. Sub 50% din aceşti bolnavi acuză disfagie orofaringiană. La examenul radiologic se constată contracţii slabe ale constrictorului faringian, reţinerea bariului în valecule, golirea incompletă a faringelui, reflux faringo-nazal. Examenul manometric arată scăderea tonusului SES, scăderea contracţiilor faringiene, amplitudine scăzută a undelor peristaltice superioare. Uneori se asociază cu tulburări de motilitate a musculaturii netede. Simptomatologia se ameliorează după tratamentul afecţiunii de bază.

Distrofia miotonică este o afecţiune caracterizată prin facies miopatic, gât de lebădă, miotomie, scăderea tonusului muscular, bose frontale, atrofie testiculară, cataractă. La câţiva ani de la instalarea primelor simptome se instalează şi disfagia. La examenul radiologic se observă tulburări de golire faringiană şi peristaltică anormală. Traseul manometric pune în evidenţă scăderea presiunii în SES, cât şi scăderea amplitudinii undelor peristaltice.

Tulburările esofagiene se ameliorează sau cedează după chinină sau procainamidă.

Distrofia oculo-faringiană. Este o boală dominant autosomală ce apare de obicei după 60 de ani şi este caracterizată prin ptoză palpebrală bilaterală, urmată de disfagie superioară de intensitate uşoară. Simptomul este secundar afectării musculaturii faringiene. Activitatea în SES este normală. Se observă însă o uşoară întârziere a bariului în faringe. Tratamentul cu antagonişti ai colinesterazei ameliorează simptomatologia.

Miastenia gravis. Aproximativ 2/3 din cazuri prezintă disfagie orofaringiană. Deglutiţia este iniţial normală, dar este urmată de dificultatea de a mânca, de a forma bolusul alimentar. La examenul radiologic se constată stază de bariu în recesurile faringiene, balonizarea faringelui, regurgitaţii. Traseul manometric indică scăderea tonusului bazal în SES, dar relaxarea sa este normală.

Uneori afecţiunile inflamatorii acute sau cronice, situate în apropierea orofaringelui pot declanşa tulburări esofagiene nespecifice.

Bibliografie

Achkar E. – Motor disorders of the esophagus – in: Clinical Gastroenterology *Rott Edgar Achkar, Richard Farmer, Bertran Fleshler,* eds. Lea and Febiger, Philadelphia, London; 1992:22.

Avtan Levent – Laparoscopic Heller oesophagocardiomyotomy. IGSC – Joint Meeting of surgeon and Gastroenterologists June 26-30, 1996, Budapest, p. A 16.

Bennett J.R., Barzagae, Hendrix T.R., Siegel C.I. – Treatment of achalazia by pneumatic dilatation of the cardia – Gut, 9, 727-731, 1968.

Bennett J.R., Hendrix T.R. – Diffuse esophageal spasm: A disorder with more than one cause – Gastroenterology, 1970, 59-273.

Clouse E.R., Diamant E.N.: Motor physiology and motor disorders of the esophagus. In Feldman M., Scharschmidt F.B., Sleisenjer N.M. eds.; W.B. Saunders Co., Philadelphia-London, 6th Ed., 1998:464-497.

Csendes A., Snok G., Bragetta I., et all – Gastroesophageal sphincter preasure and histologic changes in the distal oesophagus în patients with achalasia of the esophagus – Dig. Dis. Sci., 1985, 30, 94.

Erbert E.C., Ouyang A., Wright S.H., Cohen S., Lipshutz V.P. – Pneumatic dilatation in patients with symptomatic diffuse oesophageal spasm and lower oesophageal sphincter dysfunction – Digestive Diseases and Sciences, 1983, vol. 28, nr. 6, p. 481-486.

Gelefant D.M. – Irreversible esophageal mater dysfunctions in post vagotomy dysphagia – American Journal of Gastroenterology, 76, nr. 4, 1981, 347-350.

Delgenio A., Maffettone V., Landolfi V., Izzo G., Heller Niessen – Through laparoscopy in the treatment of esophageal achalasia – IGSC Joint Meeting of Surgeron and Gastroenterologist, June 26-30, 1996, Budapest, p. A 17 a.

Gross Robert, Lawrence F., Jahnson and Kaminski R.J. – Esophageal Emptyng in Achalasia quantitated by a Radioisotope Tehnique – Dig. Dis. and Science 1979, vol. 24, nr. 12, p. 945-950.

Gutierrez Fernando, Valenzuela E.J., Ehrsman R.G., Qnismario P.F., Rodenthi Kividon – Esophageal Dysfunction in patients with mixed connective tissue disease and lupus eritematous – Dig. Dis. and Sci., 1982, 27, 7, 592-598.

Hongo Michic, Traube Morris, Mc. Allister R.G. jr. Am. Mc. Callum W.R. – Effects of nifedipine on esophageal motor function in humans. Correlation with plasme nifedipine concentrations – Gastroenterology, vol. 86, nr. 1, 1984, p. 8-13.

Mittal R.K., Balaban D.H. – Mechanism of disease: The esophageal gastric jonction. N. Eng. J. of Medicine, 1997, 13, 924-933.

Onyang Ann., Cohen S. – Motility desorders of the esophagus in Bocku's Gastroenterology, ed. V, vol. 1, cap. 32, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1995.

Pesko P., Randelsvic T., Knettvir J., Dunjic M.S. – Surgical treatment of diffuse esophageal spasm – IGSC, Joint Meeting of Surgerons and Gastroenterologist, June 26-30 Budapest, 1996. P.A. 19 C.

Richter F.J. – Motility disorders of the esophagus – in Yamada T. ed.: Textbook of Gastroenterology 2nd Ed., J.B. Lippincott Co, Philadelphia, 1995:1 174-1 213.

Sandler S.R., Bazymschi M.E., Orlando R.C. – Failure of Clinical criteria to destingnish between primary achalasia and achalasia secundary to tumor – Dig. Dis. and Sci. Marth, 1982, vol. 27, nr. 3, p. 209-215.

Smith B. – The neurological lesions in achalasis of the cardia – Gut, 1978, 11-388.

Stein H.J., Korn O., Tlussnet H., Dittler H.J., Siemert J.R. – A step – Wise therapeutic strategy form the management of patients with achalasia – IGSC Joint Meeting of surgerons and Gastroenterologist, June 26-30, 1996, Budapest.

Traub E., Dubovik S., Lange R.C. et. all – The role of nifedipine therapy in achalasia – Amer. J. Gastroenterology, 1989, 84, 1259-62.

Vantrappen G., Janssens J., Hellemans J. and **Coremans G.** – Achalasia, diffuse oesophageal spasm and related motility disorders – Gastroenterology, 1979, 76, 450-458.

Vantrappen G., Janssens J. – To dilate or to operate? That is the question – Gut, 1983, 29, nr. 11, p. 1013-1018.

Vantrappen G., Hellemans J. – Treatment of achalasis and related motor disorders. Gastroenterology, 1980, 79, nr. 1, p. 144-154.

Wright A.R., Penner B.D. – Myxedema and upper Esophageal Dysmotility. Digestive diseases and Sciences, 1981, vol. 26, p. 376-378.

CAPITOLUL II

TULBURĂRILE FUNCŢIONALE ESOFAGIENE

DR. **CARMEN OPROIU**

GLOBUSUL FUNCŢIONAL 34
SIMPTOMATOLOGIE 35
FIZIOPATOLOGIE 35
DIAGNOSTIC 35
TRATAMENT 36

SINDROMUL DE RUMINAŢIE (MERICISMUL) 36

DUREREA TORACICĂ FUNCŢIONALĂ DE ORIGINE PRESUPUS ESOFAGIANĂ (NON CARDIAC CHEST PAIN) 37
SIMPTOMATOLOGIE CLINICĂ 37
FIZIOPATOLOGIE 38
DIAGNOSTIC 38
Diagnostic de excludere 38
Teste de confirmare a naturii funcţionale a durerii esofagiene ... 39
TRATAMENT 40

PIROZISUL FUNCŢIONAL 40
PATOGENIE ŞI FIZIOPATOLOGIE 40
DIAGNOSTIC 41
TRATAMENT 41

DISFAGIA FUNCŢIONALĂ 42
FIZIOPATOLOGIE 42
DIAGNOSTIC 42
TRATAMENT 44

Tulburările funcţionale esofagiene cuprind entităţi clinice caracterizate prin combinaţii variabile de simptome cronice sau recurente atribuite esofagului, neexplicate până în prezent prin anomalii structurale sau biochimice. Bolnavii prezintă simptome comune esofagiene: pirozis, regurgitaţii, disfagie, durere toracică, senzaţie de globus. Sunt mai frecvente la femei şi sunt prezente la toate vârstele.

Diagnosticul este de excludere a altor boli toracice sau esofagiene ce prezintă simptome asemănătoare.

În această categorie sunt încadrate: globusul, sindromul de ruminaţie, durerea toracică funcţională atribuită esofagului, pirozisul funcţional şi disfagia funcţională.

GLOBUSUL FUNCŢIONAL

Globusul este caracterizat prin senzaţia de "nod în gât", de îngustare, de constricţie ce apare la jumătatea distanţei dintre furculiţa sternală şi cartilagiul tiroidian.

SIMPTOMATOLOGIE

Senzaţia apare în timpul meselor. Un bol alimentar mai mare lichid sau solid poate să producă dispariţia temporară a senzaţiei care apoi să reapară cu intensitate mai mare. Deglutiţia uscată "în sec" sau stresul emoţional poate accentua globusul, în timp ce plânsul îl remite. Uneori se pot asocia tulburări respiratorii.

Este destul de răspândit în populaţie. Poate apărea la orice vârstă şi este mai frecvent la femei.

FIZIOPATOLOGIE

Modificările funcţionale ale esofagului în globusul funcţional au fost demonstrate inconstant şi controversat de diferiţi autori. În producerea lor au fost implicaţi următorii factori:

– Disfuncţia sfincterului esofagian superior (SES): contracţia repetitivă a muşchiului crico-faringian nu a fost obiectivizată decât rareori; senzaţia de globus apare însă constant la destinderea esofagului superior indiferent de presiunea în SES.

– Refluxul gastro-esofagian: este prezent la bolnavii cu globus cu aceeaşi incidenţă ca la restul populaţiei; se presupune că materialul refluat ajuns în apropierea SES ar putea produce creşterea presiunii în sfincter.

– Funcţia senzorială: percepţia stimulilor viscerali-esofagieni este mult mai accentuată la aceşti bolnavi faţă de normali.

– La pacienţii cu globus funcţional şi în special la femei, tulburările psihice şi de comportament social sunt mult mai frecvente decât la cei care prezintă simptome asemănătoare de cauză organică. Mai frecvent se observă anxietatea, depresia, ipohondria, obsesia, introversia. Nu se observă niciodată histeria, astfel că denumirea de "globus histericus" este improprie.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de globus funcţional este foarte dificil şi presupune atât diferenţierea de alte tulburări funcţionale, dar mai ales excluderea bolilor organice ce ar putea fi însoţite de simptome asemănătoare. Practic este necesară eliminarea tuturor afecţiunilor ce produc disfagie oro-faringiană, frecvent confundate cu globus funcţional (tabelul I). În acest sens, în afara examenului clinic, sunt necesare: examen radiologic al SES şi al esofagului, de preferinţă prin cine-video-radiologie, endoscopie digestivă superioară, pH-metrie monitorizată 24 ore, manometrie; examen oro-faringian şi laringoscopie posterioară; examen radiologic al coloanei vertebrale cervicale; în anumite situaţii computer-tomograf şi/sau rezonanţă magnetică.

TABELUL I

AFECŢIUNI CE POT PRODUCE DISFAGIE ORO-FARINGIANĂ

Leziuni bilaterale ale neuronilor motori	disfagia pseudo-bulbară
Leziuni medulare	sindromul medular lateral
	boala de neuroni motori
	siringobulbia
	poliomielita
Hipotonia muşchilor striaţi	miastenia gravis
	dermatomiozita
	distrofia miotonică
Bloc mecanic	carcinomul postcricoidian
	punga faringiană
	acalazia crico-faringiană
	osteofite cervicale
	guşa
Afecţiuni inflamatorii	tonsilita
	candidoza
	herpes simplex

TRATAMENT

Iniţial este psihologic şi de liniştire a bolnavilor, de reeducare a comportamentului şi de reintegrare familială; trebuie învinsă teama bolnavului de a înghiţi. La nevoie se asociază psihotrope şi eventual miorelaxante.

SINDROMUL DE RUMINAŢIE (MERICISMUL)

Este caracterizat prin regurgitarea în gură a alimentelor recent înghiţite, cu remasticarea lor şi reînghiţirea sau evacuarea în afară. Ea se realizează fără efort, fără disconfort abdominal, greaţă sau pirozis. Este o afecţiune foarte rară şi survine aproape totdeauna la copii şi retardaţi mental. Gradul deteriorării psihice este proporţional cu gravitatea tulburării funcţionale esofagiene, expresie evidentă a impactului factorilor psihici asupra funcţiilor tubului digestiv.

La bolnavii care au fost studiaţi prin manometrie şi pH-metrie simultană, s-au constatat particularităţi motorii caracterizate prin "unde de vârf de presiune" simultane în antru şi duoden, concomitent cu scăderea pH-ului în esofag.

Tratamentul ruminaţiei variază cu starea mentală şi cu vârsta pacientului. La copii, la care se presupune că ruminaţia este un obicei învăţat, se încearcă un tratament de punitiune (aplicarea pe limbă a unor substanţe cu gust neplăcut); la copii la care se presupune o tulburare emoţională a relaţiei copil-mamă, se substituie o altă mamă. La adulţi este necesar tratament psihologic şi de comportament.

DUREREA TORACICĂ FUNCŢIONALĂ DE ORIGINE PRESUPUS ESOFAGIANĂ (NON CARDIAC CHEST PAIN)

Este o entitate nosologică recent descrisă, caracterizată prin dureri de tip anginos, la care însă nu se pun în evidenţă leziuni de tip coronarian, nici afecţiuni organice sau motorii esofagiene încadrabile nosologic (tabelul II).

TABELUL II

CAUZELE DURERII TORACICE

1. Cardiace	Boli coronariene
	Stenoza aortică
	Cardiomiopatia hipertrofică
	Pericardita
2. Vasculare	Anevrismul
	Embolia pulmonară
	Hipertensiunea pulmonară
3. Pulmonare	Pneumonie – pleurite – pleurezii
	Traheo-bronşite
	Pneumotorax
	Tumori
	Mediastinite sau emfizem mediastinal
4. Gastro-intestinale	Boli esofagiene obstructive (tumori, stenoze)
	Boala de reflux gastroesofagian
	Tulburări motorii ale esofagului
	Tulburări funcţionale esofagiene
	Ulcer peptic
	Boli biliare
	Boli pancreatice
5. Musculo-scheletale	Boli de disc cervical
	Artrita scapulo-humerală
	Costo-condrita
	Crampe musculare intercostale
	Sindrom scalenic
6. Alte cauze	Boli ale sângelui
	Tumori de perete toracic
	Zona Zoster

Incidenţa acestei tulburări funcţionale nu este bine cunoscută; se consideră că durerea este de origine esofagiană la 20-60% din bolnavii cu dureri toracice şi angiografie coronariană normală. Durerea toracică funcţională de origine esofagiană apare mai frecvent între 40-60 ani, în special la femei.

SIMPTOMATOLOGIE CLINICĂ

Durerea poate avea caractere anginoase tipice, dar unele elemente sugerează caracterul ei esofagian: localizare presternală cu iradiere pe marginea dreaptă a sternului şi interscapulo-vertebral drept; declanşare de stres sau de unele alimente (prea reci sau fierbinţi) sau e însoţită de alte semne esofagiene (eructaţii care calmează durerea, disfagie, pirozis); încetare la ingestia de apă sau de antiacide.

FIZIOPATOLOGIE

Mecanismul producerii durerii toracice funcţionale de cauză esofagiană nu este clarificat. Au fost implicaţi următorii factori:

1. *Tulburările de motilitate esofagiană* observate au caracter mixt şi nespecific. Nu s-a putut stabili o corelaţie bună între tulburările de motilitate esofagiană şi apariţia durerii. Medicamentele care scad amplitudinea undelor peristaltice nu influenţează durerea toracică.

2. *Refluxul gastroesofagian* este cea mai frecventă cauză a durerii toracice neanginoase. La 45% din pacienţii studiaţi s-a stabilit o corelaţie între prezenţa refluxului şi apariţia durerii toracice, dar la 25% din aceştia materialul refluat avea aciditâţi normale (pH > 4). Mai probabil durerea se datorează unei hipersensibilităţi esofagiene la valori fiziologice de acid.

3. *Ischemia peretelui esofagian* sau/şi scăderea pragului durerii viscerale la distensia peretelui esofagian.

4. La bolnavii cu durere funcţională toracică de origine esofagiană *diagnosticul psihiatric* (anxietate, depresie) este mult mai frecvent (84%) faţă de lotul de control (37%). În perceperea durerii şi relatarea ei verbală, intervin mai mulţi factori, printre care pragul de sensibilitate viscerală a durerii, starea psihică a bolnavului, gradul său de cultură. Hipersensibilitatea esofagiană la diferiţi stimuli, chiar fiziologici, reprezintă elementul cel mai important în perceperea durerii; căile de producere a acestei hipersensibilităţi nu sunt cunoscute. Prin analogie cu fenomenele intestinale s-a introdus noţiunea de esofag iritabil.

DIAGNOSTIC

Ca în toate bolile funcţionale diagnosticul iniţial este cel de excludere a bolilor organice cele mai frecvente ce ar putea produce simptomatologie similară urmat de explorări care confirmă prezenţa unor modificări funcţionale nespecifice (fig. 1).

DIAGNOSTIC DE EXCLUDERE

1. Excluderea afecţiunilor coronariene. Investigaţia princeps este ECG de repaus şi la efort. Atunci când rezultatele sunt negative, dar există totuşi suspiciune de boală coronariană cronică, se poate efectua testul de provocare cu ergonovină (pentru detectarea anginei vasospastice), măsurarea invazivă a lactatului miocardic sau coronografia pentru detectarea anginei microvasculare. Sunt citate însă cazuri la care angina microvasculară este asociată cu durere toracică funcţională esofagiană.

2. Excluderea afecţiunilor esofagiene organice şi în primul rând a bolii esofagiene obstructive (tumori, stenoze etc.) şi a bolii de reflux gastroesofagian.

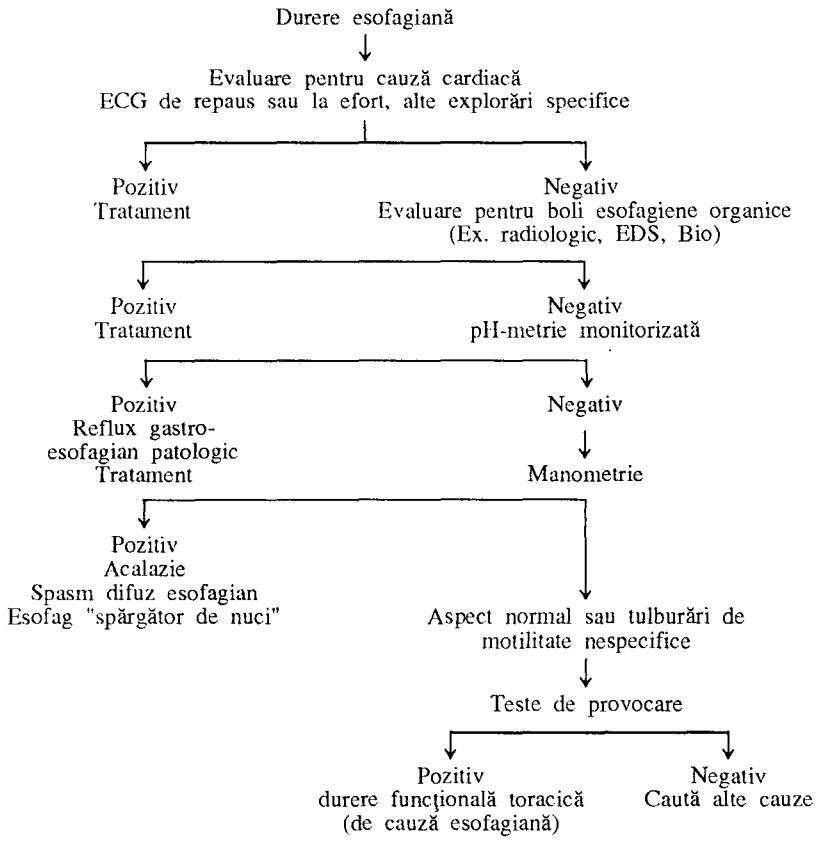


Fig. 1 – Diagnosticul durerii funcţionale toracice de cauză presupusă esofagiană. EDS – endoscopie digestivă superioară; Bio – biopsie.

3. Identificarea unor afecţiuni esofagiene motorii (acalazie, spasm difuz al esofagului, esofagul "spărgător de nuci"), care ar putea explica durerea toracică nonanginoasă.

TESTE DE CONFIRMARE A NATURII FUNCŢIONALE A DURERII ESOFAGIENE

La bolnavii la care nu s-a putut clarifica cauza organică a durerii esofagiene se pot efectua o serie de teste de stimulare a esofagului, în ideea de a provoca o durere similară cu durerea acuzată de bolnav şi eventual de a decela cauza sa. Actualmente cele mai folosite sunt: testul la ergonovină sau cu edrophonium.

Distensia lumenului esofagian cu un volum mai mic sau egal cu 8 cm poate reproduce durerea la 50% din bolnavi dar nu şi la indivizii normali la care este necesară o distensie mult mai mare.

TRATAMENT

Tratamentul nu este bine conturat deoarece nici mecanismul durerii nu este suficient cunoscut. Prima intervenţie este liniştirea bolnavului că nu are o afecţiune coronariană. Efectele medicaţiei antisecretorii (inhibitori de H_2-receptori inhibitori de pompă de protoni) nu au fost bine studiate şi nu au produs ameliorări convingătoare. Mai bine studiată a fost eficienţa inhibitorilor canalelor de calciu, nifedipinul şi diltiazemul. Rezultatele nu au fost însă încurajatoare. Cele mai favorabile rezultate au fost obţinute după administrarea de psihotrope şi intervenţii în comportament. Doze mici de trazodonelon – 150 mg/zi, diminuează simptomele asociate tulburărilor funcţionale esofagiene, fără a modifica însă presiunea intraesofagiană. Dacă durerea este asociată cu panică, se administrează alprazolam sau imipramine. Nu rareori tratamentul cu psihotrope poate diminua sau chiar aboli durerea.

PIROZISUL FUNCŢIONAL

Pirozisul funcţional este caracterizat prin episoade de arsură retrosternală care durează de cel puţin 3 luni şi care nu sunt asociate esofagitei sau refluxului gastroesofagian patologic, demonstrat prin pH-metrie monitorizată timp de 24 ore. Survine în special ziua şi poate fi însoţit de simptome dispeptice. Deseori este promovat sau exacerbat de emoţii sau anumite alimente stimulatoare ale secreţiei gastrice, sau chiar de modificări posturale.

Pirozisul este un simptom răspândit în populaţie şi se apreciază că 20% din populaţie prezintă pirozis funcţional; este mult mai frecvent la femei şi nu este corelat cu vârsta pacienţilor şi durata simptomelor.

PATOGENIE ŞI FIZIOPATOLOGIE

Pirozisul este consecinţa contactului dintre mucoasa esofagiană şi conţinutul gastric. Există o bună corelaţie între refluxul patologic şi pirozis (82%), dar corelaţia este mult mai slabă la cei cu reflux fiziologic. Din punct de vedere al corelaţiei dintre simptom (pirozis) şi refluxul funcţional pacienţii pot fi împărţiţi în 2 categorii:

1. O categorie mai mică la care există o bună corelaţie între refluxul fiziologic şi pirozis, şi care răspund bine la tratamentul antireflux. La aceştia se presupune că există fie o hipersensibilitate a mucoasei esofagiene la valori fiziologice de acid, fie valorile acide sau chiar hiperacide nu sunt înregistrate corect.

2. Categoria cea mai mare este reprezentată de bolnavii care răspund foarte slab sau deloc la tratamentul antisecretor, şi la care se presupune că intervin alţi factori în producerea simptomelor: reflux alcalin (săruri biliare, tripsină, refluate din duoden în stomac), osmolaritatea materialului refluat, distensie esofagiană produsă de un volum mai mare de refluat în esofag.

La bolnavii cu reflux gastroesofagian funcţional se constată adesea labilitate psihică, depresie, hipocondrie. La un mare număr dintre aceştia, stre-

sul emoţional produce pirozis, ceea ce pledează pentru existenţa unei hipersensibilităţi esofagiene induse de stres.

DIAGNOSTIC

Metodologia de diagnostic este comună cu aceea a bolii de reflux gastroesofagian (fig. 2). Dacă simptomele cedează la tratamentul cu antiacide, sau cu medicaţie antisecretorie, pacientul nu mai este explorat în continuare. Dacă simptomele persistă la medicaţia amintită este necesară explorarea specifică care debutează cu esofagoscopia. În cazul în care acesta atestă esofagită, tratamentul este cel corespunzător. Dacă esofagoscopia este normală, se efectuează în continuare pH-metria monitorizată timp de 24 ore în ambulator; în cazul refluxului patologic, tratamentul este cel corespunzător. Dacă pH-metria nu înregistrează decât prezenţa refluxului fiziologic, este necesară urmărirea relaţiei dintre simptom-pirozis şi prezenţa refluxului. În cazul corelaţiei pozitive, bolnavii sunt încadraţi în categoria celor cu reflux funcţional care au şansa să beneficieze de tratamentul antireflux. Pentru cealaltă categorie de bolnavi, care nu au o corelaţie satisfăcătoare, ei sunt încadraţi tot în categoria celor cu reflux funcţional dar beneficiază de alte măsuri terapeutice.

TRATAMENT

Tratamentul se iniţiază cu schimbarea stilului de viaţă (comportament, obiceiuri alimentare şi culinare); recomandări medicamentoase asemănătoare

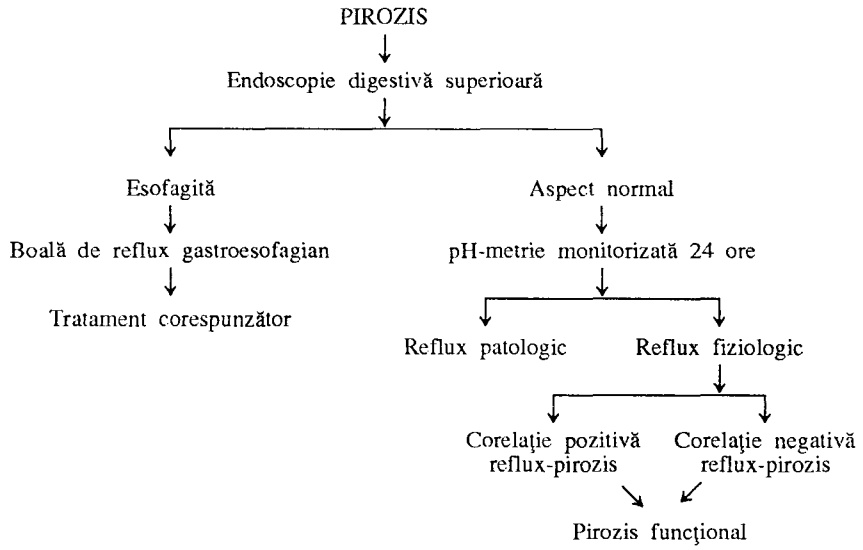


Fig. 2 – Diagnosticul refluxului funcţional.

celor din refluxul patologic (antisecretorii, prokinetice). Dacă simptomatologia nu este controlată, bolnavii sunt îndrumaţi pentru psihoterapie.

DISFAGIA FUNCŢIONALĂ

Disfagia este senzaţia de dificultate de a înghiţi solidele şi lichidele (senzaţia de oprire sau trecere anormală prin esofag). Atunci când simptomele durează de cel puţin 3 luni şi nu se obiectivează modificări structurale sau motorii încadrabile nosologic, disfagia poate fi considerată funcţională. Ea poate fi oro-faringiană atunci când dificultatea este la nivelul trecerii din hipofarinx în esofag, sau esofagiană când se percepe o dificultate în tranzitul esofagian.

FIZIOPATOLOGIE

În producerea disfagiei funcţionale au fost implicate tulburări de motilitate sau hipersensibilitatea mucoasei esofagiene.

– Contracţiile simultane esofagiene pot produce întârzieri de tranzit esofagian şi asociat disfagie; acest fapt se observă numai rareori la manometria clinică. S-a demonstrat însă că distensia prin balonaş a esofagului mediu induce contracţii simultane la 70% din bolnavii cu disfagie funcţională, în timp ce la lotul de control nu se produce nici tulburarea de motilitate şi nu apare nici disfagia.

– Aperistaltica segmentară, explorată manometric, este mai rar întâlnită în disfagia funcţională.

– Hipersensibilitatea mucoasei esofagiene la diferiţi stimuli intraluminali poate explica apariţia tulburărilor de motilitate şi disfagia. Şi la aceşti bolnavi tulburările psihoemoţionale sau psihiatrice sunt mai frecvente.

DIAGNOSTIC

Sunt cunoscute multiple cauze ale disfagiei faringiene şi esofagiene (tabelul III). Diagnosticul disfagiei funcţionale este de asemenea un diagnostic de excludere şi se efectuează în trepte (fig. 3).

Treapta 1. Excluderea leziunilor structurale intrinseci sau extrinseci prin examen radiologic cu dublu contrast sau cu bolus solid impregnat cu bariu. Deseori este necesară esofagoscopie.

Treapta 2. Excluderea acalaziei sau a altor afecţiuni motorii cu substrat morfologic prin examen radiologic baritat şi manometrie.

Treapta 3. Evaluări ulterioare pentru precizarea refluxului gastroesofagian sau tulburărilor motorii intermitente (pH-metrie monitorizată 24 ore, teste de provocare, manometrie cu destindere de balon intraluminal, scintigrafie cu radioizotopi). Atunci când manometria pune în evidenţă tulburări de peristaltică al căror substrat morfologic nu a fost dovedit până în prezent, aces-

TABELUL III

CAUZELE DISFAGIEI ESOFAGIENE

I. STRUCTURALE	
1. Tulburări neuro-musculare	Acalazia Spasm difuz esofagian Sclerodermia SEI hiperton
2. Leziuni obstructive esofagiene	Tumori Stenoze-stricturi Inel Schatzki Inele – membrane esofagiene Corpi străini
3. Leziuni compresive	Compresiuni vasculare Atriu stg. gigant Aortă mult lărgită Vase aberante Mase mediastinale Adenopatii mediastinale Guşă retrosternală
II. DISFAGIA FUNCŢIONALĂ	

tea sunt încadrate în categoria tulburărilor motorii nespecifice ce însoţesc disfagia funcţională.

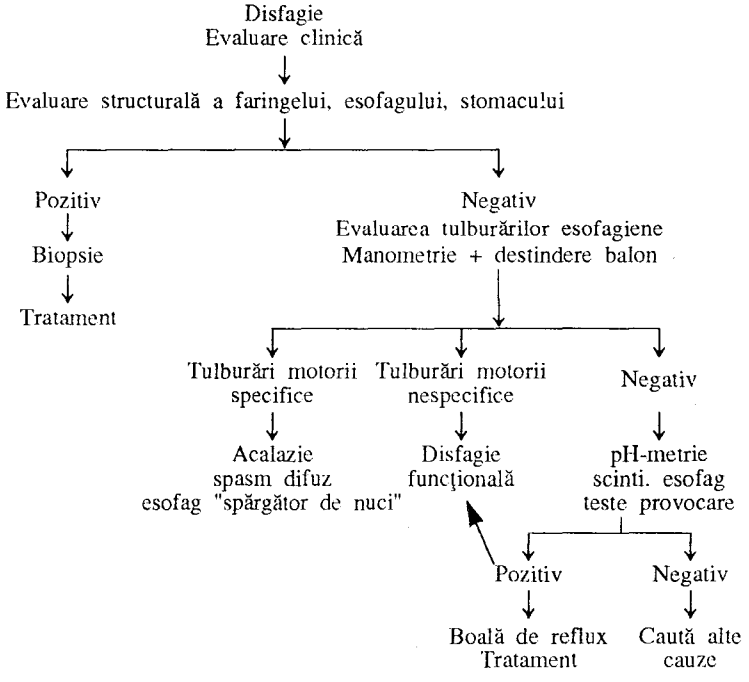


Fig. 3 – Diagnosticul disfagiei funcţionale.

TRATAMENT

Tratamentul vizează în primul rând liniştirea bolnavului şi îndepărtarea factorilor precipitanţi. Deoarece disfagia funcţională se poate remite în timp şi de cele mai multe ori este de intensitate mică sau medie, ea nu necesită tratament. La cei cu suferinţă clinică intensă, tratamentul este similar cu cel al bolnavilor cu durere toracică funcţională, dar în această situaţie miorelaxantele şi psihotropele au mai puţin succes. La bolnavii la care examenul baritat evidenţiază o întârziere a tranzitului sau o insuficienţă de relaxare SEI, tratamentul este similar cu cel efectuat în acalazie (medicamentos, prin bujinare, dilataţii pneumatice).

Bibliografie

Armarnath R.P., Abell T.L., Malagelada J.R.: The rumination syndrom in adults. A characteristic manometric pattern. Ann. Intern. Med., 1986; 105:513-518.

Andeolla N.A., Thompson D.G., Kendall G.P.N., Earlam R.J.: Functional relationship between cricopharingeal sphincter and oesophageal body in response to graded intraluminal distension. Gut, 1989; 29: 161-166.

Baldi F., Ferrarini F., Longanesi A., Ragazzani M., Berlara L.: Acid gastro-oesophageal reflux and symptom occurance. Analysis of some factors influencing their association. Dig. Dis. Sci., 1989; 34: 1890-1893.

Clouse R.E., Lustman P.J.: Psychiatric ilness and contraction abnormalities of the oesophagus. N. Engl. J. Med., 1983; 309: 1337-1342.

Cannon R.O., Epstein J.E.: Microvascular angina as a cause of chest pain with angiografically normal coronary arteries. Am. J. Cardiol., 1988; 61: 1338-1343.

Cook I.J., Shaker R., Dodds W.J., Hogan W.J., Arndorfer R.C.: Role of mechanical and chemical stimulation of the oesophagus in globus sensation. Gastroenterology, 1989; 96, A 99.

Katz P.O., Dalton D.B., Richter J.E.: Esophageal testing in patients with noncardiac chest pain. Ann. Intern. Med., 1987; 593-597.

Kemp H.G., Vokanas P.S. et all: The anginal syndrome associated with normal coronary arteriogram. Am. J. Med., 1973; 54, 735-742.

Peters L., Maas L., Petty D., Dalton C., Penner D., Wu W., Castell D., Richeter J.: Spontaneous noncardiac chest pain. Evaluation by 24-h ambulatory oesophageal motility and pH monitoring. Gastroenterology, 1988; 94: 878-886.

Richter J., Spurling T.J., Cordova C.M., Castell D.O.: Effect of oral calcium blocker diltiazem on oesophagus. Dig. Dis. Sci., 1983; 29: 649-656.

Richter J.E., Hackshow B.T., Wu W., Castell D.O.: Edrophonium, a usefull provocativ test for oesophageal chest pain. Ann. Intern. Med., 1985; 103: 14-23.

Richter J.E., Kewaon E.G., Sinclair J.W., Dalton C.B.: Acid perfusion test and 24-h oesophageal monitoring with symptom index. Comparison of tests for gastro-oesophageal acid sensivity. Dig. Dis. Sci., 1991; 36: 345-356.

Richter J.E., Brodley L.A., Castell D.O.: Oesophageal chest pain, current controversies in pathogenesis, diagnosis and therapy. Ann. Intern. Med., 1989; 110: 66-68.

Richter J.E., Baldi F., Clouse R.E., Diamant N.E., Janssens J., Staiano A.: Functional oesophageal disorders. Gastroenterology International, 1992; 5, 1: 3-17.

Wantrappen G., Janssens J., Ghillebert G.: The irritable oesophagus – a frequent cause of angina – like chest pain. Lancet, 1987; 1: 1232-1234.

CAPITOLUL III

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

PROF. DR. **ALEXANDRU OPROIU**

Definiţie 45
Epidemiologie 45
ETIOPATOGENIE ŞI FIZIOPATOLOGIE .. 46
Incompetenţa mecanismelor antireflux 46
Insuficienţa mecanismelor antireflux de ordin fiziologic 46
Insuficienţa factorilor antireflux de tip mecanic 47
Mecanismele de producere a simptomatologiei 49
Mecanismele producerii leziunilor de esofagită 49
TABLOU CLINIC 49
Simptome clinice comune 49
Forme clinice particulare 50
DIAGNOSTIC PARACLINIC 51
Prezenţa refluxului gastroesofagian 51
Metode care stabilesc relaţia reflux-simptome 52
Metode pentru determinarea etiopatogeniei 53
Metode pentru diagnosticul leziunilor esofagiene şi complicaţiilor 53
DIAGNOSTIC POZITIV 55
COMPLICAŢII 55
Sindromul Barrett 55
Ulcerul esofagian 55
Hemoragia digestivă superioară 55
Stenoza peptică 55
TRATAMENT 56
Tratamentul medical 56
Măsuri generale 56
Medicamente prokinetice 57
Medicaţie pentru diminuarea puterii agresive a conţinutului refluat .. 58
Tratamentul chirurgical 59
Strategia tratamentului 59
Tratamentul „în trepte" 59

Definiţie

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) reprezintă totalitatea simptomelor, însoţite sau nu de leziuni ale mucoasei esofagiene, care sunt produse de refluxul conţinutului gastric în esofag.

Această definiţie diferenţiază BRGE de refluxul gastroesofagian şi esofagita de reflux.

Refluxul gastroesofagian reprezintă fenomenul fiziologic de trecere al conţinutului gastric în esofag şi care devine patologic atunci când mecanismele antireflux nu funcţionează.

Esofagita de reflux reprezintă leziunea esofagiană indusă de refluxul gastroesofagian şi care nu se produce în mod obligatoriu în toate cazurile de reflux patologic.

Epidemiologie

BRGE este foarte frecventă considerându-se că 13% din populaţie au mai mult de două episoade de pirozis săptămânal, iar 44% au pirozis cel

puţin o dată pe lună. Incidenţa reală a acestei suferinţe nu este cunoscută cu exactitate datorită faptului că simptomatologia de reflux este interpretată eronat în practică. Prevalenţa esofagitei în populaţia generală este de 3-4%, iar la populaţia de peste 55 ani de 5%.

ETIOPATOGENIE ŞI FIZIOPATOLOGIE

În mod fiziologic refluxul gastroesofagian (RGE) se produce după mese şi foarte rar noaptea, în timpul somnului, dar nu produce suferinţe clinice şi este de durată foarte scurtă. RGE devine patologic atunci când episoadele de reflux sunt foarte frecvente şi cu o durată mai lungă. Ele pot surveni noaptea în somn (reflux de decubit), în timpul zilei (reflux al poziţiei verticale) sau permanent ziua şi noaptea (refluxul combinat).

În etiopatogenia şi fiziopatologia refluxului gastroesofagian intervin trei grupe de factori: 1. incompetenţa mecanismelor antireflux; 2. factorii de producere a simptomatologiei; 3. factorii de producere a leziunilor mucoasei esofagiene.

INCOMPETENŢA MECANISMELOR ANTIREFLUX

În condiţii normale RGE nu se produce din cauza competenţei unui mecanism antireflux. Mecanismele antireflux sunt de ordin fiziologic şi de ordin mecanic (fig. 1).

INSUFICIENŢA MECANISMELOR ANTIREFLUX DE ORDIN FIZIOLOGIC (Tabelul I)

1. Scăderea presiunii joncţiunii esogastrice este importantă pentru producerea refluxului. Presiunea joncţiunii esogastrice este, în condiţii normale, de 20-25 mmHg şi nu dispare decât în momentul deglutiţiei. În concepţia actuală presiunea intraluminală a joncţiunii esogastrice provine din sumarea contracţiilor tonice ale muşchiului intrinsec esofagian distal şi ale contracţiilor diafragmului crural, ambele componente constituind sfincterul esofagian inferior (SEI).

Componenta internă a SEI este formată din fibrele circulare ale esofagului inferior care se combină caudal cu fibrele musculare oblice, în eşarfă, ale stomacului proximal. Componenta externă este formată din partea crurală a diafragmului care este ancorată de esofag prin ligamentul frenoesofagian.

Refluxul gastroesofagian se produce când există fie o scădere a componentei interne a SEI, fie a componentei diafragmatice, fie a ambelor componente. Există următoarele două situaţii care reflectă alterarea mecanismului fiziologic antireflux:

– relaxarea tranzitorie a SEI care apare în afara deglutiţiei şi care explică 65-73% din episoadele de reflux;

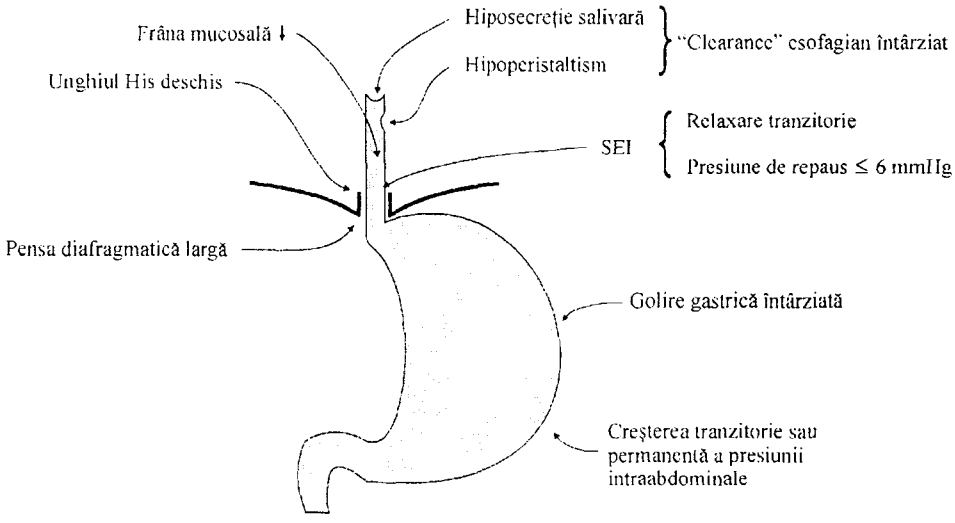


Fig. 1 - Schema mecanismelor fiziologice antireflux.
(SEI: sfincter esofagian inferior)

– scăderea presiunii bazale a SEI sub 6 mmHg care permite trecerea conținutului gastric în esofag.

Factorii care scad presiunea SEI intern sunt alimentari (grăsimi, ceapă, ciocolată), fumatul, medicamentoși (blocanți de canal de calciu, anticolinergice, aminofilina, benzodiazepina, nitriți).

2. Întârzierea curățirii esofagului de conținutul gastric acid refluat (clearance-ul esofagian). În condițiile fiziologice conținutul gastric refluat este îndepărtat de 1-2 unde peristaltice esofagiene și neutralizat de saliva înghițită care are un pH alcalin. La bolnavii cu RGE se întâlnește o scădere sau abolire a mișcărilor peristaltice esofagiene care face ca, în special noaptea, mucoasa esofagiană să fie expusă mai mult timp la acțiunea acidului refluat. Peristaltica esofagiană insuficientă se găsește la 60% dintre bolnavii cu RGE simptomatici și la 40% din cei cu leziunile de esofagită.

3. Tulburarea motilității gastroduodenale se întâlnește la bolnavi cu RGE și constă în întârzierea golirii gastrice cu distensie gastrică postprandială prelungită care declanșează prin reflex vagal deschiderea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior.

INSUFICIENȚA FACTORILOR ANTIREFLUX DE TIP MECANIC

Factorii mecanici (tabelul I) care asigură mecanismul antireflux se intrică însă cu factorii fiziologici. Conformația unghiului His pare că este pur

TABELUL I

FACTORI ETIOPATOGENICI AI BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIENE

1. **Incompetenţa mecanismului antireflux**

Factori fiziologici

Scăderea presiunii joncţiunii esogastrice
- relaxarea tranzitorie a SEI
- scăderea presiunii bazale a SEI (sub 6 mmHg)

Insuficienţa sistemului de "curăţire a esofagului"
- diminuarea sau abolirea mişcărilor peristaltice propulsive esofagiene
- diminuarea secreţiei de salivă

Tulburarea motilităţii gastroduodenale
- întârzierea golirii gastrice

Factori mecanici

Unghiul His larg
Pensa diafragmatică relaxată (emfizem pulmonar, obezitate, presiune intraabdominală ridicată)
Frână mucosală ineficientă
Hernie hiatală
Presiune intraabdominală crescută

2. **Patogenia producerii simptomatologiei**

Stimularea chemoreceptorilor: pirozis
Stimularea mecanoreceptorilor: durere toracică

3. **Patogenia leziunilor mucoasei esofagiene**

Factorii de agresiune: acid clorhidric, pepsină, bilă (acizi biliari şi lizolecitină)
Scăderea factorilor de apărare:
preepiteliali: mucus, bicarbonat de sodiu
epiteliali: joncţiunile intracelulare
postepiteliali: starea vascularizaţiei şi producerea senzaţiei de durere retrosternală şi toracică.

mecanică. Atunci când unghiul His (unghiul de intrare a esofagului în stomac) este foarte deschis, refluxul este favorizat. Contracţia SEI formează, în esofagul distal, plicaturarea mucoasei care constituie un obstacol mecanic antireflux (rozeta esofagiană).

Pensa diafragmatică este formată de diafragmul crural şi apare ca un canal muscular prin care trece esofagul din torace în abdomen. Acest canal muscular a fost considerat în trecut ca un factor care realizează o pensare mecanică a esofagului. În prezent el este considerat ca un sfincter extern care se contractă şi se relaxează concomitent cu sfincterul esofagian intern. Contracţiile sale sunt competente atunci când canalul muscular este astfel colabat încât intră în contact intim cu peretele esofagian inferior. Când cavitatea toracică este mărită de volum (emfizem pulmonar) sau când presiunea intraabdominală creşte (obezitate, tumori abdominale gigante, ascită voluminoasă), hiatusul diafragmatic este mult lărgit, ceea ce face contracţia componentei externe a SEI ineficientă.

Hernia hiatală favorizează RGE prin mecanisme multiple. Astfel, peristaltica esofagiană împinge refluatul din esofag în punga herniară. În momentul deglutiţiei când SEI intern se relaxează, refluatul restant în punga her-

niară la care se adaugă noul refluat din stomac ajung din nou în esofag. În plus, în timpul inspiraţiei, contracţia diafragmului crural împinge refluatul din punga herniară în esofag. Deci, în hernia hiatală se produce o scădere a tonusului SEI care favorizează refluxul.

Unghiul His format la inserţia esofagului cu stomacul este de obicei extrem de ascuţit şi are rolul unei clape care închide trecerea din stomac în esofag. La bolnavi obezi cu RGE unghiul His este mult lărgit şi nu mai are acest rol.

Creşterea presiunii intraabdominale duce la lărgirea hiatusului diafragmatic şi la creşterea presiunii intragastrice, favorizând creşterea presiunii intraabdominale. Reprezintă un factor favorizant al RGE în graviditate (27% din femeile gravide cu RGE patologic), obezitate, tumori abdominale gigante.

MECANISMELE DE PRODUCERE A SIMPTOMATOLOGIEI

Simptomele principale ale RGE, pirozisul retrosternal şi durerea retrosternală, se explică prin stimularea chemoreceptorilor şi mecanoreceptorilor.

Stimularea chemoreceptorilor de către refluatul acid produce senzaţia de pirozis. Distensia esofagului inferior consecutivă refluxului stimulează mecanoreceptorii situaţi în mucoasa esofagiană, în musculatura şi în adventicea peretelui esofagian. Mecanoreceptorii stimulaţi de refluxul acid declanşează concomitent contracţii inelare viguroase ale esofagului cu distensii parcelare.

MECANISMELE PRODUCERII LEZIUNILOR DE ESOFAGITĂ

Leziunile de esofagită se produc prin acţiunea agresivă a refluatului gastric în esofag şi prin scăderea rezistenţei mucoasei esofagiene.

Acţiunea se realizează prin acidul clorhidric şi pepsina din refluat care depăşesc factorii de apărare ai mucoasei esofagiene. În RGE în care se asociază şi reflux duodenogastric (reflux mixt) se adaugă la factorii agresivi şi acizii biliari care au acţiune detergentă asupra membranelor apicale esofagiene.

Scăderea capacităţii de apărare a mucoasei esofagiene se produce prin diminuarea cantitativă şi calitativă a păturii neclintite de mucus prin care pătrund ionii de H şi care pot produce leziuni ale epiteliului scuamos prin distrugerea joncţiunilor intracelulare. Mecanismele de apărare postepiteliale constau în integritatea vascularizaţiei mucoasei.

TABLOU CLINIC

SIMPTOME CLINICE COMUNE

Pirozis, senzaţie de arsură localizată retrosternal inferior şi uneori iradiind către gât. Este provocat sau accentuat atunci când pacientul se culcă ime-

diat după masă, se apleacă înainte sau ridică greutăţi (manevre care cresc presiunea intraabdominală). Alimentele care accentuează pirozisul sunt: grăsimile, cafeaua, ciocolata sau ingestia de alcool, citrice, suc de roşii, produse mentolate.

Regurgitaţia acidă se produce şi/sau este accentuată în toate situaţiile posturale care produc pirozisul, fiind însă mai accentuată în decubit dorsal în timpul nopţii. Atunci când incompetenţa SEI este foarte mare sau totală pot regurgita şi alimente.

Durerea retrosternală poate însoţi pirozisul, dar poate apărea şi izolat (disfagie) în timpul ingestiei de alimente iritante (alcool, citrice, condimente). Această ultimă situaţie sugerează posibilitatea unei esofagite peptice, a unor tulburări motorii supraadăugate sau a unei stenoze peptice. Odinofagia – deglutiţia dureroasă – apare atunci când se supraadaugă un spasm al sfincterului esofagian superior.

Sialoreea poate fi abundentă la unii pacienţi şi este declanşată prin reflexul esofagosalivar când conţinutul gastric refluat intră în contact cu mucoasa esofagiană.

Simptomele faringiene, laringiene şi respiratorii se datorează regurgitaţiei conţinutului acid refluat şi aspiraţiei. Tulburările faringiene şi laringiene (laringita posterioară) constau în parestezii (senzaţie de arsură în gât), senzaţie de corp străin sau rareori constricţii cervicale de tip tenesme faringiene localizate suprasternal median sau retroxifoidian. Ele apar în timpul deglutiţiei salivei, se ameliorează în timpul ingestiei de alimente şi dispar la tratamentul antireflux în 94% din cazuri.

Simptomele respiratorii constau în dispnee nocturnă însoţită de senzaţie de sufocare accentuată, pneumonii recurente localizate în special la baza dreaptă, bronşită cronică. Crizele de astm bronşic datorate aspiraţiei se întâlnesc frecvent în RGE şi se caracterizează prin apariţia lor nocturnă, favorizată de decubit şi precedate de chinte de tuse. Simptomatologia respiratorie a RGE este mult mai frecventă la copii. Ea este prezentă la 60% dintre copii cu tulburări respiratorii recurente şi se manifestă prin crize de astm bronşic, bronşită cronică obstructivă, tuse cronică nocturnă şi pneumonii recurente.

FORME CLINICE PARTICULARE

Refluxul gastroesofagian cu durere toracică noncoronariană este o formă frecvent întâlnită sub numele de durere toracică noncardiacă ("non cardiac chest pain"). Refluxul gastroesofagian însoţit de tulburări motorii (hiperperistaltism) este cauza producerii unor dureri toracice la 50% dintre bolnavii cu simptome tipice de angină pectorală, dar cu testul de efort negativ şi angiografie coronariană normală.

Durerea toracică cuprinde aria retrosternală, în special în partea sa medie, iradiază şi ventral în hemitoracele drept şi stâng, în gât, umăr sau braţ. Este declanşată şi de eforturi fizice, emoţii sau frig, ceea ce creşte similitudinea cu durerea anginoasă.

Forma alarmantă de RGE este forma clinică în care predomină durerea toracică, disfagia, simptomatologia respiratorie, anemia, scăderea în greutate.

RGE în sclerodermie. În cadrul sclerodermiei prinderea secundară a musculaturii netede duce la scăderea presiunii SEI şi a mişcărilor peristaltice esofagiene cu scăderea tonusului SEI şi a clearance-ului esofagian. Se produce astfel un RGE sever însoţit de complicaţii majore.

RGE din sarcină apare în special în ultimul trimestru prin scăderea presiunii SEI şi creşterea presiunii intraabdominale. Apare la 60-70% dintre femeile gravide, leziunile esofagiene fiind prezente la 15-20% dintre acestea. RGE şi leziunile esofagiene dispar după naştere.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Diagnosticul paraclinic trebuie să argumenteze următoarele aspecte (tabelul II):

TABELUL II

METODE DE DIAGNOSTIC PARACLINIC AL BRGE

1. *Metode care să dovedească prezenţa RGE*
   1. Radiologice
   2. Ultrasonografie
   3. Scintigrafice
   4. Monitorizarea pH esofagian: de scurtă durată, pe 24 de ore
2. *Metode care să dovedească relaţia cauzală simptome-RGE*
   1. Monitorizarea pH-ului esofagian cu semnalarea prezenţei simptomului
   2. Testul perfuziei de HCl N/10 (testul Bernstein)
   3. Testul distensiei esofagiene
   4. Teste medicamentoase de provocare a durerii toracice noncardiace
3. *Metode pentru determinarea etiopatogeniei*
   1. Determinarea presiunii SEI
   2. Determinarea clearance-ului esofagian
   3. Determinarea presiunilor intraesofagiene
4. *Metode pentru evidenţierea leziunilor produse de RGE*
   1. Esofagoscopie
   2. Examenul histopatologic

PREZENŢA REFLUXULUI GASTROESOFAGIAN

Se pune în evidenţă prin multiple metode:

Examenul radiologic se face prin examinarea bolnavului în decubit dorsal şi în poziţie Trendelenburg, în timpul şi după terminarea prânzului baritat. Este uşor de efectuat, detectează eventuala hernie gastrică transhiatală şi apreciază şi golirea gastrică. Are dezavantajul că nu demonstrează decât RGE care se produce în timpul examinării, astfel încât pot rămâne nediagnosticate 60-70% din cazuri. De asemenea nu poate pune în evidenţă leziunile minime sau medii de esofagite.

Examenul ecografic dă rezultate slabe în diagnosticul RGE, dar permite diagnosticul întârzierii evacuării gastrice prin stenoza pilorică.

Examenul scintigrafic. Pacientul ingeră un prânz marcat cu technetiu (^{99}Tc – DT PA) pentru lichide şi cu iod (^{131}I) pentru solide şi se calculează conţinutul gastric marcat care refluează în esofag. Se consideră refluat patologic atunci când se depăşeşte 4% din cantitatea ingerată. Examenul scintigrafic are o acurateţe adecvată în demonstrarea RGE, a evacuării gastrice şi poate demonstra aspiraţia pulmonară eventuală.

Monitorizarea pH-ului esofagian constă în înregistrarea continuă a pH-ului esofagian folosind un sistem compact de înregistrare purtat de către pacient în timpul activităţii sale zilnice. Datele culese prin electrolizi de sticlă sau de amoniu sunt apoi analizate de computer. Se analizează multiplii parametri ai căror valori normale sunt redate în tabelul III: 1. numărul total de episoade de reflux; 2. timpul total de reflux (% din 24 de ore); 3. timpul de reflux în poziţie ridicată (% din 24 de ore); 4. timpul de reflux în poziţie culcată (% din 24 de ore); 5. numărul de refluxuri (> 5 min); 6. refluxul cel mai lung (minute).

Un episod de RGE se defineşte prin scăderea pH-ului sub 4, fiind electrol plasat la 5 cm deasupra SEI. Parametrii discriminatorii sunt procentul de timp cu pH sub 4, numărul episoadelor de reflux mai lungi de 5 minute şi cel mai lung episod de reflux acid. Limita superioară a expunerii esofagului la refluat acid cu pH < 4 este de 5%. Pentru poziţia erectă pragul de anormalitate este de 10,5%, iar pentru poziţia culcată de 6,0%.

METODE CARE STABILESC RELAŢIA REFLUX-SIMPTOME

Monitorizarea pH-ului esofagian din punct de vedere tehnic permite pacientului să marcheze simptomatologia de reflux atunci când aceasta apare. Analiza computerizată a înregistrării confirmă existenţa sau nu a acestei legături.

TABELUL III

DATELE NORMALE OBŢINUTE PRIN MONITORIZARE CONTINUĂ A pH-ULUI ESOFAGIAN LA ADULŢI ŞI COPII ASIMPTOMATICI
(după G.N.J. Tytgat)

	Adulţi	*Copii (< 15 zile)*	*Copii (3,5-4,5 luni)*
1. Numărul total de episoade reflux 24 ore	0,6 ± 14,8	7,7 ± 6,51	19,98 ± 16,10
2. Timpul total de reflux (pH < 4%)	1,48 ± 1,3	1,20 ± 0,91	4,18 ± 2,60
3. Reflux în poziţie ridicată (pH < 4%)	2,33 ± 1,97		
4. Reflux în poziţie culcată (pH < 4%)	0,29 ± 0,47		
5. Episoadele de reflux peste 5 min (nr.)	0.6 ± 1,2	0,64 ± 0,59	3,24 ± 2,41
6. Refluxul cel mai lung (min)	3,86 ± 2,68	3,8 ± 1,9	11,8 ± 7,8

Testul perfuziei cu HCl N/10 (testul Bernstein). Perfuzia intraesofagiană (capătul cateterului plasat la 6-8 cm deasupra SEI) de HCl 0,1 N produce pirozis cu aceleaşi caractere cu cel spontan la pacientul cu esofagită sau o sensibilitate crescută a esofagului la conţinutul acid.

Distensia esofagiană cu balonaş produce durerea retrosternală asemănătoare cu durerea spontană, ceea ce atestă un esofag mecanosensibil şi care explică durerea toracică noncoronariană.

Teste medicamentoase de provocare a durerii toracice noncardiace. Administrarea de droguri cholinergice, α-adrenergice şi edrofonium produce spasme ale musculaturii circulare cu distensie segmentară şi reproducerea durerii spontane.

METODE PENTRU DETERMINAREA ETIOPATOGENIEI

Manometria esofagiană monitorizată se face cu un acelaşi tip de aparataj ca şi pentru monitorizarea pH-ului prevăzut însă cu trei transductori electronici miniaturizaţi pentru înregistrarea presiunilor. Din nenumăraţii parametri care pot fi analizaţi au valoare discriminatorie frecvenţa contracţiilor nonperistaltice ziua şi noaptea, raportul dintre contracţiile nonperistaltice şi cele peristaltice şi frecvenţa contracţiilor cu morfologia anormală.

În comparaţie cu lotul de control pacienţii cu BRGE au presiunea SEI semnificativ mai redusă, durata mai lungă a contracţiilor nonperistaltice, viteza mai mică de propagare a undelor peristaltice. Aceste anomalii rămân nemodificate şi după vindecarea esofagitei.

Durerea toracică noncoronariană se corelează cu prezenţa contracţiilor nonperistaltice de lungă durată.

Clearance-ul esofagian izotopic permite aprecierea timpului de dispariţie din esofag a radiotrasorului administrat peroral şi depinde de eficienţa contracţiilor peristaltice. Prelungirea timpului de curăţire a esofagului peste 15 secunde stabilit ca valoare normală se întâlneşte la 46% dintre bolnavii cu BRGE.

METODE PENTRU DIAGNOSTICUL LEZIUNILOR ESOFAGIENE ŞI COMPLICAŢIILOR

Conţinutul acid refluat în esofag produce esofagita peptică care se diagnostichează endoscopic şi histopatologic.

Esofagoscopia permite diagnosticul de esofagită şi este indicată în următoarele situaţii: 1. bolnavi cu simptomatologie de RGE care nu răspund la tratamentul combinat cu H_2-blocanţi şi prokinetice în 6-8 săptămâni; 2. bolnavi cu simptome alarmante (hemoragie, scădere în greutate, simptome respiratorii).

Clasificarea endoscopică a esofagitei peptice se face după criteriile lui Savary şi Miller în următoarele grade (fig. 2):

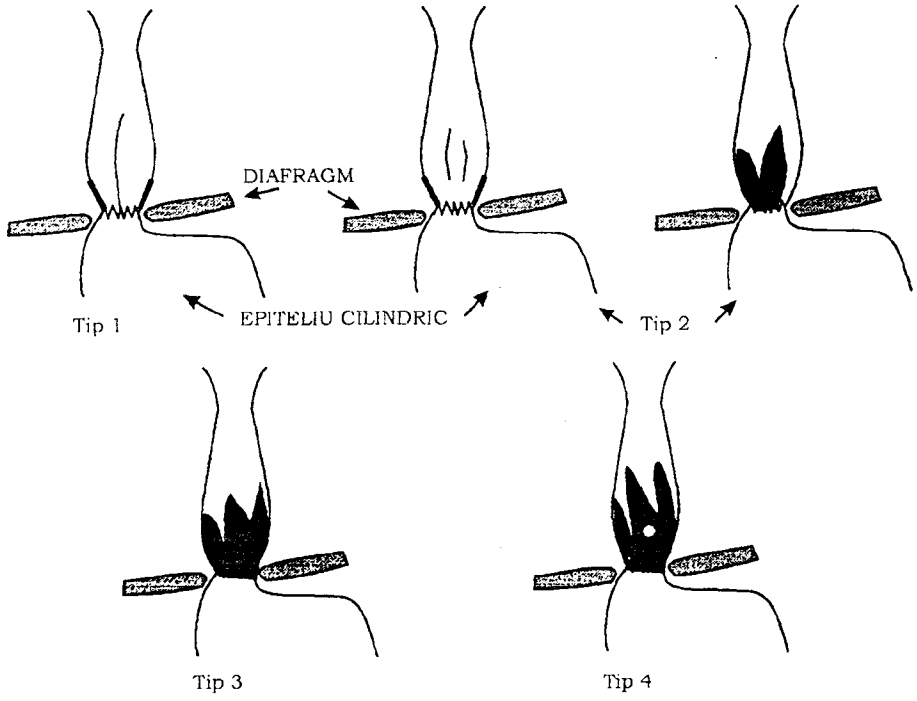


Fig. 2 – Clasificarea endoscopică a esofagitelor, metoda Savary Miller.

Gradul 1 – Eroziuni eritematoase sau eritemo-exudative, unice sau multiple dar care ocupă numai un pliu (postero-median)
Gradul 2 – Eroziuni eritemo-exudative multiple cu tendinţa la confluenţă dar necirculare
Gradul 3 – Extensie circulară a leziunilor erozive şi exsudative
Gradul 4 – A. Ulcer
B. Stenoză
Gradul 5 – C. Prezenta de epitelizare cilindrică asociat sau nu cu leziuni tip 1, 2, 3, 4.

Gradul I. Eroziuni unice sau multiple, acoperite cu exsudat alb-gri ce se găsesc situate pe creasta pliurilor, nu sunt confluente şi ocupă mai puţin de 10% din ultimii 5 cm ai esofagului distal.

Gradul II: Eroziuni confluente, dar care nu ocupă mai mult de 50% din suprafaţa mucoasei ultimilor 5 cm ai esofagului distal.

Gradul III: Eroziuni confluente care acoperă întreaga circumferinţă a esofagului.

Examenul histopatologic al fragmentelor recoltate prin endobiopsie pune în evidenţă prelungirea papilelor care ocupă două treimi din grosimea epiteliului scuamos, infiltrat cu polimorfonucleare, ulceraţii.

DIAGNOSTIC POZITIV

Incidenţa mare de BRGE nu face posibilă investigaţia completă a tuturor bolnavilor care prezintă simptomatologie de reflux, date fiind complexitatea şi costurile crescute ale acestor investigaţii.

BRGE poate fi asemuită cu un "iceberg" al cărui vârf reprezintă numai o mică parte dintre pacienţii cu simptomatologie de reflux şi în special cei cu simptome frecvente sau cu complicaţii.

Marea majoritate a bolnavilor nu se prezintă la medic, se tratează simptomatic din proprie iniţiativă, prin evitarea mâncărurilor care le produc simptome şi prin folosirea de antiacide ori de câte ori au nevoie.

La bolnavii simptomatici rezultatele diferitelor teste de reflux sunt negative la 40-60% dintre ei, iar esofagita de reflux este prezentă la un procent şi mai mic (20%).

COMPLICAŢII

SINDROMUL BARRETT (SB) SAU ENDOBRAHIESOFAGUL

Sindromul Barrett constă în înlocuirea mucoasei esofagiene malpighiene cu o mucoasă metaplazică gastrică sau intestinală. Morfologia exterioară a esofagului este normală, cu conservarea esofagului abdominal şi a raporturilor sale cu marea tuberozitate gastrică (vezi "Sindromul Barrett").

ULCERUL ESOFAGIAN

Este o complicaţie rară, care poate apărea pe fondul leziunilor de esofagită sau a SB. Se manifestă prin dureri de intensitate mare localizate retroxifoidian şi care iradiază dorsal. Ingestia de alimente exagerează simptomatologia.

HEMORAGIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ

Este o complicaţie rară (sub 2,5%) care se exteriorizează fie ca hematemeză şi/sau melenă, dar mai frecvent sub formă de melenă, deoarece în majoritatea cazurilor sunt hemoragii uşoare sau moderate. Ulcerul şi esofagita reprezintă leziunile care sunt răspunzătoare de producerea hemoragiei.

STENOZA PEPTICĂ

Stenoza esofagului distal, secundară procesului de cicatrizare al esofagitei, are ca simptom principal disfagia. Există stenoze peptice esofagiene care nu sunt precedate de o simptomatologie de reflux şi la care disfagia se instalează progresiv. Disfagia apare când lumenul esofagului are un calibru mai mic de 13 mm. Stenoza este situată în esofagul inferior deasupra cardiei

sau ceva mai sus la limita dintre mucoasa metaplazică din SB şi mucoasa malpighiană esofagiană.

TRATAMENT

Tratamentul BRGE este un tratament medical şi chirurgical.

TRATAMENTUL MEDICAL

Scopurile tratamentului medical sunt următoarele: ameliorarea simptomatologiei de reflux; prevenirea complicaţiilor majore şi a intervenţiei chirurgicale; prevenirea recurenţelor bolii.

Obiectivele tratamentului medical sunt: reducerea numărului şi duratei perioadei de reflux; reducerea puterii agresive a conţinutului refluat; restaurarea presiunii normale a sfincterului esofagian inferior; ameliorarea curăţirii esofagului şi scurtarea timpului de golire gastrică.

Metodele practice de tratament medical se adaugă deci combaterii diferiţilor factori etiopatogenici care favorizează sau produc RGE şi complicaţiile acestuia.

MĂSURI GENERALE

Măsurile generale trebuie prescrise în mod obligatoriu oricărui pacient şi au o importanţă majoră în tratamentul BRGE:

– recomandări posturale: 1. pacienţii nu trebuie să se culce după masă cel puţin 1-2 ore. Masa de seară trebuie luată cu aproximativ trei ore înainte de culcare; 2. interzicerea de a ridica obiecte grele, de a se apleca; 3. recomandarea de a nu purta îmbrăcăminte foarte strânsă, corsete etc.; 4. în timpul odihnei şi decubitului dorsal capul pacientului trebuie ridicat prin plasarea unor bucăţi de lemn de 15-25 cm înălţime sub capul bolnavului şi sub saltea. Este o măsură mai eficientă decât ridicarea patului sau folosirea unei perne suplimentare;

– regimul alimentar constă în prânzuri mici, în al căror conţinut să nu existe alimente care scad presiunea SEI sau prelungesc golirea gastrică; prânzuri bogate în grăsimi, cafea, ciocolată, alcool, precum şi alimente care induc durerea: fructele citrice şi sucurile provenite din ele, suc de roşii, condimente. La bolnavii hiperponderali regimul hipocaloric este indicat pentru a se obţine scăderea în greutate;

– fumatul trebuie interzis, deoarece produce creşterea frecvenţei perioadelor de reflux, reduce presiunea SEI, favorizează refluxul duodenogastric crescând concentraţia de acizi biliari şi lizolecitina în refluatul esofagian;

– stabilirea atentă a indicaţiilor şi posologiei medicamentelor cunoscute că scad presiunea SEI, cum sunt: anticolinergicele, nitriţii, eufilina, cofeina, diazepamul, prostaglandinele E_1, E_2, A_2, progesteronul, agoniştii beta-adrenergici, antagoniştii alfa-adrenergici, dopamina, blocanţii canalelor de calciu.

MEDICAMENTE PROKINETICE

Medicamente prokinetice se administrează în scopul creşterii presiunii sfincterului esofagian inferior, stimulării peristalticii esofagiene şi pentru accelerarea golirii gastrice (tabelul IV). Acţiunea lor farmacologică se exercită fie prin blocarea receptorilor dopaminergici (prin care dopamina inhibă motilitatea, contracţia tonică a SEI şi motilitatea gastrică), fie prin stimularea eliberării de acetilcolină în plexul mienteric. Există medicamente care acţionează prin ambele mecanisme.

Metoclopramida blochează receptorii dopaminei din plexul mienteric şi în acest fel anulează efectul inhibitor al dopaminei, dar stimulează în mică măsură şi eliberarea de acetilcolină în plexurile mienterice, precum şi direct receptorii muscarinici.

TABELUL IV

MEDICAŢIA PROKINETICĂ ŞI MODUL DE ACŢIUNE

Mecanismul de acţiune	*Stimulentul de motilitate*	*Medicamentul prokinetic*
Acţiunea directă pe receptorii muscarinici	Bethanechol	Metoclopramida
Blocarea receptorilor dopaminergici		Metoclopramida Domperidone
Stimularea eliberării de acetilcolină în plexul mienteric		Metoclopramida Cisaprid

Metoclopramida creşte tonusul sfincterului esofagian inferior reducând în mod semnificativ episoadele de reflux şi stimulează peristaltismul esofagian, ceea ce face ca timpul de curăţire a esofagului de materialul refluat să fie mult mai rapid. Totodată scade timpul de evacuare gastrică.

Se foloseşte în doze de 10 mg cu 30-45 min înainte de micul dejun, prânz şi cină.

Eficienţa terapeutică a metoclopramidei asupra simptomatologiei de reflux este foarte bună. Pirozisul şi regurgitaţiile dispar în 3-4 zile de tratament, dar esofagita de reflux nu se poate vindeca numai prin tratament cu metoclopramidă.

Domperidon (Motilium) derivat de butirofenonă. Spre deosebire de metoclopramidă nu trece bariera hematoencefalică.

Creşte presiunea SEI şi motilitatea gastrică. Nu are efect dovedit până în prezent asupra peristalticii esofagiene.

Se foloseşte în doze de 10 mg de 3-4 ori pe zi cu 30-45 min înainte de mese.

Eficienţa asupra simptomatologiei de reflux este inferioară metoclopramidei.

Reacţiile adverse se produc cam la 7% dintre pacienţi şi se datorează acţiunii domperidonului asupra hipofizei. Creşterea prolactinemiei se traduce prin galactoree, ginecomastie şi tulburări ale ciclului menstrual. Foarte rar s-au observat efecte extrapiramidale.

Cisaprid (Coordinax), înrudit chimic cu metoclopramida. Acţionează în mod indirect stimulând eliberarea acetilcolinei la terminaţiile postganglionare din plexul mienteric.

Cisapridul creşte presiunea SEI şi indexul de motilitate esofagian cu 20-50%. Evacuarea gastrică este accelerată atât pentru prânzul solid cât şi pentru cel lichid şi mixt. Restabileşte coordonarea motorie antroduodenală reducând refluxul gastroduodenal.

Posologia folosită este de 5-10 mg de trei ori pe zi.

Eficienţa terapeutică este superioară metoclopramidei, numărul episoadelor de reflux scade cu 80% după aproximativ două săptămâni de tratament. Se obţine diminuarea severităţii şi numărului episoadelor de pirozis şi regurgitaţie.

Dat fiind modul său de acţiune care nu influenţează receptorii dopaminei, cisapridul nu are efecte adverse de tip neurologic sau endocrin. Rareori apare diaree motorie când doza depăşeşte 40 mg/zi.

MEDICAŢIE PENTRU DIMINUAREA PUTERII AGRESIVE A CONŢINUTULUI REFLUAT

Se folosesc toate medicamentele antiacide şi antisecretorii cunoscute.

Medicaţia antiacidă poate fi folosită în cazurile foarte uşoare, în care episoadele de reflux sunt extrem de rare şi în care nu există esofagită. Nu pot fi folosite la bolnavii cu simptome de reflux permanente şi cu leziuni de esofagită din cauza duratei scurte de acţiune şi a reacţiilor adverse atunci când se utilizează în tratamentul de lungă durată. Se administrează la 1 1/2-2 ore după mesele principale şi la culcare.

Alginatul de Na formează o peliculă la interfaţa dintre conţinutul gastric şi punga de aer şi refluează în esofag în momentele de reflux. Preparatele comerciale care conţin alginat de sodiu sunt Nicolen şi Gaviscon.

Medicaţia antisecretorie este mult mai eficientă în tratamentul BRGE. De regulă dozele folosite sunt mai mici decât în ulcerul duodenal. Ritmul de administrare este de preferat să fie de două ori pe zi deoarece astfel se poate realiza creşterea pH-ului conţinutului refluat şi ziua (în poziţie erectă) şi noaptea.

Ţinând cont de datele de mai sus este bine să se administreze: Cimetidină 400 mg de trei ori pe zi sau Ranitidină 150 mg de două ori pe zi (dimineaţa şi la ora 18) sau Famotidină 20 mg dimineaţa şi la ora 18. Priza de seară trebuie să fie luată după cină.

Blocanţii pompei H^+/K^+ ATP-aza sunt indicaţi în esofagite severe. Omeprazolul se foloseşte în doze de 40 mg într-o singură doză zilnică administrată dimineaţa la micul dejun. Lansoprazolul şi pantoprazolul se indică în doze de 20-30 mg.

Blocanţii H_2-receptorilor şi omeprazolul sunt indicaţi în BRGE severă cu esofagită şi/sau simptomatologie alarmantă. Dacă după 6-8 săptămâni de tratament nu se obţine vindecarea leziunilor de esofagită dozele medicamentelor blocante de receptori H_2 trebuie crescute.

Medicaţia topică cu substanţe aderente de mucoasă. Se foloseşte sucralfatul. El aderă de baza ulceraţiilor şi formează o barieră fizică faţă de acidul clorhidric, pepsină şi acizi biliari. Se administrează câte 1 tb. (1 g) de patru ori pe zi. Are eficienţă similară cu a H_2-blocanţilor în ceea ce priveşte diminuarea simptomelor şi vindecarea leziunilor de esofagită.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentul chirurgical este indicat la un număr mic de bolnavi care nu depăşeşte 3-5% din totalul bolnavilor simptomatici.

Indicaţiile tratamentului chirurgical sunt următoarele: a. lipsa de răspuns la tratamentul medical bine condus, inclusiv la blocanţii pompei de protoni; b. complicaţii esofagiene: stenoză sau ulcer; c. complicaţii respiratorii; d. forme speciale cum ar fi RGE din sclerodermie sau după cardiomiotomie pentru acalazie.

Metoda chirurgicală cea mai frecvent utilizată este intervenţia tip Nissen care plicaturează fundusul gastric sub forma unui manşon în jurul joncţiunii esogastrice.

STRATEGIA TRATAMENTULUI

Boala de reflux gastroesofagian necesită un tratament de atac şi un tratament de întreţinere.

Tratamentul de atac este tratamentul de scurtă durată: 4-8 săptămâni. Măsurile generale şi antiacidele care au constituit singurul tratament al BRGE până în 1980 pot fi recomandate la bolnavii cu simptome minore fără esofagită. Administrarea medicaţiei antisecretorii (H_2-blocanţi) şi prokinetice alături de respectarea obligatorie a măsurilor generale rămâne însă tratamentul de elecţie în toate cazurile însoţite de esofagită. Inhibitorii pompei de protoni constituie tratamentul de rezervă dacă blocanţii de H_2-receptori şi medicaţia prokinetică au rămas fără rezultate. Tratamentul de atac durează până la dispariţia simptomelor şi vindecarea endoscopică a esofagitei.

Tratamentul de întreţinere se face pentru prevenirea recidivelor, folosindu-se medicamentele H_2-blocante la jumătăţi de doză.

TRATAMENTUL "ÎN TREPTE"

Din punct de vedere practic BRGE trebuie investigată şi tratată secvenţial în funcţie de severitatea simptomelor şi prezenţa sau nu a esofagitei (fig. 3). Endoscopia este indicată ca prim examen numai la bolnavii cu simptome alarmante (disfagie, hemoragie, scădere în greutate) sau la cei care nu răspund la un tratament de atac de patru săptămâni. La bolnavii cu simptome nonalarmante şi care răspund prompt la tratamentul medical nu este indicat examenul endoscopic. Monitorizarea pH-ului esofagian şi a motilităţii esofagiene sunt necesare pentru indicaţia tratamentului chirurgical.

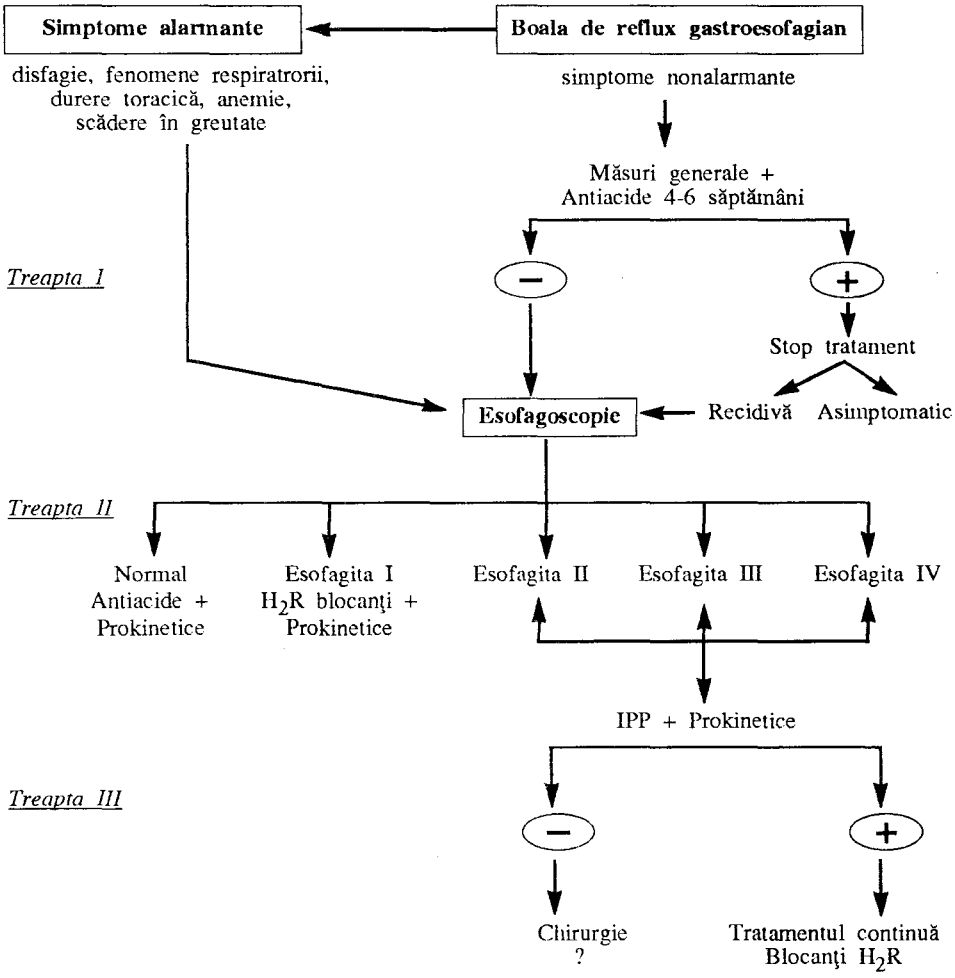


Fig. 3 – Algoritmul investigaţiilor şi tratamentul RGE.
IPP – Inhibitori pompă protoni;
H_2R – H_2–Receptori.

Bibliografie

Bruntol L.L.: Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; emesis and antiemetics; bile acids and pancreatic enzymes. In Hardman J.J., Limbrid E.L. eds.: Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of therapeutics 9th Ed., McGrow Hill, New-York, St. Louis 1996:917-936.

Heading C.R., Baldi F., Hollway H.R., Janssens J., Jihn R., McCallum W.R. et. al.: Prokinetics in the treatment of gastroesophageal reflux. Eur. J. Gastroenterol., 1988; 10: 87-93.

Kahrilas J.P.: Gastroesophageal reflux disease and its complication in: *Feldman M., Scharschmidt F.B., Sleisenger H.M. eds.:* Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease, 6th ed., Saunders, Philadelphia, 1998: 498-518.

Mittal K.R., Balaban A.S.: Mechanisms of disease: The esophagogastric function; New Engl. J. Med. 1997, 36:924-932.

Ogorek P.K.: Gastroesophageal Reflux Disease in: Haubrich S.W., Schaffner F., Berk E.J. eds.: Bockus Gastroenterology, 5th ed., W.B. Saunders, Philadelphia, 1995: 445-467.

Orlando C.R.: Reflux esophagitis in: Yamada T., Alpers N.D., Owyang C., Powell W.D., Silverstein E.F. eds.: Textbook of Gastroenterology, 2nd ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia 1995: 1 219-1 242.

Tytgat N.G. ed.: The medical management of oesophageal reflux; Royal Society of Medicine 1990.

CAPITOLUL IV

SINDROMUL BARRETT (ENDO-BRAHIESOFAG)

DR. **CARMEN OPROIU**, DR. **ION CĂLIN**, DR. **GABRIELA APOSTEANU**

Definiţie 62
Epidemiologie 62
PATOGENIE 62
FIZIOPATOLOGIE 63
ANATOMIE PATOLOGICĂ 63
TABLOU CLINIC 64
DIAGNOSTIC 64
COMPLICAŢII 65
Diagnosticul precoce al transformării maligne în s. Barrett 67
TRATAMENT 68

Definiţie

Înlocuirea în esofagul distal a mucoasei malpighiene normale cu o mucoasă de tip glandular (columnară) defineşte sindromul Barrett sau endo-brahiesofag (EBE).

Epidemiologie

EBE este diagnosticat cu ocazia efectuării unei endoscopii digestive superioare pentru simptome esofagiene, sau întâmplător în cursul efectuării unei endoscopii pentru alte acuze digestive, sau la necropsie. După Cameron incidenţa EBE este de 4 cazuri noi pe an la 100.000 locuitori. Prevalenţa, după acelaşi autor, ar fi de 8,9% din totalul endoscopiilor efectuate, 9,5% din cazurile autopsiate la care a fost cercetat şi esofagul, şi 11-13% din totalul esofagitelor. Se consideră însă că aceste date subestimează frecvenţa reală a metaplaziei, deoarece nu toate cazurile sunt simptomatice şi ajung la explorare, şi multe cazuri sunt examinate numai endoscopic şi nu biopsic.

Incidenţa este de 2 ori mai mare la bărbaţi, şi creşte cu vârsta.

În Clinica de Gastroenterologie Fundeni, între 1987-1995, metaplazia columnară a fost diagnosticată la 0,3% din pacienţii care au fost examinaţi endoscopic (27.222 endoscopii) pentru o suferinţă digestivă.

PATOGENIE

Epiteliul Barrett se dezvoltă atunci când mucoasa malpighiană esofagiană, atacată de sucurile ce refluează din stomac (acid, pepsină, acizi biliari, suc pan-

creatic), este lezată şi înlocuită cu mucoasă glandulară cu aspect columnar (metaplazie); ea reprezintă astfel o vindecare vicioasă a epiteliului esofagian agresat în cursul refluxului gastroesofagian.

FIZIOPATOLOGIE

Mecanismul de producere a refluxului la aceşti bolnavi este acelaşi cu acel al bolnavilor fără metaplazie esofagiană, cu deosebirea că, refluxul este mult mai sever, presiunea în sfincterul esofagian inferior mai scăzută, iar tulburările motorii esofagiene asociate sunt mai frecvente şi mai accentuate şi aproape totdeauna sunt asociate unei hernii gastrice transhiatale. Metaplazia esofagiană apare cu mult timp înainte ca să fie diagnosticată; ea progresează în direcţie cranială cu 0,9-1,5 cm pe an.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

La examenul liber al esofagului, mucoasa Barrett poate fi recunoscută prin diferenţa de culoare dintre mucoasa roşie metaplazică şi cea roz esofagiană. Deoarece joncţiunea mucoasei esogastrice nu se suprapune totdeauna joncţiunii musculare, şi există prolabări ale mucoasei gastrice în esofag, joncţiunea este uneori dificil de reperat. Din punct de vedere al topografiei, mucoasa metaplazică poate să fie circulară, sub formă de langhete sau de insule.

La examenul microscopic se disting 3 tipuri de mucoasă metaplazică:

1. *Mucoasă de tip joncţional,* cu aspectul mucoasei cardiale cu cripte lungi, cu multe celule mucosecretante cu polul închis. 2. *Mucoasă de tip fundic,* cu aspect frecvent atrofic şi inflamator, dar care totuşi poate secreta acid clorhidric. 3. *Mucoasă cu epiteliu de tip specializat,* care se prezintă ca un mozaic ce conţine celule calciforme de tip intestinal, celule de tip absorbant, cu marginea în perie, ce sugerează metaplazia intestinală, şi mai frecvent, celule de tip muco-secretant, cu polul închis şi care secretă mucine acid-sialice şi sulfatate (celule intermediare). Acest tip de metaplazie reprezintă sediul unde apar aproape toate leziunile de displazie şi de malignitate.

În 1/3 din cazuri cele trei tipuri de mucoasă sunt asociate: mucoasa de tip specializat este plasată superior, urmată de mucoasă cardială şi fundică. Prezenţa Helicobacter pylori a fost rareori demonstrată în mucoasa metaplazică fără să se poată stabili un rol patogen în apariţia metaplaziei. Pe unele cupe se pot observa leziuni inflamatorii, regenerative şi displazice asociate.

După extinderea metaplaziei, esofagul Barrett poate fi clasificat în 2 categorii:

1. *Barrett lung,* la care metaplazia este pusă în evidenţă endoscopic şi biopsic atunci când ea este prezentă de la 3 cm deasupra joncţiunii. Teoretic ea poate să se extindă până la sfincterul esofagian superior. În această categorie pot fi puse în evidenţă toate cele 3 tipuri de metaplazie Barrett, singure sau asociate.

2. *Barrett-ul scurt* este caracterizat prin prezenţa metaplaziei columnare cu epiteliul specializat, situată în primii 2-3 cm de la joncţiunea eso-gastrică. Prezenţa mucoasei de tip cardial sau fundic poate reprezenta prolaps de mucoasă gastrică în esofag, sau o malpoziţie joncţională, şi nu reprezintă criteriu de diagnostic pentru acest tip de Barrett. Diagnosticul sigur este cel histopatologic de metaplazie tip intestinal.

TABLOU CLINIC

În 23-30% din cazuri, bolnavii sunt asimptomatici, la ceilalţi bolnavi simptomatologia este asemănătoare cu aceea a bolnavilor cu reflux gastro-esofagian sau esofagită, cu menţiunea că disfagia şi odinofagia sunt cele mai frecvente simptome. În schimb pirozisul este mai rar, deşi mucoasa metaplazică columnară poate secreta acid clorhidric, probabil datorită faptului că aceasta este mult mai rezistentă decât cea scuamoasă la acid. Nu există criterii clinice care să poată aprecia existenţa metaplaziei. Există însă o populaţie cu risc pentru sindromul Barrett formată din:

– bolnavi ce au suferit intervenţii chirurgicale având drept consecinţă apariţia persistentă a refluxului gastro-esofagian;

– pacienţi cu tulburări mari de motilitate esofagiană, ca de ex. sclerodermie şi sindromul CREST (calcinoză, sindrom Raynaud, disfuncţii esofagiene, sclerodactilie şi telangiectazii);

– pacienţi cu tulburări mentale şi de comportament.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul metaplaziei Barrett se asigură endoscopic şi bioptic. La vizualizarea endoscopică, după reperarea joncţiunii esogastrice care poate fi variabil deplasată, zonele de metaplazie se recunosc după contrastul dintre mucoasa roz-perle esofagiană şi cea roz-flacără metaplazică. Mucoasa columnară poate fi uniform netedă sau nodulară sau să prezinte cicatrice, stricturi şi ulceraţii. Culoarea roşie poate prezenta intensităţi diferite, pete eritematoase.

Examenul endoscopic poate întâmpina uneori dificultăţi, în special atunci când este asociată o hernie gastrică transhiatală prin alunecare, când coexistă o esofagită sau când bolnavul a suferit o intervenţie chirurgicală antireflux. Varianta Barrett lung este mai uşor de diagnosticat; prezenţa Barrett-ului scurt nu se recunoaşte la endoscopiile de rutină decât în procent de 1%

din cazuri; în schimb la biopsii multiple din zona joncţională prelevate chiar în mucoasa aparent sănătoasă, prezenţa epiteliului specializat a fost pusă în evidenţă în 18% din cazuri.

COMPLICAŢII

Deşi insulele de mucoasă fundică sunt capabile să secrete acid, incidenţa complicaţiilor esofagitei (ulceraţii, ulcere, hemoragii digestive manifeste sau oculte) este similară cu aceea observată la esofagitele fără EBO. Se descrie însă o incidenţă mai mare a sindromului Barrett la esofagitele cu stricturi (40%). Complicaţia majoră o reprezintă însă displazia şi malignizarea (adenocarcinomul).

Displazia este o stare premalignă caracterizată prin anomalii arhitecturale şi citologice, la nivelul mucoasei.

Criteriile histopatologice de diagnostic al displaziei în mucoasa Barrett sunt:

a. *Tipul 1.* Displazia de grad scăzut (adenomatos) se caracterizează prin: glande delimitate de celule înalte cu nuclei alungiţi, tasaţi, hipercromatici; polaritate nucleară păstrată (nuclei situaţi la polul inferior al celulei); depleţie de mucus.

b. *Tipul 2.* Displazia cu grad înalt (aspect imatur) este caracterizată prin: glande ramificate; proliferări papilifere epiteliale; nuclei hipercromatici pluristratificaţi; proliferări de nucleoli; raport nucleo/citoplasmatic inversat; membrane bazale intacte.

Displazia de tip 2 este de două ori mai frecventă decât displazia de tip 1 şi afectează în 90% din cazuri mucoasa de tip specializat. Displazia severă este considerată "cancer in situ" şi poate fi depistată cu 3-4 ani înaintea carcinomului.

Asocierea examenului citologic cu cel morfologic, examinarea prin flowcytometrie (tehnica de analiză celulară ce permite cuantificarea ADN celular) a celulelor obţinute prin periajul mucoasei esofagiene, cresc mult acurateţea diagnosticului.

Diagnosticul endoscopic de displazie este ocazional şi numai sugestiv, în sensul că atunci când se observă zone mai decolorate sau mai vascularizate, sau deprimate, prelevările biopsice ţintite sunt obligatorii. Utilizarea unui colorant vital ca albastru de toluidină permite de asemenea prelevări ţintite de biopsii, care sunt singurele care pot asigura diagnosticul.

Studii efectuate pe piese de esofagectomie pentru adenocarcinom dezvoltat pe endobrahiesofag au demonstrat coexistenţa displaziei în mod constant în 80-100% din cazuri. Studii pe piese de esofagectomie pentru displazie severă au arătat coexistenţa unui adenocarcinom în 50% cazuri, în absenţa unor anomalii macroscopice. Continuitatea displaziei cu adenocarcinomul este menţionată de mai mulţi autori. Aceste observaţii sugerează existenţa unei filiaţii între displazie şi adenocarcinom.

Cancerizarea. Sub acţiunea unor factori carcinogenetici, se produce o instabilitate genomică, care favorizează apariţia unei clone aneuploide (număr anormal de cromozomi) la nivelul mucoasei metaplazice. Progresia spre cancer este caracterizată prin creşterea populaţiei aneuploide, prin apariţia de noi clone sau subclone aneuploide şi, în paralel, prin apariţia şi agravarea progresivă a displaziei pe cupele histopatologice. Dezvoltarea populaţiei aneuploide nu este perfect superpozabilă displaziei, dar ambele pot fi identificate în zonele din jurul tumorii. Celulele aneuploide se observă în 4% în mucoasa metaplazică, în 6% în displazia de grad scăzut, 63% în zonele cu displazie de grad înalt şi în 83% la cancer. Aneuploidia este prezentă în mucoasă cu 12, 24 sau chiar 48 luni înaintea detectării histopatologice de displazie de grad înalt.

Uneori clona poate căpăta un caracter malign, perforează membrana bazală şi invadează mucoasa şi ulterior submucoasa. Displazia severă este omologată cu cancerul "in situ". Atunci când cancerul este limitat la mucoasă sau submucoasă, este considerat incipient, deşi prinderea submucoasei este de foarte multe ori însoţită de metastaze ganglionare regionale şi deci practic nu mai poate fi considerat precoce. Penetrarea muscularei proprii de către ţesutul canceros şi pătrunderea sa în straturile profunde caracterizează cancerul esofagian invaziv (tabelul I).

TABELUL I

STADIILE TRANSFORMĂRII MALIGNE A MUCOASEI BARRETT

Tipul	*Gradul de invazie*
Cancer in situ	Displazie severă, membrane bazale intacte. Fără metastaze
Cancer precoce	Procesul metaplazic străpunge membranele bazale şi invadează mucoasa (fără metastaze ganglionare) şi submucoasa (frecvent metastaze ganglionare locale)
Cancer invaziv	Procesul metaplazic invadează şi muscularis propria. Metastaze prezente

Bolnavii cu metaplazie Barrett au un risc de 30-125 ori mai mare de cancerizare decât restul populaţiei. Se apreciază că în medie se cancerizează 1 pacient din 125 cazuri de Barrett pe an (800 cazuri noi pe an la 100 000 bolnavi). S-a observat, de asemenea, o creştere a incidenţei adenocarcinomului esofagian faţă de alte cancere esofagiene. Între anii 1926-1970 adenocarcinomul esofagian reprezenta 8-37% din toate cancerele esofagiene, în timp ce după 1980 statisticile arată în medie că 50% sunt adenocarcinoame. Adenocarcinoamele cardiei sunt mai frecvente decât cele ale corpului esofagian.

Din toate testele care se utilizează la ora actuală, explorarea screening cea mai valoroasă şi mai utilă în depistarea cancerului precoce o reprezintă decelarea displaziei, stadializarea sa, urmărirea evoluţiei şi dacă este posibil surprinderea apariţiei cancerizării.

O tehnică utilizată pentru aprecierea apariţiei cancerizării este flowcytometria, care permite analiza cantitativă a ADN celular.

Gena supresoare p53 este localizată pe braţul scurt al cromozomului 17, şi are rol important în proliferarea celulară şi moartea celulară progra-

mată. Mutaţiile p53 sunt asociate cu acumularea de proteine p53 anormale şi apariţia adenocarcinomului.

Trisomia 7 este un marker cromosomal pentru riscul de a dezvolta cancer, deoarece conţine genele care codifică receptorii factorului de creştere epidermal; aceasta se găseşte într-o mare măsură în celulele cu metaplazie de tip intestinal şi displazie.

Un alt factor potenţial este reprezentat de enzima ornitin carboxilază; aceasta este o enzimă importantă în biosinteza poliamidelor, ce au rol important în proliferarea şi diferenţierea celulară. În epiteliul metaplazic şi displazic activitatea acestei enzime este crescută.

Testele semnalate, moleculare şi enzimatice, nu au intrat în practica curentă şi sunt încă rezervate cercetării. Este posibil însă ca flowcytometria să reprezinte viitorul test screening.

DIAGNOSTICUL PRECOCE AL TRANSFORMĂRII MALIGNE ÎN S. BARRETT

La examenul endoscopic cancerul esofagian precoce poate fi recunoscut sub 3 forme:

– *Tipul 1:* tip elevat sau protruziv: înalt > 3 mm înălţime; mai puţin înalt < 3 mm în înălţime.

– *Tipul 2:* tip superficial plat.

– *Tipul 3:* tip deprimat sau excavat.

Asociat se pot observa modificări de culoare (aspect cenuşiu) ale suprafeţei mucoasei (granulară, rugoasă), ulceraţii multiple, pliuri modificate. Cancerul precoce ca şi displazia pot să nu aibă nici o expresie macroscopică. În această situaţie se vorbeşte de cancer ocult. Ecoendoscopia permite aprecierea extinderii cancerului în peretele esofagului.

Prelevarea biopsiei din zonele afectate macroscopic pot asigura diagnosticul de cancer. În cancerul ocult, detectarea precoce se realizează prin urmărirea şi supravegherea leziunilor displazice. Prelevarea obligatorie de ţesut pentru examen histopatologic din zona de metaplazie vizibilă endoscopic poate avea diferite rezultate care orientează atitudinea terapeutică (tabelul II).

TABELUL II

METODOLOGIA URMĂRIRII MUCOASEI BARRETT ÎN VEDEREA DEPISTĂRII CANCERULUI PRECOCE DE ESOFAG (modificat după Tygatt – 1995)

Aspectul histologic	*Conduita terapeutică*
Metaplazie de tip cardial/fundic	Tratament medical Nu este supravegheat pentru cancer
Metaplazie de tip intestinal fără displazie	Tratament medical. Supravegheat endoscopic şi biopsic la 2 ani
Displazie de grad scăzut	Tratament medical. Supravegherea anuală endoscopică şi biopsică – biopsii etajate –
Displazie de grad înalt	Tratamentul chirurgical/endoscopic sau medical. În această ultimă situaţie bolnavul este supravegheat endoscopic şi cu biopsii seriate la interval de 3-6 luni

Rezultatele urmăririi – supravegherii bolnavilor, un protocol de endoscopii repetate şi biopsii etajate, au dat rezultate foarte bune, în sensul că toate cancerele au fost depistate, iar biopsiile au putut diferenţia displazia severă de cancer în 93%. Acest protocol de depistare a cancerului la bolnavii cu metaplazie columnară, este totuşi dificil de realizat, deoarece: 1. Prelevarea unui număr atât de mare de biopsii este uneori nerealizabilă în practică. 2. Efectuarea unor endoscopii "screening" în masa populaţiei ce prezintă simptomatologie de reflux, este o acţiune greu realizabilă. 3. Decizia terapeutică radicală, esofagectomia, utilizată pentru tratamentul displaziei severe sau a adenocarcinomului, este urmată de morbilidate şi mortalitate mare. 4. Cancerul precoce nu are totdeauna o curabilitate de 100%.

TRATAMENT

Tratamentul metaplaziei Barrett are drept scop reversibilitatea metaplaziei columnare, reînlocuirea ei cu mucoasă scuamoasă prin suprimarea secreţiei de acid. *Tratamentul medical* convenţional al bolii de reflux nu a dat nici un rezultat şi nici chirurgia anti-reflux nu a fost urmată de rezultatele scontate. Dispariţia simptomelor nu presupune rezolvarea EBO. Un studiu recent arată însă că tratamentul foarte îndelungat cu 40 mg Omeprazol pe zi poate să producă scurtarea metaplaziei şi apariţia de insule cu epiteliul scuamos. Aceste rezultate nu au fost însă confirmate de alţi autori.

Reversibilitatea pare însă posibilă cu tratament fotodinamic cu derivaţii de hematoporfirină, urmat de tratament cu Omeprazol timp de 6 luni. Se observă scăderea înălţimii segmentului metaplazic şi apariţia de insule scuamoase, fără modificări ale indicilor de displazie. Aceste studii preliminare sunt în curs de evaluare.

Dacă displazia de grad scăzut este tratată medical şi supravegheată endoscopic şi biopsic la interval de un an, displazia severă care este echivalată cu cancer in situ, are cu totul altă soluţie în funcţie de starea de sănătate a bolnavului.

Tratamentul ideal care ar putea asigura supravieţuirea 100% după 5 ani este *esofagectomia chirurgicală.* Aceasta induce însă o morbiditate şi mortalitate suficient de mare, mai ales la bolnavii cu stare generală critică şi/sau cu patologie asociată gravă. De aceea la această categorie de bolnavi este de preferat supravegherea endoscopică, ecoendoscopică şi biopsică din 6 în 6 luni, sau *tratament endoscopic.* Aceasta se efectuează prin distrugerea mucoasei metaplazice cu tratament de contact cu laser Nd:YAG, laser argon sau tratament fotodinamic. Sub tratament îndelungat cu Omeprazol, regenerarea epiteliului, în noul mediu complet alcalin se face cu epiteliul scuamos.

Pentru bolnavii tineri, fără boli asociate, dar cu displazie severă, esofagectomia ar putea reprezenta soluţia ideală. O a doua soluţie este reprezentată de tratamentul endoscopic, care absolvă bolnavii de riscurile încă mari ale intervenţiei chirurgicale. Evaluarea în timp a acestei modalităţi rămâne încă des-

chisă. O altă alternativă de tratament o reprezintă radiochimioterapia concomitentă, care a dat rezultate similare cu acelea din tratamentul cancerului scuamos.

Utilizarea medicaţiei antiinflamatorii nesteroide (aspirină, piroxicam, sulindac) în chemopreventia adenocarcinomului din sindromul Barrett (asemănător prevenţiei cancerului colorectal) este încă în fază experimentală.

Bibliografie

Blount R., Rubin C.E. et. al.: Flow cytometry in Barrett's esophagus; when all is said and done, more is said than done! Gastroenterology, 1992; 10; p. 1212-1219.

*** : Aspects cliniques et endoscopiques de l'endobrachyoesophage Gastroenterol. Clin. Biol., 1944; 1994: p. 5-70.

Katzka D., Casell O.D.: Succesfull elimination of reflux symptoms does not insure adequate control of acid reflux in patients with Barrett's esophagus. The Amer. J. Gastroenterology nr. 7, 1994; p. 989-991.

Katzka D.: Colmnar-lined (Barrett's) esophagus, in: Haubrich S.W., Schaffner F., Berk E.J., Bockus Gastroenterology, 5th Edition, 1995; p. 468-482. W.B. Saunders Philadelphia.

Kruge P., Inge Thomsen Bernstein, Andersen B.: Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma, Scand. J. Gastroenterol., 1993; 28; p. 153-190.

Menke-Pluymers M., Hop W., Dees J., Van Blankenstein M., Tilanus H.: The Rotterdam Esophageal Tumors Study Group; Risk factors for the development of an adenocarcinoma în columnar-lined (Barrett) esophagus. Cancer., 1993, nr. 4; p. 1155-1157.

Provenzale D., Kemp A., Sanjeev Arora., Wong J.B.: A guide for surveillance of patients with Barrett's esophagus. Amer J. of Gastroenterology, 1994, nr. 5; p. 670-679.

Spechler S., Zeroogian M.J., Antonioli A.D., Helen H. Wang, Raj K. Goyal: Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal jonction. The Lancet, 1994, vol. 344, 3 Dec.; p. 1533-1536.

CAPITOLUL V

HERNIA GASTRICĂ TRANSHIATALĂ

DR. **CARMEN OPROIU**

Definiţie 70
Incidenţă 70
Clasificare 70
ETIOPATOGENIE 71
FIZIOPATOLOGIE 72
TABLOU CLINIC. COMPLICAŢII 73
EXPLORĂRI PARACLINICE 75
DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL ŞI AL AFECŢIUNILOR CONCOMITENTE 76
TRATAMENT 77

Definiţie

Hernia gastrică transhiatală (HGT) este caracterizată prin trecerea anormală a stomacului în torace prin hiatusul diafragmatic.

Incidenţă

La persoanele sănătoase prezenţa ei este semnalată în proporţie de 5%, dar la persoanele în vârstă incidenţa sa este mult mai mare. La bolnavii digestivi este prezentă la 10-15% cazuri. La Centrul de Gastroenterologie Bucureşti frecvenţa herniei gastrice transhiatale este de 9,18%.

Clasificare

În 1926 Äkerlund a propus următoarea clasificare radiologică:

Tip 1 – Hernia gastrică transhiatală prin brahiesofag, caracterizată prin esofag scurt ce tracţionează stomacul în torace. *Tip 2* – Hernia gastrică paraesofagiană; în acest tip esofagul abdominal este nedeplasat, iar stomacul herniază în torace pe lângă esofag. *Tip 3* – Hernia gastrică prin alunecare: stomacul, cardia şi esofagul distal sunt deplasate în torace; esofagul are în această variantă o lungime normală.

Această clasificare a fost acceptată multă vreme; ulterior s-a considerat că brahiesofagul congenital – afecţiune foarte rară – reprezintă o malformaţie congenitală (ectopie), produsă prin defectul de coborâre a esofagului în cavitatea abdominală; brahiesofagul câştigat este consecinţa unui proces inflamator retractil, de obicei a unei esofagite peptice. Actualmente după modul lor de formare, herniile gastrice transhiatale se clasifică în 2 mari grupe (fig. 1):

1. *Herniile prin alunecare* (axiale tip I), care sunt cele mai frecvente (90%) se produc prin alunecarea zonei eso-cardio-tuberozitare prin hiatusul diafragmatic în torace. Ele corespund tipului 3 Äkerlund.

2. *Herniile prin rulare* (tip II) se produc prin protruzia marei tuberozităţi gastrice prin hiatusul diafragmatic în torace, în paralel cu esofagul. Cardia

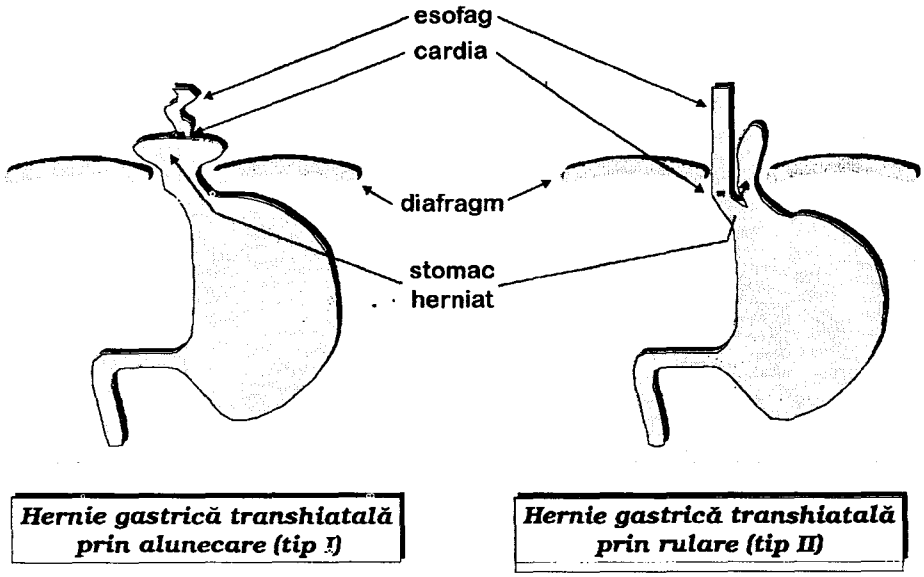


Fig. 1 – Herniile gastrice trashiatale.

şi esofagul abdominal sunt situate normal în abdomen. Ele corespund tipului 2 Äkerlund. Uneori herniile prin rulare (paraesofagiene) se pot asocia herniilor prin alunecare (hernii mixte).

ETIOPATOGENIE

În producerea herniilor transhiatale intervin 3 categorii de factori (tabelul I): 1. Slăbirea sistemelor de fixare a segmentului eso-cardio-tuberozitar. 2. Lărgirea hiatusului diafragmatic. 3. Creşterea presiunii abdominale (tabelul I).

1. Cea mai mare parte a herniilor gastrice transhiatale ale adultului sunt câştigate şi nu au factori precizabili; se întâlnesc însă frecvent condiţii care favorizează relaxarea sistemelor de susţinere a segmentului eso-cardio-tuberozitar: senescenţa şi obezitatea. Schatzki consideră că la persoanele în vârstă hernia transhiatală poate reprezenta o stare fiziologică. Intervenţiile chirurgicale în zona cardio-tuberozitară (Heller, vagotomiile tronculare, rezecţiile gastrice polare) produc, de asemenea, modificări ale sistemelor de susţinere a joncţiunii esogastrice.

2. La copii, imediat după naştere, pot apărea hernii gastrice transhiatale prin defecte congenitale: defecte de fixare a segmentului eso-cardio-tuberozitar sau defecte congenitale la nivelul suturii diferitelor foi diafragma-

TABELUL 1

CONDIŢIILE CE FAVORIZEAZĂ APARIŢIA HERNIILOR GASTRICE TRANSHIATALE

1. ***Slăbirea sistemelor de fixare a segmentului eso-cardio-tuberozitar***
   senescenţa
   obezitatea
   boli de colagen
   intervenţiile chirurgicale în zona cardio-tuberozitară
   - Heller
   - vagotomii tronculare
   - rezecţii gastrice polare
2. ***Lărgirea hiatusului diafragmatic***
   defecte congenitale
   - de fixare a segmentului eso-cardio-tuberozitar
   - de coalescenţă a foiţelor diafragmatice

   traumatisme diafragmatice
   iatrogen
3. ***Creşterea presiunii abdominale***
   tumori
   sarcină
   ascită
   constipaţie
   tuse
   astm bronşic
   cifoscolioză
   spondilită ankilopoetică

tice, producând o lărgire a hiatusului diafragmatic; ele sunt practic totdeauna de alunecare. La adult pot de asemenea apărea hernii prin anomalii congenitale, ca persistenţa recesus-ului pneumatoenteric. În această situaţie hernia este însă parahiatală şi nu transhiatală, dar este totdeauna de rulare. Rareori la adult lărgirea hiatusului apare după traumatism diafragmatic, sau prin cauze iatrogene (vagotomii superioare, rezecţii gastrice polare).

3. Condiţiile cele mai frecvente care cresc presiunea intraabdominală şi împing stomacul în torace sunt: tumorile abdominale, sarcina, ascita, constipaţia, dolicosigmoidul, tusea, astmul bronşic; cifoscoliozele modifică statica diafragmei şi reduc cavitatea abdominală. Aceşti factori rareori acţionează solitari; de cele mai multe ori se asociază condiţii care produc şi laxitatea sistemelor de susţinere (în bolile consumptive ca tumori abdominale, ciroze hepatice, precum şi în sarcină).

Slăbirea sistemelor de susţinere a segmentului eso-cardio-tuberozitar se însoţeşte în special de hernii de alunecare, în timp ce lărgirea hiatusului diafragmatic creează condiţii pentru apariţia herniilor paraesofagiene (de rulare).

FIZIOPATOLOGIE

Herniile gastrice transhiatale prin alunecare se formează atunci când sunt modificate mecanismele de susţinere ale joncţiunii eso-gastrice şi consecutiv sunt modificaţi factorii mecanici antireflux:

– unghiul Hiss devine obtuz şi dispar sistemele de valvă care împiedică refluxul;

– dispare acţiunea de sfincter extrinsec a pilierului drept diafragmatic.

Aceste modificări contribuie la apariţia refluxului gastro-esofagian şi a esofagitei de reflux. Atunci când se produc leziuni de esofagită severă, esofagul se poate scurta şi brahiesofagul care se instalează fixează stomacul în torace. Brahiesofagul astfel instalat reprezintă un element important de permanentizare a simptomatologiei clinice. Deoarece există şi hernii gastrice transhiatale prin alunecare la care nu s-a demonstrat prezenţa refluxului gastroesofagian, s-a apreciat că tonusul bazal al sfincterului esofagian inferior reprezintă un element important împotriva refluxului; scăderea tonusului bazat sub 6 mmHg constituie un risc important pentru apariţia refluxului.

Herniile gastrice prin alunecare sunt de obicei hernii mici şi intermitente.

În herniile gastrice prin rulare, stomacul acoperit în totalitate de peritoneu, herniază paraesofagian în torace. Piesa joncţională eso-gastrică se găseşte plasată normal subdiafragmatic. În această situaţie condiţiile de apariţie a refluxului sunt mult reduse. Aceşti bolnavi prezintă numai rareori semne de esofagită peptică. Herniile sunt de obicei largi, mari, putând cuprinde întreg stomacul. Ele se însoţesc frecvent de modificări ale mucoasei gastrice în punga herială (gastrite hemoragice) sau chiar de ulcer de colet.

Prezenţa herniei gastrice în torace poate produce, mai ales atunci când ea este mare şi fixă, o acţiune mecanică asupra cordului şi a plămânului, cu apariţia tulburărilor de ritm, a crizelor anginoase, a tulburărilor respiratorii.

Herniile gastrice transhiatale pot fi intermitente sau fixe. În această ultimă situaţie simptomatologia clinică este mult mai gravă şi frecvent apar complicaţii.

TABLOU CLINIC. COMPLICAŢII

Herniile gastrice transhiatale pot fi de multe ori asimptomatice, în special cele mici prin alunecare (HGT tip I). Simptomatologia de debut poate fi insidioasă, dispeptică sau poate fi "sindromul primei muşcături"; acesta este caracterizat prin apariţia bruscă a unei disfagii în cursul primei înghiţituri de lichide sau solide, dispărând spontan sau după eructaţii. Sindromul nu este specific HGT şi a putut fi observat şi în spasmul difuz esofagian. Hernia gastrică prin alunecare, care reprezintă fracţiunea cea mai importantă (90%), este asociată foarte frecvent cu refluxul gastroesofagian şi complicaţiile sale care reprezintă simptomatologia ei majoră. Unii autori consideră chiar că hernia gastrică transhiatală nu reprezintă decât o variantă a bolii de reflux gastroesofagian.

La herniile prin rulare şi uneori la cele prin alunecare se poate observa o anemie feriprivă, uneori destul de severă, consecutivă pierderilor oculte prin leziuni difuze ale pungii herniare.

Durerile propriu-zise sunt rare; ele sunt localizate în regiunea xifoidiană sau a sternului şi iradiază de cele mai multe ori posterior, între omoplaţi, sau în centură la baza toracelui. Ele pot fi declanşate de modificări posturale care cresc presiunea intraabdominală sau de mese mai copioase. Atunci când nu sunt produse de complicaţii ele pot fi atribuite distensiei bruşte a pungii herniare sau presiunii pe care aceasta o exercită asupra organelor din jur.

Regurgitaţiile alimentare sau a conţinutului gastric sunt declanşate tot de modificări posturale. Disfagia poate să apară atunci când apar complicaţii obstructive.

Simptomatologia cardiacă este caracterizată de extrasistole (cele mai frecvente), dureri precordiale, ce apar asociate cu modificări posturale (se exagerează în decubit dorsal) sau cu mesele mai copioase.

Simptomele pulmonare (tuse, bronhopneumopatie cronică obstructivă, pneumonii recurente) se produc datorită trecerii conţinutului gastro-esofagian în arborele traheo-bronşic.

Herniile apar în special la brevelini şi obezi; examenul fizic nu aduce nici un element cu valoare diagnostică.

În hernia gastrică paraesofagiană simptomatologia este caracterizată predominent prin dureri şi hemoragii şi/sau anemii; nu sunt excluse însă şi alte simptome descrise la HGT tip I.

Durerile au aceleaşi caractere ca la HGT prin alunecare. Acestea sunt însoţite frecvent de anemie consecutiv gastritei hemoragice asociate. Simptomatologia cardiacă este aproape totdeauna prezentă, în schimb cea pulmonară este mult mai rară.

Complicaţiile apar la 25-40% din cazuri (tabelul II).

Complicaţiile hemoragice apar la 20% din cazuri. Hemoragiile digestive superioare masive sunt mult mai rare decât cele oculte. Ele se produc prin leziuni erozive ale mucoasei gastrice, a pungii herniare, ale esofagului, sau consecutiv apariţiei ulcerelor de colet sau esofagiene.

Esofagita peptică şi complicaţiile sale sunt întâlnite cu precădere în HGT prin alunecare. Ulcerul esofagian se întâlneşte excepţional după utilizarea medicaţiei antisecretorii cu inhibitori ai pompei de protoni. Ulcerele de colet apar la herniile voluminoase, fixe; sunt de multe ori penetrante în

TABELUL II

COMPLICAŢII

Hemoragice – oculte
– manifeste (hematemeze, melene)
Esofagită peptică
Ulcer esofagian
Gastrită erozivă a pungii herniare
Cancerul pungii herniare
Obstrucţie esofagiană
stricturi-stenoze
inel Schatzki
Încarcerarea supradiafragmatică a stomacului

diafragm, şi cedează foarte greu la tratamentul medical. Gastrita erozivă a pungii herniare se observă în varianta paraesofagiană, şi se consideră că leziunile inflamatorii sunt favorizate de modificările vasculare ce survin prin încarcerarea tranzitorie sau prelungită a herniei.

Cancerul pungii herniare este o eventualitate mai rară, dar posibilă. Cancerul esofagian asociat HGT este asociat leziunilor de esofagită şi metaplazie intestinală, frecvent întâlnite în esofagita de reflux.

Obstrucţia esofagiană poate fi produsă prin stricturi esofagiene sau stenoze sau prin membrana esofagiană inferioară (inel Schatzki). Aceasta este formată din material fibros ce este prins de muscularis mucosae la nivelul joncţiunii dintre epiteliul cilindric şi cel pluristratificat. Dimensiunile inelului variază foarte mult; consecutiv bolnavii prezintă disfagie, iar dacă inelul este foarte strâns, apare afagia. Se consideră că inelul Schatzki reprezintă complicaţia herniei, şi nu este întâlnită în alte situaţii.

Încarcerarea supradiafragmatică a stomacului este o complicaţie foarte severă, dar din fericire foarte rară. Produce dureri violente la baza toracelui, vărsături, tulburări cardiorespiratorii. Se observă mai ales în herniile paraesofagiene mari.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Examenul radiologic. În ortostatism, în cazul herniilor voluminoase şi permanente examenul radiologic al toracelui poate pune în evidenţă prezenţa unei imagini transparente sau cu nivel hidroaeric situată supradiafragmatic. În cazul herniilor voluminoase la examenul baritat în ortostatism substanţa opacă poate intra numai prin refluare în stomacul herniat. Herniile mici, tranzitorii, nu pot fi evidenţiate în ortostatism. Examenul baritat al esofagului în ortostatism poate aduce numai detalii sugestive diagnosticului: uşoară stază în esofagul distal, devierea spre dreapta a esofagului epifrenic, lărgirea unghiului His.

În marea majoritate a cazurilor, hernia gastrică transhiatală nu se diagnostichează decât în decubit dorsal, în special în incidenţa oblic anterior stâng sau în decubit ventral oblic anterior. Este necesară poziţia Trendelenburg (parţială) şi compresiunea abdomenului. Dacă în aceste situaţii hernia nu se evidenţiază spontan, sunt necesare manevre de provocare: inspiraţii profunde, tuse, mici mişcări de poziţie, deglutiţia unei noi înghiţituri de bariu. Cu aceste manevre se poate evidenţia şi prezenţa refluxului. Prezenţa simultană a HGT şi a refluxului gastroesofagian nu este obligatorie.

La examenul radiologic, herniile mici pot fi confundate cu ampula epifrenică a esofagului. O altă concluzie radiologică posibilă este aceea cu diverticulul epifrenic; în această situaţie se pot urmări pliurile mucoasei esofagiene care pătrund în diverticul, cardia este nemodificată, iar unghiul His este ascuţit.

Diferenţierea herniei transhiatale de eventraţia diafragmatică se realizează prin urmărirea integrităţii cupolei diafragmatice, care în eventraţie este foarte sus situată şi formează un unghi costo-diafragmatic foarte ascuţit; cordul este mult împins spre dreapta.

Examenul radiologic poate să evidenţieze şi refluxul gastroesofagian, semnele de esofagită, stenozele esofagiene, prezenţa ulcerelor esofagiene sau de colet sau chiar neoplasmul asociat.

Examenul endoscopic. Fibroesofagoscopia are o contribuţie importantă în diagnosticul herniei gastrice transhiatale, deoarece are posibilitatea de a vizualiza hernia şi complicaţiile sale.

Punerea în evidenţă a herniei gastrice transhiatale necesită:

– identificarea joncţiunii mucoasei esogastrice (linia Z-Z) ce separă epiteliul stratificat relativ mai palid al mucoasei esofagiene de mucoasa gastrică columnară, de culoare mai roşie;

– identificarea hiatusului diafragmatic care se traduce printr-o strâmtare extrinsecă a esofagului la acest nivel;

– aprecierea poziţiei liniei Z faţă de hiatusul diafragmatic. În mod normal linia Z corespunde hiatusului diafragmatic: ridicarea sa deasupra hiatusului, existenţa mucoasei gastrice şi a pliurilor gastrice între linia Z şi hiatus atestă existenţa unei hernii transhiatale prin alunecare.

Hernia gastrică paraesofagiană poate fi omisă chiar de un endoscopist experimentat şi pentru evidenţierea ei este necesară efectuarea manevrei de "Turn-up" (întoarcerea endoscopului cu vârful în sus).

Examenul endoscopic este foarte valoros atât pentru detectarea herniei cât şi a complicaţiilor (esofagită, gastrită erozivă, ulcerul de colet, ulcere ale pungii herniare, eventual cancer esofagian sau al pungii herniare), cât şi pentru efectuarea eventuală de biopsii.

Examenul manometric, pH-metria monitorizată, nu sunt explorări de uz curent.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL ŞI AL AFECŢIUNILOR CONCOMITENTE

1. *Ulcerul gastric de la nivelul coletului* sau a pungii herniate poate fi considerat o complicaţie HGT, dar în aproximativ 20% din cazuri HGT se asociază cu ulcerul duodenal sau gastric la distanţă. Atunci când coexistă, de cele mai multe ori HGT trece neobservată, deoarece simptomatologia ulceroasă este mai severă.

2. *Afecţiuni coronariene.* Atât hernia gastrică transhiatală cât şi afecţiunile coronariene sunt mai frecvente la vârstă înaintată şi la obezi. S-a apreciat asocierea acestor afecţiuni în proporţie de peste 20%. În această situaţie este adesea greu de disociat simptomatologia dureroasă produsă de hernie de cea produsă de angor. Este posibil ca stimulii porniţi din punga gastrică her-

niată printr-un reflex vago-vagal să reducă fluxul coronarian şi să producă criza anginoasă. Durerea retrosternală a bolnavului cu hernie gastrică transhiatală poate iradia în regiunea cervicală sau în umărul şi braţul stâng, dar traiectul dureros este situat pe partea radială a braţului către eminenţa tenară, fapt mai puţin întâlnit în crizele anginoase. Un alt element de diferenţiere îl constituie faptul că durerile coronariene apar după efort şi cedează în repaus, pe când cele din hernia gastrică transhiatală apar în decubit dorsal şi cedează în ortostatism. Nitroglicerina nu poate disocia bine cele două tipuri de dureri. Problemele cele mai acute de diagnostic diferenţial se pun însă atunci când durerea este foarte intensă şi când diagnosticul oscilează între infarct miocardic acut şi hernie încarcerată. Rezolvarea favorabilă a diagnosticului se poate obţine numai prin efectuarea atât a unei electrocardiograme, cât şi a radiografiei abdominale pe gol.

3. *Litiaza biliară.* Se apreciază asocierea acestei afecţiuni cu hernia gastrică transhiatală într-o proporţie de 15-30%. Asocierea herniei gastrice transhiatale cu litiaza biliară şi diverticuloza colică este cunoscută sub numele de triada Saint.

4. *Alte afecţiuni ale esofagului inferior* pot avea o simptomatologie asemănătoare atât în ceea ce priveşte datele clinice cât şi cele radiologice. Dintre acestea ampula epifrenică largă, diverticulii epifrenici, cancerul esofagian, eventraţia diafragmatică creează cele mai importante probleme de diagnostic diferenţial, care se rezolvă numai prin examenele radiologice şi endoscopice.

TRATAMENT

Herniile gastrice prin alunecare asimptomatice nu necesită tratament.

Este însă rezonabil ca aceşti bolnavi să fie supuşi unor măsuri complementare, care se indică de altfel la toţi bolnavii cu HGT.

1. *Dietetice,* în sensul recomandării scăderii ponderale la obezi, cu mese mici şi fracţionate.

2. *Posturale.* Este bine venită ridicarea capului patului cu 30 cm, pentru a împiedica ascensionarea stomacului în torace sau/şi a conţinutului său în esofag. Herniile simptomatice beneficiază de tratamentul medicamentos antireflux. Herniile mari, fixe, complicate, necesită intervenţie chirurgicală.

Herniile gastrice paraesofagiene sunt de obicei simptomatice şi necesită de la început tratament. Deoarece anemia şi hemoragia digestivă superioară sunt frecvente, *tratamentul medical* vizează cura marţială a anemiei. În cazul în care, prin excepţie există simptomatologie de reflux, se instituie tratamentul adecvat. De cele mai multe ori însă ele necesită *intervenţii chirurgicale.* Acestea, efectuate de specialişti, sunt în general bine tolerate, şi au o mortalitate de sub 1%. Recidivele sunt însă întâlnite la 7-10% cazuri. La bolnavii cu risc crescut pentru intervenţii chirurgicale, se recurge la tehnici laparoscopice de corectare a herniei transhiatale. Tehnicile chirurgicale sunt variate în funcţie de tipul herniei şi au drept scop reducerea herniei, refface-

rea competenţei cardiei în herniile prin alunecare, şi micşorarea hiatusului. Se descriu foarte multe variante tehnice pentru cura herniilor transhiatale.

Operaţia cea mai frecvent utilizată constă în reducerea herniei, cu repunerea esofagului abdominal, reconstituirea unghiului His prin suturarea laturei drepte a marei tuberozităţi la marginea stângă a esofagului, strâmtorarea hiatusului cu ajutorul pilierului drept. Alteori se folosesc şi alte tehnici ca: gastropexie, procedeul Hill, operaţia Nissen.

Bibliografie

Boyce A.G., Boyce W.H. Jr.: Esophagus: Anatomy and structural anomalies. In Yamadt T. ed.: Textbook of gastoenterology 2nd ed., J.B. Lippincott Co. Philadelphia 1995: 1 156-1 174, 14, 233-234.

Edwards D.A.W. – The antireflux mechanism, its disorders, and their consequences Clin. Gastroenterol. 1982; 11, 479-496.

Gavriliu Dan – Esofagul, 1957, Edit. Medicală, Bucureşti.

Hirshberg A., Schern M. – Gastric ulcer in diafragmatic hernia. Surg. Ginecol. Obstet. 1992; 174: 165-171.

Long D.J., Orlando C.R.: Anatomy and developmental and acquired anomalies of the esophagus in Feldman M., Scharschmidt F.B., Sleisenger H.M. eds.: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and Liver disease 6th ed., W.B. Saunders Co, 1998: 457-966.

CAPITOLUL VI

DIVERTICULII ESOFAGIENI

DR. **CARMEN OPROIU**

Definiţie 79
Epidemiologie 79
Clasificare 79
ETIOPATOGENIE 79
FORME ANATOMO-CLINICE 80
Diverticulii prin pulsiune 80
Diverticulii de tracţiune 81
Alte forme anatomo-clinice 82

Definiţie

Diverticulii esofagieni reprezintă dilataţii sacciforme ale esofagului, ce conţin toate straturile anatomice ale esofagului. Pseudo-diverticulii reprezintă dilataţii esofagiene care însă nu conţin în peretele lor decât mucoasă şi submucoasă, fără strat muscular.

Epidemiologie

Se întâlnesc mai frecvent între 30-50 ani, ceea ce pledează împotriva originei lor congenitale. La copiii mici diverticulii se confundă cu duplicaţiile. Diverticulii adevăraţi sunt rari, fiind prezenţi la mai puţin de 1% din examinările radiologice superioare. Diverticulii de presiune sunt mult mai frecvenţi.

Clasificare

Din punct de vedere anatomic, se descriu 3 tipuri de diverticuli: *1. Faringo-esofagieni* – în esofagul superior. *2. Parabronşici* – în esofagul mediu. *3. Epifrenici* – în esofagul inferior. Din punct de vedere al mecanismului de producere, se descriu diverticuli de pulsiune şi diverticuli de tracţiune.

ETIOPATOGENIE

Diverticulii faringo-esofagieni şi cei epifrenici sunt diverticuli de pulsiune, adică pseudo-diverticuli ce se formează datorită creşterii presiunii intraluminale asociată, aproape totdeauna, cu tulburări motorii esofagiene; cei parabronşici se presupune că sunt produşi prin tracţiunea exercitată de leziunile inflamatorii ganglionare asupra peretelui esofagian.

FORME ANATOMO-CLINICE

DIVERTICULII PRIN PULSIUNE

Diverticulii faringo-esofagieni. Diverticulul Zenker este caracterizat prin protruzia mucoasei între fibrele constrictorului inferior al faringelui şi fibrele transverse ale muşchiului crico-esofagian. În diverticulul Zenker clasic, protruzia mucoasei este posterioară; în varianta Killian-Jamieson protruzia mucoasei este laterală.

Cei mai mulţi autori consideră că aceşti diverticuli sunt produşi printr-un defect de coordonare între contracţia faringiană şi relaxarea crico-faringiană, ceea ce produce creşteri de presiune în timpul deglutiţiei. În acelaşi timp este incriminat şi un defect anatomic caracterizat prin scăderea rezistenţei musculaturii peretelui posterior faringian. Acest tip de tulburare motorie a fost denumit acalazie crico-faringiană.

Iniţial diverticulii pot fi asimptomatici. Manifestările clinice apar atunci când diverticulul este suficient de mare ca să reţenţionze alimentele înghiţite, pe care ulterior bolnavul le regurgitează. Bolnavii se mai plâng de borborisme pe care le precep posterior cervical, hipersalivaţie, senzaţie de greutate în ceafă, aspiraţie traheobronşică de alimente şi salivă, voce bitonală (compresiunea recurentului), disfagie prin compresiunea esofagului de către un diverticul cu talie foarte mare. Bolnavii avizaţi tentează manevre posturale de golire a diverticulului. Complicaţiile sunt foarte rare. În afară de aspiraţia traheobronşică a conţinutului diverticular, se citează fistula eso-bronşică superioară, papilomul şi sarcomul pungii diverticulare, hemoragia şi perforaţia spontană care sunt, toate, eventualităţi extrem de rare.

Diagnosticul se stabileşte radiologic. În deglutiţie sau după manevra Valsava apare o imagine sacciformă posterioară sau imagini semicirculare laterale, ce depăşesc în afară lumenul esofagian de care sunt legate printr-un colet mai îngust sau mai larg. În strat subţire se observă pătrunderea plicaturilor mucoasei esofagiene în punga diverticulară. Umplerea cu bariu a diverticulului depinde de lărgimea coletului şi presiunea din esofag. Substanţa baritată poate rămâne în diverticul şi după golirea esofagului de substanţa de contrast; atunci când coletul este subţire şi lung; uneori pot apărea imagini hidro-aerice. În diverticulită apar neregularităţi de contur ale mucoasei diverticulare, uneori de tip pseudopolipoidal.

Endoscopia digestivă superioară este riscantă, deoarece există o mare probabilitate de perforare a peretelui diverticulului.

Bolnavii asimptomatici nu au nevoie de tratament. Odată cu apariţia simptomelor, dar mai ales a complicaţiilor, este necesară intervenţia chirurgicală. Sunt posibile mai multe variante: 1. Miotomia crico-faringiană. 2. Diverticulectomie în 2 timpi. 3. Diverticulectomie cu sau fără miotomie. 4. Excizia diverticulului într-un singur timp, cu sau fără miotomie. Toate aceste intervenţii chirurgicale pot fi efectuate cu anestezie locală. Ectomia, prin laser sau electrocoagulare, poate reprezenta variante favorabile bolnavilor cu risc crescut chirurgical.

Complicaţiile postoperatorii sunt rare: fistule faringo-cutanate, leziuni de recurent stâng, mediastinite, stricturi ale esofagului sau ale faringelui.

Diverticulii epifrenici. Sunt de obicei pseudo-diverticuli, care apar în ultimii 10 cm ai esofagului. Se descriu şi diverticuli adevăraţi, dar aceştia sunt foarte rari şi sunt situaţi de obicei de partea dreaptă a esofagului, confundându-se cu duplicatia esofagiană. Pseudo-diverticulii sunt asociaţi în 50-60% din cazuri cu tulburări motorii (spasm difuz esofagian, acalazie viguroasă) sau cu alte afecţiuni însoţite de tulburări motorii (hernie gastrică transhiatală, esofagită peptică). Cel mai frecvent simptom îl reprezintă disfagia (42%). Inflamaţia şi eroziunile mucoasei pungii herniare cât şi hemoragia digestivă superioară sau perforaţia sunt mult mai rare. De cele mai multe ori aceşti diverticuli evoluează sub masca afecţiunii asociate. Diagnosticul este radiologic şi endoscopic. Examenul radiologic este examenul princeps şi el pune în evidenţă imagini diverticulare ce ies din conturul esofagian şi care se pot confunda cu hernia mică transhiatală prin alunecare. Examenul endoscopic nu este util diagnosticului şi uneori poate fi chiar riscant. El se efectuează numai la indicaţiile afecţiunii asociate.

Diverticulii asimptomatici nu au indicaţie de tratament. La bolnavii cu simptomatologie moderată, este indicat să se trateze afecţiunea motorie asociată. Uneori, atunci când se tratează esofagita peptică, se poate obţine şi diminuarea diverticulului. Excizia diverticulului produce morbiditate şi mortalitate mare; de aceea tratamentul chirurgical nu se efectuează decât foarte rar, atunci când apar complicaţii severe.

DIVERTICULII DE TRACŢIUNE

Sunt localizaţi în 1/3 medie a esofagului, pe peretele ventral sau lateral stâng, în dreptul vertebrelor T_4-T_5, în regiunea bifurcaţiei traheii şi a bronhiei primitive stângi. Uneori pot fi mici şi multipli.

Iniţial se considera că ei sunt produşi prin tracţiunea peretelui esofagian de către ganglionii mediastinali inflamaţi din această zonă, cu precădere leziuni tuberculoase. Ulterior s-a observat că nu toţi ganglionii sunt coalescenţi la peretele esofagian; unii diverticuli nu au conturul poliedric tipic, ci în formă de cupolă ca la cei de pulsiune; în unele cazuri se observă şi asocierea unor tulburări motorii (spasm difuz esofagian, acalazie viguroasă). Aceste date presupun şi intervenţia unui factor de pulsiune în mecanismul de producere al acestor diverticuli.

Coletul diverticulilor este larg, şi de aceea mult timp ei nu reţin alimentele. Acest fapt explică de ce mulţi bolnavi sunt asimptomatici. Atunci când apare, simptomatologia este corelată fie cu bolile motorii asociate, fie cu complicaţii. Acestea din urmă sunt foarte rare, dar severe: hemoragii, fistule eso-bronşice, perforaţii, abcese mediastinale, carcinom.

Examenul primordial este cel radiologic. Conturul diverticulului este de obicei poliedric, cu contururi neregulate, uneori cu fundul neregulat. Se umple şi se goleşte rapid.

Endoscopia digestivă superioară nu este de obicei necesară, ea are indicaţii atunci când examenul radiologic o solicită sau eventual când apar complicaţii severe. Pentru vizualizarea diverticulilor este necesară utilizarea unui endoscop cu vedere laterală, deoarece cel cu vedere axială poate să nu-i recunoască.

Bolnavii asimptomatici nu necesită tratament. La cei cu boli asociate se indică tratamentul acestora. Tratamentul chirurgical este rezervat numai cazurilor complicate, şi acesta trebuie indicat cu prudenţă din cauza morbidităţii şi mortalităţii postoperatorii mari.

ALTE FORME ANATOMO-CLINICE

Pseudodiverticuloza esofagiană. Este caracterizată prin apariţia de diverticuli mici, multipli, situaţi în special în partea superioară a esofagului. Se formează din dilataţiile chistice ale glandelor profunde esofagiene. Se pot asocia cu stricturi peptice. În producerea lor au fost incriminate o serie de boli (esofagita peptică, carcinomul), dar fără ca vreun factor să poată fi considerat patogenic.

Bibliografie

Fischer M.J., Bond J.F.: Carcinoma in a faringoesofageal diverticulum. J.Thorac Cardiovasc. Surg., 1967, 53: p. 500-503.

Hunt S.P., Counel M.S., Similey B.S.: The cricopharingeal sfincter in a gastric reflux. Gut, 1970, p. 303-304.

Hybert C.A.: Surgery for cricopharingeal dysfunction under local anesthesia. Am.Y.Surg., 1976, p. 370-371.

Linchtenstein R. Gary: Esophageal Ringer Wals, and Diverticule Bockus A, Ed. V, chap. 39, W-B Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo.

Knuff T.P., Benjamin S.B., Castell D.L.: Pharingoesophageal (Zenker) diverticulum; a reappraisal Gastroenterology, 1982, p. 734-736.

Payne W.S.: The esophagus, 1974, U.S.A.

Standford W., Burboon T.J.: Luce Esophago-tracheal fistule from a pharingoesophageal diverticulum. Chest, 1983 p. 229-231.

Van Overbeek J.J.M., Hoeksema P.E., Edens E.T.: Mucoendoscopic surgery of the hypopharingeal diverticulum using elect in coagulation or Carbon di oxid lasser. Ann. Oto. Rhinol. Laringal, 1984, p. 34-36.

CAPITOLUL VII

TUMORILE ESOFAGIENE

DR. **CARMEN OPROIU**

TUMORILE BENIGNE	83	Metode de investigaţie	90
TUMORI BENIGNE EPITELIALE	84	Diagnostic	92
TUMORI BENIGNE NEEPITELIALE	85	Tratament	95
TUMORILE MALIGNE	85	ADENOCARCINOMUL	100
Tumori primitive epiteliale	85	MELANOCARCINOMUL	100
CARCINOMUL SCUAMOS	85	CARCINOMUL CU CELULE MICI	100
Anatomie patologică	86	Tumori primitive neepiteliale	100
Etiopatogenie	87	Tumori primitive mixte	101
Tablou clinic	89	Tumori secundare esofagiene	101

Majoritatea tumorilor esofagului este reprezentată de tumori maligne (peste 80%), cele benigne fiind relativ rare. Cancerul esofagian este o tumoră frecventă, cu evoluţie severă, cu morbiditate şi mortalitate mare. Se apreciază că numai 5% din bolnavi supravieţuiesc peste 5 ani.

După caracterele morfologice, tumorile pot fi benigne sau maligne, cele maligne putând fi primitive sau secundare. După celula de origine, tumorile pot fi epiteliale, nonepiteliale, mixte, heterotope (tabelul I).

TUMORILE BENIGNE

Deşi reprezintă o minoritate, tumorile benigne esofagiene sunt în atenţia clinicianului mai ales după introducerea curentă a endoscopiei şi a ecoendoscopiei, metode cu rol mare în diagnostic.

Tumorile benigne sunt în mare parte asimptomatice. În cazurile tumorilor intraluminale, examenul endoscopic are cea mai mare acurateţe diagnostică şi permite şi prevalare de ţesut în vederea examenului histopatologic. Dacă au o talie mai mare, ele pot fi observate şi la examenul radiologic. Tumorile intraparietale pot deveni simptomatice atunci când au talie mare. În această situaţie, examenul endoscopic arată boselarea mucoasei esofagiene, iar biopsia mucoasa esofagiană normală. Ecoendoscopia reprezintă însă exa-

TABELUL I

CLASIFICAREA TUMORILOR ESOFAGIENE

I. *Tumori benigne*	
A. *Epiteliale*	1. Papiloame 2. Adenoame 3. Chiste
B. *Neepiteliale*	1. Mioame – Leiomioame – Fibromioame – Lipomioame 2. Fibroame 3. Tumori vasculare 4. Tumori reticuloendoteliale 5. Lipoame 6. Chiste esofagiene
C. *Pseudotumori benigne (ţesuturi heterotope, chiste)*	1. Mucoasă gastrică 2. Elemente melano-blastice 3. Glande sebacee 4. Ţesut pancreatic 5. Tiroidă aberantă 6. Chiste esofagiene
II. *Tumori maligne*	
A. *Tumori primitive*	
Tumori de origine epiteliale	1. Carcinomul scuamos 2. Adenocarcinomul 3. Melanocarcinomul 4. Apudomul 5. Alte tumori
Tumori de origine neepiteliale	1. Sarcomul esofagian 2. Alte tumori
Tumori mixte	1. Carcinosarcomul
Alte tumori	
B. *Tumori secundare*	

menul de elecţie pentru precizarea existenţei unei tumori intraparietale a stratului de ţesut din care derivă şi diferenţierea dintre o tumoră intraparietală de o compresiune din afară. După celula de origine tumorile benigne pot fi clasificate în tumori epiteliale şi neepitaliale (tabelul I).

TUMORI BENIGNE EPITELIALE

Papilomul scuamos derivă din proliferarea epiteliului scuamos esofagian şi este o tumoră rară care se descoperă întâmplător la examenul endoscopic (0,45% din endoscopii). Are o talie mică, rareori peste 1 cm, cu aspect polipoidal şi mucoasa de acoperire netedă. Atunci când este simptomatică

apar dureri, greaţă, vărsături, dar de intensitate mică. Diagnosticul este endoscopic şi biopsic. Polipectomia endoscopică este rezolvarea ideală.

Adenomul – tumoră benignă extrem de rară, derivă din epiteliul unistratificat glandular; se găseşte în 1/3 inferioară a esofagului.

TUMORI BENIGNE NEEPITELIALE

Leiomiomul este cea mai frecventă tumoră benignă esofagiană. Tumora poate proveni din proliferarea celulelor din muscularis mucosae, muscularis propria sau chiar din celulele musculare din structurile vasculare. Ea poate să se dezvolte spre lumenul esofagian, intraparietal sau către mediastin. Apare mai frecvent în a treia şi a patra decadă de viaţă. Este o tumoră cu apariţie sporadică, dar există situaţii în care tumorile apar familial cu transmisie autosomal dominantă. Spre decada a şaptea de viaţă se poate transforma în leiomiomatoză, cu acalazie secundară, datorită distrugerii plexurilor intramienterice. Simptomatologia diferă în funcţie de dimensiunea tumorii, de localizarea ei şi de direcţia de expansiune.

În dezvoltările intraluminale simptomatologia va fi dominată de disfagie, durere presternală sau chiar epigastrică, uneori regurgitaţii în arborele traheobronşic; hemoragiile sunt excepţionale. În dezvoltările predominant extraluminale, pot apărea simptome de compresiune mediastinală. La examenul radiologic se poate observa apariţia unei lacune bine delimitată, cu pliurile mucoasei conservate. Examenul endoscopic vizualizează o bombare submucoasă, cu mucoasa netedă şi fără ulceraţii. Examenul ecoendoscopic, atunci când se poate efectua, aduce însă cele mai multe referinţe în diagnostic. Uneori este necesară şi TC pentru a preciza relaţia cu structurile mediastinale. Leiomiomul esofagian nu se malignizează practic niciodată. Oportunitatea tratamentului este în funcţie de gravitatea simptomatologiei clinice şi constă în enucleere (soluţia ideală) sau în exereza chirurgicală, atât pentru a îndepărta tumora, cât şi în scopul efectuării examenului histopatologic pentru eliminarea altor tipuri de tumori, eventual maligne.

TUMORILE MALIGNE

TUMORI PRIMITIVE EPITELIALE

CARCINOMUL SCUAMOS

Este o tumoră malignă derivată din celulele epiteliale ale epiteliului pluristratificat esofagian.

Epidemiologie

Repartiţia geografică este valabilă: în S.U.A, Europa, Japonia, cancerul esofagian este mai puţin frecvent, în proporţie de 3,5/100 000 locuitori, pen-

tru toate rasele, dar este mai frecvent la negri, vârstnici şi la bărbaţi. Reprezintă 1,5% din toate cancerele şi 7% din cancerele digestive. Rata mortalităţii este între 2-5‰ locuitori. Zonele cu risc crescut pentru cancerul esofagian sunt: China de Nord, regiunile limitrofe ale Mării Caspice, fosta URSS, Africa de Sud. În China mortalitatea prin cancer esofagian atinge valori de 133‰ locuitori. Tumora apare mai ales între 40-50 ani, nu se observă predominanţa de sex şi localizarea cea mai frecventă este de 1/3 medie.

În România (date ale Institutului de Statistică a Ministerului Sănătăţii), incidenţa globală este de 1,39 ‰ bărbaţi şi 0,62‰ femei. Nu există o deosebire semnificativă între zonele urban/rural. Incidenţa cea mai mare se observă între 50-70 ani. Prevalenţa este de 3,35 ‰ locuitori; în 1993 mortalitatea prin cancer esofagian a fost de 1,70 ‰ locuitori. Incidenţa, prevalenţa şi mortalitatea cea mai mare au fost observate în Transilvania.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Anterior, până în anii '80, statisticile au menţionat prezenţa carcinomului scuamos în 95% cazuri de cancer esofagian; ulterior, este semnalată creşterea frecvenţei adenocarcinomului în detrimentul carcinomului scuamos (50-80%).

Sunt descrise patru forme (tipuri) macroscopice de tumori esofagiene: polipoidală, ulceroasă, schiroasă, forme asociate.

Clasificarea T.N.M. defineşte gradul infiltraţiei procesului neoplazic în peretele esofagian.

Modificările intracelulare epiteliale descrise în displazia de gradul III cu conservarea membranei bazale, caracterizează cancerul esofagian "in situ" (TIS). În acest stadiu metastazele ganglionare şi la distanţă sunt absente. Invadarea progresivă a laminei propria până sau şi în muscularis mucosae caracterizează cancerul mucosal. În această situaţie se observă metastaze ganglionare numai în 3-14% din cazuri. Lambert consideră cancerul mucosal "cancer precoce"; este codificat T_{1a}.

Invadarea submucoasei se asociază cu o metastazare mult mai frecventă (30-40%) şi este codificat T_{1b}.

Invadarea muscularis propria defineşte T_2, a adventicei T_3, şi a organelor din jur T_4. Invadarea tumorală a musculaturii propria, sau a straturilor mai externe ale peretelui esofagian sau a organelor adiacente defineşte un "cancer invaziv" (fig. 1).

Căile de invazie şi de metastazare sunt, prin continuitate, venoasă şi limfatică. Cea mai importantă cale de metastazare este prin vasele limfatice. Acestea sunt conectate la o reţea ce străbate peretele esofagian şi se varsă în ganglionii adiacenţi: cervicali pentru cancerele superioare, aortici şi traheobronşici pentru localizările medii şi subdiafragmatice pentru cele inferioare.

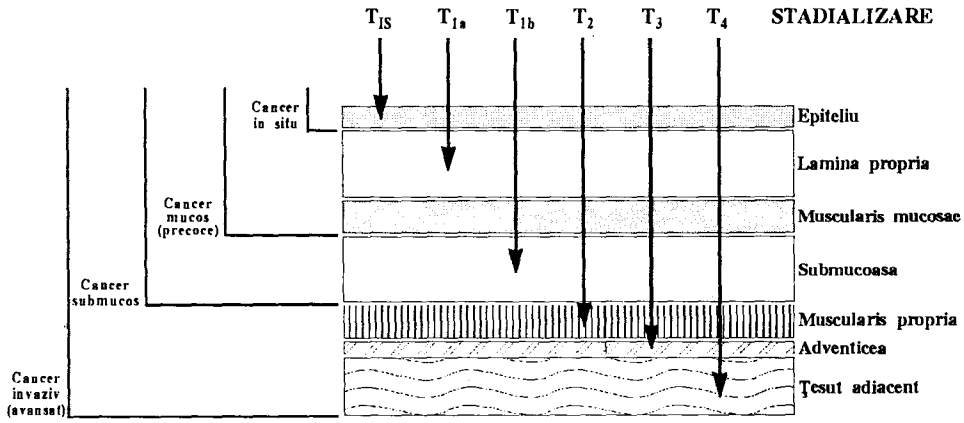


Fig. 1 – Stadiile de invazie a carcinomului scuamos în peretele esofagian.

Metastazarea apare atunci când celulele se detaşează de tumora primară şi sunt vehiculate în alte teritorii. În ţesuturile normale, celulele tisulare sunt menţinute unite prin molecule adezive (denumite E-Cadherin) secretate de membrana celulară. În celulele maligne în 80% din cazuri secreţia de E-Cadherin este redusă sau dezorganizată, ceea ce explică uşurinţa cu care se detaşează celulele tumorale şi migrează în ganglioni sau în alte teritorii. Metastazele la distanţă pot apărea în orice teritoriu, dar ele sunt mai frecvente în ficat şi plămân.

ETIOPATOGENIE

Ca în toate cancerele tubului digestiv, nu se cunoaşte nici un agent carcinogen cert care să poată produce cancerul uman. S-au efectuat însă o serie de corelaţii statistice cu anumiţi factori ce apar mai frecvent la bolnavii cu cancer esofagian:

1. *Factori ereditari* sunt mai puţin studiaţi decât la cancerele celorlalte segmente de tub digestiv. În tyloză (keratodermie palmară şi plantară, papiloame esofagiene şi cancer esofagian) transmiterea bolii este autosomal dominantă. Incidenţa bolii este însă cu mult prea mică pentru a sugera o asociere de acest gen la ceilalţi bolnavi.

2. *Factori locali de iritaţie.* Sunt cunoscute o serie de afecţiuni esofagiene la care cancerul este asociat mai frecvent decât la restul populaţiei.

– Esofagita peptică, stricturile; se consideră că sunt necesari 10-15 ani până la apariţia displaziei şi a cancerului.

– S-a observat că la 8-10% din acalazici se asociază şi un cancer esofagian. Asocierea unui cancer submucos cu acalazie secundară este varianta cea mai rar observată. Mult mai frecvent se observă însă apariţia cancerului esofagian la nivelul superior al stazei esofagiene a acalazicilor.

– Diverticulii cricoesofagieni se asociază mai frecvent cu cancerul esofagian decât ceilalţi diverticuli.

– Hernia gastrică transhiatală se asociază în proporţie de 7-8% cu cancerul esofagian.

– Sindromul Plummer Vinson (esofagita carenţială observată la femeile nordice) are risc crescut pentru cancerul esofagian.

– Tumorile benigne ale esofagului, leziuni foarte rare, au rata mai mică de cancerizare decât tumorile benigne ale altor segmente ale tubului digestiv.

3. *Factori dietetici.* Consumul de alimente contaminate cu aflatoxine, sau cu conţinut mare în nitrosamine, posibili carcinogeni, au fost asociate cu apariţia cancerului în anumite zone cu risc crescut. Consumul de porumb alterat, de malţ, ceaiuri foarte fierbinţi, deficienţe nutritive, de vitamina E, C, riboflavină, niacin, au fost incriminaţi ca posibili factori de risc.

Ingestia de alcooluri, în special a celor distilate, a liqeurului concentrat este bine corelat cu cancerele din zonele cu risc crescut.

Tutunul, utilizat sub orice formă mai mult de 30 ani este semnificativ mai frecvent întâlnit în zonele geografice cu risc crescut.

4. *Factori de mediu.* În zonele geografice cu risc crescut, s-a constatat scăderea concentraţiei de molibden în sol. În Arabia Saudită se observă infestarea apei potabile cu petrol.

5. *Factori socio-economici.* S-a observat că în zonele cu incidenţă mai mare a bolii condiţiile socio-economice sunt precare faţă de celelalte zone. Rasa neagră este mai afectată de cancer esofagian.

6. În producerea cancerului au fost implicaţi şi *alţi factori:* radiaţiile ionizate, Papillo virusul, alţi viruşi, dar fără date statistice semnificative.

În zonele cu risc crescut pentru cancer esofagian, sunt implicaţi în etiopatogenie în special factorii socio-economici, anumite obiceiuri alimentare, deficienţe vitaminice, modificări ale solului (China, Irak, zone limitrofe ale Mării Caspice). În schimb în SUA, Japonia deşi incidenţa cancerului este mult mai mică, ea este corelată, în special, cu consumul de alcool şi utilizarea excesivă a tutunului.

Baza moleculară a cancerului esofagian. Apariţia cancerului esofagian epitelial, atât scuamos cât şi glandular este determinată de o suită de evenimente moleculare (activarea protooncogenelor şi deleţia genelor supresoare ale creşterii tumorale). Recent s-au precizat o serie de factori care pot favoriza cancerizarea celulelor epiteliale esofagiene.

Ciclinele sunt un grup de proteine implicate în controlul progresiei celulelor în ciclul celular. Pentru a efectua această acţiune, ciclinele trebuie să se lege de alte proteine (ciclin-dependent-kinase). Aceste complexe activează alte proteine cu rol în reglarea ciclului celular. Ciclina D1 este implicată în tranziţia din faza G în faza S a ciclului celular. Gena normală D1 din cromozomul 11q13, propusă ca protooncogenă, este activată oncogenic la 50% din cancerele scuamoase cercetate. S-a constatat că la tumorile scuamoase rezecate există o corelaţie între cantitatea de ciclină D1 pusă în evidenţă pe

cupele histologice şi durata de supravieţuire postoperatorie. Bolnavii care aveau cantitate mare de ciclină D1 au avut o supravieţuire mai scurtă decât cei care au avut cantităţi mici de ciclină D1. Această observaţie permite utilizarea ciclinei D1 ca factor de apreciere a prognosticului la bolnavii cu cancer esofagian.

Genele "supresoare ale tumorii" împiedică proliferarea aberantă a celulelor. Pierderea completă a funcţiei supresoare apare atunci când ambele alele sunt deletate sau când o alelă este deletată şi cealaltă a suferit o mutaţie. Cromozomul 9p poate găzdui una sau mai multe gene supresoare. Pierderea braţului scurt al acestui cromozom induce fenomenul de pierdere a heterozigozităţii (LOH) care este prezent în 65-81% din cancerele scuamoase, dar numai la 47% din adenocarcinoame. Recent s-a observat LOH (pierderea unei alele) pe braţul scurt al cromozomului 3 în 34% din carcinoamele scuamoase.

Cea mai importantă şi mai bine studiată genă supresoare a tumorii este p53, situată pe cromozomul 17p. Această genă codifică o proteină ce inhibă proliferarea celulară când aceasta devine aberantă şi periculoasă pentru organism. Celulele care au avut lezări ale DNA, acumulează proteina p53, care blochează proliferarea celulară şi stimulează apoptoza. Anomalii ale genei p53 au fost observate în tumori ale tractului aerodigestiv, cu punct de plecare în epiteliul pluristratificat (cap, gât, esofag). Ele pot fi asociate sau unice. Este posibil ca abuzul de alcool şi de tutun, care reprezintă factori de risc pentru apariţia tumorilor maligne ale tractului aerodigestiv să inducă mutaţii ale genei p53 şi să favorizeze apariţia cancerului. Imunoreactivitatea pentru proteina p53 a fost pozitivă la 65% pacienţi cu cancere multiple aerodigestive şi 43% la cei cu cancere unice.

În zonele geografice cu risc crescut pentru carcinom scuamos (China de Nord), proteina p53 este prezentă masiv în cupele histologice, ca semn al alterării genei p53, în timp ce în celelalte zone prezenţa ei este mult scăzută.

TABLOU CLINIC

Cancerul esofagian este o afecţiune silenţioasă în fazele incipiente; când apar primele simptome, ele sunt discrete, deşi afecţiunea poate fi destul de avansată: disfagie uşoară intermitentă, regurgitaţii, moderate dureri retrosternale ocazionate de ingestia mai rapidă a alimentelor sau de masticaţia defectuoasă.

În cancerele avansate se observă 3 tipuri de simptome:

1. *Obstructive.* Simptomul iniţial, constant şi progresiv este disfagia. Deoarece esofagul este un organ elastic, distensibil, disfagia apare abia atunci când lumenul esofagian este redus cu 50 %. Apare iniţial la solide, apoi la semisolide şi lichide. Disfagia poate să apară sau să fie accentuată de inflamaţia supraadăugată sau de spasmul esofagian asociat. Obstrucţia progresivă a lumenului produce eructaţii, dar mai ales regurgitaţii. Acestea pot fi aspirate în arborele traheo-bronşic şi să producă tuse, bronşite sau chiar pneumonii de aspiraţii.

2. *Semne secundare invaziei tumorale.* Durerea presternală iradiată în omoplatul stâng apare atunci când tumora a depăşit straturile esofagului şi invadează mediastinul. Perforaţia tumorii se însoţeşte de fistule esobronşice, pleurezii, mediastinite, toate cu prognostic grav. Rar, când tumora erodează un vas, apare hemoragia digestivă superioară masivă. Mai frecvent se întâlneşte însă anemia feriprivă secundară pierderilor oculte. Compresiunea recurentului se însoţeşte de voce bitonală, iar a diafragmei de sughiţ sau paralizie diafragmatică. Compresiunea unui trunchi simpatic poate produce sindrom Horner (ptoză palpebrală, mioză, anhidroză). Se pot observa, de asemenea, compresiuni de plex brahial sau de cavă superioară.

3. *Sindrom paraneoplazic* cu secreţie ectopică de hormoni şi apariţie de hipercalcemie şi dureri osoase; se întâlneşte relativ rar în cancerul esofagian.

Examenul clinic este de obicei negativ; el devine pozitiv numai atunci când apar simptomele de invazie, compresiune şi denutriţie.

METODE DE INVESTIGAŢIE

A. Examenul radiologic. Examenul pe gol poate pune în evidenţă o eventuală imagine hidro-aerică secundară unei obstrucţii esofagiene sau poate pune în evidenţă complicaţii sau metastaze pleuro-pulmonare.

Examenul radiologic baritat oferă însă mult mai multe date în sprijinul diagnosticului. Leziunile incipiente trec de cele mai multe ori neobservate. Examenul în dublu contrast, administrarea unui sandwich baritat (pâine cu bariu), efectuarea de radiografii seriate pot facilita diagnosticul, mai ales dacă radiologul este avizat de suspiciunea unui cancer esofagian. În fazele avansate imaginile radiologice reproduc formele anatomice. În formele protruzive, imaginea lacunară, unică sau multiplă, este asociată cu semiton, pintene malign şi întreruperea pliurilor esofagiene înaintea leziunii. În formele ulcerative, nişa esofagiană este încastrată în lacună, şi însoţită variabil de aceleaşi semne care sugerează malignitatea. În formele infiltrative predomină stenoza asimetrică, cu margini neregulate şi dilataţie esofagiană suprastenotică.

Imaginile radiologice descriu leziunea, dar numai examenul histopatologic confirmă tumora malignă. Examenul radiologic prezintă totuşi o serie de avantaje: identifică poziţia tumorii, ceea ce facilitează examenul endoscopic ulterior; demonstrează nivelul obstrucţiei esofagiene şi gradul ei; permite radioterapeutului oncolog fixarea câmpului de radioterapie. Examenul radiologic este prima explorare care se efectuează la populaţia simptomatică.

B. Examenul endoscopic, bioptic şi citologic. Examenul endoscopic constituie principala metodă de diagnostic şi acurateţea sa creşte prin folosirea cromodiagnosticului, a citologiei dirijate şi biopsiei ţintite.

Aspectele endoscopice sunt în funcţie de stadiul cancerului.

1. *Aspectul endoscopic al cancerului esofagian precoce.* În clasificarea Societăţii Japoneze de boli esofagiene, cancerul esofagian precoce este caracterizat printr-o invazie care nu depăşeşte submucoasa. Tipurile şi subtipurile

endoscopice ale cancerului precoce sunt descrise în 1992 prin analogie cu cancerul gastric precoce.

Tipul I sau polipoidal constă într-o formaţie protruzivă cu baza largă de implantare care nu depăşeşte mai mult de 0,5-1 cm din planul mucoasei. Suprafaţa de acoperire este normală. Mişcările peristaltice sunt prezente.

Tipul II sau superficial se prezintă sub trei subtipuri:

– IIa supradenivelat, constă într-o arie de 1-2 cm ce depăşeşte planul mucoasei cu 1-2 mm care, apare relativ mai decolorată decât restul mucoasei;

– IIb plat se prezintă sub forma unei arii cu contur neregulat de 1-2 cm, care nu se deosebeşte de mucoasa înconjurătoare decât printr-o schimbare de culoare, prezentându-se fie relativ mai roşie, fie mai decolorată. Este forma cea mai greu de diagnosticat;

– IIc subdenivelat sau eroziv, se prezintă ca o eroziune cu margini imprecise şi neregulate, acoperită cu un depozit extrem de subţire de fibrină care are culoare alb cenuşie. Pentru creşterea acurateţei examenului endoscopic se folosesc metode adjuvante de diagnostic.

Cromodiagnosticul se realizează printr-o coloraţie intravitală, care foloseşte mai multe substanţe:

– Lugol soluţie 2,5 % colorează numai mucoasa normală în maro închis (datorită bogăţiei în glicogen), dar aria neoplazică rămâne necolorată. Permite o mai bună ţintire a biopsiilor.

– Albastru de toluidină soluţie 2 % se împrăştie pe mucoasă după ce aceasta s-a spălat cu soluţie slabă de acid acetic pentru îndepărtarea mucusului. Colorează ariile neoplazice. Are dezavantajul că se fixează şi colorează şi celulele mucipare şi poate da rezultate fals pozitive nefiind de ajutor în detecterea neoplaziei glandulare.

– Soluţia de indigocarmin 1% este fixată pe mucoasa glandulară, nu se absoarbe, dar produce contrast evident între pliuri şi şanţurile dintre pliuri.

Citologia prin abraziune este mult mai indicată în diagnosticul precoce; ea trebuie să preceadă endobiopsia.

Biopsii din ariile suspecte. Pentru creşterea ratei de rezultate pozitive este necesară prelevarea mai multor fragmente biopsice. Se ţinteşte atât centrul leziunilor cât şi limita dintre aria suspectă şi cea normală.

2. *Aspectul endoscopic al cancerului esofagian avansat.* Sunt descrise următoarele aspecte:

– Forma vegetantă sau exofitică este o tumoră conopidică cu implantare pe o parte a circumferinţei lumenului esofagian sau a întregii circumferinţe. Lumenul poate fi obstruat total sau parţial.

– Forma ulcerovegetantă este caracterizată prin apariţia în tumoră de excavaţii de dimensiuni variabile acoperite cu ţesut necrotic.

– Forma infiltrantă se prezintă cu aspect de stenoză asimetrică. Pe marginea vizibilă a orificiului stenotic pot apărea mamelonări, dintre care unele se extind serpinginos deasupra stenozei. Este modul de progresare în ax longitudinal al tumorii infiltrante.

– Forma infiltrant ulceroasă în care apar ulceraţii pe aria infiltrată.

În cancerul avansat cromodiagnosticul şi citologia prin abraziune nu au indicaţie decât în stenoze foarte strânse. Endobiopsia trebuie să evite zonele necrotice.

3. *Ecoendoscopia* este cea mai bună metodă pentru stadializarea tumorilor esofagiene pentru că apreciază gradul de invazie a peretelui esofagian.

4. Recent a fost utilizată *toracoendoscopia* pentru precizarea invaziei tumorale şi a metastazelor ganglionare de vecinătate a cancerului esofagian, cu rezultate pozitive în 95% din cazuri. Totuşi, timpul lung de explorare şi mai ales complicaţiile ulterioare examenului necesită o evaluare mai precisă a utilizării acestei metode.

C. *Ecografia şi laparoscopia abdominală* reprezintă o tehnică curentă pentru depistarea adenopatiilor subdiafragmatice cât şi pentru stadializarea extinderii tumorii şi a metastazelor subdiafragmatice în localizările esofagiene inferioare.

D. *Examenul computer tomograf (CT)* este investigaţia care se foloseşte pentru a preciza invaziile extraesofagiene ale tumorii. Aprecierea gradului de invazie în peretele esofagian este însă mai puţin precisă, în special în cancerele superficiale, iar gradul de fiabilitate diagnostică este mai mic decât la ecoendoscopie (50-68%).

Metastazele ganglionare sunt de asemenea depistate într-un procent mai mic decât prin ecoendoscopie: 45-70%. Examenul CT este utilizat însă pentru obiectivarea extinderii tumorii esofagiene în aortă (fiabilitate diagnostică 95 %), arborele traheo-bronşic (acurateţe diagnostică 60-95%), şi pericard, precum şi pentru evidenţierea metastazelor la distanţă. Este utilizată de asemenea pentru stadializare, atunci când ecoendoscopul nu poate depăşi tumora esofagiană, ceea ce se observă în 20-50% din cazuri.

E. *Rezonanţa magnetică* este rareori utilizată, ca examen complementar, atunci când rezultatele CT nu au fost satisfăcătoare.

Endo-rezonanţa magnetică este o metodă de ultimă oră, a cărei performanţă comparativă cu cea endoscopică nu a fost evaluată.

F. *Scintigrafia esofagiană.* Utilizează o serie de markeri ca: P^{32}, Thalium 57, Co-Bleomicina, Ga^{67}, care sunt captaţi de tumoră, dar nu de ţesuturile sănătoase din jur. Radioactivitatea crescută de la nivelul tumorii poate fi obiectivată cu ajutorul unei gammacameră, sau a unui contor Geigel introdus în lumenul esofagian. Metoda este utilizată în mod curent.

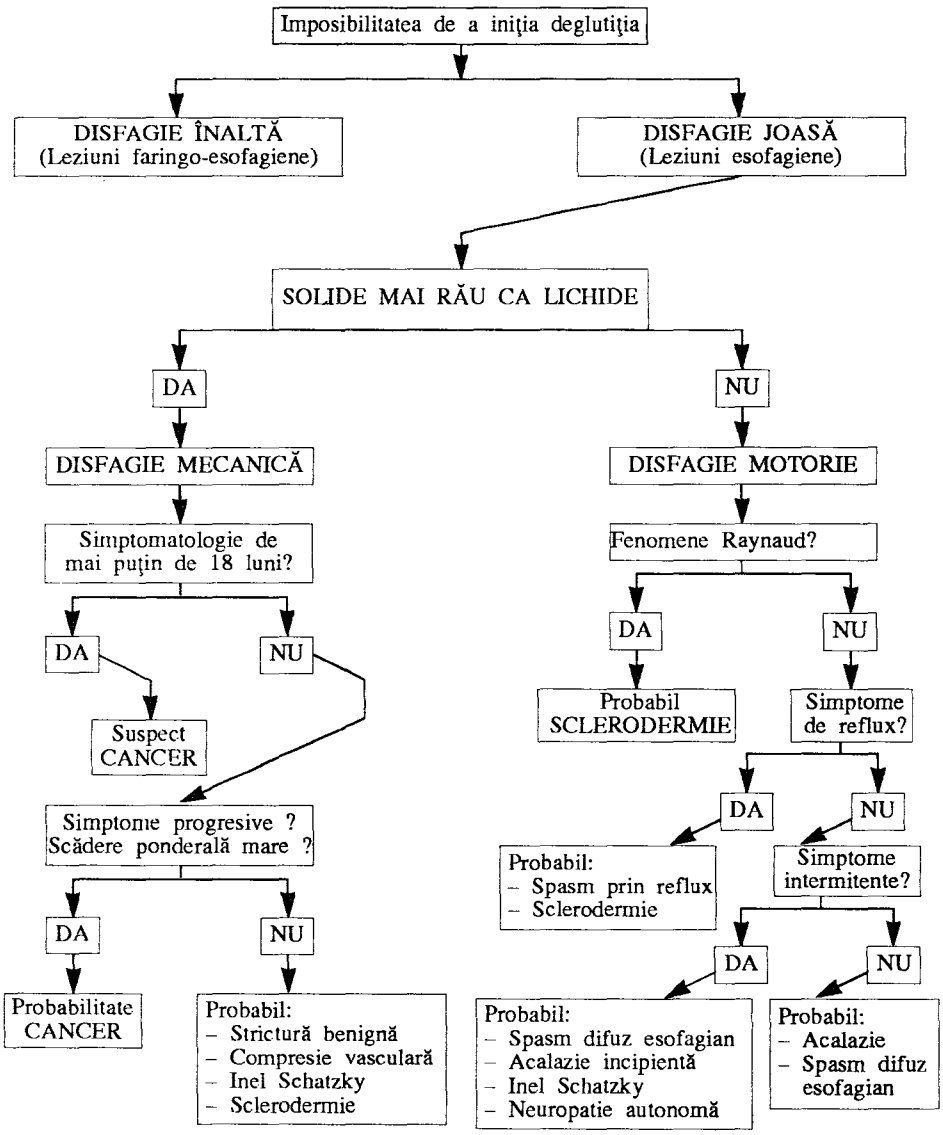
DIAGNOSTIC

În ţările cu incidenţă scăzută a cancerului esofagian, diagnosticul se stabileşte fie întâmplător cu ocazia unei endoscopii digestive de rutină, fie în momentul în care cancerul devine simptomatic. Disfagia este simptomul cel mai frecvent, prezent în 90 % din cazuri şi de cele mai multe ori inaugural.

Caracterul disfagiei, cât şi asocierea diferitelor simptome, pot sugera diagnosticul (tabelul II). Indiferent de intensitatea, frecvenţa sau alte caractere ale disfagiei, ea obligă la iniţierea unei explorări radiologice şi endo-

TABELUL II

DISFAGIA
- ALGORITM DE DIAGNOSTIC CLINIC -



scopice, şi dacă este cazul citologice şi biopsice. În medie se scurg săptămâni sau chiar luni până la stabilirea diagnosticului, de cele mai multe ori datorită întârzierii prezentării pacientului la medic. De aceea aproximativ 40 % din cancere, în momentul diagnosticului, sunt avansate şi nerezecabile. În ţările cu incidenţă crescută, cum este China de Nord, cazurile de cancer

esofagian dunt depistate prin screening citologic în masă la indivizi aparent sănătoşi. Această metodă oferă posibilitatea depistării cancerului precoce, în faza rezecabilă şi curabilă.

Din momentul în care s-a declanşat investigaţia paraclinică, diagnosticul cancerului este relativ uşor. Mult mai dificilă este stadializarea tumorii. În acest scop se analizează: 1. Gradul de invazie al tumorii în peretele esofagian (T); 2. Prezenţa sau absenţa invaziei ganglionare (N); 3. Prezenţa sau absenţa metastazelor la distanţă.

Stadializarea T.N.M. a fost propusă în 1987 de Union Internationale Contre le Cancer şi American Joint Committe on Cancer, şi este valabilă încă şi astăzi (tabelul III), dar cu diferenţiere între cancer mucos şi submucos.

TABELUL III

CLASIFICAREA T.N.M. PENTRU STADIALIZAREA CANCERULUI ESOFAGIAN

Tumora primară T	
TX	Tumora primară nu poate fi dovedită
TO	Tumora absentă
TIS	Carcinom in situ
T_1	Tumora ce invadează lamina proprie sau submucoasa
T_{1a}	Tumora mucoasă
T_{1b}	Tumora submucoasă
T_2	Tumora invadează muscularis propria
T_3	Tumora invadează ţesutul periesofagian
T_4	Tumora invadează structurile adiacente
Ganglionii limfatici regionali	
NX	Ganglionii regionali nu pot fi demonstraţi
N_0	Nu sunt metastaze ganglionare regionale
N_1	Metastaze ganglionare regionale
Metastaze la distanţă	
MX	Metastazele la distanţă nu pot fi demonstrate
M_0	Nu sunt metastaze la distanţă
M_1	Metastaze la distanţă

Criterii pentru stadializare

Stadiul 0	TIS	N_0	M_0
Stadiul 1	T_1	N_0	M_0
Stadiul II A	T_2	N_0	M_0
	T_3	N_0	M_0
Stadiul II B	T_1	N_1	M_0
	T_2	N_1	M_0
Stadiul III	T_3	N_1	M_0
	T_4	oricare N	M_0
Stadiul IV	oricare T	oricare N	M_1

Ecoendoscopia este metoda cea mai performantă pentru a stabili preoperator gradul de invazie a tumorii în peretele esofagian (80-90 % pentru T_1 – 100 % pentru T_4) şi are fiabilitate destul de mare pentru detectarea metastazelor ganglionare (N 50-88 %). Pentru aprecierea metastazelor la distanţă, pentru aprecierea adenopatiilor şi metastazelor abdominale asocierea CT

este obligatorie, completată, în localizările inferioare, de ecografie şi laparoscopie.

În localizările tumorale mijlocii este necesară efectuarea bronhoscopiei, bronhografiei, în scopul determinării unei eventuale invazii traheo-bronşice.

Diagnosticul diferenţial trebuie efectuat ca pentru toate leziunile obstructive esofagiene, utilizând tehnicile exploratorii amintite. Diferenţierea dintre acalazie şi un cancer submucos al cardiei, sau chiar mucos este uneori dificilă. Cancerul submucos al cardiei poate fi bine pus în evidenţă de ecoendoscopie, dar uneori numai examenul piesei operatorii stabileşte în final diagnosticul.

Stenoza esofagiană inflamatorie nu poate fi totdeauna abordată endoscopic. Este posibil ca introducerea unei periuţe metalice prin endoscop să permită eliminarea unei leziuni maligne.

TRATAMENT

Nu există până în prezent un consens general în ceea ce priveşte tratamentul carcinomului scuamos esofagian. Sunt foarte multe posibilităţi de abordare a tumorilor esofagiene, atât din punct de vedere tehnic cât şi a mijloacelor de tratament. Este cert însă că pentru alegerea celui mai avantajos tip de tratament este necesar ca la fiecare pacient în parte să se precizeze următorii parametrii:

1. Stabilirea unui diagnostic corect, ceea ce este posibil numai în unităţi specializate, utilate cu echipament modern şi cu specialişti competenţi.
2. Determinarea tipului histologic al tumorii, stadializarea sa cât mai precisă.
3. Vârsta şi starea de sănătate a pacientului (gradul de denutriţie, boli grave asociate).
4. Consimţământul pacientului, după ce i se aduc la cunoştinţă avantajele şi riscurile metodei de tratament propuse.

Tratamentul chirurgical

I. Rezultatele chirurgicale s-au îmbunătăţit în ultimele decade datorită în primul rând ameliorării substanţiale a îngrijirii postoperatorii, şi apoi datorită stabilirii criteriilor de stadializare.

Tratamentul chirurgical curativ reprezintă însă cel mai important mijloc de tratament. Criteriile admise pentru rezecabilitate sunt (după de Meester) următoarele: 1. Absenţa extinderii tumorii în afara peretelui esofagian. 2. Absenţa metastazelor ganglionare. 3. Vârsta pacientului sub 75 ani. 4. VEMS mai mare de 1,5. 5. Fracţia de ejecţie peste 40%.

Cu aceste criterii se apreciază că mortalitatea globală operatorie este de 7 %, iar supravieţuirea la 5 ani a bolnavilor operaţi este de 53 %. Rezultatele obţinute variază însă cu profunzimea penetrării ţesutului tumoral în peretele esofagian. Tumorile intraepiteliale au supravieţuire la 5 ani de 93%, cancerul mucosal de 73 %, cancerul submucos de 44 %, cancerul care in-

vadează muscularis propria cu N_0 32 %, cel cu N_1 17 %. Din toate statisticile reiese că numai rezecţia cancerului mucosal este curativă.

Alegerea procesului operator depinde însă de condiţia preoperatorie a pacientului, stadializarea tumorii, situaţia intraoperatorie, localizarea tumorii, opinia chirurgului şi experienţa sa. În condiţii favorabile, esofagectomia în bloc în 2 timpi este cel mai des folosită.

Reconstrucţia căii digestive după rezecţie se efectuează prin diferite procedee chirurgicale ce utilizează ca material plastic stomacul, colonul sau intestinul subţire (tabelul IV).

TABELUL IV

PROCEDURI DE RECONSTRUCŢIE DUPĂ ESOFAGECTOMIE PENTRU CARCINOM SCUAMOS AL ESOFAGULUI
(După B. Krevsky)

Esofagogastrostomie
By-pass gastric substernal
By-pass gastric inversat
By-pass gastric intratoracic
Tub gastric izoperistaltic
Interpoziţie colonică
Stânga (antiperistaltică)
Dreapta (esoperistaltică)
Transvers
Interpoziţie jejunală

După rezecţia esofagiană pot apărea o serie de complicaţii cu risc mare de mortalitate postoperatorie: dehiscenţa suturilor anastomotice, sepsis, abces subfrenic, hemoragie, torsiunea segmentului by-pasat, ruptura splinei. Sunt posibile însă şi alte complicaţii întâlnite în marea chirurgie: insuficienţă cardiacă, insuficienţă respiratorie, flebită, embolie pulmonară etc.

Tratamentul paliativ chirurgical are drept scop îmbunătăţirea calităţii vieţii bolnavului permiţându-i o alimentaţie suficientă, atât pentru lichide, cât şi pentru solide. Se apreciază că aproximativ 87 % din pacienţi supravieţuiesc fără disfagie, mortalitatea intraoperatorie este de 11-13 %, complicaţiile sunt mai mari, între 10-30 %, iar supravieţuirea medie este de 5 luni. Se efectuează by-pass chirurgical după diverse procedee. Gastrostoma se utilizează mai ales pentru pregătirea bolnavilor în vederea realizării altor procedee paliative.

Tratamentul endoscopic

Tratamentul endoscopic curativ. Urmăreşte ablaţia endoscopică sau distrugerea tumorii, şi este posibil numai în cancerul in situ şi mucosal. Indicaţia terapeutică şi mijloacele de tratament diferă în funcţie de categoria de bolnavi, de mărimea tumorii, şi posibilităţile tehnice ale specialistului.

La pacienţii cu risc scăzut prin intervenţie chirurgicală, dar la care atât medicul cât şi pacientul optează pentru un tratament curativ endoscopic, acesta se poate efectua dacă tumora polipoidă sau infiltraţia neoplazică nu depăşeşte

2 cm. Dacă tumora este mai mare de 2 cm sau mai lungă, sau circumferenţială, există riscul fie de a efectua o ectomie incompletă, fie de a induce stenoză reziduală.

În această situaţie se efectuează mucosectomia endoscopică recomandată de autorii japonezi, care se realizează cu un endoscop prevăzut cu echipament special, atât pentru ablaţia tumorii cât şi pentru recuperarea ei în vederea efectuării unui examen histologic. Dacă invazia tumorală este limitată la mucoasă, se controlează periodic în continuare zona ectomizată. Dacă însă examenul histologic indică penetraţia în submucoasă, atunci este necesară rezecţia chirurgicală. cu aceste tehnici, rezultatele sunt asemănătoare celor chirurgicale.

La pacienţii cu risc crescut pentru intervenţia chirurgicală (vârsta înaintată, boli asociate severe etc.) şi la care metodele de stadializare utilizate au precizat existenţa unui cancer incipient, se recomandă efectuarea unui tratament endoscopic pentru distrugerea tumorii, fie cu laser termal Nd:YAG, fie prin tratament fotodinamic. Pentru această ultimă tehnică se administrează o substanţă fotosensibilă derivat de hematoporfirină, urmată ulterior de iradiere cu laser. Această tehnică este utilizată şi în tumorile plate prost delimitate, cu diametrul chiar mai mare de 2 cm. Procedeul este sigur, nu produce disconfort pacienţilor, dar distrugând tumora, nu mai este posibil nici un examen histopatologic. Se apreciază că se poate obţine un răspuns complet în 80 % din cazuri. Supravieţuirea globală la 5 ani a fost de 21 %.

Tratamentul endoscopic paliativ. Foloseşte multiple metode cu rezultate variate.

1. Protezele pot fi de plastic sau metalice. Protezele metalice autoexpandabile, utilizate din ce în ce mai mult, sunt mai bine tolerate şi sunt însoţite de o morbiditate mai mică.

Plasarea unei endoproteze are două indicaţii majore: disfagia malignă şi fistula eso-bronşică. Plasarea endoscopică a protezei în esofag este în general uşoară, dar pot apărea o serie de accidente şi complicaţii precoce sau tardive, uşoare sau grave (expandare insuficientă, perforaţia esofagului, migrarea protezei, hemoragii, creşterea tumorii în exterior, sau în interior printre lamelele endoprotezei, formarea de pungi de mucoasă la capătul proximal al protezei cu retenţie de alimente la acest nivel etc.). Aproape la toţi bolnavii, disfagia se remite imediat şi în timp se stabilizează tranzitul esofagian pentru lichide şi semisolide. Complicaţiile sunt tratate prin mijloace specifice. Obstruarea protezei prin invazia tumorii la unul din capetele ei poate fi rezolvată prin dezobstruare cu lasser Nd:YAG. Apariţia unui fistule traheo-bronşice are un prognostic foarte prost. De cele mai multe ori este numai incomplet astupată de endoproteza esofagiană. Prognosticul este şi mai grav atunci când fistula are o lungime mai mare de 1 cm, când nu coexistă stenoza esofagiană şi când se observă leziuni mari ale peretelui esofagian.

2. Pentru cazurile care nu pot fi protezate, sau ca metode alternative se pot folosi şi alte metode de paleaţie: tratamentul fotodinamic sau cu

Nd:YAG, electrocoagularea mono- şi bipolară, injectarea de substanţe citotoxice în tumoră (metotrexat, cisplatin), dilataţii pneumatice ale stenozelor maligne.

3. Gastrostomia endoscopică percutanată reprezintă un mijloc încă utilizat la bolnavii denutriţi cu stenoze avansate; ea este realizată temporar, până la o deobturare mai avantajoasă. Poate produce însă dureri şi febră în primele zile de la efectuarea procedurii.

Radio- şi chimioterapia

1. *Radioterapia cu tratament unic.* Observaţii anterioare au arătat anumite rezultate benefice în tratamentul radioterapiei carcinomului esofagian scuamos, deoarece tumora este radiosensibilă. Bolnavii cu risc mare operator sau bolnavii ce refuză operaţia, dar cu tumori în stadiul T_1 au avut după radioterapie (40-45 Gy fracţionat în 5 săptămâni), o supravieţuire generală de 39 % şi specifică bolii de 71 %. La pacienţii cu cancer avansat, nerezecabil, după radioterapie, supravieţuirea la 5 ani a fost de numai 5-10%. Efectul cel mai bun (paliaţia cea mai bună), care se referă la diminuarea disfagiei şi eventual a altor simptome care fac insuportabilă viaţa bolnavului, a fost realizat cu o singură doză de 15 Gy la 1 cm de axul sursei.

2. *Chimioterapia* – unica metodă de tratament. Pentru acest tip de tratament, cele mai active citotoxice sunt: cisplatin (CP), 5 fluoro-uracil (5 FU), vindesin (VS), mitomycine (My), paclitaxel (Px), bleomicyne (B_1). Polichimioterapia este administrată după scheme şi în doze variate. Cea mai frecventă asociaţie este de 5 FU tratament continuu 800-1 000 mg/m^2/24 h timp de 4-5 zile, asociat cu cisplatine 75-100 mg/m^2/24 h în ziua 1 şi 2, sau fracţionat în 5 zile. Se repetă ciclul din ziua 21-28 în fiecare lună.

Tratamentul unic cu citostatice ar produce reducerea volumului tumorii cu 50%, scăderea disfagiei; nu s-a observat ameliorarea ratei de supravieţuire faţă de lotul de control. Recent s-a utilizat asocierea citostaticelor 5 FU şi cisplatine cu Interferon alfa 2 A în tratamentul cancerelor avansate (carcinoame); s-a observat un răspuns favorabil în 50% din cazuri; nu sunt evaluate încă rezultatele pe o perioadă lungă de timp.

3. *Chimioterapia asociată* – ca tratament primar. Raţiunea acestei asocieri este prezumţia că citostaticele ar sensibiliza ţesutul tumoral la radiaţii şi în acelaşi timp ar putea influenţa zonele metastazate nesupuse câmpurilor de iradiere. Unii autori au semnalat că chimioterapia primară, în tratament unic (2 cure de cisplatine şi 5-FU + iradiere de 30-60 Gy) a favorizat la pacienţii nerezecabili cu o supravieţuire de 40% la 3 ani.

4. *Tratamentul adjuvant.* Tratamentul radiochimioterapic preoperator a fost cercetat la o serie de bolnavi: 5 FU în perfuzie continuă + cisplatin + radiaţii cu 30 Gy. Supravieţuirea la 5 ani a fost semnificativ mai mare faţă de grupul de bolnavi ce au fost trataţi numai chirurgical. În unele cazuri nu s-a mai găsit tumora reziduală pe piesele rezectate, sau a fost observată scăderea stadiului invaziei tumorale. Global însă, tratamentul preoperator radiant sau chimioterapic nu furnizează rezultate semnificative.

TABELUL V

SCHEMA ORIENTATIVĂ PENTRU ALEGEREA TRATAMENTULUI

Stadiul	*Tipul de tratament*	
Cancer in situ (TIS)	Endoscopic	
Stadiul 1 T_1 N_0 M_0	Pacienţi cu risc operator scăzut	Pacienţi cu risc operator crescut
	Rezecţii chirurgicale + RCT* neoadjuvantă sau Tratament endoscopic curativ + RCT*	Tratament endoscopic curativ + RCT*
Stadiul II A	Tratament chirurgical Rezecţie/paleativ + RCT*	
Stadiul II B III IV	În funcţie de condiţia fizică de starea locală de posibilităţile serviciului	Tratament paleativ chirurgical endoscopic + RCT*

*RCT = Radiochimioterapie

Alegerea tipului de tratament (tabelul V)

1. *Cancerul in situ* poate beneficia de tratament endoscopic curativ: mucosectomie, sau tratament cu lasser Nd:YAG, sau tratament fotodinamic. Supravieţuirea la 5 ani este de 100%.

2. *Bolnavii din stadiul I* ($T_1N_0M_0$) au la dispoziţie mai multe variante:

Bolnavii cu risc chirurgical scăzut pot beneficia de tratamentul ideal; rezecţia esofagiană precedată de tratament adjuvant radio-chimioterapic. Numai cancerul mucosal este curabil (supravieţuire la 5 ani de 73-100%); cancerul submucosal are o supravieţuire la 5 ani de 44-54%.

Rata de rezecabilitate este de 10% în populaţia generală şi de 50% în serviciile de chirurgie.

Bolnavii din aceeaşi categorie care însă refuză intervenţia chirurgicală, care este mutilantă şi cu morbiditate mare postoperatorie, mai ales în localizările superioare, pot opta pentru tratament curativ endoscopic. Se efectuează mucosectomie endoscopică cu examen histopatologic. În cancerul mucosal (T_{1a}) rata de supravieţuire la 5 ani este similară cu aceea după intervenţia chirurgicală. În cazul că biopsia indică extinderea tumorii în submucoasa (T_{1b}) este necesară intervenţia chirurgicală. Rata supravieţuirii la 5 ani este similară cu aceea a tratamentului chirurgical. În ambele situaţii radiochimioterapia asociată este benefică. La toţi aceşti pacienţi supravegherea ulterioară este obligatorie.

La pacienţii cu risc operator mare, se recomandă tratament endoscopic curativ, asociat cu radiochimioterapie. Tratamentul endoscopic constă în trata-

ment fotodinamic sau lasser Nd:YAG. Se consideră că 80% din pacienţi au un răspuns bun la tratament. Supravieţuirea globală la 5 ani este de 21%, dar cea specifică de 53%.

3. *În stadiul II* este indicată fie rezecţia, fie tratament chirurgical paleativ, asociat obligatoriu cu radiochimioterapie. Nu sunt prezentate statistici unitare în aceste stadii, deoarece metodele de tratament diferă foarte mult în funcţie de variaţiile individuale ale pacienţilor.

4. *În stadiile ulterioare* tratamentul este paleativ, fie chirurgical, fie endoscopic de dezobstruare sau de protezare. Tratamentul radiochimioterapeutic este obligatoriu.

Cu ajutorul noilor tehnici se reuşeşte să se obţină ca aceşti bolnavi să aibă o viaţă mai suportabilă, dar supravieţuirea în timp nu este modificată.

ADENOCARCINOMUL

Este o tumoră ce derivă din malignizarea epiteliului cilindric din metaplazia Barrett. Din momentul formării sale, simptomatologia clinică şi metodologia de investigaţie sunt similare cu a cancerului scuamos şi numai examenul biopsic este acela care poate deosebi adenocarcinomul de carcinomul scuamos.

Adenocarcinomul este mult mai puţin sensibil la radiaţii şi chimioterapie decât carcinomul scuamos (vezi şi "Sindromul Barrett").

MELANOCARCINOMUL

Este o tumoră primitivă rară, mai frecvent secundară. Tumora are o evoluţie rapidă, este de talie mare, se ulcerează cu uşurinţă şi produce hemoragii. Este o tumoră foarte agresivă.

CARCINOMUL CU CELULE MICI (APUDOMUL)

Este o tumoră rară, cunoscută şi sub denumirea de carcinom neuroendocrin, carcinom anaplastic. Este o tumoră cu heterogenitate celulară, dar care conţine granule neurosecretorii. Are o malignitate şi rată de mortalitate foarte mari în medie 5 luni de la diagnostic.

TUMORI PRIMITIVE NEEPITELIALE

Sarcomul esofagian. Este o tumoră rară esofagiană, de obicei de talie mare, care se dezvoltă intraparietal sau intraluminal subepitelial. Leiomio-

sarcoamele sunt mai puţin rare decât fibrosarcomul sau rabdosarcomul. După rezecţie are o rată de supravieţuire mai mare decât tumorile epiteliale. Este sensibil la radiaţii.

TUMORI PRIMITIVE MIXTE

Carcinosarcomul. Este o tumoră mixtă formată atât din celule carcinomatoase (carcinom scuamos sau adenocarcinom, cât şi din celule sarcomatoase). Este raportat sub denumirea de carcinom sarcoid, sau adenocarcinom cu celule scuamoase.

Se apreciază că există o origine comună a celor două componente celulare: carcinomatoasă şi sarcomatoasă. Conversia celulelor epiteliale în celule mezenchimale reprezintă un eveniment curent în viaţa embrională. Anumite structuri epiteliale pot să reţină programarea genetică de diferenţiere în structuri mezenchimale. Este cunoscut faptul că tumorile maligne pot să recapituleze un model anterior embrionar. Uneori celulele sarcomatoase pot fi la rândul lor diferenţiate în alte tipuri celulare ca rabdomiosarcomatoase.

Din punct de vedere clinic, aceste tumori sunt localizate mai ales în treimea medie a esofagului, au talie foarte mare, producând obstrucţie importantă a lumenului, uneori aproape completă; totuşi simptomatologia clinică obstructivă nu apare decât cu puţin timp înaintea stabilirii diagnosticului, care este comun tuturor tumorilor maligne.

TUMORI SECUNDARE ESOFAGIENE

Sunt tumori rare esofagiene, care provin mai ales din invadarea secundară a esofagului de către tumorile din vecinătatea sa. Tumora metastatică cel mai frecvent întâlnită este melanomul malign. Se mai descriu metastaze provenind din cancere de sân, laringe, amigdale, plămân, suprarenale şi altele.

Bibliografie

Axelrod M.A., Fleischer E.D.: Esophageal tumors in Feldman M., Scharschmidt F.B., Sleisenger H.M.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease 6th ed., W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1998:551-603.

Bedenne L., Celars G. – Le traitement adjuvant et neoadjuvant des cancers de l'oesophage, Annales de gastroenterologie et d'hepatologie, 1995, 2, 55-59.

Dubois J.B. –Strategie therapeutique des cancers de l'oesophage inoperable; la radiotherapie, Annales de gastroenterologie, 1995; 2:70.

Ell C., Maya A., Hahn E.G., Gianturco Z. – Stents in the palliative treatment of malignant esophageal obstruction on an esotracheal fistulas-Endoscopy, 1995, 7, 495-500.

Giovannini M. – Cancer de l'oesophage et echoendoscopie, Annales de gastroenterologie et d'hepatologie, 1995; 2:49-54.

Lambert R. – Endoscopic detection and treatment of early esophageal cancer: a critical analyisis, Endoscopy, 1995; 1:12-18.

Lewib R.J., Dansey S.M., Wang G.A. – Squamos carcinoma of the esophagus in China and the West are they different disorders?, Diseases of esophagus, 1995, 1, 44-48.

Krevshy Benjamin – Tumors of the esophagus ch. 40 in Bockus gastroenterology – 5th ed. 1995 W.B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Tokyo; 1995:534-558.

Inui K., Nakazava J., Yamao K., Yamachikan H. şi colab. – Endoscopie M.R.I. Preliminary results of new technique for visualisation and staging of gastrointestinal tumor Endoscopy, 1995, 7, 480-494.

Mabert R. – Esophageal cancer: which stent, who places it, and where Endoscopy, 1995, 7, 509-511.

Sertz J.F., Perrier H., Giovannini M. – Cancers de l'oesophage et du cardia; strategie therapeutique chez les patients nonoperables, Annales de gastroenterologie et d'hepatologie, 1995; 2:61-69.

Spechler S.J. – Cancer of the esophagus, Current opinion in gastroenterology, 1996; 4:193-398.

Spechler S.J. – Lasser photoablation of Barret's epithelium; burning issues about burning tissue, Gastroenterology, 1993; 104:1 885-1 858.

Stevens P.T., Lightdale Ch.J. – Esophageal therapeutic endoscopy, lasser photocoagulation, and prosthesis, Current opinion in gastroenterology, 1996; 4:407-412.

Van Lanschat J.J.B., Gonzales Dionisio, Veenhef C.H.V. – Surgery, radiotherapy and chemotherapy for esophageal cancer, Current opinion in Gastroenterology, 1996; 4:399-406.

B

Afecţiunile stomacului şi duodenului

CAPITOLUL VIII

DISPEPSIA

DR. **CARMEN OPROIU,** DR. **M. MANUC**

Definiţie 105
Epidemiologie 105
CLASIFICARE 106
Dispepsia organică 106
Dispepsia funcţională sau neorganică 106
FIZIOPATOLOGIE 108
DIAGNOSTIC 109
EVOLUŢIE 110
TRATAMENT 111
Medicaţia prokinetică 111
Antisecretoriile 113
Antiacidele 113
Preparatele cu bismut 113
Antidepresivele triciclice 113
Strategia tratamentului 113

Definiţie

Noţiunea de dispepsie este imprecisă şi înţeleasă diferit de practicieni. Dispepsia este caracterizată prin simptome permanente sau recurente atribuite tubului digestiv superior: durere epigastrică sau disconfort abdominal, borborisme, balonări, greţuri, vărsături, eructaţii, saţietate precoce. Ele evoluează de cel puţin câteva săptămâni sau luni. Recent W. Grant Thompson, ca şi alţi autori, limitează noţiunea de dispepsie numai la durerea epigastrică, permanentă sau intermitentă; după alţi autori, ea trebuie deosebită de durerea biliară, pancreatică, de boala de reflux, sau de intestinul iritabil. Noţiunea de dispepsie nonulceroasă a încercat să grupeze suferinţele funcţionale ale tubului digestiv superior, dar în final a creat o confuzie şi mai mare, încât termenul este utilizat din ce în ce mai puţin şi nu este recomandabil.

Epidemiologie

Studiile epidemiologice ale dispepsiei sunt dificil de efectuat, din mai multe cauze: variabilitate mare a metodologiei de studiu; simptomele care sunt cuprinse în noţiunea de dispepsie variază de la autor la autor; vechimea bolii care limitează încadrarea în statistică variază de asemenea mult în diferite statistici (de la 4 săptămâni la 1 an).

Din aceste motive limitele prevalenţei bolii sunt foarte largi. Statisticile din nord-vestul Europei arată o prevalenţă a dispepsiei în consultaţiile de medicină generală, de 2-3%, în timp ce la cabinetele de gastroenterologie prevalenţa este de 20-40%, iar în clinicile de specialitate ea este şi mai mare – de 19-76%.

CLASIFICARE

Dispepsia poate fi împărţită în 2 mari categorii:

DISPEPSIA ORGANICĂ

Aceasta cuprinde boli organice bine definite care se manifestă prin simptome dispeptice. Mecanismele de producere a bolii ar putea să explice apariţia simptomelor, dar legătura cauză-efect este foarte greu de stabilit. Bolile organice frecvent însoţite de simptome dispeptice sunt enumerate în tabelul I. Se apreciază că aproximativ jumătate din bolnavii dispeptici prezintă simptome dispeptice secundare unor boli organice.

TABELUL I

BOLI ORGANICE FRECVENT ASOCIATE CU DISPEPSIA
J.E. Richter

1. *Leziunile organice ale sistemului digestiv:*
   - Ulcer gastric şi duodenal
   - Boli biliare
   - Gastrită şi duodenită
   - Pancreatită
   - Carcinom stomac, pancreas, colon
   - Sindrom de malabsorbţie
   - Alte boli infiltrative ale stomacului
2. *După administrarea de anumite medicamente:*
   - Antiinflamatorii nesteroide
   - Antibiotice orale
   - Teofilina
   - Digitala
   - Substituente de K şi Fe
   - Alcool
3. *Boli metabolice:*
   - Diabet zaharat
   - Hipo- şi hipertiroidie
   - Hiperparatiroidism
   - Tulburări electrolitice
4. Diverse:
   - Boli ischemice cardiovasculare
   - Boli de colagen

DISPEPSIA FUNCŢIONALĂ SAU NEORGANICĂ

La aceşti bolnavi după prealabila explorare gastroenterologică (ce presupune efectuarea examenelor biologice uzuale, examen radiologic, gastroduodenoscopie şi ecografie de abdomen superior) nu se pun în evidenţă boli organice. În funcţie de simptomatologia clinică, în dispepsia funcţională se pot distinge 3, după unii autori chiar 4, subgrupe: dispepsia asemănătoare refluxului esofagian; dispepsia asemănătoare ulcerului; dispepsia asemănătoare dis-

motilităţii; forma nespecifică, cu simptomatologie variată care nu poate fi încadrată într-una din categoriile precedente.

Simptomatologia clinică. Simptomele dispeptice sunt enumerate în tabelul II. Simptomele sunt nespecifice şi pot fi întâlnite atât în afecţiuni extradigestive (cardiace, renale), cât şi în diferite afecţiuni digestive.

TABELUL II

SIMPTOMELE DISPEPSIEI
(după J.E. Richter, 1993)

Durere abdominală sau disconfort
Plenitudine postprandială
Balonări abdominale
Eructaţii
Saţietate precoce
Anorexie
Greaţă
Vărsături
Pirozis
Regurgitaţii

Grupările de simptome clinice permit încadrarea în cele 4 categorii:

A. *Dispepsia asemănătoare refluxului* (Reflux like dyspepsia) reprezintă categoria la care pirozisul, regurgitaţiile şi eructaţiile sunt semnele dominante ale bolii.

B. *Dispepsia asemănătoare ulcerului* (Ulcer like dyspepsia). Pacienţii prezintă simptome asemănătoare ulcerului, eventual concomitent cu alte simptome dispeptice, dar endoscopia nu pune în evidenţă prezenţa ulcerului. Numai această categorie de bolnavi ar putea fi eventual încadrată în "Non ulcer dyspepsia".

C. *Dispepsia asemănătoare dismotilităţii* (Dysmotility like dyspepsia) reprezintă o categorie la care simptomele cele mai frecvente sunt: jenă epigastrică postprandială, balonare, flatulenţă, distensie abdominală, borborisme, saţietate precoce. Spre deosebire de bolnavii cu intestin iritabil, aceştia nu prezintă tulburări de tranzit.

D. Unii autori consideră oportună şi a 4-a categorie caracterizată prin simptome asociate. Mai mult de jumătate din bolnavi au o *simptomatologie intricată.*

În statistica Centrului de Gastroenterologie a Spitalului Clinic Fundeni, dispepsia de tip ulceros a fost prezentă la 51,14% din cazuri, dispepsia de tip dismotilitate la 44,32% şi de tip reflux la 4,54%.

Autorii niponi prezintă însă o altă incidenţă a diferitelor categorii: "dismotility like" 63,2%, "ulcer like" 10,7% şi "reflux like" 11,5%. Autorii europeni occidentali apreciază că grupa "ulcer like" este cea mai frecventă.

Dintre toate simptomele, cele predictive pentru "ulcer like dyspepsia" au cea mai mare specificitate 80% şi sensibilitate 43%. Simptomele pot fi declanşate de stres, alcool, anumite droguri sau fără o cauză aparentă. În timp, în cursul evoluţiei bolii la aproximativ 30% din pacienţi caracterul simptomelor se poate schimba, apărând alt tip de simptome.

FIZIOPATOLOGIE

Nu există nici un factor etiologic sau un mecanism patogenic de producere a simptomelor care să poată în mod constant declanşa acelaşi simptom. În producerea simptomatologiei în dispepsia funcţională au fost însă implicaţi următorii factori.

– **Aciditatea gastrică.** Iniţial, datorită faptului că unii bolnavi răspundeau bine la antiacide sau antisecretorii s-a presupus că hiperaciditatea gastrică reprezintă un factor important în apariţia sindromului dispeptic. Ulterior s-a observat că bolnavii care răspund la antisecretorii au în special dispepsie secundară unor afecţiuni organice peptice.

La dispepticii funcţionali, hiperaciditatea este însă rară; totuşi, în practică, s-a observat că mulţi bolnavi beneficiază de antisecretorii, ceea ce ar putea fi explicat prin creşterea sensibilităţii mucoasei gastrice la acid.

– **Tulburările motorii ale tubului digestiv superior.** La bolnavii dispeptici funcţionali, în 30-82% cazuri se observă întârzieri ale golirii gastrice după administrarea unui prânz marcat. Se pot întâlni însă şi alte anomalii contractile ca hipomotilitate antrală cu scăderea frecvenţei sau amplitudinii undelor fazice de presiune după administrarea de solide. Cercetările mioelectrice au evidenţiat aspecte de disritmie gastrică.

Unele date experimentale sugerează că la bolnavii cu dispepsie funcţională există o sensibilitate anormală faţă de anumiţi stimuli, ceea ce îi face simptomatici.

În dispepsia organică este posibil ca leziunile mucoasei să intercepteze la un anumit nivel activitatea neuromusculară, ceea ce ar produce o tulburare motorie a segmentului respectiv.

– **Gastrita cronică şi Helicobacter pylori (HP).** Relaţia între HP şi gastrita cronică este ferm stabilită, în schimb, implicaţia HP în producerea simptomelor dispeptice nu a putut fi demonstrată.

HP ca şi gastrita pot fi prezente la persoane asimptomatice. S-a observat însă că simptomele dispeptice apar mai frecvent la HP pozitivi decât la cei negativi, iar simptomele dispeptice sunt mai frevente la subtipul I (tulpină patogenă asociată inflamaţiei şi ulcerului care conţine o genă care codifică proteina Cag A cât şi citotoxina vacuolizată Vac A). Anticorpii Cag A sunt mai frecvenţi la dispeptici decât la subiecţii de control. Deşi nu există nici o dovadă fermă de asociere HP – simptome dispeptice şi tulburări motorii, eradicarea HP poate normaliza unele tulburări survenite. Este posibil ca leziunile inflamatorii să elibereze anumite substanţe active ce influenţează inervaţia intrinsecă a stomacului, sau să interfereze semnale aferente sau eferente ale stimulilor normali. Consecutiv apar tulburări ale funcţiei neuromusculare şi tulburări motorii. Prezenţa HP în mucoasa gastrică este asociată cu creştere de neuropeptide (Somatostatină, substanţa P), a unor citokine (factorul alfa al necrozei tumorale – TNF), interleukine (IL 8 şi IL I), care cresc sensibilitatea sistemului neuroenteric la diferiţi stimuli cu apariţia durerii şi a tulburărilor motorii.

– **Stresul psihologic.** Deoarece stresul poate modifica secreţia, motilitatea şi aportul sanguin, se presupune că factorii emoţionali intervin în apariţia sindromului dispeptic. Deşi nu există un profil psihologic propriu, pacienţii cu dispepsie funcţională au în măsură mult mai mare anxietate, neuroticism, depresie decât cei cu dispepsie organică. Talley şi colab. au arătat că simptomatologia psihică este mai gravă şi cu pusee mai frecvente la vârstnici, bărbaţi (în special văduvi sau necăsătoriţi) sau cei cu probleme de încadrare socială. Experimental s-a demonstrat că stresul emoţional produce hipomotilitate, ce poate fi corelată cu nivelul crescut de catecolamine eliberate de stres.

DIAGNOSTIC

Dispepsia este o afecţiune cu prevalenţă mare, dar cu criterii de diagnostic – cel puţin iniţial – pur clinice. De aceea diagnosticul de dispepsie este uşor de stabilit, dar problema dificilă este de a deosebi dispepsia funcţională de cea organică; dilema permanentă este *dacă* investigăm, *când* investigăm, *cum* investigăm.

Răspunsul la aceste probleme se bazează pe două mari categorii de fapte:

1. *Studii epidemiologice* cât şi trialuri cu bolnavi bine investigaţi au arătat că dispepsia organică este mai frecventă peste 45 de ani, şi la bărbaţi, în timp ce dispepsia funcţională este mai frecventă la tineri şi la femei.

2. *Studii economico-financiare* serioase care au vizat aspectul cost-eficienţă au arătat că adresarea pacientului la medicul de medicină generală este mult mai economică (retribuţie mai mică; în anumite cazuri nu investighează bolnavul şi iniţiază tratamentul empiric), iar adresarea pacientului la specialistul gastroenterolog este mult mai costisitoare (onorariul mai ridicat, specialiştii preferă investigaţia imediată şi complexă).

Deosebirea dintre dispepsia funcţională şi cea organică nu poate fi stabilită decât după prealabila explorare.

A. Necesită o explorare imediată:

– Bolnavii cu simptome alarmante (durerea în abdomenul superior iradiată în spate, paliditatea tegumentelor, scăderea ponderală mai mare de 3 kg, masă palpabilă); au prezumţie mare de boli organice.

– Bolnavii cu simptomatologie tipică pentru o anumită boală organică.

– Bolnavii peste 45 de ani, indiferent de sex, deoarece peste această vârstă există un risc mai mare de a prezenta dispepsie organică.

B. Bolnavii tineri, sub 45 de ani şi fără semne alarmante, pot fi trataţi empiric. În această situaţie este obligaţia medicului consultant de a efectua o anamneză foarte riguroasă şi un examen clinic foarte corect pentru a nu omite existenţa unor eventuale boli organice. Bolnavul este obligatoriu reexaminat după 4 săptămâni de tratament empiric pentru evaluarea rezul-

tatelor. În cazul în care simptomele clinice au cedat, atunci bolnavul poate fi scos din evidenţă. Dacă simptomele nu s-au remis decât parţial, atunci se poate prelungi perioada de observaţie cu încă 4 săptămâni. Dacă însă fenomenele clinice nu se remit după 8 săptămâni, bolnavul este fie trimis la specialist, fie este trimis direct la explorări.

Alegerea între consultarea medicului de medicină generală sau specialist, acceptarea unui tratament empiric sau investigaţii imediate, este o problemă delicată care ţine de gradul de cultură al pacientului, de starea sa socială şi economică, de încrederea pe care o are în medicul respectiv şi de gradul de anxietate al bolnavului faţă de afecţiunea sa.

În afară de investigaţiile biologice curente (hemogramă, VSH, glicemie, uree, urină, examen coproparazitologic) prima investigaţie care se efectuează este testarea neinvazivă a HP. Endoscopia digestivă superioară este a II-a explorare utilă; ea nu aduce totdeauna precizări (rezultat fals negativ) în boala de reflux gastroesofagian fără esofagită sau în obstrucţiile mecanice ale intestinului subţire. A treia investigaţie este ecografia abdominală superioară care poate aduce date noi diagnostice. Numai rareori sunt necesare alte tehnici pentru diagnosticarea unor boli mai rare sau foarte rare.

Pentru atestarea tulburărilor funcţionale pot fi utilizate alte teste ce pun în evidenţă tulburări motorii ale tubului digestiv superior. Cea mai folosită metodă este cercetarea timpului de golire gastrică după administrarea de prânz solid marcat radioactiv.

Existenţa tulburărilor de tranzit atrag atenţia asupra prezenţei unei patologii intestinale, în afara sindromului dispeptic sau asociat cu acesta.

În cadrul dispepsiilor organice, atât examenul clinic cât şi investigaţiile trebuie să precizeze dacă boala organică este extradigestivă sau digestivă şi dacă afecţiunea organică este de fapt răspunzătoare de simptomatologia bolnavului.

Dispepsia funcţională este de cele mai multe ori un diagnostic de excludere, iar diagnosticul şi tratamentul său necesită o mare măiestrie medicală. Este sigur că pacienţii investigaţi, uneori suplimentar sau excesiv, au şansa unui diagnostic corect şi a unui tratament adecvat.

EVOLUŢIE

Din studiile efectuate în Clinica de Gastroenterologie Fundeni am observat că în timp – pe o perioadă de 3-12 ani (în medie 7 ani) evoluţia (după răspunsurile primite la un chestionar) a fost favorabilă la 48,87% bolnavi, staţionară la 36,36% şi agravată la 14,77%. La 27,3% din cazuri s-a observat în timp apariţia unor afecţiuni organice în special peptice (ulcere, gastrite, duodenite, esofagită peptică). Au avut un risc mai mare de a dezvolta boli organice bolnavii cu "ulcer like dyspepsia", cu simptome mai frecvente şi consum mare de antisecretorii.

TRATAMENT

Eficienţa tratamentului la bolnavii cu DF este greu de evaluat, având în vedere evoluţia naturală (cu remisiuni spontane), răspunsul favorabil la placebo (3-60%) şi caracterul polimorf al afecţiunii.

Multe trialuri terapeutice au fost făcute la bolnavi neinvestigaţi şi deci la care nu există certitudinea funcţionalităţii sau organicităţii.

Criteriile de apreciere a unor investigaţii funcţionale (cum ar fi înregistrarea activităţii motorii) sunt de multe ori incerte.

În evoluţia naturală a bolii se descriu şi remisiuni spontane.

Sunt utilizate mai multe tipuri de medicamente, în raport cu felul tulburărilor dispeptice.

MEDICAŢIA PROKINETICĂ

Medicaţia prokinetică este relativ larg prescrisă.

1. **Blocanţii receptorilor dopaminergici** – stimulează activitatea motorie a tubului digestiv superior şi în acelaşi timp cresc presiunea în sfincterul esofagian inferior.

Metoclopramidul (10 mg/tb.), puţin studiat în trialuri terapeutice, are o acţiune net superioară placebo-ului, dar are dezavantajul că trece bariera hemato-encefalică şi în aproximativ 15% din cazuri apar simptome nedorite, precum: astenie, anxietate, agitaţie sau somnolenţă. Se administrează 1-3 tb./zi.

Domperidonul (Motilium – 10 mg/tb.) este un antagonist dopaminergic, care ameliorează simptomatologia dispepsiei funcţionale. Nu este însă mai activ ca metoclopramidul.

Sulpirid – un antagonist dopaminergic care este utilizat mai ales în psihiatrie, poate induce rezultate bune şi în DF.

Cisaprid este un substituent piperidinyl benzamide legat chimic de nucleul metoclopramidului. Actualmente este substanţa cea mai studiată şi mai utilizată ca prokinetic. Se apreciază că a dat rezultate bune sau foarte bune la 60-90% din pacienţii care l-au utilizat faţă de 5-60% din cei care au consumat placebo. Nu are însă o activitate semnificativ crescută faţă de metoclopramid sau domperidon. Dat fiind că nu traversează bariera hemato-encefalică fenomenele adverse descrise la metoclopramid lipsesc. Se administrează 1 tb. (10 mg) de 3 ori pe zi înainte de masă.

2. **Antagonişti ai receptorilor serotoninici** (5-hidroxi triptamină). Sunt substanţe care au efect puternic antiemetic şi anxiolitic. Acţiunea prokinetică este puţin studiată. În prezent sunt rezultate promiţătoare după administrarea de Mianserin (o combinaţie 5-hidroxi triptamină, 2 + 3 şi α_2 antagonist) în doză de 120 mg/zi.

3. **Eritromicina** – antibiotic macrolid, are aceleaşi efecte ca Motilina asupra musculaturii netede. În doze fiziologice stimulează numai motilitatea interdigestivă; în doze mai mari stimulează şi motilitatea postprandială. Nu sunt încă studiate efectele sale în dispepsia funcţională.

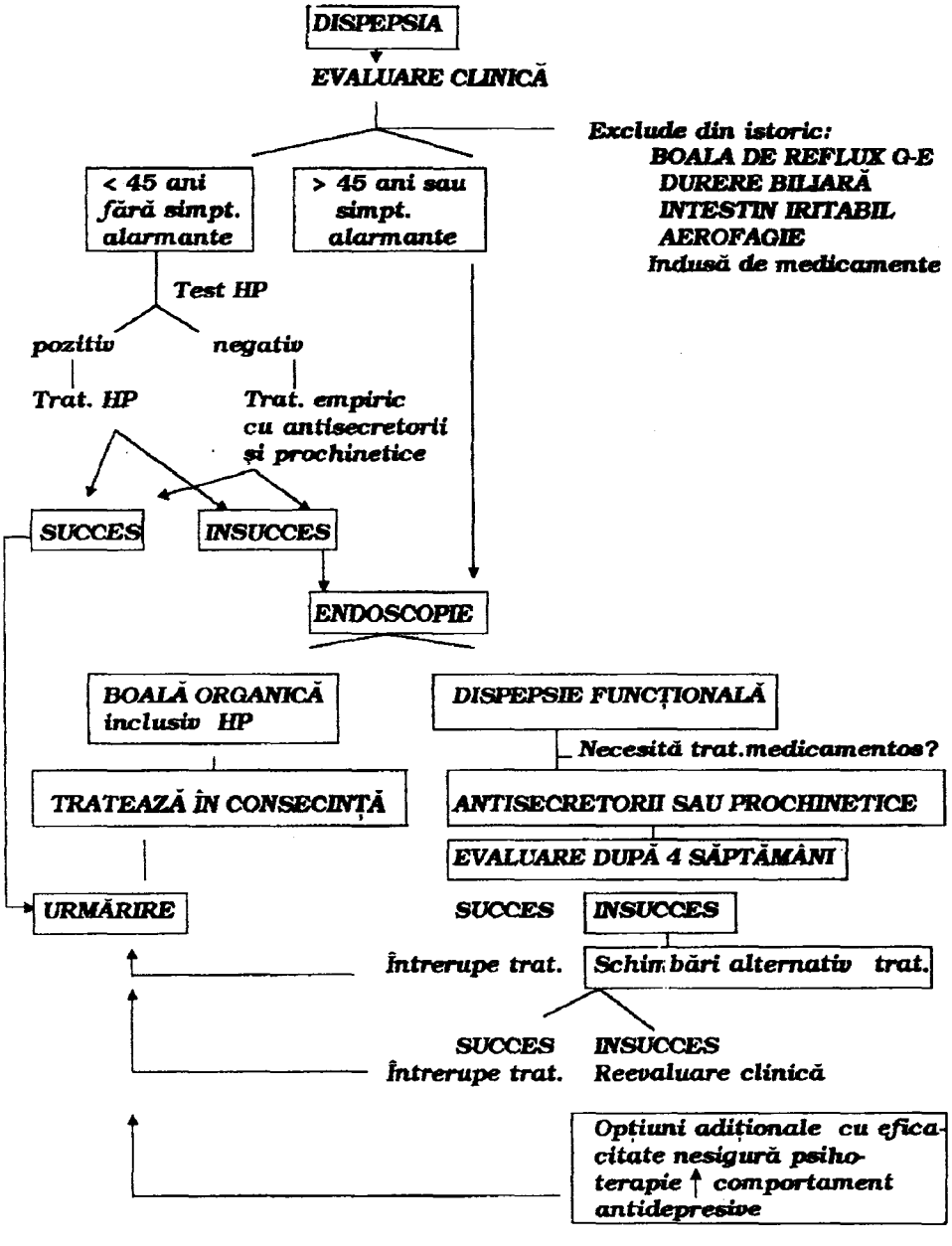


Fig. 1. – Algoritm de tratament pentru pacienții ce se prezintă cu dispepsie ce nu a fost investigată în prealabil (Gastroenterology, 1998, 114, 579-581).

4. **Agonişti colinergici.** Bethanecholul acţionează selectiv pe receptorii muscarinici. Accelerează motilitatea esofagiană şi creşte presiunea în sfincterul esofagian inferior. Nu este eficient decât asupra motilităţii esofagului şi stomacului. Nu există studii în dispepsia funcţională.

ANTISECRETORIILE

Antisecretoriile controlează aproximativ 50% din simptomatologia pacienţilor care folosesc acest tip de preparate. Beneficiază în special cei cu simptomatologie asemănătoare ulcerului şi refluxului.

ANTIACIDELE

Antiacidele sunt puţin studiate şi nu au dat rezultate semnificative faţă de placebo.

PREPARATELE CU BISMUT

Preparatele cu bismut sunt utilizate în cazurile la care se depistează prezenţa HP.

ANTIDEPRESIVELE TRICICLICE

Eficacitatea antidepresivelor triciclice în DF nu a fost demonstrată convingător.

STRATEGIA TRATAMENTULUI

Nu există o anumită indicaţie precisă terapeutică pentru o anumită formă de dispepsie funcţională. Deşi simptomatologia clinică nu este suficientă pentru a demonstra existenţa tulburărilor motorii în "dismotility like dyspepsia", totuşi în această formă tratamentul se iniţiază cu medicaţie prokinetică; dacă rezultatele nu sunt satisfăcătoare, atunci se asociază şi antisecretoriile. În celelalte două forme clinice tratamentul poate să debuteze cu antisecretorii. În practică, se obişnuieşte însă administrarea concomitentă atât a antisecretoriilor cât şi a prokineticelor.

Asociaţia americană de gastroenterologi propune o anumită schemă de tratament pentru pacienţi cu dispepsii care nu au fost încă investigaţi (fig. 1).

Tratamentul nemedicamentos constă în îndepărtarea factorilor de risc în precipitarea recidivelor: cunoaşterea şi eludarea problemelor psihologice; îndepărtarea consumului de antiinflamatorii nesteroidiene (dacă este posibil); măsuri statice antireflux la "reflux like dyspepsia"; scădere ponderală; îndepărtarea fumatului; mese mici şi repetate; îndepărtarea anumitor alimente ca de ex.: cafea, grăsimi, ciocolată.

Tratamentul dispepsiei organice este acela al bolii de bază, care produce simptomele. Dispariţia lor după tratamentul bolii de bază reprezintă dovada corectitudinii diagnosticului.

Bibliografie

American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation Of dyspepsia. Gastroenterology 1998; 114; 579-581.

AGA Technical Review: Evaluation of Dyspepsia: Gastroenterology 1998; 114; 582-595.

Dumitraşcu D. – Patologie digestivă funcţională – Edit. Medicală, Bucureşti, 1991.

Fehr H.F. – Risk factors, comedication, and concomitant diseases. Their influence on the outcome of therapy with cisapride. – Scand. J. Gastroenterology, 1993, vol. 28, supl. 195, p. 40-46.

Gomez J., Dally P. – Psychologically mediated abdominal pain in surgical and medical out patients – Br. Med. J., 1977, 1, 1451-1453.

Grand W., Thompson – Dyspepsia World–Wide and the role of stress – European J. of Gastroenterology and Hepatology, 1997, v. 9, p. 7-8.

Heading R.C. – Definitions of dyspepsia – Scand. J. of Gastroenterology, 1991, vol. 26, supl. 182, p. 1-6.

Inoue M., Seriguchi T., Harasawa S., Niwa T., Myeshi A. – Dyspepsia and dyspepsia subgroups in Japan – Scan. J. of Gastroenterology, 1993, vol. 28, supl. 195, p. 36-46.

Manuc M., Oproiu Al.: Long-term evolution of patrents with functional dyspepsia; Romanian J. Gastroent. 1998; 7: 91-94.

Malagelada J.R. – Gastrointestinal motor disturbances in functional dyspepsia – Scan. J. of Gastroenterology, 1991, vol. 26, supl. 182, p. 29-32.

McCallum R.W., Malcom C., Champion – Gastrointestinal motility disorders. Diagnosis and treatment, Williams and Wilkins, Baltimore, Hong Kong, London, Sydney, 1989.

Nyren O. – Secretory abnormalities in functional dyspepsia – Scand. J. of Gastroenterology, 1991, vol. 26, supl. 182, p. 25-28.

Nyren O. – Therapeutic trial in dyspepsia. Its role in the primary care setting. Scand. J. of Gastroenterology, 1991, supl. 182, p. 61-69.

Richter E. – Dyspepsia: organic causes and diferential characteristics from functional dyspepsia – Scand. J. of Gastroenterology, 1991, vol. 26, supl. 182, p. 11-16.

Richter J.E. – Stress and psychologic and environmental factors in functional dyspepsia – Scand. J. of Gastroenterology, 1991, supl. 182, p. 40-46.

Talley N.J., Jones M., Pipper D.W. – Psichological and childhood factors in esential dyspepsia. Scand. J. of Gastroenterology, 1988, 23, p. 341-346.

Tytgat G.N.J., Noach MA. Rams E.A.J. – Is gastroduodenitis a cause of chronic dyspepsia? – Scand. J. of Gastroenterology, 1991, vol. 26, p. 33-39.

Tanum L., Malt H.F. – A new pharmacologic treatment of functional gastrointestinal disorders a double–blend placebo–controled study with mianserin – Scand. J. of Gastroenterology, 1996, vol. 31, nr. 4, p. 318-326.

Talley N.J. – Drug treatment of functional dyspepsia – Scand. J. of Gastroenterology, supl. 182, p. 47-60.

Helier George R.M.D., Kennedy A.J., Smith B.J. – Definition and subtiping of nonulcer dyspepsia – Gastroenterology int., 1993, 6, p. 93-99.

Verhaeghe J., Jacques N., Rambouts J., Spalpen W., Cerdan E., Lebrun F., Meurant J.P. – Scand. J. of Gastroenterology, 1993, vol. 28, supl. 195, p. 25-136.

CAPITOLUL IX

GASTRITELE ŞI GASTROPATIILE

Dr. **G. GHEORGHE**, Prof. Dr. **ALEXANDRU OPROIU**

Definiţie 115
CRITERIILE DE CLASIFICARE ALE GASTRITELOR ŞI GASTROPATIILOR 115
Criteriile clinico-evolutive 116
Criteriile endoscopice 116
Criteriile histopatologice 117
Criteriile etiologice 119
Reguli de formulare a diagnosticului .. 119
FORMELE CLINICE ALE GASTRITELOR ŞI GASTROPATIILOR 122
Gastritele şi gastropatiile acute ... 122
Gastritele şi gastropatiile acute hemoragice şi erozive 122
Gastrita acută H. pylori pozitivă .. 124
Gastritele şi gastropatiile cronice . 125
Gastrita H. pylori pozitivă 125
Gastrita atrofică 127
Gastritele cronice reactive 130
FORMELE SPECIALE DE GASTRITĂ CRONICĂ 131
Gastrita limfocitară 131
Gastrita granulomatoasă 131
Gastrita eozinofilică 132
Boala Ménétrier 133
Gastropatia portal-hipertensivă 134

Definiţie

Afecţiunile inflamatorii gastrice reprezintă un capitol al gastroenterologiei clinice şi fundamentale în continuă remaniere.

Gastritele sunt afecţiuni gastrice acute sau cronice caracterizate prin leziuni inflamatorii induse de factori etiologici şi patogenici multipli care pot fi din punct de vedere clinic asimptomatice sau însoţite de simptome clinice nespecifice.

Gastropatiile constituie un grup de leziuni mucosale gastrice dominant epiteliale şi/sau vasculare (de stază sau ischemice) dar spre deosebire de gastrite, au componentă inflamatorie minimă sau absentă. Termenul de gastropatie este însă nefericit ales deoarece, etimologic, acesta înseamnă orice modificare patologică a stomacului.

Dispepsia reprezintă un concept clinic prin care se înţelege durerea epigastrică nesistematizată şi senzaţia de disconfort localizate în etajul abdominal superior. Dispepsia poate constitui, dar nu obligatoriu, manifestarea clinică a gastritelor şi gastropatiilor.

CRITERIILE DE CLASIFICARE A GASTRITELOR ŞI GASTROPATIILOR

Clasificarea gastritelor se face după criterii multiple în care se intrică aspectele clinice, mecanismele patogenice, factorii etiologici şi elementele

semiotice endoscopice şi histopatologice. Aceste criterii au fost sintetizate oarecum unitar la Congresul Mondial de Gastroenterologie de la Sidney în 1990.

CRITERIILE CLINICO-EVOLUTIVE

Tipurile de gastrite individualizate pe baza acestor criterii sunt următoarele:

Gastritele acute sunt leziuni inflamatorii acute ale mucoasei gastrice care în funcţie de intensitatea agentului etiologic pot cuprinde în profunzime celelalte pături din structura peretelui gastric. Evoluţia gastritelor acute se face fie spre vindecare, fie spre cronicizare. Majoritatea gastritelor acute se autolimitează şi se vindecă spontan.

Gastritele cronice sunt inflamaţii ale stomacului cu evoluţie de lungă durată caracterizate prin extinderea procesului inflamator în suprafaţă şi profunzime, cu distrugerea epiteliului glandular (gastrita atrofică) sau a unor componente ale peretelui gastric (atrofia gastrică). În funcţie de agenţii etiologici gastritele cronice se pot vindeca prin tratament medical sau pot evolua, indiferent de tratamentul aplicat.

Gastritele specifice reprezintă forme speciale de gastrite în care leziunile histopatologice sunt specifice pentru un anumit tip de afecţiune generală (cu localizare secundară gastrică) sau cu localizare primară gastrică (leziuni granulomatoase, infiltrat eozinofil, etc.).

CRITERIILE ENDOSCOPICE

Examinarea endoscopică permite descrierea leziunilor şi aprecierea extinderii lor pe suprafaţa stomacului.

Formele endoscopice de gastrită se individualizează pe baza grupării leziunilor endoscopice elementare ale mucoasei gastrice şi sunt următoarele:

– *Gastrita eritematos exudativă* constă în arii de eritem de 2-3 mm ce se găsesc diseminate în mucoasa de aspect normal şi pot fi acoperite de un exudat albicios punctiform.

– *Gastrita maculo-erozivă,* mai frecvent întâlnită, apare sub forma unor pete eritematoase focale cu diametrul între 3-15 mm în care există ulceraţii superficiale acoperite cu detritus fibrino-leucocitar alb-cenuşiu. Când aceste ulceraţii sunt mari eritemul înconjurător apare ca un halou roşu la marginea ulceraţiei. Mucoasa dintre maculele ulcerate este normală. Gastritele eritematos exudative şi maculoerozive au semnificaţia unor leziuni de regulă acute.

– *Gastrita papulo-erozivă* este constituită din leziuni protruzive cu pantă lină care depăşesc planul mucoasei cu 3-4 mm şi au un diametru de 3-5 mm, iar centrul lor este erodat. Aspectul general este varioloform sau ulceriform. Gastritele papulo-erozive sunt de regulă leziuni cronice.

– *Gastrita atrofică* se prezintă ca o mucoasă plată, fără pliuri, chiar înainte de insuflarea cavităţii gastrice. Culoarea este mai palidă sau gri-mur-

dar. Vizualizarea perfectă a vascularizaţiei superficiale constituie elementul diagnostic definitoriu pentru gastrita atrofică.

– *Gastrita hipertrofică* are ca aspect principal prezenţa unor pliuri înalte care depăşesc 1 cm în înălţime şi 3-5 mm în lărgime şi persistă la insuflaţie.

– *Gastrita hemoragică* are un aspect diferit în funcţie de momentul endoscopiei faţă de debutul sau încetarea hemoragiei. În perioada activă (intrahemoragică) sângerarea apare sub formă de puncte hemoragice, pete hemoragice circumscrise sau este difuză. În perioada posthemoragică recentă (maximum 6 ore de la încetarea sângerării) apar leziuni punctiforme, fisuri sau arii de 3-5 mm acoperite cu cheaguri de sânge.

Vizualizare leziunilor de mai sus nu permite diagnosticul de „gastrită" decât numai după examenul histopatologic, iar corelarea între aceste leziuni şi histopatologie nu demonstrează totdeauna prezenţa leziunilor inflamatorii. În concluzie leziunile trebuie descrise de endoscopist şi numai după interpretarea histopatologică a fragmentelor prelevate se poate pune diagnosticul de gastrită.

Extinderea leziunilor endoscopice corelată cu examenul histopatologic permit individualizarea următoarelor tipuri de gastrită:

– *Gastrita antrală* este localizată la antrul gastric anatomic iar biopsiile, pentru a fi sigur că sunt prelevate corect, nu trebuie să depăşească 2 cm de la pilor. Acest tip de gastrită este gastrita care se mai numeşte gastrită B (Strickland), se poate extinde şi în corpul gastric şi recunoaşte drept factor etiologic principal infecţia cu Helicobacter pylori.

– *Gastrita fundică* sau oxintică ocupă corpul şi fundusul gastric şi este considerată ca fiind gastrita de tip A care este patognomonică pentru anemia Biermer şi are mecanism autoimun, în această formă întâlnindu-se autoanticorpi anticelulă parietală.

– *Gastrita multifocală* caracterizată prin leziuni de tip atrofic localizate la început la limita dintre aria oxintică şi cea antrală şi care se extinde prin arii de atrofie atât în sens distal (către pilor) cât şi proximal (către cardia). Este descrisă şi sub numele de gastrita AB de către Glass şi Pitchumoni şi creşte în severitate cu vârsta pacientului; are tendinţa de hipoclorhidrie şi se însoţeşte frecvent cu ulcer gastric şi carcinom gastric. În gastrita AB factorii etiopatogenici sunt în principal factori de mediu.

– *Pangastrita sau gastrita totală* survine atunci când leziunile inflamatorii ocupă întreaga mucoasă gastrică fiind însă mai severe în antrum.

CRITERIILE HISTOPATOLOGICE

Examinarea fragmentelor biopsice prelevate endoscopic este singura care poate stabili diagnosticul de gastrită. Elementele diagnostice cu mare valoare sunt: bogăţia de celule inflamatorii şi tipul acestora. Gradingul lor se găseşte în tabelul I.

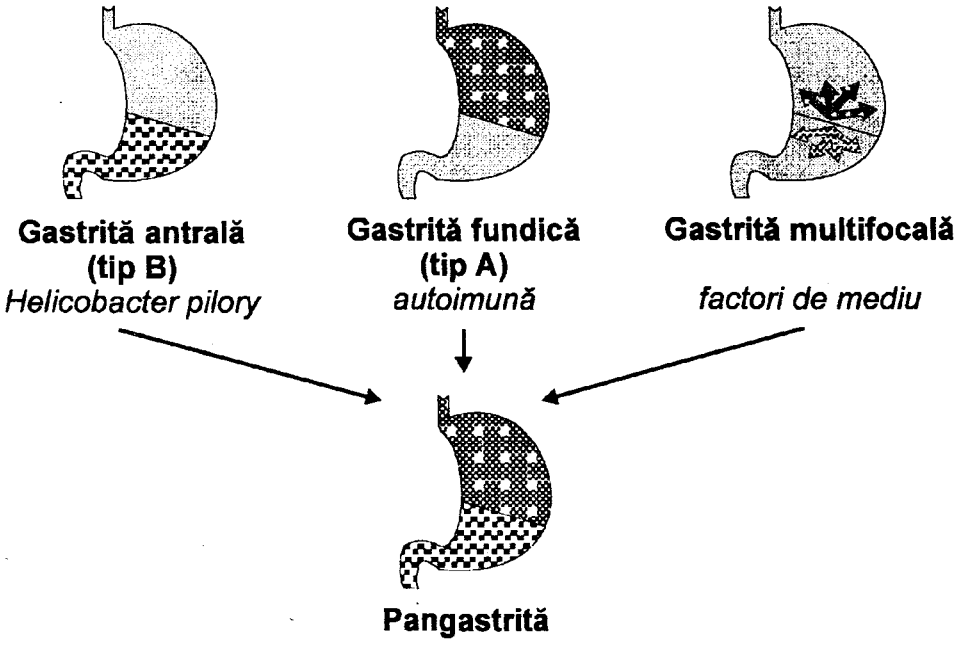


Fig. 1 – Topografia leziunilor de gastrită şi tipurile de gastrită.

În mucoasa normală sunt câteva celule mononucleare, limfocite şi plasmocite. Granulocitele sunt absente.

Gastrita acută se caracterizează prin prezenţa a numeroase neutrofile localizate intraepitelial, în lamina propria sau agregate în lumenele glandulare (abcese criptice).

Gastrita cronică este caracterizată prin prezenţa de limfocite imunocompetente şi plasmocite secretante de imunoglobulină G, M şi A. Ea evoluează în câteva decade, spre gastrită atrofică. Gradele de activitate depind de prezenţa neutrofilelor şi gradul de infiltrare în profunzime. Activitatea uşoară se caracterizează prin prezenţa de neutrofile numai în lamina propria. În activitatea moderată, neutrofilele sunt în foveolele gastrice iar densitatea lor este foarte mare. Gradul de activitate este sever atunci când neutrofilele sunt prezente intraepitelial. Gastrita cronică este inactivă atunci când lipsesc neutrofilele.

Gastrita atrofică reprezintă stadiul ultim al evoluţiei gastritei cronice şi se caracterizează prin dispariţia glandelor oxintice cu distorsiunea reţelei de reticulină. Infiltratul inflamator invadează întreaga grosime a peretelui. Examenul histopatologic trebuie să menţioneze prezenţa sau absenţa metaplaziei intestinale.

TABELUL I

DEFINIREA ŞI GRADAREA LEZIUNILOR HISTOLOGICE ALE GASTRITELOR (SISTEMUL SIDNEY)

Caracteristici histologice	*Definiţie*	*Gradare*
Inflamaţia acută	Predominanţa neutrofilelor în lamina propria faţă de limfoplasmocite	• Uşoară • Moderată • Severă (în funcţie de densitatea celulară)
Inflamaţia cronică	Creşterea numărului de limfoplasmocite în lamina propria	Idem
Activitatea	Infiltrat polimorfonuclear în lamina propria, cripte şi epiteliu de suprafaţă, în prezenţa inflamaţiei cronice	• <1/3 din cripte şi epiteliu de suprafaţă = uşoară • 1/3-2/3 = moderată • >2/3 = severă
Atrofia	Pierderea glandelor specializate din antrul/corpul gastric	• Blândă • Moderată • Severă
Metaplazia intestinală	Toate subtipurile de metaplazie intestinală ale epiteliului foveolar sau de suprafaţă	• <1/3 din mucoasă = blândă • 1/3-2/3 = moderată • >2/3 = severă
HP	Densitatea HP în epiteliul de suprafaţă	• HP<1/3 din suprafaţă = colonizare blândă • clustere mari/strat continuu HP>2/3 din suprafaţă = colonizare severă • colonizare intermediară

CRITERIILE ETIOLOGICE

Etiologia gastritelor şi gastropatiilor este extrem de variată (tabelul II).

Etiologia infecţioasă cuprinde bacterii, virusuri, fungi şi paraziţi. Cea mai frecventă cauză este însă infecţia cu Helicobacter pylori. Gastritele fungice sunt mai rare şi apar în condiţii de imunodeficienţe congenitale sau câştigate.

Etiologia autoimună se întâlneşte în anemia Biermer şi în gastrita atrofică.

Agenţii medicamentoşi, în special medicamentele corticosteroide şi antiinflamatoriile nesteroidice, produc leziuni care se încadrează mai bine în categoria gastropatiilor.

Gastritele specifice au aspecte histologice tipice pentru afecţiuni ca boala Crohn sau gastrita eozinofilică.

Gastropatiile (tabelul III) sunt numeroase şi sunt determinate atât de factori externi (AINS, iradiere, chimioterapie) cât şi de anumite condiţii individuale speciale: ciroză hepatică, reflux bilio- sau entero-gastric etc.

REGULI DE FORMULARE A DIAGNOSTICULUI

Diagnosticul corect de gastrită sau gastropatie este dificil şi laborios. Dificil pentru că este nevoie de mare experienţă pentru a considera că

TABELUL II

ETIOLOGIA GASTRITELOR ŞI GASTROPATIILOR

Agenţi etiopatogenici	*Entităţi*	*Observaţii*
INFECŢIOŞI *Bacterii*	Helicobacter pylori (HP)	80% din gastritele cronice
	Helicobacter heilmannii	Denumit în trecut gastrospirillum hominis Implicat. etiopatogenic în 0,08-0,1% din gastrite
	Streptococ α-hemolitic, Stafilococ Clostridium welchii, Proteus, E. coli	Reprezintă etiologii foarte rar întâlnite (la taraţi, alcoolici, imunodeprimanţi) şi determină gastrite flegmonoase şi emfizematoase. Acest tip de gastrite necesită tratament chirurgical de urgenţă şi antibioterapie parenterală
	Bacilul Koch şi Treponema pallidum	Gastritele specifice sunt rareori întâlnite, în fazele avansate ale afecţiunii
Virusuri	Citomegalovirus şi herpes-virus	Gastrite rareori întâlnite, la pacienţi imunodeprimaţi; la copii, citomegalovirusul determină o gastrită cu pliuri hipertrofice
Fungi	Candida, Histoplasma capsulatum, Criptococcus etc.	Gastrite rareori întâlnite, la pacienţi imunodeprimaţi (SIDA, etc.); cea mai frecventă este gastrita candidozică, asociată cu esofagită cu aceeaşi etiologie
Paraziţi şi nematode	Strongiloides, Toxoplasma, Criptosporidium, Leishmania etc.	Gastrite rareori întâlnite, la pacienţi imunodeprimaţi (SIDA etc.);
CAUZE AUTOIMUNE	Gastrită atrofică cu anemie Biermer	Gastrită localizată la corpul gastric
LOCALIZĂRI GASTRICE ÎN CADRUL UNOR AFECŢIUNI INFLAMATORII CRONICE ALE TRACTULUI DIGESTIV	Boala Crohn Gastrită eozinofilică Gastrită limfocitară	

suferinţa care a determinat pacientul să vină la medic este sigur determinată de leziunile de gastrită. Diagnosticul este laborios deoarece necesită obligatoriu: examinare endoscopică, histopatologică şi bacteriologică (Helicobacter pylori).

După anamneză şi examinarea clinică, endoscopică, histopatologică, formularea diagnosticului de gastrită trebuie să cuprindă conform celor stabilite la Sidney:

1. Tipul de gastrită – cronică, acută
2. Diagnosticul endoscopic – forma endoscopică

TABELUL III

SPECTRUL ETIOLOGIC AL GASTROPATIILOR

Diagnostic	*Criterii morfologice*	*Etiologie*	*Aspect endoscopic*	*Asocieri clinice*
Gastropatia acută erozivă	Leziuni ischemice microvasculare (eroziuni); inflamaţie absentă/focală minimă	Alcool, AINS, alte droguri, hipervolemie, stres, uremie	Eroziuni, hemoragii subepiteliale	Sângerare
Gastropatia cronică reactivă, pattern comun	Hiperplazie foveolară cu/fără eroziuni sau ulcer; absenţa inflamaţiei exceptând zona din vecinătatea ulcerului	AINS, reflux biliar	idem	–
Gastropatia reactivă cronică cu trăsături caracteristice • *Gastropatia reactivă cu trăsături sugestive pentru reflux biliar*	Hiperplazie foveolară reactivă cu vacuole subnucleare; absenţa inflamaţiei	Reflux biliar	Eritem, friabilitate, sângerare gastrică	Vărsături bilioase, dureri de obicei după gastrectomii Billroth I sau II
• *Gastropatie congestivă*	Hiperplazie foveolară reactivă cu ectazii vasculare, cu/fără microtrombi; absenţa inflamaţiei	• Gastropatie portal-hipertensivă • „Watermelon stomach"	• Hemoragii; spoturi roşii antrale; aspect de mozaic • Hiperemie lineară pe creasta pliurilor, convergentă către pilor.	• Ciroză, sângerare • Atrofie gastrică proximală şi anemie
• *Gastropatie reactivă cu elemente sugestive post-iradiere chimioterapie*	Hiperplazie foveolară reactivă cu atipii epiteliale glandulare; inflamaţie minimă	Iradiere; chimioterapie	Ulceraţii	Sângerare
Gastropatia hipertrofică	Hiperplazie foveolară masivă cu inflamaţie absentă/minimă	Boală Menetrier	Pliuri gastrice gigante în corpul gastric; uneori eroziuni	Durere, scădere ponderală, vomă

3. Extinderea leziunilor – antru, corp gastric, întregul stomac
4. Activitatea histopatologică – activă, inactivă
5. Etiologia

Astfel un exemplu de diagnostic corect ar fi următorul: **Gastrită cronică forma papulo-erozivă localizată antral, cu activitate moderată, Helicobacter pylori pozitivă.**

Deşi pentru gastropatii nu s-a precizat modul de formulare al diagnosticului, totuşi prin analogie se propune următoarea formulare: **Gastropatie portal hipertensivă forma severă, localizată antral.**

FORMELE CLINICE ALE GASTRITELOR ŞI GASTROPATIILOR

GASTRITELE ŞI GASTROPATIILE ACUTE

GASTRITELE ŞI GASTROPATIILE ACUTE HEMORAGICE ŞI EROZIVE

Se definesc prin leziuni apărute la scurt timp după contactul mucoasei gastrice cu variate substanţe agresive sau după scăderea marcată a fluxului sanguin mucosal şi reprezintă leziunea care produce 10-20% din hemoragiile digestive superioare internate în spital.

Anatomie patologică. Endoscopic (macroscopic) se descriu frecvent macule erodate de dimensiuni variabile (1-5 mm), uneori cu cruste hematice, spoturi/pete hemoragice. Tipul de sângerare activă este difuz. Leziunile sunt preponderent antrale în gastrita acută produsă de antiinflamatorii non-steroidiene (AINS) şi la nivelul corpului şi fornixului gastric în gastrita de stres care produce eroziuni ce ajung la nivelul muscularis mucosae şi care sunt datorate necrozei şi dispariţiei celulelor epiteliale; infiltratul inflamator de tip acut (polimorfonucleare), grupat în jurul „gâtului" glandelor. În absenţa infiltratului inflamator, diagnosticul este de gastropatie.

Etiopatogenie. Factori etiologici variaţi acţionează fie direct asupra mucoasei gastrice, fie indirect, prin scăderea nivelului prostagladinelor sau prin ischemia mucosală. Cele mai frecvente cauze de gastrită acută eroziv-hemoragică sunt medicamentele (aspirina şi alte AINS), alcoolul şi situaţiile clinice particulare care determină gastrita acută de stres.

Aspirina şi alte AINS. Aspirina acţionează direct şi indirect. Acţiunea directă se produce în urma difuzării aspirinei în citoplasma celulelor mucoasei gastrice. În citoplasmă, aspirina disociază eliberând ioni H^+ care destabilizează funcţia oxidativă mitocondrială, distruge membrana lizozomilor şi eliberează enzimele lipolitice şi proteolitice lizozomale. Liza celulară duce la eroziuni şi favorizează retroresorbţia ionilor H. Mecanismul indirect de acţiune constă în inhibarea ciclooxigenazei cu scăderea secundară a sintezei de prostagladine endogene, în special PGE_1, PGE_2, PGI_2, cu diminuarea consecutivă a secreţiei de mucus şi bicarbonat, scăderea fluxului sanguin mucosal, creşterea secreţiei acide gastrice şi a migrării leucocitelor în mucoasa gastrică. Ca o consecinţă a inhibiţiei ciclooxigenazei, metabolismul acidului arahidonic poate fi derivat spre calea lipooxigenazei, determinând sinteza crescută de leucotriene (LTB_4), agenţi chemotactici potenţi pentru neutrofile. Neutrofilele afectează endoteliul prin eliberare de proteaze şi radicali liberi de oxigen şi amplifică procesul inflamator.

Gravitatea şi frecvenţa leziunilor la AINS este determinată de: 1. tipul preparatului (Ibuprofen şi Sulindac, în doze mici, determină rareori leziuni eroziv-hemoragice comparativ cu celelalte AINS); 2. modul de condiţionare

farmacologică a preparatului (aspirina enterosolubilă este mai puţin nocivă decât cea cu absorbţie gastrică); 3. doza; 4. asocierea AINS între ele sau cu alcoolul; 5. vârsta pacientului (peste 65 de ani leziunile sunt mai grave şi mai frecvente).

Alcoolul poate determina hemoragii subepiteliale şi eroziuni, mai ales după consumul acut, în concentraţie şi cantitate mare. Ca agent liposolubil, alcoolul afectează membrana celulelor epiteliale de suprafaţă, determinând necroze şi eroziuni, retrodifuzia ionilor de hidrogen şi perpetuarea leziunilor.

Stresul, indus de traumatisme majore (inclusiv intervenţii chirurgicale mari), de arsuri care afectează peste 30% din suprafaţa corporeală, afecţiuni neuro-chirurgicale intracraniene, afecţiuni medicale severe (coagulopatii, septicemii), ventilaţie mecanică, se poate însoţi de o gastrită acută. Ischemia mucosală este factorul cel mai important în patogenia acestor leziuni.

Manifestările clinice sunt variabile, de la pacienţi asimptomatici (majoritatea pacienţilor cu gastrită de stres în stadiile iniţiale) şi manifestări dispeptice, până la HDS severe. Datorită afectării superficiale a peretelui gastric (este implicată numai mucoasa), hemoragiile digestive întâlnite în gastrita acută sunt rareori severe (3% din cazuri).

Diagnostic diferenţial. În context clinic, diagnosticul diferenţial se face astfel: după AINS, cu ulcerul la AINS; după ingestia acută şi în cantitate mare de alcool, cu gastropatia prin prolaps şi sindromul Mallory-Weiss al alcoolicului; în condiţii de stres, cu ulcerul de stres (tabelul IV).

Profilaxie şi tratament. Profilaxia gastritei eroziv-hemoragice post-administrare de aspirină şi AINS se poate face, ca şi pentru ulcerul gastric post-AINS, prin administrare de Misoprostol 200 μg x 4/zi şi, probabil, prin administrare de inhibitori de pompă de protoni (Omeprazol 20 mg/zi).

TABELUL IV

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL GASTRITELOR/GASTROPATIILOR ACUTE

Tip de gastrită acută	*Afecţiunea cu care se face diagnosticul diferenţial*	*Elemente de diagnostic diferenţial*
Gastrita AINS	Ulcerul la AINS	Diagnosticul diferenţial este endoscopic: prin profunzime (ulcerul depăşeşte muscularis mucosae) şi diametrul leziunii (în ulcer ≥ 5 mm)
Gastrita alcoolică	Gastropatia prin prolaps Sindromul Mallory-Weiss	Secvenţa clinică comună (vărsături şi HDS), diagnosticul diferenţial fiind endoscopic: Gastropatia prin prolaps: leziune gastrică focală subepitelială hemoragică, cu/fără eroziune centrală, situată distal de joncţiunea esogastrică (leziuni emetogene) Sindromul Mallory-Weiss: leziune longitudinală profundă (până în submucoasă), situată pe joncţiunea esogastrică (leziuni emetogene)
Gastrita de stres	Ulcerul de stres – Curling (la arşi) – Cushing (leziuni ale SNC)	Diagnosticul diferenţial este endoscopic: prin profunzime (ulcerul depăşeşte muscularis mucosae) şi diametrul leziunii (în ulcer ≥ 5 mm)

Având în vedere prevalenţa redusă a HDS grave (2,6%) la pacienţii cu gastrită eroziv-hemoragică de stres şi profilaxia costisitoare, aplicarea terapiei profilactice în aceste cazuri este indicată la un grup restrâns de pacienţi: pacienţii cu coagulopatii severe (trombocite <50 000/mm^3, timp de protrombină >1,5 x martorul, timp parţial de tromboplastină >2,5 x martorul) şi pacienţii ventilaţi mecanic peste 48 h. Profilaxia se face cu Sucralfat 1 g x 4/zi, care este preferat H_2-blocanţilor (Ranitidina 150 mg x 2).

În cazul HDS severe, se impune internarea pacienţilor în serviciul de Terapie intensivă, monitorizarea funcţiilor vitale, administrarea de sânge izogrup, soluţii perfuzabile etc. Hemostaza se realizează endoscopic prin injectare locală de alcool absolut sau adrenalină 1/10 000 sau prin laseroterapie locală în cazul existenţei unui număr mic de leziuni hemoragice, prin infuzie selectivă de vasopresină (eficientă la 75-80% din pacienţi) sau prin embolizarea transcateter în timpul angiografiei selective. Intervenţia chirurgicală (rezecţie gastrică) poate fi utilă, dar are o rată înaltă a mortalităţii (40-50%). În formele cu HDS uşoare, tratamentul se face cu Ranitidină 150 mg x 2/zi, cu vindecare în 85% din cazuri în 8 săptămâni la pacienţii care întrerup consumul de AINS sau Omeprazol 40 mg/zi, cu vindecare la 95% din pacienţii care continuă tratamentul cu AINS.

GASTRITA ACUTĂ H. PYLORI POZITIVĂ

Gastrita acută HP-pozitivă are o incidenţă redusă şi apare în momentul infectării cu un număr mare de germeni.

Incidenţa reală nu este cunoscută, rarele cazuri reprezentând, probabil, vârful unui fenomen de tip „iceberg" (puţine simptome gastrointestinale de tip acut sunt investigate, iar posibilităţile de a identifica gastrita acută HP sunt limitate).

Anatomie patologică. Endoscopic se evidenţiază modificări antrale de tip maculo-eroziv sau nodularitate antrală, iar bioptic în corion este prezent un intens infiltrat inflamator de tip acut, cu polimorfonucleare, edem şi hiperemie, cu/fără eroziuni mucosale.

Etiopatogenie. Boala a fost raportată iniţial în microepidemii, la subiecţii care au participat la studii ale secreţiei gastrice utilizându-se sonde incomplet sterilizate pentru colectarea sucului gastric sau endoscoape insuficient sterilizate.

Manifestările clinice sunt reprezentate de durere epigastrică acută, severă, senzaţie de greaţă, vărsături; pacienţii sunt afebrili.

Diagnosticul diferenţial se impune a fi făcut cu alte tipuri de gastrită acută (AINS, alcool, condiţii asociate gastritei de stres etc.); endoscopic, uneori, este necesară diferenţierea de limfomul sau carcinomul infiltrativ cu localizare antrală.

Evoluţie şi tratament. Gastrita acută HP-pozitivă se poate rezolva spontan sau poate progresa către gastrită cronică activă HP-pozitivă. Tratamentul se efectuează cu una din schemele terapeutice de eradicare a infecţiei cu HP.

GASTRITELE ŞI GASTROPATIILE CRONICE

Gastritele cronice grupează afecţiuni simptomatice sau asimptomatice caracterizate prin prezenţa infiltratului cronic mucosal şi trăsături endoscopice variate.

GASTRITA CRONICĂ HP-POZITIVĂ

Gastrita cronică HP-pozitivă reprezintă peste 90% din totalitatea gastritelor cronice.

Anatomie patologică. Aspectul macroscopic (endoscopic) este variabil şi necaracteristic. Mucoasa gastrică poate avea un aspect normal endoscopic. Se pot întâlni: o gastrită eritematos-exsudativă cu sau fără friabilitate asociată, o gastrită maculo-erozivă cu sau fără hemoragii subepiteliale. Aspectul nodular antral a fost raportat în special la copii cu gastrită HP-pozitivă.

Trăsătura histopatologică definitorie este reprezentată de infiltratul inflamator cronic însoţit de infiltrat inflamator acut, situate în porţiunea superioară a mucoasei, imediat sub epiteliul de suprafaţă, determinând aspectul de gastrită superficială. Mucoasa oxintică este, în mod special, interesată. Infiltratul inflamator este format din limfoplasmocite adeseori aglomerate sub forma foliculilor limfoizi. Infiltratul inflamator acut este focal, interesând epiteliul de suprafaţă, foveolar şi lamina proprie. Epiteliul de suprafaţă şi foveolar prezintă adeseori depleţie de mucus şi, uneori, eroziuni.

HP este observat în stratul de mucus, adiacent celulelor epiteliale. Bacteria penetrează în spaţiul intracelular şi, rareori, poate fi remarcată în interiorul celulelor epiteliale. HP este la fel de frecvent observat la nivelul corpului şi fornixului gastric, iar rata de concordanţă pentru prezenţa HP în antru şi corp/fornix este de 80%. Prevalenţa HP la pacienţii cu gastrită cronică activă este de 70-95%, iar la cei cu gastrită inactivă de 15-90%.

Etiopatogenie. HP este un bacil specific uman, gramnegativ, cu lungime de 0,2-0,5 μm, spiralat, flagelat la unul din capete, microaerofilic şi puternic producător de urează, distribuit parcelar în mucoasa gastrică. Datele epidermiologice şi bacteriologie sunt expuse la capitolul ulcer.

Manifestări clinice. Gastrita cronică HP nu produce manifestări clinice caracteristice. Simptomatologia de tip dispepsie non-ulceroasă se asociază în proporţie substanţială cu gastrita cronică HP-pozitivă, dar tratamentul de eradicare nu amendează simptomatologia decât într-o proporţie redusă de cazuri.

Diagnosticul pozitiv se face prin metode invazive şi non-invazive expuse la capitolul despre ulcer.

Este cunoscut că aproximativ 1% dintre pacienţii cu gastrită HP-pozitivă evoluează spre cancer gastric de tip difuz sau MALT (mucosal associated lymphoid tissue).

Consensul Naţional al Societăţii Române de Gastroenterologie – Sinaia, 1996, a considerat că eradicarea HP la pacienţii cu gastrită cronică este costisitoare şi non-profitabilă şi a recomandat eradicarea în scop curativ şi preventiv în următoarele cazuri:

1. Bolnavi cu risc crescut pentru cancer gastric: pacienţii cu gastrită cronică HP-pozitivă dacă sunt membri de familie de gradul I sau II cu pacienţii cu sindrom Lynch II (sindrom de cancer familial) sau dacă sunt rude de gradul I cu pacienţii care au cancer gastric.

2. Pacienţii cu gastrită HP-pozitivă la care examenul histopatologic pune în evidenţă metaplazie intestinală.

3. Bolnavi cu gastrită HP-care prezintă simptomatologie clinică manifestă şi leziuni histologice active.

La Maastricht, în septembrie 1996, Grupul European pentru Studiul Helicobacter Pylori (EHPSG) a stabilit consensul european privind indicaţiile de tratament şi regimurile terapeutice în infecţia HP şi recomandă ca în gastrita cronică HP-pozitivă eradicarea HP să se facă atunci când se găsesc modificări severe endoscopice sau histologice.

Raportul conferinţei organizate USA de către Digestive Health initiative consideră argumentele pentru rolul infecţiei H. pylori în sindromul dispeptic ca insuficient de concludente (nivel II) iar medicaţia de tratament anti H p. de gradul B (echivocă).

Regimurile terapeutice anti-HP trebuie să fie simple, bine tolerate şi cu o rată de eradicare de peste 80%. Este recomandat tratamentul de eradicare prin triplă terapie cu durată de 7 zile, utilizându-se inhibitor de pompă de protoni (IPP) asociat cu două din următoarele: Claritromicină, Nitroimidazol (Metronidazol sau Tinidazol) şi Amoxicilină (vezi tabelul V). Retratamentul trebuie să fie selectat după reconsiderarea terapiei iniţiale şi/sau a sensibilităţii microbiene. Pentru retratament a fost avizată cvadrupla terapie, constând în IPP plus schema clasică (preparate de bismut, Tetraciclină şi Metronidazol), recomandată şi în cazul eşecului triplei terapii (tabelul V).

TABELUL V

REGIMURI TERAPEUTICE ANTI-HELICOBACTER PYLORI

Schemă (droguri şi doze)	*Durată*	*Rată de eradicare*
TERAPIE TRIPLĂ		
Omeprazol 40 mg + Amoxicilină 500 mg×4 + Metronidazol 250 mg×4	7 zile	85%
Omeprazol 20 mg + Claritromicină 250 mg×2 + Tinidazol 500 mg×2 *„schema Bazzoli"*	7 zile	98%
Omeprazol 40 mg + Amoxicilină 1 g×2 + Claritromicină 250 mg×2	7 zile	95%
De-Nol 120 mg×4 + Tetraciclina 500 mg×4 + Metronidazol 250 mg×4 *„schema clasică"*	14 zile	89%
De-Nol 120 mg×4 + Tetraciclină 500 mg×4 + Metronidazol 250 mg×4	7 zile	84%
TERAPIE CVADRUPLĂ		
De-Nol 120 mg×4 + Tetracilină 500 mg×4 + Metronidazol 250 mg×4 + Omeprazol 20 mg×2	7 zile	98%

GASTRITA ATROFICĂ

Gastrita atrofică face parte din grupul gastritelor cronice. Gastrita atrofică se caracterizează prin subţierea mucoasei gastrice, cu reducerea numărului glandelor şi înlocuirea epiteliului gastric cu un alt tip de epiteliu (metaplazie) la care se asociază un bogat infiltrat inflamator. Se descriu *două tipuri principale de gastrită atrofică: gastrita atrofică a corpului gastric* (numită şi autoimună sau gastrita de *tip A*) şi *gastrita atrofică predominant antrală* (gastrita de *tip B*, generată de factori de mediu) (tabelul VI). Deşi

TABELUL VI

ASPECTELE CLINICO-PATOLOGICE ÎN GASTRITELE ATROFICE TIPURILE A ŞI B

Aspecte clinico-patologice	*Autoimună (tipul A)*	*Generată de factori de mediu (tipul B)*
Distribuţie (localizare)	strict la corpul gastric; difuză	antru > corp; multifocală
Etiologie	genetică; autoimunitate	agenţi exogeni, inclusiv HP
Grupe etnice afectate	în special la nord-europeni	ubicuitară; toate rasele; frecvenţă crescută regional
Secreţie gastrică acidă	absentă/redusă	redusă/normală
Anticorpi serici		
anti-celulă parietală (oxintică)	prezenţi	absenţi
anti-factor intrinsec	prezenţi	absenţi
Anemie pernicioasă	prezentă	absentă
Condiţii asociate		
ulcer gastric	rar	da
cancer gastric	probabil	asociere semnificativă
polipi hiperplastici	da	da
hiperplazie endocrină	cu celule G antrale	nu
	cu celule enterocromafin-like (ECL) în corpul gastric	nu
tumori carcinoide	da	da

cele două forme de gastrită sunt distincte din punct de vedere anatomopatologic, patogenic şi clinic, ele prezintă ca trăsătură histologică comună metaplazia. În gastrita atrofică se remarcă *două tipuri principale de metaplazie gastrică:* metaplazia pseudopilorică-pilorică şi metaplazia intestinală.

Metaplazia pseudopilorică reprezintă înlocuirea celulelor parietale şi principale din glandele oxintice prin celule secretoare de mucus de tip antral; acestea iau naştere din celulele mucosale ale „gâtului" glandelor oxintice sau din celulele „stem" ale glandelor oxintice afectate. Glandele pseudopilorice au o arhitectură ramificată, dar sunt mai mici, mai puţin numeroase, conţin mai puţină mucină şi nu mai prezintă celule endocrine de tip antral (celule G).

Metaplazia intestinală se caracterizează prin prezenţa epiteliului intestinal, uşor de recunoscut datorită celulelor caliciforme, care înlocuieşte epiteliul de suprafaţă, foveolar şi glandular din mucoasa oxintică şi antrală. Metaplazia intestinală se prezintă sub trei tipuri:

– *tipul I (metaplazia intestinală completă)* se caracterizează prin prezenţa epiteliului tip intestin subţire, prezentând celule absorbtive, caliciforme şi celule Paneth; epiteliul gastric este complet înlocuit;

– *tipurile II şi III (metaplazia intestinală incompletă)* se caracterizează prin celule caliciforme interpuse printre celule mucin-secretoare de tip gastric.

Celulele caliciforme de tipurile I şi II prezintă coloraţii pozitive histochimice pentru sialomucine, în timp ce tipul III se caracterizează prin coloraţii pozitive pentru sulfomucine. Metaplazia intestinală incompletă, în special tipul III, este de un interes special, datorită asocierii cu un risc crescut de dezvoltare a carcinomului gastric.

Gastrita atrofică autoimună

Reprezintă o formă de gastrită atrofică metaplazică, care se datorează agresiunii imune directe împotriva celulelor parietale şi factorului intrinsec secretat de mucoasa oxintică. Deficitul de vitamină B_{12} asociat cu anemia Biermer se dezvoltă ca o consecinţă a pierderii celulelor parietale şi absenţei sintezei factorului intrinsec.

Epidemiologie. Prevalenţa gastritei atrofice autoimune este de până la 5% din pacienţii cu gastrită cronică în populaţia nord-europeană.

Anatomia patologică macroscopică şi microscopică a fost redată mai sus.

Etiopatogenie. Gastrita atrofică autoimună este o afecţiune ereditară autozomal dominantă, afectând frecvent populaţia nord-europeană. Raportul sexelor este favorabil femeilor (3:1). Corelat cu etiologia autoimună, inflamaţia cronică, atrofia glandulară şi metaplazia intestinală, evoluează în paralel cu titrul anticorpilor serici anti-celulă perietală şi anti-factor intrinsec. Autoanticorpii anti-celulă parietală sunt îndreptaţi specific împotriva ATP-azei H^+-K^+ din celula parietală. Pierderea masei de celule parietale determină hipoclorhidrie şi sinteză deficitară de factor intrinsec, cu absorbţie inadecvată de vitamină B_{12} şi anemie Biermer. Numai 20% dintre pacienţii cu gastrită atrofică autoimună progresează către anemie Biermer.

Manifestări clinice şi diagnostic. Gastrita atrofică autoimună este, în general, *silenţioasă clinic* până când deficitul de vitamină B_{12} devine manifest. *Manifestările clinice* sunt reprezentate de *sindromul anemic, digestiv* şi *fenomene neurologice degenerative.* Deficitul de vitamină B_{12} determină o neuropatie simetrică afectând în special membrele inferioare, caracterizată prin parestezii şi dificultate la mers.

Sindromul anemic se manifestă prin paloare accentuată, ameţeli, pierderi de echilibru. *Sindromul digestiv* se prezintă cu glosodinie şi disfagie. Limba prezintă leziuni de glosită caracterizată prin dureri linguale mari (glosodinie) şi roşeaţă accentuată a mucoasei linguale. Atrofia gastrică se manifestă prin

aclorhidrie refractară la stimularea cu histamină şi se poate asocia cu poluare bacteriană.

Pacienţii pot prezenta *afecţiuni autoimune:* tiroidita Hashimoto, alte afecţiuni endocrine autoimune (insuficienţă suprarenaliană etc.) şi vitiligo.

Investigaţia cardinală este *endoscopia digestivă superioară cu endobiopsii.* Malabsorbţia de vitamină B_{12} este evidenţiată prin testul Schilling. *Autoanticorpii serici anţi-celulă parietală* sunt prezenţi la majoritatea pacienţilor, iar *anticorpii anti-factor intrinsec* la o proporţie de 50% din pacienţi. *Valorile serice ale pepsinogenului* (PG) total şi cele două izoenzime ale sale, PG I şi PG II, se corelează cu modificările histologice din mucoasa gastrică. PG I este derivat exclusiv din celulele principale şi celulele mucoase ale gâtului glandelor din aria fundică, în timp ce PG II este produs de glandele pilorice ale antrului, glandele Brunner din duoden şi de glandele pilorice metaplazice. Subiecţii cu mucoasă gastrică normală au un raport PG I/PG II de 6,2 ± 0,2. Valoarea totală a PG şi raportul celor două izoenzime este scăzut la pacienţii cu gastrită atrofică metaplazică autoimună, cu o valoare predictivă a gastritei în aria fundică de 70%.

Evoluţie şi tratament. Aclorhidria determină stimularea continuă a celulelor antrale G determinând hiperplazie difuză/tumori gastrin-secretoare. Hipersecreţia de gastrină stimulează celulele enterocromafin-like (ECL) determinând hiperplazia ECL şi tumori carcinoide de mică agresivitate. Tumorile carcinoide se evidenţiază endoscopic ca noduli sau formaţiuni polipoide. Riscul de carcinom gastric la pacienţii cu gastrită atrofică autoimună şi anemie Biermer este dezvoltat în capitolul „Cancerul gastric". Tratamentul substitutiv cu vitamina B_{12} se impune pe tot parcursul vieţii.

Gastrita atrofică antrală şi multifocală

Este o formă de gastrită cronică caracterizată prin modificări de tip atrofic, metaplazic şi inflamator, cu afectarea iniţială şi preponderentă a antrului şi, ulterior, a corpului gastric, cu o distribuţie multifocală a leziunilor, determinată de factori exogeni, în special de HP.

Epidemiologie. Gastrita atrofică antrală este o afecţiune ubicuitară a cărei incidenţă creşte cu vârsta. Prevalenţa diferă în raport cu factori socioeconomici, afecţiunea fiind mai frecventă la persoanele cu un status socioeconomic scăzut. Prevalenţa recunoaşte o variabilitate geografică, afecţiunea fiind mai frecvent întâlnită în Japonia, China, America de Sud; în unele zone din aceste ţări prevalenţa depăşeşte 50% la populaţia vârstnică.

Anatomia patologică a fost expusă mai sus.

Patogeneză. Deşi a fost sugerat un posibil mecanism de tip genetic autozomal recesiv, acesta nu este bine documentat; participarea factorilor extrinseci (microbieni, dietetici etc.) este bine statuată, cel mai important dintre ei fiind HP.

Manifestări clinice şi diagnostic. Gastrita atrofică nu determină o simptomatologie specifică. Se remarcă asocierea frecventă, în evoluţie, cu ulcerul gastric şi cancerul gastric, îndeosebi de tip intestinal.

Comparativ cu gastrita atrofică autoimună, în gastrita multifocală nu se constată dispariţia completă a secreţiei acide gastrice, gastrinemia serică nu

este crescută şi nu se detectează anticorpi anti-celulă parietală sau anti-factor intrinsec. Două examene de laborator, anticorpii anti-HP şi determinarea PG şi raportul celor două izoenzime, PG I/PG II, pot detecta indirect pacienţii cu această formă de gastrită atrofică. Diagnosticul de gastrită cronică atrofică predominant antrală se stabileşte endoscopic, prin prelevarea de biopsii, obligatoriu de la nivelul unghiului gastric, mica curbură şi de la nivel antral.

Evoluţie şi tratament. Este necesar ca pacienţii cu gastrită cronică atrofică predominant antrală să fie incluşi într-un program de urmărire pentru detecţia precoce a cancerului gastric, pentru dezvoltarea căruia constituie un grup cu risc crescut (vezi capitolul „Cancer gastric").

GASTRITELE CRONICE REACTIVE

Gastritele cronice reactive sunt datorate injuriei mucoasei gastrice produse de diverşi agenţi chimici, îndeosebi bilă şi AINS. Se caracterizează histologic prin hiperplazie foveolară şi infiltrat inflamator minim; au mai fost denumite şi gastrite chimice.

Gastrita cronică reactivă determinată de refluxul biliar

Epidemiologie. Această formă de gastrită cronică apare la toţi pacienţii la care se produce un reflux biliogastric: enterectomii sau rezecţii gastrice parţiale cu anastomoză Péan-Billroth II şi I, cu gastroenteroanastomoze sau tulburări de motilitate antropilorică.

Anatomie patologică. Endoscopic (macroscopic), aspectul variază în raport cu prezenţa/absenţa rezecţiei gastrice. La pacienţii cu stomac rezecat, aspectul este descris ca „gastrită de reflux enterogastric"; la pacienţii fără rezecţie gastrică (gastroenteroanastomoză sau disfuncţie pilorică), aspectul endoscopic cel mai frecvent întâlnit este de „gastrită eritematos-exsudativă". Aspectul histologic se caracterizează prin hiperplazie foveolară şi inflamaţie minimă, ceea ce ar justifica încadrarea acestei entităţi în grupul gastropatiilor.

Etiopatogenie. Refluxul biliar, prin prezenţa lizolecitinei şi acizilor biliari, determină injuria barierei mucosale gastrice, permiţând retrodifuzia ionilor de hidrogen şi leziunile consecutive.

Manifestări clinice şi diagnostic. Manifestările clinice sunt inconstant prezente, cea mai frecventă fiind sindromul dispeptic. Diagnosticul este fundamentat pe investigaţia endoscopică şi bioptică, cu documentarea modificărilor descrise.

Tratamentul nespecific constă în administrarea de prokinetice (metoclopramida, motilium, cisapride).

Gastrita cronică reactivă determinată de antiinflamatorii nonsteroidiene

Epidemiologie. Apare la pacienţii care consumă cronic şi regulat AINS (>1% din populaţie); este considerată o leziune adaptativă a mucoasei gastrice la AINS. Din subiecţii care nu dezvoltă această leziune adaptativă, se recrutează pacienţii cu gastrită acută eroziv-hemoragică post-AINS.

Anatomie patologică. Endoscopic, aspectul este de "gastrită eritematos-exsudativă", rareori de "gastrită maculo-erozivă". Histologic se evidenţiază

hiperplazie foveolară cu infiltrat inflamator minim/absent, uneori cu eroziuni epiteliale, fără leziuni hemoragice. Datorită trăsăturilor histologice, această formă de gastrită este încadrată ca "gastropatie la AINS".

Etiopatogenie. Se poate postula o corelaţie între gastrita acută erozivhemoragică după ingestie de AINS (vezi "Gastrite acute") şi gastrita cronică reactivă post-AINS considerată ca o "adaptare" la tratamentul cronic cu AINS.

Manifestări clinice şi diagnostic. Simptomele sunt asemănătoare ulcerului şi constituie indicaţie de examinare endoscopică. Diagnosticul se stabileşte endoscopic şi bioptic.

Tratamentul se adresează sindromului dispeptic de tip ulceros prin administrare de antiacide sau antisecretorii. Este indicată însă oprirea tratamentului cu AINS.

FORME SPECIALE DE GASTRITĂ CRONICĂ

Formele speciale de gastrită cronică se caracterizează prin prezenţa infiltratului inflamator cronic asociat cu o leziune histologică înalt caracteristică (infiltrat limfocitar intraepitelial, granulom, infiltrat eozinofilic).

GASTRITA LIMFOCITARĂ

Epidemiologie. Gastrita limfocitară este întâlnită cu o frecvenţă de 0,8-4,5% din totalul gastritelor. Este prezentă la peste 50% din pacienţii cu enteropatie glutenică.

Anatomie patologică. Endoscopic, aspectul înalt sugestiv este de "gastrită papulo-erozivă" ("varioliformă") localizată preponderent la nivelul corpului gastric. Acest aspect endoscopic a fost descris într-o proporţie de 96% din cazuri; un alt aspect întâlnit este cel de "gastrită cu pliuri hipertrofice". Histologic se evidenţiază un bogat infiltrat inflamator limfocitar, cu limfocite T din subsetul supresor/citotoxic CD8+, la nivelul epiteliului de suprafaţă şi foveolar.

Etiopatogenie. Etiologia gastritei limfocitare este necunoscută. S-a sugerat relaţia cu infecţia HP şi mecanismele autoimune.

Manifestări clinice şi diagnostic. Importanţa gastritei limfocitare ca sursă a manifestărilor dispeptice este neclară. Diagnosticul se realizează endoscopic şi bioptic.

Evoluţie şi tratament. Asocierea cu limfomul MALT (vezi capitolul "Limfomul gastric") sau posibila filiaţie gastrită limfocitară – MALT este încă în studiu. Tratamentul este nespecific iar administrarea de corticosteroizi, cromoglicat sodic sau omeprazol a dat rezultate inconstante.

GASTRITA GRANULOMATOASĂ

Gastrita granulomatoasă se caracterizează prin prezenţa granulomului la nivelul mucoasei gastrice.

Epidemiologie. Gastrita granulomatoasă este o formă rară de gastrită cronică, reprezentând 0,27% din toate gastritele cronice.

Anatomie patologică. Endoscopic, aspectul este variabil, fiind descrise „gastrita maculo-erozivă", „gastrita cu pliuri hipertrofice" sau forma banală de „gastrită eritematos-exsudativă". Localizarea este preponderent antrală. Histologic se caracterizează prin prezenţa granulomului alcătuit din celule epitelioide, celule gigante multinucleate şi limfocite.

Etiologia este variabilă (tabelul VII). La un grup de 71 de pacienţi cu gastrită granulomatoasă, etiologia a fost următoarea: 52% boală Crohn, 25% gastrită granulomatoasă izolată, 10% reacţie de corp străin, 7% gastrită granulomatoasă asociată cu prezenţa unei tumori gastrice, 1% boală Whipple, 1% sarcoidoză şi 3% neclasificabilă.

TABELUL VII

SPECTRUL ETIOLOGIC AL GASTRITEI GRANULOMATOASE

INFECŢIOASE
Tuberculoza
Sifilisul terţiar
Histoplasmoza
Boala Whipple
NON-INFECŢIOASE
Boala Crohn
Sarcoidoza
Granulomatoza Wegener
Alte vasculite
IZOLATE LA STOMAC (IDIOPATICE)
Gastrita granulomatoasă izolată
Reacţie granulomatoasă la corp străin (fire de sutură, bariu etc.)
Reacţii granulomatoase asociate tumorilor sau ulcerului gastric

Manifestări clinice şi diagnostic. Manifestările clinice sunt variabile în funcţie de etiologie. În boala Crohn simptomele pot fi reprezentate de saţietate precoce, greaţă, vărsături, datorite tulburărilor de motilitate şi/sau obstrucţiei consecutive modificărilor inflamatorii. Examenul radiologic poate evidenţia ulceraţii, stenoze, fistule, îngroşarea şi distorsionarea reliefului mucosal. Examenele endoscopic şi bioptic certifică diagnosticul.

Evoluţia şi tratamentul sunt variabile în raport cu etiologia; tratamentul chirurgical este indicat în prezenţa fistulelor sau stenozelor antrale.

GASTRITA EOZINOFILICĂ

Gastrita eozinofilică reprezintă localizarea gastrică, îndeosebi antrală, a infiltratului eozinofilic, în cadrul gastritei eozinofilice.

Epidemiologie. Afecţiunea este rar întâlnită; de la prima descriere, făcută în 1937 de către Kaijser, până în 1993, au fost raportate în literatură numai 250 de cazuri.

Anatomie patologică. Endoscopic se evidenţiază o gastrită cu aspect de "gastrită cu pliuri hipertrofice" sau "gastrită papulo-erozivă". Histologic

afecţiunea se caracterizează prin infiltrat eozinofilic masiv în oricare sau în toate straturile peretelui gastric. Pot fi interesate predominant mucoasa, musculara sau seroasa.

Etiopatogenia este neelucidată, posibil alergică.

Manifestări clinice şi diagnostic. Tabloul clinic este variabil, caracterizat prin durere abdominală nesistematizată (100% din cazuri), diaree (62%), vărsături (62%), greaţă (50%). Diagnosticul prin biopsii prelevate endoscopic este posibil numai atunci când mucoasa gastrică este infiltrată eozinofilic. Diagnosticul diferenţial cu alte gastrite în care se găsesc eozinofile în infiltratul inflamator (gastrite reactive, gastrite cu HP etc.) se impune, cu atât mai mult cu cât nu există o valoare critică a infiltratului eozinofilic ("cut off") care să diferenţieze gastrita eozinofilică de celelalte gastrite. Eozinofilia periferică este raportată în 20-90% din cazuri.

Tratamentul cu corticosteroizi sau cromoglicat de sodiu poate produce un răspuns favorabil. În formele obstructive, trebuie luat în consideraţie tratamentul chirurgical.

BOALA MÉNÉTRIER

Este o formă rară de gastropatie caracterizată prin prezenţa pliurilor gastrice gigante şi hiperplazie foveolară marcată, cu aspect chistic.

Epidemiologie. Frecvenţa reală a bolii nu este cunoscută datorită, pe de o parte, rarităţii afecţiunii, iar, pe de altă parte, criteriilor diferite de definire a afecţiunii. Folosindu-se criterii riguroase de diagnostic, într-un studiu retrospectiv de peste 40 de ani efectuat la Mayo Clinic, au fost diagnosticaţi numai 10 pacienţi cu boală Ménétrier.

Anatomie patologică. Endoscopic se evidenţiază la nivelul fornixului şi corpului gastric pliuri hipertrofice gigante (peste 1,5 cm înălţime şi 1 cm lărgime), cu aspect cerebriform, adesea cu mucus în exces pe suprafaţa pliurilor şi care formează punţi între pliuri. Ocazional se întâlnesc eroziuni superficiale pe creasta pliurilor. Aspectul histopatologic se caracterizează prin hiperplazie foveolară masivă cu aspect chistic şi atrofia glandelor oxintice, în absenţa infiltratului limfocitar. Imunohistochimic pot fi puse în evidenţă *transforming growth factor α (TGF α)* la nivelul celulelor mucosale şi expresia sa scăzută la nivelul celulelor parietale.

Etiopatogenia este neclară, supraexpresia factorilor de creştere (TGF α) fiind implicată, aşa cum s-a demonstrat în studii experimentale la animale transgenetice.

Manifestări clinice şi diagnostic. Tabloul clinic este variabil. Boala Ménétrier afectează preponderent bărbaţii după vârsta de 50 de ani şi se caracterizează prin disconfort epigastric, scădere ponderală, diaree şi edeme. Edemele se datorează hipoalbuminemiei, prezentă în proporţie variabilă (20-100%), în raport cu durata bolii. Pierderea de albumină are loc la nivelul joncţiunilor strânse intercelulare gastrice. Examenul radiologic evidenţiază pliuri hipertrofice la nivelul fornixului şi corpului gastric, iar studiul secreţiei gas-

trice evidenţiază o scădere a acesteia în raport cu durata bolii. Hiposecreţia acidă se poate asocia cu o creştere minimă a secreţiei de gastrină. Diagnosticul de certitudine este endoscopic şi bioptic. Diagnosticul diferenţial se impune cu alte condiţii asociate cu prezenţa pliurilor gastrice hipertrofice (tabelul VIII).

TABELUL VIII

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL PLIURILOR GASTRICE HIPERTROFICE

Afecţiunea	*Metoda de diagnostic*
Gastropatii hiperplazice	
Boala Ménétrier	Endoscopia şi biopsia gastrică
Sindromul Zollinger Ellison	Endoscopia şi biopsia gastrică, dozarea gastrinemiei
Alte condiţii asociate cu pliuri gastrice hipertrofice	
Infecţioase	
HP	Endoscopia şi biopsia gastrică, serologia/cultura pentru HP
Citomegalovirus	Serologie
Sifilis	Context clinic, serologie
Histoplasmoză	Context clinic, cultură, serologie, histologie
Neoplazii	
Carcinom	Endoscopia şi biopsia gastrică
Limfom	Endoscopia şi biopsia gastrică (eventual cu ansă)
Carcinoid	Endoscopia şi biopsia gastrică, dozări biochimice (serotonină, acid vanilmandelic etc.)
Alte condiţii	
Gastrita limfocitară	Endoscopia şi biopsia gastrică
Sarcoidoza	Endoscopia şi biopsia gastrică, testul Kweim, determinarea serică a enzimei de conversie
Gastrita alergică (eozinofilică)	Endoscopia şi biopsia gastrică, eozinofilie
Varice gastrice	Endoscopia şi ecoendoscopia gastrică, examenul Doppler endoscopic

Evoluţie şi tratament. Boala Ménétrier are un risc de dezvoltare a adenocarcinomului gastric de 10%. Nu există tratament medicamentos specific; nici o alternativă medicamentoasă (anticolinergice, blocanţi de H_2-receptori, blocanţi ai pompei de protoni, prostaglandine, terapie anti-HP) nu a fost urmată de beneficiu. Singurul tratament de interes rămâne cel cu anticolinergice, care s-a asociat cu creşterea nivelului seric al albuminelor. Rezecţia chirurgicală parţială poate fi indicată la pacienţii cu hipoalbuminemie şi edeme, în vederea limitării pierderilor de proteine, la pacienţii cu hemoragie digestivă sau stenoză pilorică, precum şi la pacienţii la care nu poate fi exclusă o afecţiune malignă.

GASTROPATIA PORTAL-HIPERTENSIVĂ (GPH)

Gastropatia portal-hipertensivă reprezintă o entitate endoscopică şi histologică descrisă la pacienţii cu hipertensiune portală.

Epidemiologie. În Europa şi America de Nord, hipertensiunea portală are drept cauză, în peste 90% din cazuri, ciroza hepatică; la pacienţii cu

ciroză hepatică şi hipertensiune portală, gastropatia portal-hipertensivă este întâlnită cu o frecvenţă medie de 60%.

Anatomie patologică. Endoscopic se descriu formele blânde şi formele severe. *Forma uşoară,* cu trei tipuri endoscopice: aspect mozaicat sau "piele de şarpe", aspect hiperemic/"vărgat", aspectul de rash scarlatiniform). *Forma severă,* cu două tipuri endoscopice: spoturi hemoragice difuze şi sângerare difuză gastrică. Leziunile pot fi întâlnite la orice nivel, fornixul fiind cel mai frecvent interesat. Histologic se evidenţiază modificări de tip congestiv (ectazii vasculare) în microcirculaţia gastrică, în absenţa infiltratului inflamator/cu minimă inflamaţie.

Etiopatogenie. Afecţiunea apare în prezenţa hipertensiunii portale, îndeosebi la pacienţii cu ciroză hepatică. S-a constatat apariţia sa mai frecvent după scleroterapia varicelor esofagiene. Apariţia gastropatiei este probabil cauzată de staza venoasă secundară hipertensiunii portale. Oxidul nitric este responsabil de aceste modificări în contextul hiperemiei splanhnice generalizate întâlnite la cirotic.

Manifestări clinice şi diagnostic. Forma severă a GPH se poate asocia cu hemoragie digestivă superioară, raportată cu o frecvenţă de 0,8%-30% dintre pacienţi. Forma blândă se caracterizează prin sângerări cronice subclinice, cu o frecvenţă de 7-83%. La pacientul cu ciroză hepatică, diagnosticul se stabileşte endoscopic şi, eventual, bioptic.

Evoluţie şi tratament. Evoluţia în timp a GPH de la formele blânde către formele severe complicate cu hemoragie este posibilă spontan sau după scleroterapie sau bandarea varicelor esofagiene. Tratamentul se efectuează cu propranolol în regimul utilizat pentru profilaxia sângerării variceale (doza eficientă este doza care determină scăderea cu 25% a alurii ventriculare index după 6-12 ore de la administrare). Tratamentul chirurgical (şuntul portocav) se poate efectua în urgenţă în hemoragii digestive superioare severe.

Bibliografie

*** – Consensus Conference of the Roumanian Societies of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Sinaia 1996; Treatment of peptic ulcer and chronic gastritis in H. pylori era, Roumanian J. Gastroenterol., 1996; 5: 147-158.

Ectors N.L., Dixon M.F., Geboes K.J., Rutgeerts P.J., Desmet V.J., Vantrappen G.R. – Granulomatous gastritis: a morphological and diagnostic approach. Histopathology 1993; 23: 55-61.

The European Helicobacter pylori study group (EHPSg): Current European Concepts in the management of H. pylori infection. The Maastricht consensus Report. Gut 1997; 41: 8-B.

Genta M.R.: H. pylori, inflammation, mucosal damage and apoptosis: pathogenesis and Definition of gastric atrophy; Gastroenterology 1997; 113:551-855.

Heatley R.V., Wyatt J.I. – Gastritis and duodenitis. In: *Haubrich W.S., Schaffner F., Berk J.E.,* eds. Bockus Gastroenterology, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1995, 635-655.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. – et al for the European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). – Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht Consensus Report. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1997; 9: 1-2.

Nedrud J.G., Czinn S.J. – Helicobacter pylori. Curr. Opinion. Gastroenterol. 1997; 13: 71-78.

Price A.B. – The Sydney System: histological division. J. Gastroenterol. Hepatol. 1991; 6: 209-222.

The report of the digestive Health initiative International update conference on Helicobacter pylori. Gastroenterology 1997; 113:54-58.

Somasundaram S., Hayllar H., Rafi S., Wrigglesworth J.M., Macpherson A.J.S., Bjarnason I. – The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract: A review and a hypothesis. Scand. J. Gastroenterol. 1995; 30: 289-299.

Yardley J.H., Hendrix T.R. – Gastritis, duodenitis, and associated ulcerative lesions în: *Yamada T., Alpers D.H., Owyang C., Powell D.W., Silverstein F.E., eds.* Textbook of Gastroenterology, Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1995: 1456-1493.

Weinstein W.M. – Other types of gastritis and gastropathies including Ménétrier's disease, În: *Feldman S.A., Scharschmidt F.B., Sleisenger H.M., eds.* Gastrointestinal and Liver Disease, 6th ed., W.B. Saunders Co, Philadephia, 1998: 711-732.

CAPITOLUL X

ULCERUL GASTRIC ŞI DUODENAL

PROF. DR. **ALEXANDRU OPROIU**

Definiţie 137
Epidemiologie 138
ETIOPATOGENIE 138
Factorii de mediu 138
Factorii individuali 140
FIZIOPATOLOGIA ULCERULUI 142
Intensificarea factorilor de agresiune 142
Diminuarea factorilor de apărare 148
Factorii comuni şi factorii care diferenţiază etiopatogenia şi fiziopatologia UG şi UD 153
ANATOMIE PATOLOGICĂ 155
Aspectul macroscopic al ulcerului 155
Aspectul histologic al UG şi UD 157
TABLOU CLINIC 158
Durerea 158
Alte simptome în ulcer 161
Examenul obiectiv 161
Diagnosticul clinic computer asistat 162
DIAGNOSTIC PARACLINIC 163
Diagnosticul leziunii de ulcer 163
Diagnosticul mecanismelor etiopatogenice 168
DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL 171
Afecţiuni funcţionale 171
Afecţiuni digestive organice 171
Afecţiuni nondigestive 172
ISTORIE NATURALĂ – EVOLUŢIE – COMPLICAŢII 172
Ulcerul gastric 173
Ulcerul duodenal 175
FORMELE CLINICE 179
Forme clinice după vârsta de debut .179
Forme clinico-etiologice 180
Ulcere asociate cu alte afecţiuni (vezi etiopatogenia) 184
Formele clinico-terapeutice ale ulcerului 184
TRATAMENTUL ULCERULUI GASTRIC ŞI DUODENAL 185
Tratamentul medical 186
Medicamentele antisecretorii 188
Tratamentul infecţiei cu Helicobacter pylori 201
Strategia tratamentului medical şi indicaţiile tratamentului chirurgical în UG şi UD 206
Tratamentul de întreţinere 211
Indicaţiile tratamentului chirurgical 213

Definiţie

Ulcerul gastric (UG) şi ulcerul duodenal (UD) reprezintă afecţiuni cu localizare anatomică diferită, dar care au în comun factori etiopatogenici multipli şi evoluţie cronică, caracterizată prin episoade de activitate simptomatice sau asimptomatice care alternează cu perioade de remisiune cu tendinţă spontană spre vindecare sau complicaţii. Din punct de vedere histopatologic ambele localizări reprezintă întreruperi circumscrise, unice sau multiple ale continuităţii peretelui gastric şi/sau duodenal, însoţite de o semnificativă reacţie fibroasă care începe la mucoasă şi care poate penetra până la seroasă.

În literatura medicală afecţiunea se mai întâlneşte sub numele de boală ulceroasă sau ulcer peptic. Această ultimă denumire a fost valabilă atât timp cât agresiunea clorhidropeptică era considerată factor etiopatogenic unic. În prezent, alături de agresiunile clorhidropeptice s-au demonstrat rolul patogen

al germenului Helicobacter pylori precum şi importanţa factorilor de apărare, ceea ce face ca termenul de ulcer peptic să nu mai fie corespunzător. Pe parcursul acestui capitol folosirea termenului "ulcer", fără precizarea localizării gastrice sau duodenale, se referă la ambele localizări.

Epidemiologie

Estimarea incidenţei şi prevalenţei reale a UG şi UD depinde de metodologia de studiu şi de acurateţea metodelor utilizate pentru diagnosticul acestei afecţiuni (clinic, radiologic sau endoscopic).

Incidenţa reprezintă numărul de cazuri noi care apar într-un anumit interval de timp într-o populaţie dată.

Studiile efectuate între 1963-1968 în districtul Copenhaga au găsit o incidenţă de 0,13% pentru UD, de 0,03% pentru UG şi de 0,02% pentru ulcerul dublu. Incidenţa UD creşte cu vârsta ajungând la 0,3% la bărbaţii peste 75 ani. Incidenţa UG creşte brusc începând cu 40 ani.

Prevalenţa reprezintă numărul total de cazuri (cazuri noi + cazuri vechi) care există într-o anumită perioadă de timp la o anumită populaţie. Datele existente consideră că prevalenţa clinică se situează între 5-10% din populaţie. Prevalenţa calculată pe baza studiilor necropsice este însă de 21-29% la bărbaţi şi 11-18% la femei.

Tendinţa generală. Începând din anul 1970 se constată o scădere lentă dar continuă a incidenţei ratei de spitalizare, a complicaţiilor şi indicaţiilor chirurgicale.

Tendinţa ciclică. Semnalează apariţia de noi cazuri şi creşterea numărului de cazuri în cursul lunilor de toamnă şi iarnă.

ETIOPATOGENIE

În ulcerogeneză sunt implicaţi factori de mediu şi alimentari, factori genetici, medicamentoşi, stresul şi un mare număr de afecţiuni digestive şi nondigestive în care UD şi UG apar cu o frecvenţă mai mare decât la populaţia martor (tabelul I).

FACTORII DE MEDIU

Regimul alimentar, prin aspectele sale în special calitative, a fost incriminat în ulcerogeneză. Consumul de produse de orez este un factor favorizant deoarece populaţiile la care orezul constituie principalul aliment au de cinci ori mai mare incidenţă de ulcer decât populaţiile care consumă preparate de grâu. Produsele de grâu ca şi alimentele vegetale, cum sunt varza, bamele şi leguminoasele, au acţiune protectoare prin conţinutul lor în fibre dietetice şi substanţe liposolubile protectoare, de tipul vitaminei U.

Consumul de lapte nu influenţează incidenţa ulcerului. *Consumul de cafea* produce hiperaciditate prin cofeina şi produsele de torefacţie rezultate din boabele de cafea prăjite. Deşi nu sunt date concludente care să ateste

TABELUL I

FACTORII ETIOPATOGENICI INCRIMINAŢI ÎN ULCEROGENEZĂ

1. FACTORI DE MEDIU:
   regim alimentar (produse de grâu, orez, lapte, cafea)
   alcool
   fumat
   medicamente: ac. acetilsalicilic, corticosteroizi, antiinflamatorii nonsteroidice
   stres

2. FACTORI INDIVIDUALI:
   factori genetici
   afecţiuni digestive nonulceroase şi extradigestive care favorizează apariţia ulcerului

incidenţa crescută a ulcerului la consumatorii de cafea, totuşi se recomandă stoparea cafelei în timpul perioadelor de activitate.

Consumul de alcool poate interveni în ulcerogeneză prin stimularea secreţiei acidopeptice, prin agresarea directă a mucoasei gastrice şi duodenale datorită ruperii sistemelor de apărare a acesteia (gastrită alcoolică) precum şi prin inducerea cirozei hepatice sau pancreatitei cronice. Datele asupra relaţiei alcool-ulcer rămân totuşi neconcludente şi interzicerea alcoolului este justificată în timpul perioadelor de activitate a bolii.

Fumatul. Incriminarea fumatului în ulcerogeneză este categoric concludentă deoarece acesta este asociat cu incidenţa crescută de ulcer iar frecvenţa ulcerului la fumători se corelează pozitiv cu durata fumatului. În plus s-a dovedit că la fumători vindecarea ulcerului este întârziată şi recurenţele sunt mult mai frecvente decât la nefumători. Fumatul intervine prin anularea mecanismelor inhibitorii ale secreţiei acide gastrice şi scăderea secreţiei alcaline pancreatice.

Medicamentele favorizează ulcerogeneza fie prin mecanism direct asupra celulelor mucoasei gastrice şi duodenale, fie prin inhibiţia şi diminuarea mecanismelor de apărare.

Acidul acetilsalicilic (AAS) este incriminat în special în producerea UG. Aproximativ 25% din bolnavii cu artrită reumatoidă trataţi cu aspirină prezintă UG şi o incidenţă aproximativ egală este raportată şi la bolnavii cu cardiopatie ischemică la care aspirina se administrează profilactic. Acţiunea AAS în ulcerogeneză este directă şi indirectă. Acţiunea directă se produce atunci când pH-ul gastric este foarte scăzut iar AAS, ca un acid slab, rămâne nedisociat şi pătrunde prin membrana apicală a celulelor mucoasei gastrice. În mediul slab alcalin al citoplasmei el disociază punând în libertate H^+; în această stare nu mai poate difuza prin membrana celulară, fiind "încarcerat" în celulă. În această formă inhibă fosforilarea ATP-ului mitocondrial cu consecinţe grave asupra viabilităţii celulelor. Acţiunea indirectă se face prin inhibiţia ciclooxigenazei şi blocarea sintezei prostaglandinelor E_2, F_2, I_2.

Antiinflamatoriile nonsteroidiene (AINS) produc leziuni ale mucoasei gastrice şi duodenale, dar sunt mai puţin agresive decât AAS. Argumentele

rolului ulcerogen al AINS sunt de ordin epidemiologic şi clinic. Pacienţii cu tratament de lungă durată cu AINS au o rată de prevalenţă a UG între 8-17% şi a UD între 1-8%. Acţiunea se produce prin blocarea sintezei prostaglandinelor şi diminuarea mecanismelor de apărare.

Corticosteroizii. Frecvenţa ulcerului este semnificativ mai crescută la pacienţii care sunt trataţi cu corticosteroizi (CS) în doză mai mare de 1 g de hidrocortizon pe zi (sau cu echivalentul acestuia), în special dacă se administrează pe cale orală. Inhibând sinteza de prostaglandine, CS acţionează prin scăderea cantitativă şi calitativă a stratului de mucus protector.

Stresul. Există suficiente date care demonstrează creşterea incidenţei ulcerului în diferite tipuri de stres. Se consideră însă că acţiunea ulcerogenă a stresului depinde de existenţa unor condiţii favorizante privind creşterea factorilor agresivi clorhidropeptici (populaţie crescută de celule parietale, hiperpepsinogenemia) sau scăderea condiţiilor de apărare a mucoasei gastroduodenale.

FACTORII INDIVIDUALI

FACTORI GENETICI

Intervenţia unor factori genetici în etiopatogenia ulcerului este argumentată de agregarea familială, prezenţa ulcerului la gemeni şi existenţa unor markeri genetici. *Agregarea familială* este atestată de numărul mare de bolnavi cu ulcer care au istoric familial (20-50%), iar frecvenţa ulcerului este de 2-3 ori mai mare la rudele de gradul I ale ulceroşilor decât la lotul de control.

Prezenţa ulcerului la 52,6% dintre gemenii monozigoţi faţă de 35,7% la dizigoţi pledează pentru existenţa factorilor genetici în patogenia unor ulcere, în interacţiune însă cu unii factori de mediu.

O asociere între o trăsătură stabilită ca fiind de natură genetică *(marker genetic),* cu locus genetic bine definit, şi prevalenţa unei afecţiuni la grupul populaţional în cauză atestă transmiterea genetică. S-a găsit astfel o creştere a frecvenţei grupului sanguin 0 la pacienţii cu ulcer duodenal. Jumătate din subiecţii care nu secretă antigenul de grup sanguin în salivă şi sucul gastric (25% din populaţie) au ulcer duodenal. Coexistenţa stării de secretor de antigen de grup sanguin şi a grupului 0 creşte riscul de ulcer duodenal la 2,5.

Ulcerele cu caracter familial au o serie de particularităţi care le diferenţiază de ulcerele fără caracter familial: apar la vârste mai tinere (decada a II-a de viaţă), se vindecă mai greu, cu rată mare de recidive, dau un mare procent de complicaţii majore, iar tratamentul chirurgical se indică la un număr semnificativ mai mare de bolnavi.

AFECŢIUNI ASOCIATE SEMNIFICATIV CU ULCERUL (tabelul II)

Afecţiunile digestive la care asocierea cu ulcerul este frecventă sunt: pancreatitele cronice, cu incidenţa de ulcer până la 22% (prin scăderea se-

TABELUL II

AFECŢIUNILE CRONICE ASOCIATE CU UG SAU UD ŞI MECANISMELE POSIBILE DE PRODUCERE ALE ULCERULUI

Afecţiunea	*Mecanismul de producere*
I. Afecţiuni digestive	
1. Anomalii ale duodenului	Factori de rezistenţă scăzuţi
2. Boala Crohn	Hiperaciditate prin hipergastrinemie
3. Sindromul de intestin scurt	Hiperaciditate prin hipergastrinemie
4. Pancretita cronică	Hiperaciditate prin scăderea secreţiei de bicarbonat
5. Tumori pancreatice secretante (sindromul Zollinger-Ellison)	Hiperaciditate prin hipergastrinemie
6. Ciroza heptică – şunturile portosistemice terapeutice sau spontane	Hiperaciditate: hormoni stimulanţi + histamină, necatabolizaţi; scăderea rezistenţei mucoasei, tulburări circulatorii
II. Afecţiuni extradigestive	
1. Afecţiuni pulmonare (BPCO)	Hiperaciditate prin hipercapnie
Deficitul de α_1–antitripsină	Scăderea rezistenţei mucoasei / Asocierea genetică
Fibroza chistică	
2. Afecţiuni cardiace	
– Cardiopatia ischemică	Mecanism genetic
– HT arterială	Asocierea este neconcludentă
3. Afecţiuni renale	
– Litiaza renală	Hiperaciditate prin hipergastrinemie, hipercalcemie; scăderea rezistenţei mucoasei prin imunosupresoare
– Insuficienţa renală cronică şi transplant renal sau hemodializă cronică	
4. Afecţiuni hematologice	
– Policitemia vera	Hiperaciditate prin histaminemie crescută, scăderea rezistenţei mucoasei
– Leucemia granulocitară bazofilă	Hiperaciditate prin hiperhistaminemie
5. Afecţiuni endocrine	
– Hiperparatiroidismul	Hiperaciditate prin hipercalcemie
– Hipercorticosuprarenalismul	

creţiei de bicarbonat necesar alcalinizării conţinutului gastric acid în duoden), cirozele hepatice, în care incidenţa ulcerului este 7,8-10% (ca rezultat al tulburărilor trofice ale mucoasei gastrice induse de hipertensiunea portală precum şi hiperaciditatea produsă de histaminemia crescută), boala Crohn cu localizare la intestinul subţire şi sindromul de intestin scurt (prin hipergastrinemie şi hiperaciditate secundară).

Afecţiunile extradigestive asociate cu prevalenţă mare de ulcer sunt trecute în tabelul II. Mecanismele de producere ale ulcerului sunt diferite şi complexe. Dintre afecţiunile pulmonare, bronhopneumopatia cronică obstructivă este însoţită de ulcer în procent de 30%, iar în deficitul de alfa$_1$-antitripsină riscul de ulcer este de 1,5-3 ori mai mare decât la populaţia generală.

Afecţiunile renale în care ulcerul poate coexista sunt în special litiaza renală din cadrul adenomatozei endocrine multiple, în care adenomul paratiroidian (hipercalcemie) se asociază gastrinomului, insuficienţa renală croni-

că şi transplantul renal (la care UD este găsit la aproape 87% dintre bolnavi şi produce o mortalitate de 47%).

Ulcerul se întâlneşte cu frecvenţă crescută în policitemia vera şi leucemia cu bazofile (datorată histaminemiei în exces).

În hiperparatiroidism ulcerul se întâlneşte la 10-30% dintre pacienţi.

FIZIOPATOLOGIA ULCERULUI

Producerea ulcerului reprezintă, într-o concepţie simplă dar didactică, ruperea echilibrului între factorii de agresiune şi factorii de apărare ai mucoasei gastrice şi duodenale, în sensul creşterii factorilor de agresiune şi/sau scăderii factorilor de apărare (fig. 1).

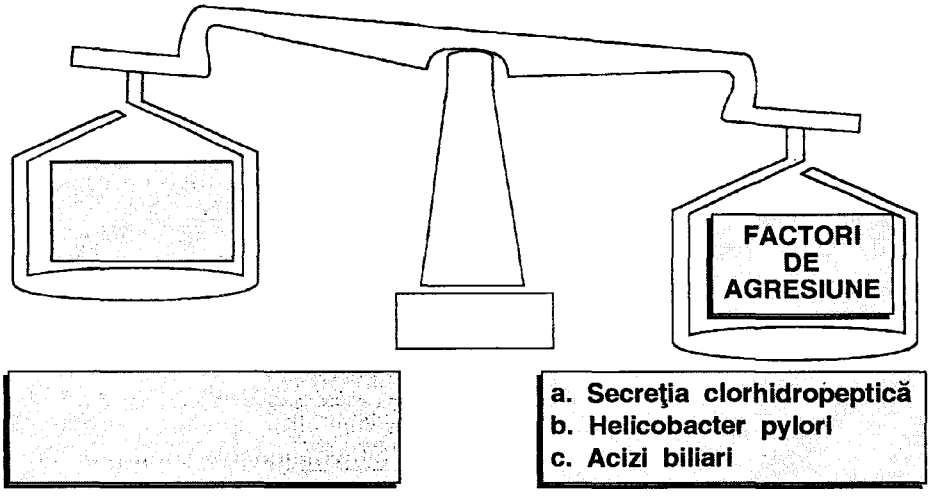


Fig. 1 - Mecanismul producerii ulcerului: dezechilibrul între factorii de apărare şi cei de agresiune.

INTENSIFICAREA FACTORILOR DE AGRESIUNE

HIPERSECREŢIA DE ACID CLORHIDRIC

Hipersecreţia de acid clorhidric (fig. 2) a fost considerată ca fiind principalul factor în ulcerogeneza gastrică şi duodenală iar aforismul lui Schwartz "fără acid nu există ulcer" a fost unanim admis. Succesul terapeutic al medicamentelor antisecretorii (blocantele receptorilor histaminici H_2 şi ai pompei de protoni) constituie un argument pentru această teorie.

La bolnavii cu UD, debitul acid maxim (DAM) şi debitul acid de vârf (DAV) sunt mult mai mari decât valorile acceptate ca limită superioară a normalului (20-22 mmol/oră) ajungând la 40-45 mmol/oră. Această hiperse-

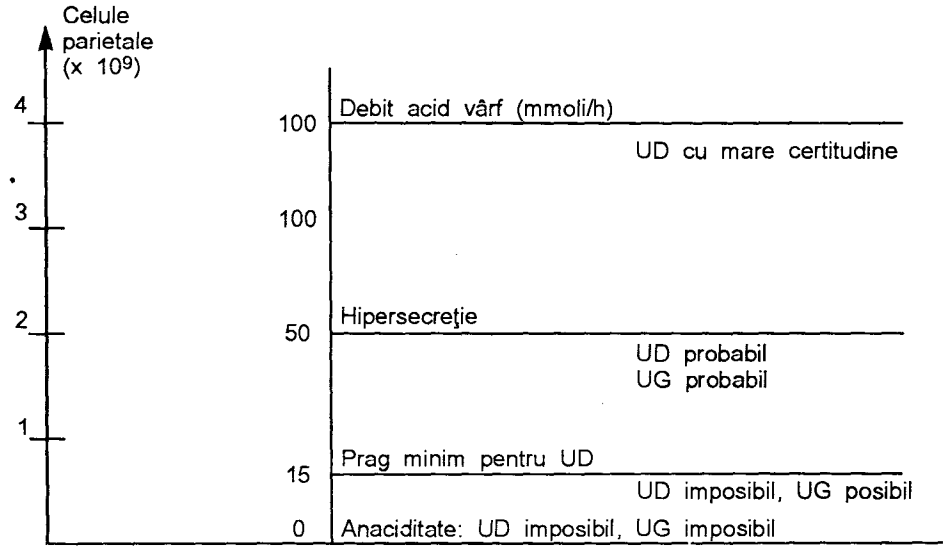


Fig. 2 – Relaţia schematică între masa de celule parietale, secreţia gastrică acidă şi ulcer.

creţie acidă se găseşte la 16-56% dintre bolnavii cu UD. Există deci un procent variabil de bolnavi cu UD care au aciditâţi normale, proporţia de hipersecretori fiind variabilă în diferite arii geografice. Hipersecreţia acidă se întâlneşte mult mai frecvent la ulcerele familiale şi la bolnavii la care debutul bolii este sub vârsta de 30 de ani.

Secreţia acidă provocată la bolnavii cu UG este de amploare mai mică, nedepăşind 18-20 mmol/oră.

UD şi UG nu pot apărea dacă nu există secreţie acidă. Astfel sub un DAM de 15 mmol/oră se consideră că UD nu poate apărea, iar UG nu apare sub un prag al debitului acid maxim de 10 mmol/oră.

Cauzele hipersecreţiei acide sunt multiple (fig. 3):

Populaţia crescută de celule parietale, care este la bolnavii cu UD de 1,2 bilioane faţă de cifra normală de 1,09 bilioane. Pacienţii cu UG au o populaţie de celule parietale de 800 000/mm^3.

Debitul acid maxim este în funcţie de populaţia de celule parietale, calculându-se că 40 000 celule parietale secretă 1 mEq de HCl.

Creşterea numărului de celule parietale se explică fie prin mecanism genetic transmis autosomal dominant, ca şi hiperpepsinogenemia, fie prin efectul trofic al hipersecreţiei de gastrină.

Creşterea conducerii vagale. Hipertonia vagală este dovedită de existenţa unui debit acid bazal foarte crescut, care este anulat de anticolinergice şi de vagotomia chirurgicală.

Hipersensibilitatea celulelor parietale la gastrină şi la stimulul vagal reprezintă o altă explicaţie a hiperacidităţii dovedită la multe loturi de bolnavi.

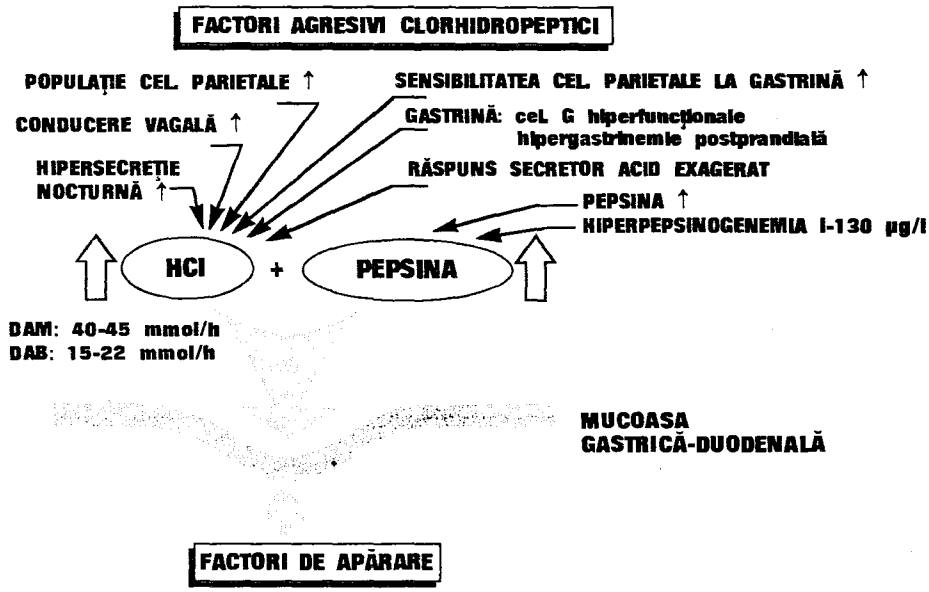


Fig. 3 – Mecanismele secreției exagerate de acid clorhidric și pepsină în ulcerul duodenal.

Hiperfuncția celulelor gastrin secretoare (celulele G) și hipergastrinemia postprandială (neinhibată de factorii fiziologici supresori ai secreției de gastrină) reprezintă factori ce produc o hiperaciditate constantă.

Secreția acidă stimulată de alimente. La bolnavii cu UD în activitate se observă o stimulare exagerată a secreției acide de către alimente și prelungirea postprandială a acesteia.

Hipersecreția acidă nocturnă la ulceroși a fost dovedită atât prin aspirație, cât și prin determinarea continuă a pH-ului intragastric. Pacienții care se găsesc în perioadă de remisiune au o secreție acidă nocturnă de două ori mai mare decât populația martor.

Tulburările de motilitate intervin în mod diferit în UD față de UG. Pacienții cu UD au golirea gastrică foarte rapidă față de normal, ceea ce face ca efectul tampon al alimentelor să nu se mai producă. Duodenul este supus astfel unei încărcări acide continue și deci unei agresiuni acide. Pacienții cu UG au însă o hipomotilitate gastrică cu stază și distensie mecanică a pereților gastrici, ceea ce duce la hiperaciditate.

HIPERSECREȚIA DE PEPSINĂ

Puterea agresivă a secreției acide se exercită prin pepsină, enzimă proteolitică al cărei pH optim pentru activitate este de 2-3,3 și care este inhibată la un pH 5. În ulcerul gastric și duodenal, din cele șapte forme de pepsină cunoscute este crescută pepsina 1, care constituie 20% din totalul

formelor de pepsină, faţă de populaţia normală, la care nu depăşeşte 4%. Pepsina 1 este cea mai agresivă formă de pepsină şi are cea mai mare activitate mucolitică. Pepsina ia naştere prin hidroliza acidă a pepsinogenului, proenzima inactivă secretată de celulele principale şi celulele din gâtul glandelor fundice. Hiperpepsinogenemia 1 (peste 130 micrograme/litru) creşte riscul de UD şi UG la 5,6 şi constituie un marker genetic cu transmitere autozomal dominantă care se exprimă prin hiperaciditate, gastrită superficială şi creşterea concentraţiei serice. Aproximativ 50% din UD şi UG cu caracter familial prezintă hiperpepsinogenemie.

HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori (HP) constituie un factor de agresiune bacterian dovedit a interveni în ulcerogeneza gastrică şi duodenală. În România ca şi în alte ţări frecvenţa HP în UD este de 92% iar în UG de 70%. Frecvenţa ridicată a ulcerelor HP pozitive a îndreptăţit pe Tytgat să înlocuiască aforismul lui Schwartz "fără acid nu există ulcer" cu aforismul "fără Helicobacter nu există ulcer".

HP reprezintă o specie microbiană, caracterizată din punct de vedere morfologic prin formă curbă sau spirală, coloraţie gramnegativă şi prezenţa flagelelor. Transmiterea este fecal-orală, calea de infecţie în unele ţări fiind apa. Este adaptat la mediul acid, colonizând mucoasa gastrică, inclusiv insulele de metaplazie gastrică din esofag, duoden, diverticul Meckel. Trăieşte la inferfaţa dintre membrana apicală şi stratul de mucus (fig. 4).

Factorii de patogenicitate ai HP

HP este un germen foarte bine adaptat la mediul acid şi la particularităţile mucoasei gastrice. Forma şi flagelele îi permit motilitatea şi pătrunderea prin stratul de mucus. Se ataşează specific de structurile lipidice şi de gangliosidul GM3 din membranele celulelor mucoasei gastrice.

Factorii de patogenicitate sunt constituiţi de enzimele şi citotoxinele pe care le secretă. Enzimele patogene sintetizate şi eliberate de HP sunt:

Ureaza scindează ureea care se elimină prin mucoasa gastrică generând amoniu. Amoniul are rol inhibitor asupra ciclului acizilor tricarboxilici şi metabolismului aerob al celulelor mucoasei gastrice. Atmosfera de amoniu din jurul germenului are şi un rol protector pentru acesta prin pH-ul alcalin pe care îl generează.

Fosfolipaza A şi proteaza digeră mucusul şi membrana apicală a celulelor mucoasei gastrice şi duodenale.

Citotoxina vacuolizantă, prezentă la 65% din HP, duce la formarea de vacuole în celulele mucoasei. Citotoxina vacuolizantă are o greutate moleculară de 128 kDa şi are secvenţe de aminoacizi care sunt identice cu unele secvenţe din canalele de ioni şi din H^+-K^+ ATP-aza. Acţiunea citotoxică este localizată în regiunea 87 kDa. Tulpinile izolate de la bolnavii cu ulcer duodenal sunt toate secretante de citotoxină vacuolizantă. Gena pentru citotoxina vacuolizantă se numeşte gena vac A.

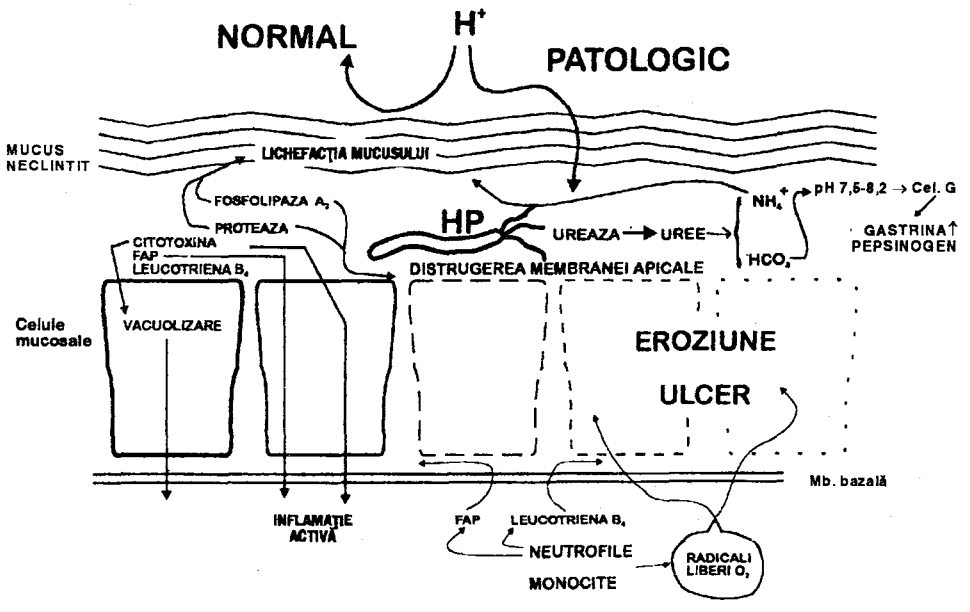


Fig. 4 – Factorii de patogenitate ai colonizării antrului cu Helicobacter pylori.

A doua citotoxină are 127 kDa şi se numeşte citotoxina asociată genei A sau CAG A, iar gena pentru CAG A este prezentă numai atunci când este prezentă vac A.

Modul în care HP produce ulcerul

HP produce ulcerul prin acţiunea *directă* asupra celulelor mucoasei gastroduodenale, urmată de un proces inflamator, cât şi prin declanşarea unei creşteri a secreţiei agresive clorhidropeptice.

Inflamaţia mucoasei gastrice (vezi fig. 4) se produce prin toxinele citopate şi este întreţinută de mediatori inflamatori potenţi, cum sunt factorul acţivator plachetar (FAP), leucotriena B_4 şi fosfolipaza A_2.

Aceşti mediatori sunt puternic chemotactici şi citotoxici şi induc recrutarea şi migrarea neutrofilelor şi monocitelor în mucoasa gastrică antrală generând leziuni inflamatorii active. Bogăţia de neutrofile şi monocite accentuează leziunile mucosale prin generarea radicalilor liberi de oxigen, care exagerează pierderile de substanţă. Gastrita activă Helicobacter pylori pozitivă este asociată atât cu ulcerul gastric, cât şi cu ulcerul duodenal (fig. 5). Leziunile de duodenită care se găsesc la marginea UD atestă că acesta se dezvoltă pe mucoasa duodenală inflamată. Duodenita, la rândul său, se produce ca rezultat al colonizării insulelor de metaplazie gastrică din duoden de către HP, care migrează din zona antrală şi reprezintă "acoperişul ciuruit" asupra căruia acţionează HCl. Metaplazia de mucoasă gastrică constituie o leziune câştigată ca răspuns la injuria acidă a mucoasei duodenale.

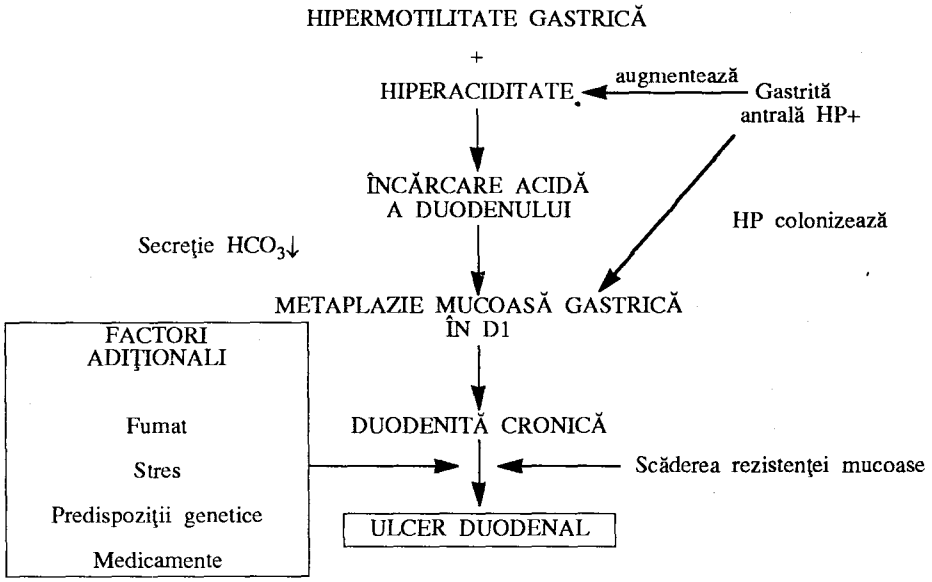


Fig. 5 – Secvenţa fenomenelor patogenice şi geneza ulcerului duodenal Helicobacter pylori pozitiv.

Mecanismul ulcerogen *indirect* al HP constă în creşterea secreţiei clorhidropeptice. Bolnavii cu UD care sunt HP+ prezintă hipergastrinemie şi hiperaciditate care scade până la valorile normale, după ce se obţine îndepărtarea germenului. Mecanismul de producere incriminat este legat de secreţia de uree de către HP şi crearea unui mediu alcalin permanent în jurul celulelor gastrinsecretorii. Acest pH alcalin crează condiţiile stimulării continue de gastrină şi deci de H^+ în exces. În acelaşi timp pH-ul alcalin inhibă celulele D în secreţia de somatostatină, astfel încât celulele gastrinsecretorii G nu mai sunt inhibate de somatostatină (fig. 6).

ACIZII BILIARI

Acizii biliari (AB) constituie un factor agresiv, în special pentru mucoasa gastrică. Refluxul gastric al unei mari cantităţi de bilă produce "gastrita de reflux biliar", entitate caracterizată prin eroziuni gastrice multiple şi sângerare difuză. Leziunea histopatologică a gastritei de reflux este hiperplazia foveolară. Mecanismul ulcerogen se datorează efectului detergent al AB asupra lipidelor membranei apicale a celulelor mucosale. Constituenţii refluxului biliar duodenogastric cu efect detergent sunt în ordinea intensităţii acţiunii: acidul deoxicolic, acidul chenodeoxicolic şi acidul colic. Lisolecitina ce se formează din lecitină sub acţiunea bacteriană are un efect mucolitic intens.

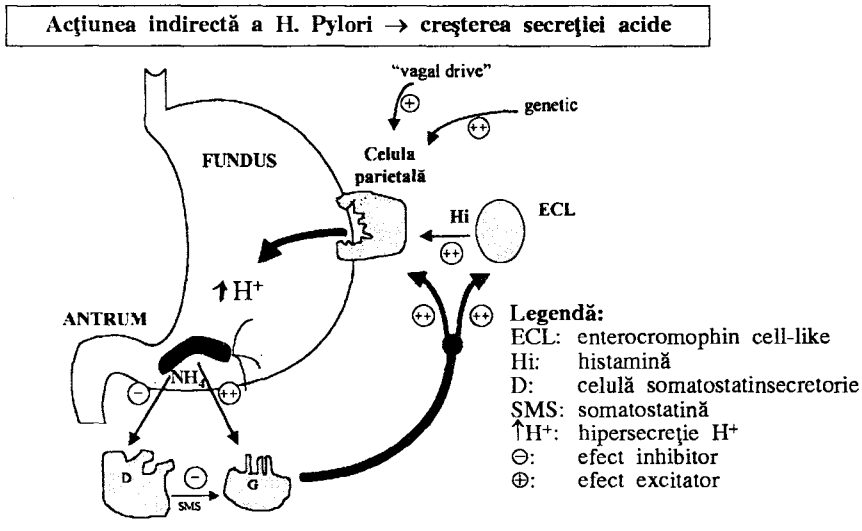


Fig. 6 – Mecanismele fiziopatologice ale augmentării aciditătii gastrice în infecţia cu Helicobacter pilori.

DIMINUAREA FACTORILOR DE APĂRARE

Apărarea mucoasei gastrice şi duodenale faţă de factorii agresivi reprezintă rezultatul final al unor mecanisme complexe de tip fiziologic şi anatomic care reuşesc să apere mucoasa de agresivitatea unei soluţii de HCl secretate în concentraţii capabile să corodeze chiar şi zincul. Factorii anatomici şi fiziologici de apărare ai mucoasei gastroduodenale sunt următorii:

a. Factorii preepiteliali sau prima linie de apărare.

b. Factorii epiteliali, bariera epitelială sau a doua linie de apărare.

c. Factorii postepiteliali, care reprezintă a treia linie de apărare constituită din integritatea circulaţiei gastrice şi duodenale.

FACTORII DE APĂRARE PREEPITELIALI

Factorii de apărare preepiteliali sau bariera mucobicarbonică constituie prima linie de apărare a mucoasei gastroduodenale.

Mucusul se găseşte sub forma unui strat care aderă puternic de membrana apicală a celulelor epiteliale şi care are o grosime de 0,2-0,5 mm. În stomac mucusul este secretat de către celulele mucipare din epiteliul de înveliş şi de la gâtul glandelor gastrice. În duoden este secretat de celulele mucipare de înveliş şi din glandele Brunner.

Din punct de vedere chimic mucusul este constituit din glicoproteine (mucine) care polimerizează, formând molecule complexe cu greutate moleculară între 2 şi 44 milioane daltoni. Unitatea de glicoproteine are un ax proteic cu un înveliş hidrocarbonat lateral. Glicoproteinele mucusului au un

aspect de "perie de spălat sticle" care este dat de ataşarea laterală pe axul proteic a nenumăratelor lanţuri de hidrocarbonate (vezi fig. 7).

Determinantele antigenice de grup sanguin sunt exprimate pe aceste lanţuri laterale de hidrocarbonate.

Patru asemenea subunităţi se unesc prin punţi disulfidice formând un polimer sub formă de "moară de vânt" (vezi fig. 7).

Funcţia esenţială a mucusului este de protecţie a mucoasei gastrice şi duodenale prin formarea "unui strat neclintit" de mucus gelatinizat şi foarte vâscos care se opune retrodifuziei ionilor de H^+. În plus mucusul mai are şi o funcţie de lubrifiere a mucoasei. Acidul N-acetil neurominic (ANAN) este acela care oferă calităţile de protecţie ale mucusului.

Sinteza de mucus este stimulată local de prostaglandinele de tip E_2, hormonal de colecistokinină şi secretină şi nervos de inervaţia colinergică.

Pe suprafaţa luminală a păturii neclintite de mucus se găseşte o pătură fină de fosfolipide iar în interiorul mucusului există micele de fosfolipide. Astfel proprietăţile hidrofobe ale întregului strat neclintit de mucus cresc şi mai mult (vezi fig. 7).

La bolnavii cu UG şi UD secreţia de mucus este deficitară cantitativ şi calitativ, o cantitate mică ANAN şi un mare procent de glicoproteine cu greutate moleculară mică. Acest mucus este uşor digerat de pepsină şi permite retrodifuzia ionilor H^+.

La interfaţa dintre membrana apicală a celulelor mucoasei gastrice şi faţa inferioară a stratului de mucus se secretă continuu ion bicarbonic (fig. 7). Acesta realizează la acest nivel un pH de 7 faţă de pH 2 din lumenul gastric şi un pH de 5 la nivelul mucusului neclintit.

Debitul bazal de HCO_3^- este de 400 mEq/oră, secreţia de ioni HCO_3^- făcându-se în mucoasa gastrică de către celulele mucipare iar în mucoasa duodenală de către celulele de înveliş. În duoden secreţia de bicarbonat a acestora se adaugă la bicarbonatul secretat în bilă şi în sucul pancreatic. Ionul bicarbonic se formează intracelular sub acţiunea anhidrazei carbonice care catalizează reacţia dintre CO_2 (provenit din metabolismul local şi din sângele capilar) şi H_2O.

Stimularea nervoasă a secreţiei de bicarbonat se face prin terminaţiile vagale, iar stimularea locală prin prostaglandina E_2 şi polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP). Acetazolamida inhibă secreţia de mucus prin blocarea anhidrazei carbonice. Indometacina are de asemenea un efect inhibitor prin blocarea sintezei prostaglandinelor.

FACTORII DE APĂRARE EPITELIALI

Rezistenţa celulelor mucoasei gastroduodenale reprezintă a doua barieră de apărare faţă de factorii agresivi. Factorii agresivi solicită bariera tisulară în momentul în care bariera mucobicarbonică este depăşită. Rezistenţa epitelială este dată de integritatea membranei apicale (de natură lipoproteică şi intens hidrofobă) şi a joncţiunilor intercelulare. Factorii agresivi potenţi sunt

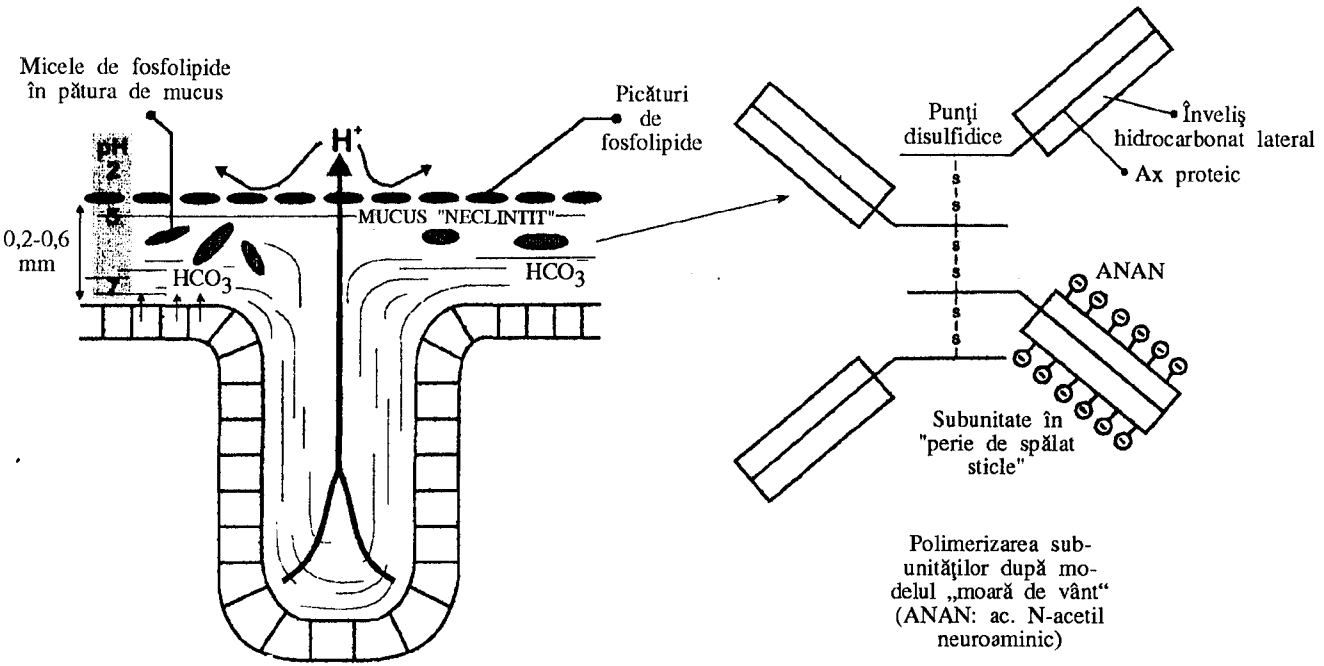


Fig. 7 – Bariera mucobicarbonică: prima linie de apărare faţă de agresiunea clorhidropeptică.

reprezentaţi de: ionii de H^+, pepsina, acizii biliari, fosfolipaza şi proteazele secretate de HP. Ruperea membranei apicale duce la pătrunderea în celulă a acestor factori urmată de dezintegrarea membranelor lizozomale şi eliberarea de enzime lizozomale activate. Acestea vor desăvârşi distrugerea celulelor mucosale şi denudarea mucoasei. Pătrunderea factorilor de agresiune prin spaţiile intercelulare favorizează accesul direct al acestora la corionul mucoasei. Prin ambele căi se declanşează şi se dezvoltă un proces inflamator activ în corionul mucoasei şi în submucoasă, cu eliberarea de citokine şi radicali liberi de oxigen care amplifică distrugerea celulară.

FACTORII POSTEPITELIALI

Factorii postepiteliali (fig. 8) sunt de natură vasculară şi constituie a treia barieră de rezistenţă a mucoasei gastroduodenale. Capilarele iau naştere din plexul arterial care se găseşte în submucoasă şi merg paralel cu membrana bazală a glandelor. Nu există anastomoze între capilare şi venule la nivelul mucoasei. Circulaţia patentă este necesară pentru:

– asigurarea aportului nutritiv al celulelor mucoasei gastrice şi duodenale;

– asigurarea aportului de ion bicarbonic pentru întreţinerea secreţiei de bicarbonat pentru prima linie de apărare. Ionul bicarbonic provine din sânge şi din celulele parietale care secretă cantităţi mari în momentul sintezei de ioni H^+;

– preluarea ionului de H^+ ce a reuşit să retrodifuzeze.

În lipsa unei circulaţii patente se acumulează ioni de H^+ în submucoasă, aportul de ion bicarbonic pentru bariera mucobicarbonică este diminuat sau sistat, ceea ce duce la o agresiune mai mare şi un proces inflamator amplificat.

REGLAREA SISTEMULUI DE APĂRARE AL MUCOASEI GASTRODUODENALE

Factorii de apărare reprezintă un sistem integrat unitar care este supus unor mecanisme de stimulare executând aşa-numita funcţie de citoprotecţie.

Datele recente de fiziologie gastrică au arătat cuplarea factorilor defensivi şi agresivi astfel încât atunci când se produce secreţia acidă mecanismele de protecţie gastrică sunt imediat stimulate. Cuplarea se face prin mecanism reflex nervos. Ionii H^+ stimulează terminaţiile nervoase capsice senzitive care la rândul lor induc secreţia de bicarbonat şi sinteza de prostaglandine.

Factorii implicaţi în citoprotecţie sunt:

– *Prostaglandinele* (Pg), grup de acizi graşi nesaturaţi cu distribuţie ubicuitară, eliberaţi local, au acţiune strict la locul eliberării. Mucoasa gastrică produce cea mai mare cantitate de Pg din organism, care sunt eliberate în special pe faţa luminală a celulelor mucosale. Raportul PGE_2/PGF_2 alfa este pentru mucoasa gastroduodenală de 2:1.

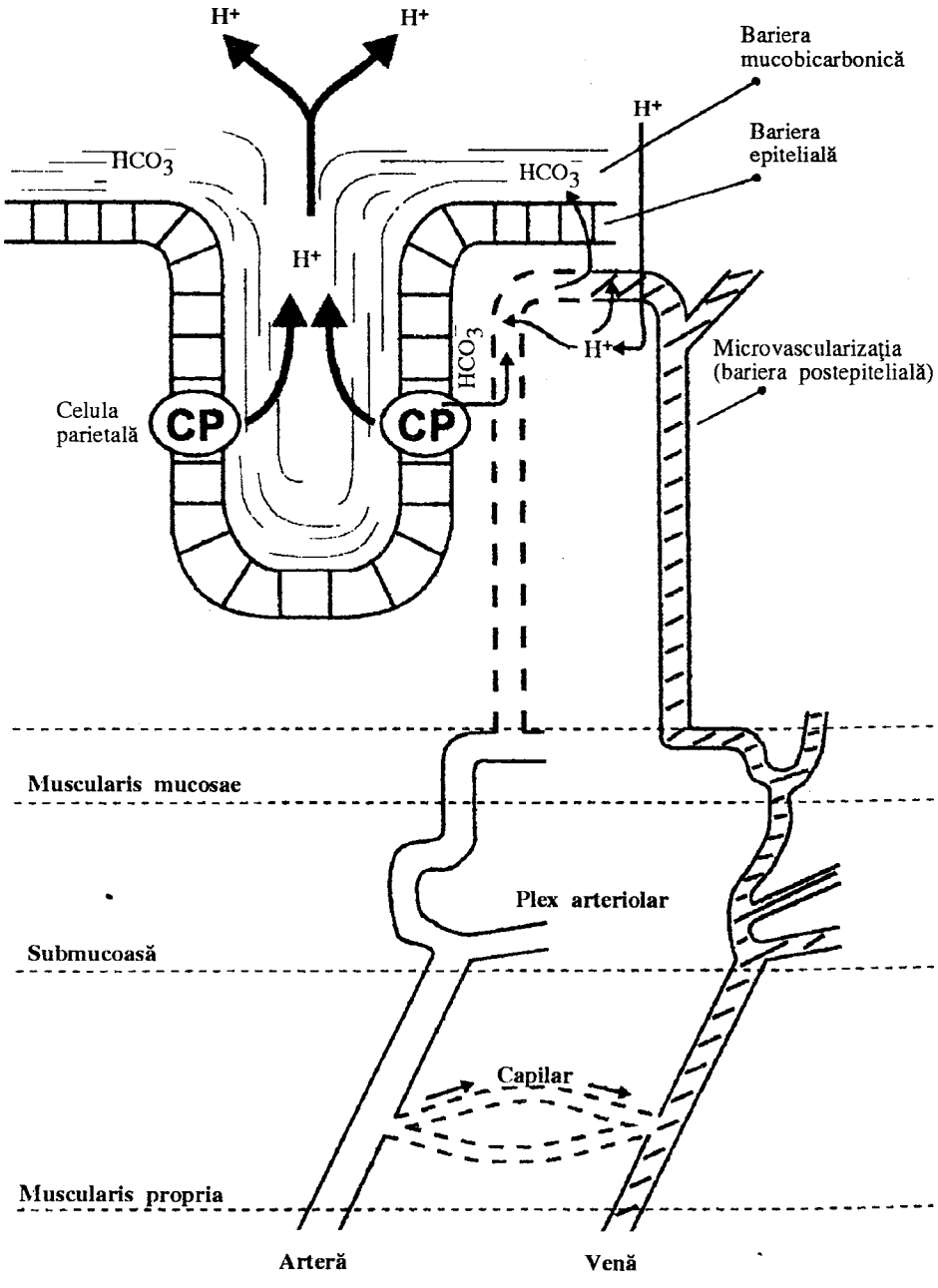


Fig. 8 - Factorul de apărare postepitelială: integritatea microcirculaţiei mucoasei gastro-duodenale.

Pg îşi exercită acţiunea citoprotectoare prin stimularea tuturor celor trei componente ale mecanismului de apărare atât din punct de vedere calitativ (creşterea vâscozităţii şi conţinutului în glicoproteine), cât şi cantitativ (grosimea stratului de mucus creşte cu 140%). Este demonstrată de asemenea creşterea secreţiei de bicarbonat atât în stomac, cât şi în duoden.

Bariera epitelială este întărită sub acţiunea Pg prin stabilizarea membranei apicale a celulelor superficiale şi în special prin conservarea integrităţii fluxului de ioni. Pg stimulează de asemenea microcirculaţia mucosală.

Deşi determinările de Pg în mucoasa gastrică şi duodenală la pacienţii cu ulcer au dat rezultate contradictorii, totuşi studiile din ultimul timp demonstrează că la bolnavii cu UD există deficienţe cantitative şi calitative ale sintezei de Pg care persistă şi în perioada de remisiune.

– *Factorul de creştere epidermic (FCE)* este un lanţ popipeptidic cu 53 aminoacizi secretat preponderent de glandele salivare dar şi de glandele Brunner din mucoasa duodenală şi de rinichi. Nu este nici hormon, nici neuropeptid şi a fost identificat cu urogastronul. FCE intervine în citoprotecţia gastrică şi duodenală şi în procesul de vindecare al ulcerului prin creşterea debitului sanguin mucosal. Conţinutul salivei, sucului gastric şi duodenal în FCE la bolnavii cu ulcer este semnificativ mai scăzut decât la martorii normali. Fumatul opreşte eliminarea FCE în salivă şi sucul duodenal.

– *Alţi factori* care intervin în citoprotecţie sunt factorul de creştere transformant alfa, factorii de creştere fibroblastici, gastrina, somatostatina.

Factorul de creştere transformant alfa (transforming growth factor alpha-TGF-α) este un reglator paracrin localizat în celulele parietale şi care are receptori identici cu FCE.

– *Oxidul de azot* provenit din donatori moleculari multipli intervine atât în ameliorarea circulaţiei mucosale, dar şi în creşterea sintezei de mucus.

FACTORII COMUNI ŞI FACTORII CARE DIFERENŢIAZĂ ETIOPATOGENIA ŞI FIZIOPATOLOGIA UG ŞI UD

Întrebarea dacă UG şi UD reprezintă o aceeaşi afecţiune cu localizări diferite sau două afecţiuni deosebite este încă şi astăzi suficient de actuală (fig. 9). Tipul de leziune anatomo-patologic este practic identic. În schimb între aspectele etiopatogenice şi fiziopatologice există unele deosebiri şi nuanţări diferite (tabelul III). Astfel, secreţia acidă este necesară pentru ambele afecţiuni, nici una dintre ele neputând să apară fără prezenţa acidului. UD este însă asociat cu hipersecreţie într-un mare procent, în timp ce UG apare de cele mai multe ori la normo- sau hiposecretori. Factorii generatori de hiperaciditate din UD, populaţia crescută de celule parietale, tonusul vagal crescut, nu se întâlnesc la UG. Creşterea gastrinemiei postprandiale se datorează defectelor de frânare a secreţiei de gastrină în UD şi întârzierii evacuării gastrice cu stimularea secreţiei de gastrină în UG. În UG factorii de agresiune mai potenţi decât acidul clorhidric sunt acizii biliari şi lisolecitina.

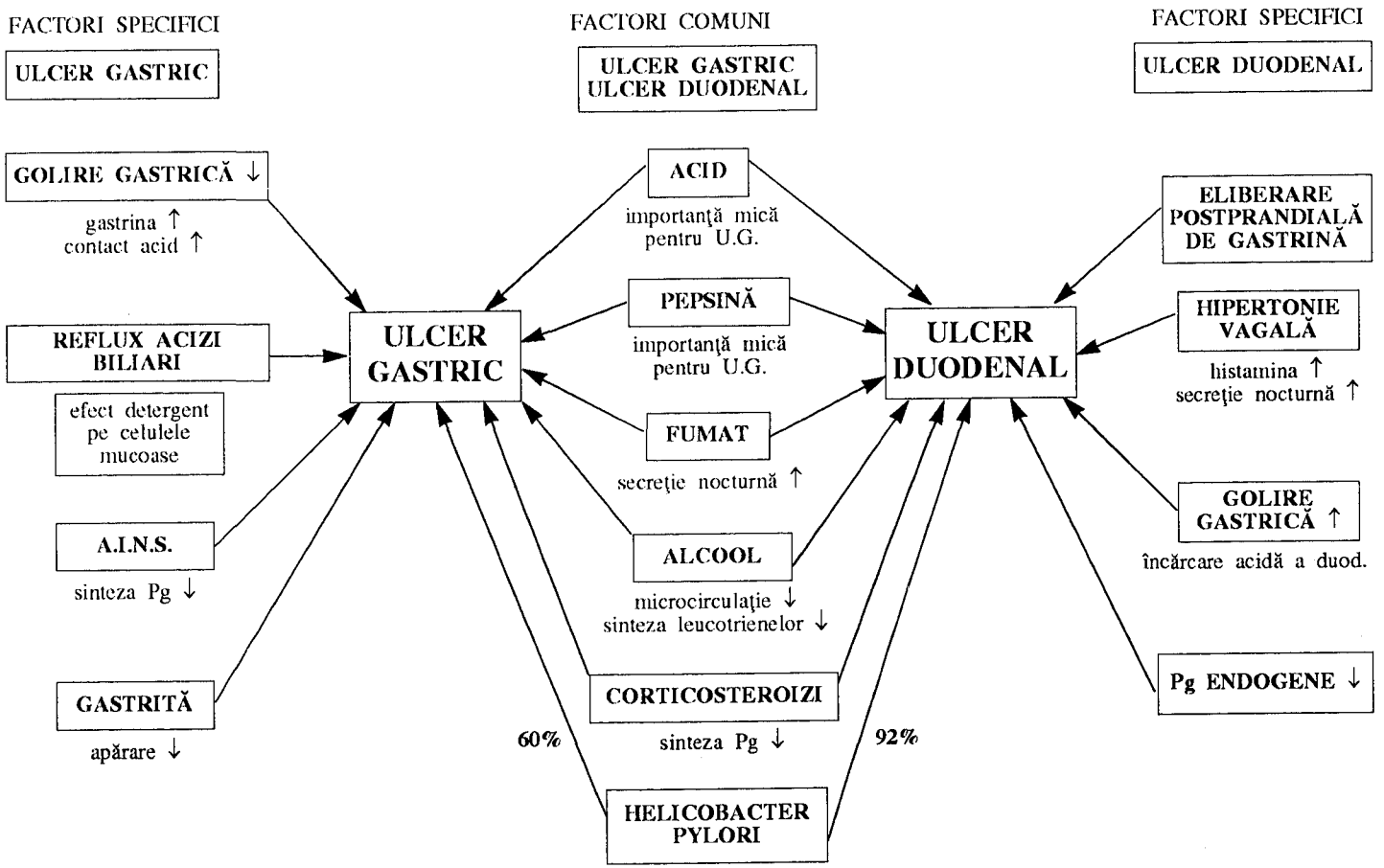


Fig. 9 – Factorii etiopatogenici comuni şi proprii care intervin în ulcerogeneza gastrică şi duodenală

TABELUL III

FACTORII ETIOPATOGENICI ŞI FIZIOPATOLOGICI ÎN UG ŞI UD

FACTORI DE MEDIU	UG	UD
Consum de aspirină, AINS	+++	+
Fumat	+++	+++
FACTORI GENETICI		
Grupul sanguin O	–	+++
Starea de nesecretor de Ag de grup sanguin	–	+++
Hiperpepsinogenemia I	–	+++
FACTORI FIZIOPATOLOGICI		
Secreţia acidă	±	+++
Mecanismele secr. acide:		
Populaţia de celule parietale ↑	–	+++
Tonus vagal ↑	±	+++
Gastrinemia	+	++
Lipsa inhibiţiei post-prandiale	+	+++
Sens. cel. parietale la gastrină	N	+++
Motilitatea gastrică	redusă	rapidă
Helicobacter pylori	60%	92%
Acizii biliari	+++	–
SISTEMUL DE APĂRARE		
Bariera mucobicarbonică ↓	+++	++
Flux sanguin ↓	++	±
Inflamaţie	gastrită	duodenită

Legenda: ↑ crescut; ↓ scăzut – absent.
± neconcludent.
+ importanţă minoră; ++ importanţă medie; +++ foarte important

În general, factorii de apărare sunt mult mai incompetenţi în UG decât în UD.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Ulcerul indiferent de localizare reprezintă o pierdere de substanţă care începe de la mucoasă şi are tendinţă de penetrare a întregului perete gastric şi/sau duodenal.

ASPECTUL MACROSCOPIC AL ULCERULUI

Actualmente aspectul macroscopic, ca rezultat al descrierii pieselor chirurgicale şi necropsice, a fost completat cu aspectul reieşit din observaţiile endoscopice.

ASPECTUL MACROSCOPIC AL ULCERULUI GASTRIC

Localizarea efectuată după clasificarea Johnson (fig. 10) descrie: UG tip I la nivelul unghiului gastric sau deasupra sa, pe mica curbură; UG tip II

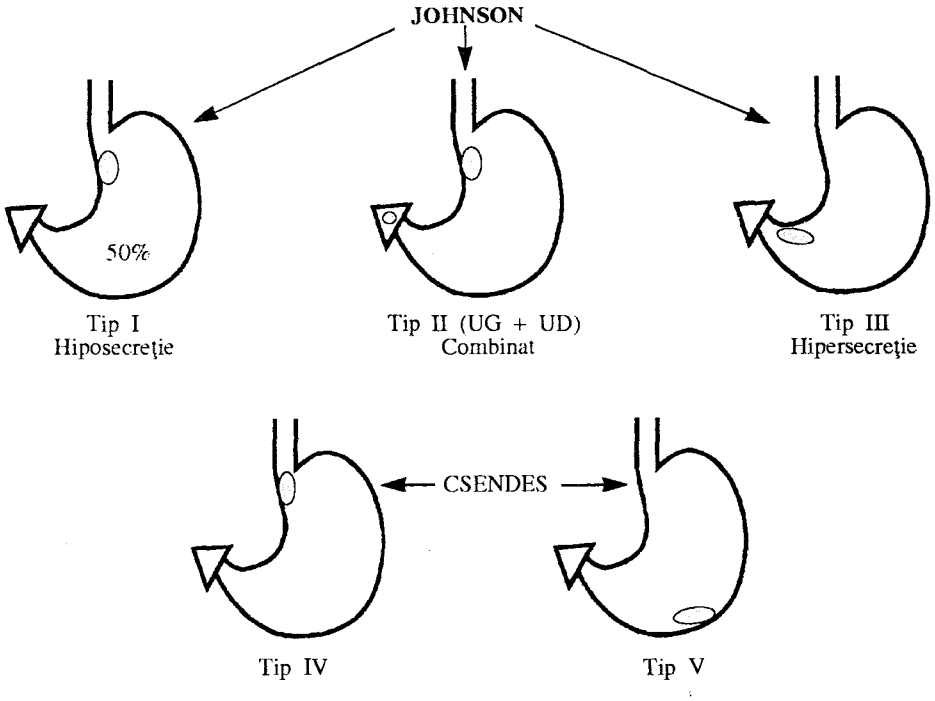


Fig. 10 – Tipurile de ulcer gastric după localizare. Clasificarea Johnson completată de Csendes.

care are aceeaşi localizare ca UG tip I, dar este asociat cu UD activ sau cicatriceal; UG tip III la nivelul zonei prepilorice. Ca frecvenţă predomină tipul I (50%) urmat de tipul III (35%) şi tipul II (15%).

La această clasificare Csendes a adăugat încă două tipuri care se întâlnesc în practică: tipul IV localizat pe mica curbură foarte sus, sub cardia şi tipul V situat pe marea curbură în vecinătatea unirii porţiunii orizontale cu porţiunea verticală.

Aspectul macroscopic este definit de trei parametri descriptivi majori şi anume: baza sau fundul ulcerului, marginile şi mucoasa de vecinătate. Baza este netedă şi acoperită cu depozit gros fibrinoleucocitar care scade pe măsură ce se produce vindecarea.

Marginile ulcerului sunt bine tăiate, ştanţate şi regulate. Mucoasa înconjurătoare este netedă. În stadiul acut edemul şi hiperemia "înalţă" mucoasa înconjurătoare faţă de planul depozitului din craterul ulcerului. Pe măsură ce procesul de vindecare înaintează edemul scade iar pliurile devin convergente până la marginea ulcerului. Procesul de epitelializare se însoţeşte de o puternică formare de neocapilare care creează un halou hiperemic în jurul nişei.

Dimensiunile UG sunt variate: 45% sub 1 cm; 36% între 1-2 cm; 11% între 2-3 cm; 8% peste 3 cm (datele rezultate din Laboratorul de Endoscopie

digestivă al Clinicii de Gastroenterologie a Spitalului Fundeni pe 1093 nişe gastrice benigne). Nişele gastrice cu diametrul peste 25 mm se consideră nişe gastrice gigante.

Forma UG este rotundă în stadiul acut dar devine neregulată pe măsură ce procesul de vindecare evoluează.

Adâncimea nişei este foarte greu de apreciat datorită depozitului fibrino-leucocitar şi nu poate constitui un criteriu de diagnostic diferenţial precum şi între eroziune, ulcer acut şi ulcer cronic precum şi între, nişa benignă şi nişa malignă.

ASPECTUL MACROSCOPIC AL ULCERULUI DUODENAL

Localizarea UD este preponderent pe peretele anterior (52%) urmată de localizarea pe peretele posterior (33%), mica curbură (5%), marea curbură (7%) şi la vârful bulbului duodenal (3%).

Parametrii descriptivi sunt identici cu cei de la ulcerul gastric existând unele diferenţe privind posibilităţile urmăririi stadiilor de vindecare. Mucoasa înconjurătoare este în stadiul acut intesn edematiată şi hiperemică putând împiedica vizualizarea nişei şi producând aşa zisul aspect de "massă", adică un aspect pseudotumoral.

Forma UD este mult mai diversă în comparaţie cu UG, examenul endoscopic descriind următoarele tipuri: *tipul rotund* care corespunde formei acute; tipul *neregulat* care semnifică procesul de vindecare; *tipul liniar* apare sub forma unei nişe lungi de 8-12 mm dar cu lăţimea de maximum 2 mm, localizată pe creasta unui pliu cicatriceal şi care este de regulă o formă de recidivă; *tipul "salami"* care constă într-o leziune hiperemică circumscrisă pe care există numeroase eroziuni superficiale cu diametrul între 1-3 mm acoperite cu depozit fibrinoleucocitar. Acest aspect poate urma unei nişe rotunde şi să reprezinte o cale de vindecare sau poate constitui o formă de recidivă pe bulb cicatriceal. Tipul liniar şi tipul "salami" sunt însă mai rezistente la tratament medical în comparaţie cu celelalte tipuri.

Dimesiunile UD sunt mai reduse decât cele ale UG, astfel că 50% sunt sub 9 mm (dintre care 20% sub 5 mm), 35% între 10-20 mm, 15% peste 20 mm. UD gigante sunt cele care au peste 25 mm.

Adâncimea UD este de asemenea greu de apreciat şi nu are nici o legătură cu dimensiunea ulcerului. Există nişe mici dar extrem de profunde care pot penetra întregul perete duodenal.

Ulcerele multiple se întâlnesc la 30% din cazuri. Cele mai cunoscute sunt ulcerele duodenale duble localizate pe faţa anterioară şi posterioară ("Kissing ulcer").

ASPECTUL HISTOLOGIC AL UG ŞI UD

Examenul histopatologic al ulcerului reprezintă o bună sursă de informaţii pentru:

Diagnosticul diferenţial între eroziune şi ulcer, apreciind profunzimea leziunilor (fig. 11). *Eroziunile* sunt pierderi de substanţă care nu depăşesc mucoasa, oprindu-se la muscularis mucosae şi care se vindecă fără a lăsa cicatrice. *Ulcerul* reprezintă o pierdere de substanţă care depăşeşte muscularis mucosae putând ajunge în submucoasă, muscularis propria şi adventice.

Diagnosticul diferenţial între ulcerul acut şi ulcerul cronic, în funcţie de durata leziunii şi lipsa reacţiei fibroase. *Ulcerele acute* depăşesc muscularis mucosae şi pot pătrunde în musculoasă. Ele însoţesc fie traumatismele şi arsurile ("ulcerele tip Curling"), fie leziunile craniene şi traumele chirurgicale ("Ulcerele de tip Cushing"). Leziunile sunt de obicei duodenale, iar ulcerele tip Cushing şi esofagiene.

În ulcerele acute secţiunea transversală arată existenţa a trei straturi care de la lumen spre adventice sunt: stratul de polimorfonucleare, zonă de necroză de coagulare tip fibrinoid şi zonă de ţesut de granulaţie. Ele se vindecă fără cicatrice deoarece nu au reacţie fibroasă.

Ulcerele cronice sunt cele care pot debuta ca ulcere acute, dar se vindecă foarte greu şi au recidive. Din punct de vedere histopatologic atunci când sunt active ele au un al patrulea strat care este stratul fibros (vezi fig. 11). La marginea nişei se observă epiteliul de suprafaţă mai hiperemic şi fuzionarea dintre muscularis mucosae şi muscularis propria.

Ţesutul fibros este foarte abundent şi face ca structura histologică normală să dispară şi nu se mai poate delimita mucoasa de submucoasă.

Diagnosticul diferenţial între ulcerul gastric malignizat (ulcer cancer) şi cancerul ulcerat. Se face pe baza criteriilor lui Newcombe publicate încă din 1932: 1) Distrugerea muscularis mucosae în patul ulceros. 2) Fuzionarea între muscularis mucosae şi muscularis propria la marginea ulcerului; 3) Fibroză densă care distruge toate straturile peretelui gastric. 4) Celule carcinomatoase limitate la o arie laterală în marginea ulcerului.

TABLOU CLINIC

DUREREA

Durerea de ulcer este o durere de tip visceral care ia naştere la locul leziunii şi este transmisă pe calea nervilor splanhnici. Ea reprezintă simptomul principal al ulcerului şi diferenţiază foarte puţin UG de UD.

Majoritatea bolnavilor pot descrie foarte clar durerea ca fiind intensă şi vie. Alţi bolnavi descriu durerea mai confuz asemănând-o fie cu o arsură, fie ca o senzaţie de "sfredelire" în interiorul abdomenului superior, fie ca senzaţia de "roadere" internă.

Localizarea durerii ulceroase este în epigastrul mijlociu şi/sau hipocondrul drept. De obicei durerea nu iradiază, dar, în ulcerele mai profunde, care interesează seroasa, durerea poate iradia dorsal la nivelul vertebrei D12-L1.

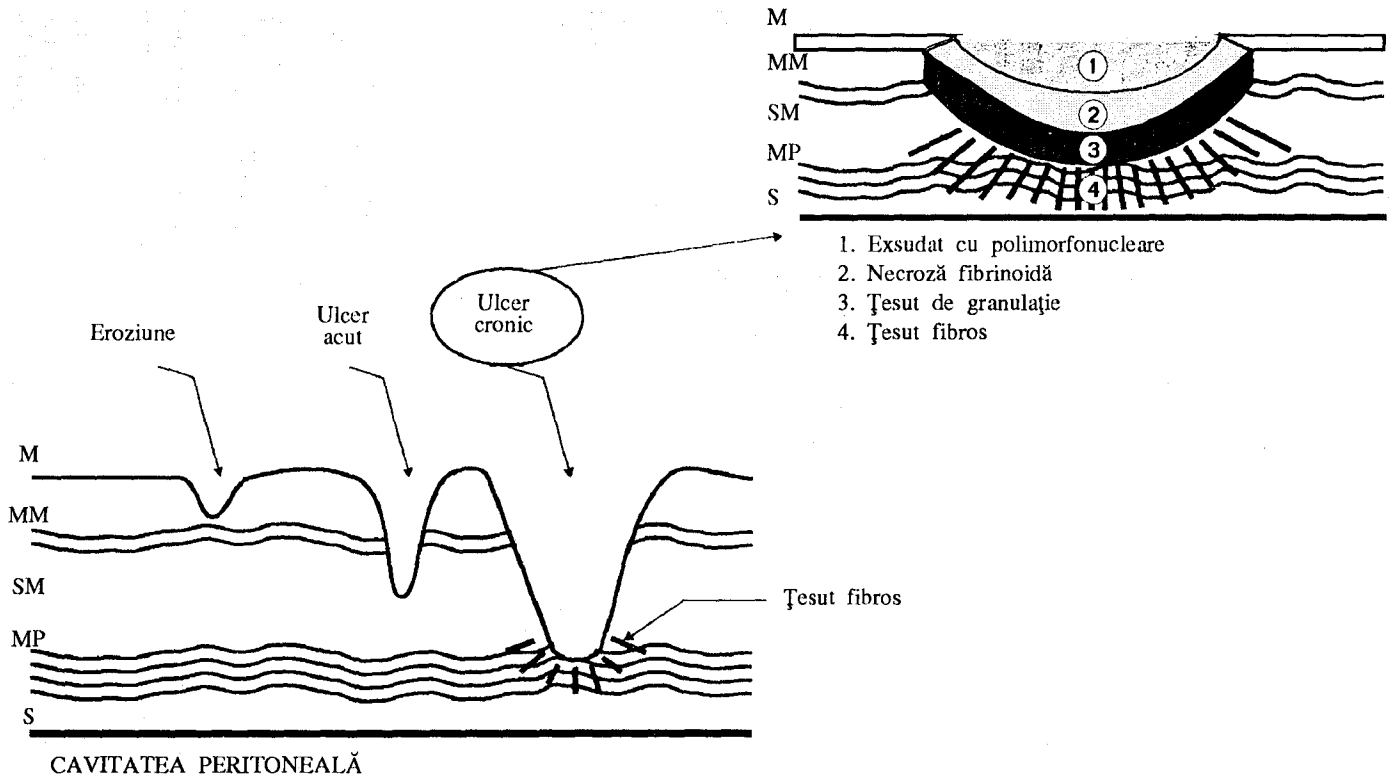


Fig. 11 – Schema leziunilor histopatologice şi diferenţa între eroziune, ulcer acut şi ulcer cronic.

Legendă:
M: mucoasa; MM: muscularis mucosae; SM: submucoasa; MP: muscularis propria; S: seroasa

Particularităţile durerii ulceroase sunt ritmicitatea, episodicitatea şi periodicitatea.

Ritmicitatea constă în apariţia şi dispariţia durerii în funcţie de ingestia de alimente şi este oarecum diferită la UG faţă de UD. Secvenţa fenomenului dureros în UG este oarecum tipic: ingesta de alimente – calmarea durerii pentru ½-1½ oră – durere – calmarea spontană a durerii. Se remarcă însă că în UG ingesta unor prânzuri abundente nu duce la îndepărtarea durerii. În UD secvenţa durerii este: ingesta de alimente – calmarea durerii pentru 1½-3 ore, reapariţia durerii şi persistenţa ei până la o nouă ingestă de alimente. La bolnavii cu UD durerea poate apărea noaptea după 1-4 ore de somn trezind bolnavul între orele 1-5 dimineaţa. Durerea nocturnă apare fie sub efectul hiperacidităţii nocturne, fie datorită profunzimii mari a nişei.

Durerea dispare la ingesta de alimente, în special lapte sau chiar apă. Administrarea antiacidelor solubile îndepărtează durerea. Unii bolnavi cu ulcer pot prezenta vărsături care calmează prompt durerea. Alimentele condimentate, bogate în fibre dietetice, ingerate la temperaturi extreme (foarte calde sau foarte reci), băuturile alcoolice pot exagera durerile.

Episodicitatea constă în apariţia durerii cu orarul zilnic descris, dar în mai multe zile succesive. Fără tratament durerea persistă 2 săptămâni la 30-40% dintre pacienţi şi 6 săptămâni la 60%. Sub tratament antisecretor durerea dispare în 2-6 zile. Vindecarea nişei necesită însă 4-8 săptămâni de tratament. Numai la foarte puţini pacienţi (5-8%) durerea poate să nu apară zilnic în cadrul unui episod de activitate.

Periodicitatea constă în reapariţia durerii atunci când se produce recurenţa bolii, ceea ce coincide cu reapariţia nişei. Frecvenţa cu care se produce recurenţa variază între 55-90% în 12 luni, existând ulcere care pot prezenta 4-5 recidive pe an. Recidivele periodice pot avea o incidenţă sezonieră, fiind mai frecvente vara şi iarna în UG şi primăvara-toamna în UD.

Studiile clinice riguroase au arătat că periodicitatea sezonieră clasic descrisă se întâlneşte numai la 36% dintre bolnavi. Un mare procent dintre pacienţi nu au periodicitate sezonieră, recidiva ulceroasă apărând oricând în timpul anului.

Recidivele asimptomatice se produc la 8-10% din ulcere şi sunt mai des diagnosticate la pacienţii care primesc tratament de întreţinere continuu şi care sunt urmăriţi prin examene endoscopice periodice.

Episoadele dureroase neînsoţite de apariţia nişei se întâlnesc mai rar şi explicaţia lor este încă ipotetică (sensibilitate crescută a terminaţiilor nervoase din duoden la pH normal sau puţin hiperacid).

Modificarea caracterelor durerii are importanţă clinică şi prognostică şi este necesar a fi evidenţiată anamnestic. Particularităţile care trebuie evidenţiate sunt:

– Schimbarea intensităţii durerii: creşterea intensităţii durerii, imposibilitatea de a mai fi suportate de către bolnav, sugerează o posibilă penetrare a ulcerului în profunzimea peretelui gastric sau duodenal şi eventual interesarea seroasei.

– Modificarea iradierii: apariţia iradierii spre hipocondrul drept indică o penetrare spre patul colecistic, în timp ce iradierea spre hipocondrul stâng şi regiunea precordială arată existenţa unei penetrări în pancreas.

– Modificarea ritmicităţii: durerile care devin continue şi care se intensifică la ingesta de alimente au semnificaţia unei penetrări importante în grosimea peretelui gastric cu interesarea seroasei.

Mecanismul durerii în ulcer. Factorii incriminaţi în producerea durerii ulceroase sunt hiperaciditatea şi hipermotilitatea. Iritaţia terminaţiilor nervoase acid sensibile de către sucul gastric cu un conţinut acid crescut generează durerea. Îndepărtarea durerii de către antiacide şi medicaţia hiposecretoare constituie argumentul acestei explicaţii. Existenţa ulcerelor asimptomatice şi nereproducerea durerii ulceroase prin instilaţie intragastrică sau introduodenală de soluţie de HCl N/10 constituie contraargumente faţă de această ipoteză. O altă ipoteză pentru mecanismul durerii ulceroase este cea a motilităţii exagerate cu creşterea contracţiei tonice a musculaturii la nivelul ulcerului.

ALTE SIMPTOME ÎN ULCER

Există numeroase alte simptome care apar în ulcer dar care au o valoare diagnostică redusă: vărsăturile, foamea şi apetitul, anorexia, simptome dispeptice (balonări, eructaţii, saţietate precoce) şi comportamentul psihic.

Vărsăturile constituie simptomul care are o semnificaţie mai mare în comparaţie cu celelalte semne şi pot apărea în afara stenozelor organice. În UG pot apărea vărsături zilnic după ingesta de alimente, precedate de senzaţia de greaţă şi de durere. Vărsătura este alimentară, calmează durerea şi apare în special la bolnavii cu UG care au mai frecvent tulburări funcţionale de evacuare gastrică. Unii bolnavi cu UD pot prezenta vărsături acide în cantităţi mari, fără resturi alimentare care survin noapte de noapte trezind bolnavul din somn. Aceste tipuri de vărsături apar la hipersecretorii nocturni, atât în UG cât şi în UD; bolnavii pot mânca imediat după ce vomează.

Vărsăturile alimentare care apar precoce sau tardiv după ingestă sugerează o stenoză organică.

Nici un alt simptom asociat nu are semnificaţie diagnostică.

Personalitatea şi comportamentul psihic. În ciuda multitudinii de lucrări privind "tipul de personalitate ulceros" există încă numeroase controverse în stabilirea particularităţilor comportamentale ale bolnavilor de ulcer. Ulcerul se întâlneşte mai frecvent la subiecţii cu viaţă stresantă, care se confruntă cu probleme de management, care doresc să fie iubiţi, să aibă funcţii mari şi să fie ascultaţi, cărora le lipseşte simţul umorului.

EXAMENUL OBIECTIV

Examenul obiectiv la pacientul cu ulcer necomplicat are mai mică importanţă diagnostică decât istoricul şi anamneza minuţioasă.

Palparea superficială sau profundă pune în evidenţă o sensibilitate bine delimitată în punctul epigastric mijlociu şi paraombilical drept. În ulcerele

penetrante pot apărea unele semne mai consistente: hiperestezie superficială şi decompresiunea bruscă foarte sensibilă.

Examenul obiectiv este foarte valoros deoarece permite excluderea altor cauze de suferinţă digestivă superioară şi existenţa unor complicaţii majore de tipul perforaţiei.

DIAGNOSTICUL CLINIC COMPUTER ASISTAT

Simptomatologia ulcerului are o specificitate redusă, ea fiind comună cu alte afecţiuni funcţionale (sindrom dispeptic funcţional) sau organice (cancer gastric incipient, afecţiuni pancreatice, colecistice şi colonice).

Acurateţea diagnosticului de ulcer s-a îmbunătăţit în mod semnificativ prin endoscopie. Aceasta a permis o mai bună corelare a simptomelor cu diagnosticul endoscopic, precum şi studiul valorii discriminative a simptomelor prin aplicarea analizei regresiei logistice şi folosirea computerului în stabilirea diagnosticului.

Pe baza acestor date (tabelul IV) rezultă că durerea abdominală epigastrică episodică nu are o mare valoare discriminativă când este prezentă, dar devine importantă când este absentă. Următoarele simptome au importanţă discriminatorie în favoarea diagnosticului de ulcer: durerea ameliorată de antiacide şi alimente, durerea nocturnă care scoală bolnavul din somn şi este ameliorată de antiacide, vărsăturile care calmează durerea, ingesta de apă sau

TABELUL IV

SIMPTOMELE CARE PLEDEAZĂ PENTRU ULCER
Modificat după Brooks P.F., Cohen S., Soloway D.R. (1985)

Simptome	%		*Pentru ulcer când este prezent*	*Contra ulcerului când este absent*
	ulcer sigur	*fără ulcer*		
Durere abdominală	94	82	9±4	65±27
Dureri episodice	80	51	19 ±6	57±23
Fumat	77	49	41±7	74±12
Durere ameliorată de antiacide	72	42	54±9	73±11
Durere epigastrică	70	40	28±8	50±13
Durere ameliorată de alimente	68	27	44±11	42±11
Istoric peste 4 ani	53	24	69±11	54±11
Istoric familial	50	28	39±11	26±7
Punct dureros fix	47	26	54±10	30±4
Vărsături	44	39	41±13	21+10
Durere ameliorată de vărsături	37	25	39±8	17±10
Durere nocturnă şi ameliorată de alimente	35	8	100 ±17	20±12
Simptome intensificate noaptea ameliorate cu antiacide	19	3	91±29	9±3
Poate mânca imediat după vărsătură	19	6	114±23	15±9
Perforaţie în antecedente	6	1	125±46	5±2

alimente imediat după vărsătură. Istoricul de lungă durată, peste patru ani, ca şi existenţa unei perforaţii ulceroase tratată prin înfundare, în antecedente, pledează de asemenea pentru diagnosticul de ulcer.

Diagnosticul clinic computer asistat a fost folosit de asemenea pentru diferenţierea UG de UD.

Din tabelul V rezultă că durerea care apare zilnic sau în episoade frecvente argumentează puternic diagnosticul de UG. Vârsta peste 56 de ani pledează pentru diagnosticul de UG, în timp ce vârsta sub 40 de ani este un puternic argument împotrivă; atunci când durerea este agravată prin ingesta de alimente posibilitatea existenţei UG este mai mare.

TABELUL V

CRITERII DE DIFERENŢIERE ÎNTRE UD ŞI UG
Modificat după Brooks P.F., Cohen S., Soloway D.R. (1985)

Simptome	*%*		*Pentru U.G. când este prezent*	*Contra U.G când este absent*
	U.D.	*U.G.*		
Durere zilnică/episoade frecvente	25	8	101±37	29±10
Vârstă				
peste 56	42	14	99±25	
41-55	44	35	7±2	
sub 40	14	50		100±21
Sex				
femei	60	32	50±20	
bărbaţi	40	68		42±17
Durere				
accentuată de alimente	25	18	51±23	
ameliorată de alimente	39	42		6±3
alimente fără efect	21	33		63±29

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Tratamentul modern cu antisecretorii potente a schimbat şi spectrul investigaţiilor necesare diagnosticului de ulcer (tabelul VI). Pe primul loc se situează acum metodele care pun în evidenţă leziunea ulceroasă gastrică şi/sau duodenală, cum ar fi examenul endoscopic şi radiologic. Dintre testele de investigaţie necesare pentru evidenţierea diferitelor mecanisme patogenice se consemnează în prezent scăderea extremă a importanţei determinării secreţiei acide gastrice. În schimb însă, a trecut pe primul loc diagnosticul infecţiei asociate cu Helicobacter pylori.

DIAGNOSTICUL LEZIUNII DE ULCER

Se face prin două metode cu acurateţe diferită, dar care se completează reciproc: examenul endoscopic şi examenul radiologic.

TABELUL VI

METODE PARACLINICE DE DIAGNOSTIC ÎN ULCERUL GASTRIC ŞI DUODENAL

1. *Diagnosticul leziunii şi localizării ulcerului*
   Examen endoscopic gastric şi duodenal
   Examen radiologic

2. *Diagnosticul mecanismului etiopatogenic*
   Diagnosticul infecţiei cu Helicobacter pylori
   Studiul secreţiei acide gastrice
   Markerii genetici
   Markerii hormonali

EXAMENUL ENDOSCOPIC

Examenul endoscopic este considerat ca principala explorare în diagnosticul UG şi UD având o acurateţe crescută faţă de examenul radiologic.

Diagnosticul endoscopic al UG se impune ca singurul examen care poate să precizeze diagnosticul cu o acurateţe extrem de mare (95,98%), să urmărească procesul de vindecare şi să diferenţieze nişa benignă de nişa malignă. Diagnosticul endoscopic al UG şi aprecierea vindecării este obligatorie în practica actuală.

Criteriile endoscopice necesare diagnosticului sunt expuse la capitolul anatomiei patologice macroscopice. Criteriile principale constau în forma, particularităţile marginilor şi aspectul mucoasei înconjurătoare. Forma rotundă cu margini "bine tăiate", fără eroziuni care să depăşească marginile în mucoasa din vecinătate, sunt caractere esenţiale pentru ulcerul benign. Dimensiunea şi adâncimea nişei sunt greu de apreciat cu exactitate şi nu permit decât orientativ diagnosticul diferenţial între nişa benignă şi nişa malignă.

Stadiile evolutive ale UG sunt din punct de vedere endoscopic (fig. 12) în număr de trei: stadiul acut (A), stadiul de desfăşurare al procesului de vindecare (H) şi stadiul de cicatrice (S).

Stadiul acut (A) se împarte în două substadii:

A_1 – acut, în care nişa apare rotundă cu margini bine tăiate şi mucoasa din vecinătate extrem de hiperemică şi edematiată, ceea ce nu permite vizualizarea convergenţei pliurilor. Depozitul fibrinoleucocitar este extrem de gros;

A_2–subacut, caracterizat prin diminuarea edemului şi scăderea grosimii depozitului din crater ceea ce face ca marginile ulcerului să fie foarte clare.

Stadiul de vindecare („healing") în care se începe procesul de epitelializare cuprinde două substadii:

H_1–caracterizat prin totala dispariţie a edemului mucoasei înconjurătoare care se găseşte acum la acelaşi nivel cu marginile nişei, dimensiunile nişei se micşorează iar depozitul fibrinoleucocitar este suficient de redus pentru a lăsa să se observe baza craterului. Mucoasa înconjurătoare este hiperemică, fără edem, convergenţa pliurilor este bine vizibilă.

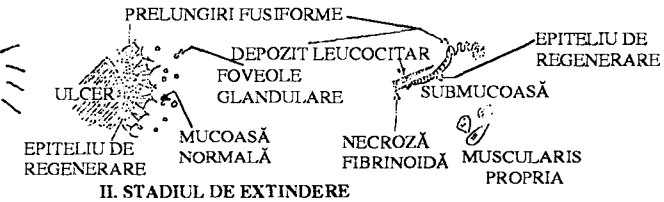
H_2–nişa este mult mai mică (sub 50% din dimensiunile din stadiul A), haloul hiperemic capătă un aspect poligonal, poliedric, ca urmare a cutării epiteliului de regenerare. Pliurile convergente sunt bine vizibile.

ENDOSCOPIC | **MICROSCOPIE STEREOSCOPICĂ** | **HISTOPATOLOGIA STANDARD**

STADIUL ACTIV A_2 (Sakita T.)

FORMA: ROTUNDĂ
EDEM: +
HALOU: +
PRELUNGIRI PSEUDOPOLIPOIDALE: –
CRATERUL: DEPOZIT SUBŢIRE
CONVERGENŢA PLIURILOR: +

I. STADIUL INIŢIAL DE VINDECARE (Miyake T.)

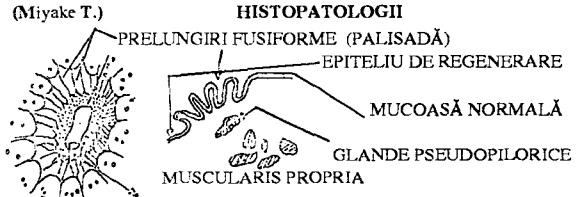


STADIUL VINDECARE H_1 (Sakita T.)

FORMA:NEREGULATĂ LINEARĂ
EDEM: –
HALOU ROŞU:++
FUNDUL ULCERULUI: SUBŢIRE ALB GĂLBUI
CONVERGENŢA PLIURILOR: ++

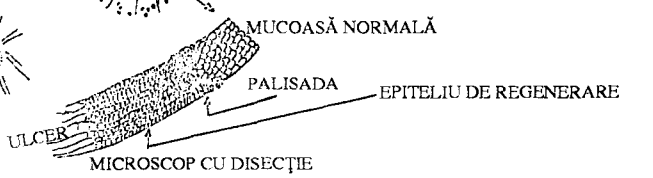
II. STADIUL DE EXTINDERE AL EPITELIALIZĂRII (Miyake T.)

HISTOPATOLOGII



STADIUL VINDECARE H_2 (Sakita T.)

FORMA:NEREGULATĂ
EDEM: –
HALOU ROŞU:+++
FUNDUL ULCERULUI: DEPOZIT SUBŢIRE ALB GĂLBUI
CONVERGENŢA PLIURILOR: ++



MICROSCOP CU DISECŢIE

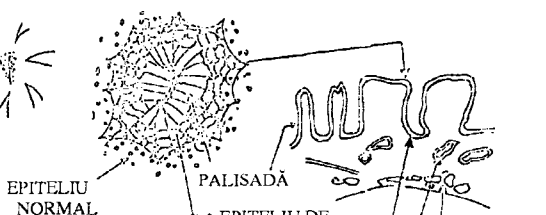
FAZELE DE VINDECARE U.G.

ENDOSCOPIC | **MICROSCOPIE STEREOSCOPICĂ** | **HISTOPATOLOGIA STANDARD**

STADIUL DE CICATRICE ROŞIE S_1

III. STADIUL DE CICATRICE ÎN PALISADĂ

FORMA: PUNCTIFORMĂ, LINEARĂ, NEREGULATĂ



EDEM: –
HALOU HIPEREMIC: ++
CRATER: DISPĂRUT
CONVERGENŢA PLIURILOR

STADIUL DE CICATRICE ALBĂ S_2

FORMĂ: PUNCTIFORMĂ, LINEARĂ
EDEM: –
HALOU HIPEREMIC: –
CRATER DISPĂRUT
CONVENŢIA PLIURILOR: +++

IV. STADIUL DE CICATRICE ÎN PIETRE DE PAVAJ

NORMAL
CICATRICE ÎN PIETRE DE PAVAJ (P.P.)

Stadiul de cicatrice (S) prezintă şi el două substadii S. S_1 sau stadiul de cicatrice roşie, în care nişa este total dispărută şi înlocuită cu un epiteliu de regenerare puternic vascularizat. Cicatricea poate fi punctiformă sau liniară. În ambele situaţii însă pliurile convergente sunt bine vizibile. Cicatricea roşie este instabilă, iar oprirea tratamentului antiulceros în acest stadiu favorizează recurenţa ulcerului. Substadiul S_2 sau cicatricea albă reprezintă cicatrice definitivă. Ţesutul fibros dispus liniar sau convergent are un aspect albicios iar pliurile sunt puternic convergente ducând la deformările cicatriceale cunoscute. Substadiul S_2 permite oprirea tratamentului perioadei acute. Diagnosticul diferenţial între nişa benignă şi nişa malignă se va discuta la capitolul de neoplasm gastric.

Cicatricea UG duce la deformarea structurilor şi reperelor endoscopice gastrice. Cicatricea UG situată pe mica curbură la nivelul unghiului gastric deformează unghiul gastric în "arc gotic". Cicatricele ulcerelor pe faţa anterioară şi posterioară duc la deformarea trapezoidală a unghiului gastric.

Diagnosticul endoscopic de ulcer duodenal. *Indicaţia de endoscopie* pentru diagnosticul de ulcer duodenal nu este obligatorie dat fiind numărul mare de pacienţi şi lipsa pericolului nediagnosticării unei leziuni maligne ca în UG. Endoscopia se indică la pacienţii cu simptome evocatoare, cu sau fără modificări radiologice, la care tratamentul bine condus cu antisecretorii nu îndepărtează simptomatologia.

Vindecarea UD urmează în linii generale cam aceleaşi stadii cu ale UG, dar ele se evidenţiază mai greu endoscopic. Se descriu două variante de epitelializare a nişei: varianta rapidă, care constă în epitelializarea directă cu cicatrice punctiformă sau liniară şi pliuri convergente, şi varianta lentă sau întârziată, care are un stadiu intermediar de "salami ulcer".

Cicatricea UD duce la deformări extrem de variate care se diagnostichează endoscopic şi radiologic şi care determină deformări ale bulbului considerate markeri ai ulcerului.

Cicatricele deformante se localizează la joncţiunea piloroduodenală, mediobulbar sau la apex. Deformarea piloroduodenală constă în tracţiunea peretelui inferior şi deformarea canalului gastric. Deformarea mediobulbară este cea mai frecvent întâlnită şi apare sub forma unui pliu sau mai multor pliuri care proemină în lumen. Aceste pliuri pot determina pseudodiverticuli.

Modificarea cicatriceală a apexului duce la stenoză.

Recurenţa UD se face în bulbul duodenal deformat. De obicei apare sub formă de nişă liniară pe creasta pliului sau de "salami ulcer" pe suprafeţele dintre pliuri. Ulcerele rotunde sau neregulate pot apărea oriunde în bulbul cicatriceal.

DIAGNOSTICUL RADIOLOGIC

Diagnosticul radiologic a constituit metoda de diagnostic unică pentru UG şi UD până la introducerea endoscopiei digestive ca metodă curentă de diagnostic.

Diagnosticul radiologic al UG. UG apare sub forma nişei Haudek, caracterizată printr-un plus de umplere în afara conturului gastric în partea superioară a căruia există încarcerat aer. Pliurile sunt convergente iar undele peristaltice interesează şi nişa ("trec prin nişă").

Se descriu trei imagini radiologice complementare ale nişei benigne: 1) Linia Hampton, care constă într-un contur radiolucent extrem de subţire care separă substanţa baritată din stomac de substanţa baritată din nişă. Se observă mult mai bine din profil. 2) Gulerul nişei este imaginea edemului mucoasei înconjurătoare prezent în stadiul acut al ulcerului şi care apare ca o bandă mai puţin opacă situată între lumenul gastric şi nişă. 3) Gura ulcerului este zona de inflamaţie care depăşeşte craterul ulcerului.

Acurateţea diagnosticului radiologic al UG creşte dacă se foloseşte tehnica dublului contrast, care constă în administrarea unui lapte baritat în care se găseşte un amestec gazogen ce permite astfel vizualizarea detaliilor anatomice ale mucoasei.

Diagnosticul radiologic al UD pune în evidenţă existenţa nişei, pliuri duodenale lărgite şi deformarea bulbului duodenal. În prezenţa unui bulb duodenal cicatriceal este posibil să existe diagnostice fals pozitive de nişă (când există mici pseudodiverticuli), sau diagnostice fals negative (când deformarea este foarte accentuată şi nu permite vizualizarea nişei).

Ulcerele sub 3 mm în diametru scapă de obicei diagnosticului radiologic.

DIAGNOSTICUL ENDOSCOPIC ŞI DIAGNOSTICUL RADIOLOGIC

Diagnosticul endoscopic şi radiologic al ulcerului au fost comparate în numeroase studii.

TABELUL VII

METODELE FOLOSITE PENTRU DIAGNOSTICUL INFECŢIEI CU HELICOBACTER PYLORI (HP) ÎN ULCER*

Metoda	*Produsul biologic testat*	*Sensibilitate*	*Specificitate*
1. Metode invazive (folosesc fragmentul bioptic)			
Test rapid urează	fragment bioptic	90-95%	98%
Histologică coloraţie Giemsa Whartin-Starry; Gimenez	2 fragmente histobioptice	98%	98%
Cultură bacteriologică	1 fragment bioptic	90-95%	100%
2. Metode neinvazive			
Test serologic rapid	ser	95%	85%
Test rapid din salivă	salivă	90%	85%
Anticorpi serici prin ELISA	ser	95%	95%
Test respirator (determinarea ureei)	aer expirat	95-98%	95-98%

*Modificat după Marshall B.J. (1994).

În UG examenul endoscopic este indicat chiar atunci când examenul radiologic indică benignitatea nişei. În prezent nu se mai admite diferenţierea nişei benigne de nişa malignă numai pe baza datelor radiologice.

În UD sensibilitatea diagnosticului endoscopic este de 95% deoarece examenul radiologic nu evidenţiază nişele mici ce survin în bulbul cicatriceal. Examinarea endoscopică evidenţiază însă cu mai mare acurateţe asocierea duodenitei, care constituie o leziune ce se corelează cu o durată mai mare a tratamentului medical.

Tulburările de motilitate, timpul de evacuare gastrică nu pot fi însă apreciate decât prin examenul radiologic.

Din punct de vedere practic cele două metode nu se exclud, ele fiind complementare una celeilalte.

Debutul explorărilor pentru punerea în evidenţă a ulcerului prin examenul endoscopic sau prin examenul radiologic depinde de experienţa şi posibilităţile locale existente.

DIAGNOSTICUL MECANISMELOR ETIOPATOGENICE

DIAGNOSTICUL INFECŢIEI CU HELICOBACTER PYLORI (HP)

Determinarea HP este extrem de importantă pentru instituirea unui tratament adecvat, necesar vindecării rapide şi reducerii numărului de recurenţe.

Metode de diagnostic ale HP sunt invazive sau neinvazive (tabelul VII).

Metodele invazive de diagnostic se practică la toţi pacienţii care necesită endoscopie şi constau din punerea în evidenţă a HP din fragmentul bioptic; ele sunt reprezentate de testul rapid cu urează, examenul histologic şi cultura pe medii adecvate.

Testul rapid cu urează din fragmentul bioptic se practică în camera de endoscopie. Fragmentul de biopsie, prelevat de regulă din mucoasa antrală sau din mucoasa duodenală cu leziuni de duodenită, este plasat într-o soluţie de uree la un pH de 6,8 în prezenţa unui indicator roşu fenol (care virează la roşu la pH 8,4). Rezultatul se obţine în maximum 20 minute, în funcţie de populaţia bacteriană. Testul are o bună sensibilitate şi specificitate. Pacienţii cu testul negativ au mucoasa normală din punct de vedere histopatologic (90%) dar o parte din ei (5-10%) pot avea un mic număr de HP.

Examenul histopatologic pune în evidenţă HP prin una din cele trei coloraţii existente (vezi tabelul VII) şi are o mare acurateţe, dar este mai scump decât testul rapid.

Cultura germenului se obţine prin incubarea fragmentului bioptic într-un mediu special în microaerofilie de 10% bioxid de carbon la 37°C.

Cultura de HP constituie o probă sigură pentru diagnosticul pozitiv al infecţiei cu HP şi serveşte şi la determinarea sensibilităţii la antibiotice în cazurile refractare la tratament.

Metodele neinvazive se bazează pe *punerea în evidenţă a anticorpilor IgG anti HP.* Întrucât infecţia cu HP este o infecţie cronică care nu se

rezolvă spontan, prezenţa unui titru înalt de anticorpi IgG anti HP are semnificaţie de marker al infecţiei active.

Metodele rapide de punere în evidenţă a anticorpilor anti HP folosesc fie serul, fie saliva bolnavului şi se pot practica în cabinetele medicale, dar prezintă 10% rezultate fals pozitive. Folosirea lor în cabinete este orientativă în stabilirea diagnosticului unui sindrom dispeptic.

Testele negative permit medicului îndepărtarea posibilităţii existenţei unei gastrite sau unui ulcer drept cauză a simptomatologiei bolnavului şi orientează diagnosticul spre alte afecţiuni generatoare de simptome dispeptice (colecistice, pancreatice etc.).

Dată fiind specificitatea redusă a acestor teste rapide, ele trebuie confirmate prin metode serologice de laborator de tip ELISA sau determinarea ureei în aerul expirat.

Determinarea anticorpilor anti HP prin ELISA permite diagnosticul de infecţie activă atunci când titrul este mare. Scăderea titrului anticorpilor după tratamentul cu antibiotic se produce între 1-6 luni până la 18 luni de la terminarea tratamentului şi indică dispariţia germenului. Persistenţa anticorpilor la acelaşi titru sau la titruri mai mari reprezintă un indicator al continuării infecţiei. Reapariţia anticorpilor după o perioadă de scădere sau după ce dispăruseră total, este un semn sigur de reinfecţie.

Testul respirator cu uree marcată cu ^{13}C *sau* ^{14}C se foloseşte pentru diagnosticul infecţiei cu HP. Ureaza hidrolizează ureea marcată şi generează CO_2 marcat. Acesta apare în aerul expirat la 20-40 minute după ce pacientul a ingerat ureea marcată.

Testul care foloseşte ureea marcată cu ^{14}C este mai simplu şi mai ieftin.

Identificarea HP din sucul gastric, materii fecale sau fragment bioptic, folosind reacţia de polimerizare în lanţ (PCR) este încă în stadiul experi-

TABELUL VIII

METODE DE STIMULARE A SECREŢIEI ACIDE GASTRICE ŞI SEMNIFICAŢIA REZULTATELOR OBŞINUTE

Tipul de stimulare	*Doza*	*Semnificaţia*
1. Histamină hidroclorică	0,11 mg/kg corp (s.c.)	Determinarea capacităţii secretorii acide maxime şi deducerea masei de celule parietale
2. Histamin acid fosfat (testul maximal Kay)	0,04 mg/kg corp (s.c.)	– " –
3. Histalog (Bethazol)	0,7-1,2 mg/kg corp (s.c., i.m.)	– " –
4. Pentagastrină	6 µg/kg corp (s.c., i.v.)	– " –
5. Insulină (testul Hollander)	0,2 unit./kg corp (i.v. rapid)	Determinarea gradului de stimulare vagală şi aprecierea vagotomiei patente
6. Prânz fictiv ("mestecă şi scuipă")	100 g carne, 100 g brânză, 50 g pâine sunt mestecate şi apoi scuipate	– " –

Legenda: s.c.: subcutanat; i.v.: intravenos; i.m.: intramuscular

mental. Are o sensibilitate şi specificitate de 95%. Rata mare de reacţii fals pozitive şi costurile ridicate limitează folosirea sa ca metodă de referinţă.

DETERMINAREA SECREŢIEI ACIDE GASTRICE

Indicaţiile determinării debitelor de HCl secretat de celulele parietale sunt foarte restrânse. În momentul actual investigarea secreţiei acide gastrice este indicată în următoarele situaţii: pacienţii cu UD care nu răspund la tratamentul medical, ulcerele postoperatorii, sindromul Zollinger-Ellison, hipergastrinemii.

Indicaţiile relative pentru determinarea debitelor acide sunt pliurile gastrice gigante vizualizate endoscopic şi hiperparatiroidismul.

Se determină debitul acid bazal şi debitul stimulat prin dozarea ionilor de H^+ din sucul gastric recoltat continuu prin sondă intragastrică.

Tabelul VIII arată diferitele posibilităţi de stimulare a secreţiei acide gastrice.

Valorile debitului acid bazal (DAB) sunt de 2,5 mEq (91 mg)/oră iar debitul acid maxim (DAM) normal este de 25 mEq/oră. În UD debitul bazal depăşeşte 6,5 mEq (219 mg)/oră iar DAM este de 42 mEq/oră la bărbaţi şi 32 mEq/oră la femei.

MARKERII GENETICI

Determinarea markerilor genetici se face rareori în scopuri practice generale, de cele mai multe ori studiul acestora făcând obiectul unor cercetări complexe etiopatogenice.

Pepsinogenul I se determină prin metode radioimunobiologice şi are importanţă în ulcerul duodenal. Hiperpepsinogenemia se întâlneşte la 50% dintre pacienţii cu UD cu caracter familial.

Timpul de golire a stomacului reprezintă un marker subclinic. Aproximativ 50% din pacienţii cu UD şi normopepsinogenemie I au o evacuare gastrică exagerată.

Grupele sanguine ABO. Grupul 0 este semnificativ crescut la pacienţii cu UD, însă, ca şi starea de secretor de grup, nu are importanţă pentru digestie.

MARKERII HORMONALI

Determinarea markerilor hormonali (gastrinemia) este importantă şi mai relevantă decât investigarea debitelor acide. Totuşi indicaţiile determinării gastrinemiei în diagnosticul UG şi UD nu sunt justificate în practica obişnuită.

Indicaţia absolută pentru dozarea gastrinemiei este diagnosticul pozitiv al sindromului Zollinger-Ellison, atunci când ulcerele au recurenţe multiple şi localizări nu numai duodenale şi gastrice. Indicaţiile relative şi cu valoare mai mult academică ar fi depistarea hiperplaziei sau hiperfuncţiei celulelor gastrin secretorii precum şi diagnosticul antrului restant la ulcerele postoperatorii care apar la rezecţiile gastrice cu anastomoză Péan-Billroth.

Pentru obţinerea de date concludente se dozează gastrinemia "à jeun" şi gastrinemia postprandială, care ajunge la valori duble faţă de normal în hiperplazia şi hiperfuncţia celulelor G.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial al ulcerului se face cu toate tulburările funcţionale sau organice din abdomenul superior.

AFECŢIUNI FUNCŢIONALE

Dispepsia funcţională nu constituie o entitate nosologică în adevăratul sens al cuvântului. Ea se prezintă sub patru forme: dispepsia cu tulburări de motilitate; dispepsia cu fenomene asemănătoare refluxului gastroesofagian ("reflux like"); dispepsia asemănătoare ulcerului ("ulcer like"); forma nedeterminată.

Toate aceste forme au drept caracteristică existenţa unei simptomatologii care poate mima o afecţiune organică dar la care, prin explorări adecvate, se exclud ulcerul, cancerul gastric şi pancreatita cronică.

Dintre formele de dispepsie funcţională forma "ulcer like", asemănătoare ulcerului, ridică probleme de diagnostic diferenţial deoarece se prezintă din punct de vedere clinic cu durere epigastrică bine localizată, nocturnă, ameliorată de antiacide şi ingesta de alimente şi cu perioade de activitate alternând cu remisiune.

Examinarea endoscopică permite diagnosticul corect de ulcer sau dispepsie de tip ulceros.

Colonul iritabil reprezintă o tulburare funcţională care poate prezenta dureri în epigastrul superior. Caracteristica acestor dureri este însă dispariţia lor în momentul sau după defecaţie.

AFECŢIUNI DIGESTIVE ORGANICE

Cancerul gastric prezintă dureri epigastrice care la început sunt calmate parţial de ingesta de alimente, dar care ulterior devin aproape continue, cu intensificare nocturnă, fără a fi influenţate de alimentaţie. Uneori ingesta de alimente agravează durerea şi produce vărsături. Examenul radiologic şi/sau endoscopic sunt singurele care permit diagnosticul corect.

Bolile pancreatice care ridică probleme de diagnostic diferenţial cu ulcerul sunt pancreatita cronică şi cancerul pancreatic.

Pancreatita cronică generează dureri epigastrice episodice care apar în momentul episoadelor de digestie triptică; ele sunt continue, agravate de alimentaţie şi de obicei au iradiere în regiunea precordială şi hipocondrul stâng. Durerea este calmată mai consistent de antialgice decât de antiacide.

Cancerul pancreatic prezintă dureri continue cu poziţii antalgice şi cu iradiere dorso-lombară. Un simptom general nespecific de însoţire îl reprezintă scăderea în greutate care, odată instalată, devine progresivă.

Bolile colecistice se pot confunda mai dificil cu ulcerul. Durerea colecistică este colicativă, localizată în epigastru şi hipocondrul drept, este episodică şi durează câteva ore. Apariţia durerii colicative are loc la intervale neregulate de timp, iar declanşarea sa poate fi pusă în legătură cu unele abateri alimentare.

Angorul abdominal poate fi confundat cu ulcerul deoarece durerea este localizată periombilical şi în epigastru şi apare în legătură cu ingesta de alimente.

Spre deosebire de durerea ulceroasă, durerea ischemică mezenterică apare în timpul mesei sau imediat după, are legătură cu volumul alimentar ingerat şi nu apare dacă bolnavul nu mănâncă.

Boala Crohn localizată la duoden produce dureri continue şi se prezintă din punct de vedere endoscopic sub forma unor ulcere cu margini bine conturate şi numai rareori cu fisuri şi aspect de "pietre de pavaj". Diagnosticul de boală Crohn localizată la duoden este dificil şi din cauză că biopsiile endoscopice nu sunt relevante. Din punct de vedere practic se poate suspiciona localizarea duodenală a bolii Crohn când o leziune ulceroasă nu se vindecă la tratamentul antisecretor. Diagnosticul pozitiv se stabileşte prin examenul radiologic atent al intestinului subţire şi gros în vederea găsirii şi altor localizări.

AFECŢIUNI NONDIGESTIVE

Durerea neuromusculară de origine musculo-scheletică poate să mimeze durerea de ulcer prin localizare şi prin periodicitate. Durerea neuromusculară se diferenţiază de durerea ulceroasă prin faptul că are o distribuţie radiculară, apare şi se exagerează la mişcări de rotaţie ale trunchiului.

Durerea parietală poate fi bănuită atunci când există deformări cifoscoliotice ale coloanei vertebrale, poziţii neadecvate, vicioase sau leziuni de spondiloză. Examenul obiectiv pune în evidenţă contractura muşchilor abdominali şi a masei sacrolombare. Spasmul muscular intercostal, abdominal şi paravertebral accentuează durerea, frecvent declanşată de mişcări intempestive.

ISTORIC NATURAL – EVOLUŢIE – COMPLICAŢII

Istoria naturală a ulcerului se caracterizează prin perioade de activitate, simptomatologia dureroasă alternând cu perioade total asimptomatice.

ULCERUL GASTRIC

ISTORICUL NATURAL AL UG

Rata de vindecare a UG este direct proporţională cu dimensiunile lor. În cursul tratamentului "placebo" s-a constatat că durerea dispare în două săptămâni la 30-40% dintre bolnavi, la 6 săptămâni la 45% şi la 12 săptămâni la 65-70%. Factorii care afectează negativ rata de vindecare sunt: vârsta (la peste 60 de ani vindecarea se face mai greu), fumatul, administrarea de corticosteroizi şi medicamentele antiinflamatorii nonsteroidice, refluxul biliar (cu toate că administrarea de colestiramină nu modifică răspunsul la tratament).

Spitalizarea şi repausul accelerează procesul de vindecare.

Recurenţa. UG se face de obicei în acelaşi loc, iar dimensiunile ulcerului recurenţial sunt relativ mai mari decât la ulcerul iniţial. Factorii care determină recurenţa ulcerului la un anumit bolnav sunt:

– Dimensiunile nişei: ulcerele cu dimensiuni peste 1 cm au o incidenţă de recurenţă mult mai mare;

– Durata timpului de vindecare: ulcerele care se vindecă într-o perioadă de până la opt săptămâni au o rată de recurenţă anuală de 6%, iar cele care necesită un tratament de peste nouă săptămâni au o rată de recurenţă de până la 55%;

– Tipul de cicatrice la care se decide oprirea tratamentului: oprirea tratamentului în stadiu de cicatrice roşie duce la un număr de recurenţe mult mai mare decât dacă tratamentul se stopează în stadiul de H_2 (de cicatrice definitivă).

– Medicamentele şi doza folosită în perioada de activitate (vezi tratamentul).

Urmărirea endoscopică a UG a arătat o rată de recurenţă de 34,5% la şase luni şi de 70% la doi ani.

Pacienţii cu UG urmăriţi timp îndelungat (până la 27 ani) au o rată de recurenţă între 66-76%, cu indicaţia tratamentului chirurgical la 11-38% dintre bolnavi.

COMPLICAŢIILE UG

Complicaţiile majore ale ulcerului gastric sunt perforaţia, penetraţia, hemoragia şi malignizarea. Perforaţia şi hemoragia se produc mai rar decât în UD.

Perforaţia se produce cu o frecvenţă mai mare în ulcerele gastrice situate pe faţa anterioară şi în special în localizarea antro-pilorică. Perforaţiile feţei anterioare creează o comunicare directă între cavitatea gastrică şi marea cavitate peritoneală în timp ce perforaţiile ulcerelor localizate pe faţa posterioară afectează cavitatea peritoneală mică şi sunt mai greu de diagnosticat clinic. O menţiune specială se poate face pentru ulcerele prepilorice care pot penetra în baza bulbului duodenal dând imaginea endoscopică de dublu pilor. Simptomatologia clinică, endoscopică şi semnele de abdomen acut sunt cele cunoscute.

Penetraţia în organele vecine. Constituie de fapt o variantă a perforaţiei care se caracterizează prin penetrarea ulcerului în organele din vecinătate, însoţită de o reacţie fibroasă accentuată care acoperă perforaţia. Penetrarea ulcerului gastric se poate face în organele situate cranial ulcerului (ficat şi căi biliare), în organul localizat posterior (pancreas) şi organele situate inferior (colonul şi mezocolonul). Spre deosebire de perforaţia în cavitatea peritoneală care se manifestă clinic zgomotos, cu tablou de abdomen acut, penetraţia în viscere se traduce clinic prin schimbarea tipului de durere – cum ar fi dispariţia ritmicităţii (durerea devine continuă) – şi prin apariţia unor iradieri neobişnuite ale durerii. Penetraţia în colon duce la formarea de fistule gastrocolice care atunci când sunt permanente se caracterizează prin diaree cu resturi alimentare nedigerate. Examenul radiologic prin prânz baritat nu poate pune totdeauna în evidenţă fistula gastrocolică, dar clisma baritată datorită presiunii cu care este efectuată poate evidenţia trecerea retrogradă a bariului din colon în stomac.

Hemoragia digestivă superioară este relativ mai frecventă. Incidenţa hemoragiei digestive exteriorizată sub formă de hematemeză şi/sau melenă este raportată de statisticile mari la 16,5%. Pe cazuistica Centrului de Gastroenterologie din Bucureşti, din 390 de ulcere gastrice internate, 92 (23,58%) au avut hemoragii digestive superioare. Dintre acestea, 31 (33,6%) bolnavii au avut mai multe hemoragii refuzând să se opereze la prima hemoragie. Resângerările în ulcerele gastrice, spre deosebire de ulcerele duodenale, survin mult mai repede: la 3,7 ani după prima hemoragie (faţă de 5,7 ani în ulcerele duodenale), la 2,5 ani după a doua hemoragie (faţă de 6,3 ani în ulcerele duodenale) şi la 10 luni după a treia hemoragie (faţă de 2,9 ani în ulcerele duodenale). Tendinţa crescută de resângerare este o particularitate a istoricului natural a UG şi constituie un argument pentru indicaţia tratamentului chirurgical la prima hemoragie (vezi capitolul "Hemoragiile digestive superioare").

Malignizarea ulcerului gastric. Posibilitatea de malignizare a UG a dat naştere la numeroase controverse, existând autori care neagă total posibilitatea transformării maligne a UG precum şi autori care susţin că majoritatea UG se malignizează. Aşa cum subliniază şi autorii japonezi, posibilitatea malignizării UG este dovedită prin urmărirea endoscopică atentă a evoluţiei nişelor gastrice benigne.

Pe baza observaţiilor endoscopice şi a pieselor operatorii, T. Murakami consideră că malignizarea se poate produce în orice moment al ciclului unui UG, din stadiul activ până la stadiul de cicatrice.

Rata malignizării UG diferă după autori şi după incidenţa cancerului gastric în aria geografică la populaţia respectivă. În grupul de UG incidenţa malignizării este între 0,3%-1,9%. Studii histologice foarte detaliate şi cu criterii foarte stricte au identificat pe piesele operatorii ulcerul-cancer cu o incidenţă între 2-5%.

Indiferent de controversele existente, încă este bine să se dea o atenţie deosebită urmăririi bolnavilor cu ulcer gastric, pentru a evita erorile de diagnostic.

Complicaţii prin tratamentul medical. Diferite substanţe folosite în tratamentul UG dau complicaţii specifice care schimbă evoluţia, influenţând ritmul natural al bolii.

Prognosticul UG este grevat de tendinţa de recurenţă a afecţiunii şi de apariţia frecventă a hemoragiilor în timpul evoluţiei. Studiile epidemiologice din diferite ţări arată că mortalitatea prin UG este mică, iar în certificatele de deces cauza morţii se atribuie mai degrabă unor cauze cardiopulmonare asociate şi nu ulcerului.

Studiile epidemiologice au arătat că mortalitatea prin UG s-a modificat puţin între 1970-1985, în ciuda introducerii medicaţiei antisecretorii moderne în tratamentul ulcerului. Prognosticul UG este rezervat la persoanele peste 65 ani care folosesc aspirină, antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS) şi/sau corticosteroizi. Pacienţii care sunt trataţi cu AINS şi dezvoltă UG sunt persoane în vârstă, preponderent femei, nu au istoric evident de ulcer şi au o rată mare de mortalitate. UG la populaţia în vârstă este însoţit de o mortalitate mare, iar 50-80% din decesele prin ulcer se produc la bolnavii peste 65 de ani. Mortalitatea hemoragiilor digestive la cei peste 75 de ani este încă de 15-30%.

ULCERUL DUODENAL

ISTORICUL NATURAL AL UD

Istoricul natural al UD este influenţat de folosirea medicaţiei antisecretorii moderne.

Rata de vindecare a UD este diferită în funcţie de aria geografică. Sub tratament "placebo" rata medie de vindecare este de 43% (cu diferenţe geografice între 20-70%) în primul an de evoluţie, iar dintre aceştia 66% rămân fără simptome în cursul primilor 5 ani.

Vindecarea promptă este corelată cu următorii factori: vârsta tânără a pacientului, sexul feminin, debut recent al bolii, lipsa fumatului, debit acid bazal şi debit acid de vârf uşor sau moderat crescute. Factorii locali care se corelează cu vindecarea rapidă a UD sunt: lipsa duodenitei, ulcerul rotund care survine pe bulb cicatriceal. Ulcerul liniar şi "salami ulcer" se vindecă în timp foarte îndelungat.

Rata de recurenţă la bolnavii trataţi cu "placebo" este de 60-90% în decurs de un an. Bolnavii trataţi continuu cu H_2 blocanţi au însă o rată de recurenţă simptomatică de 10-30%.

"Indexul de risc" pentru prezicerea recurenţelor este constituit din patru parametri: fumatul, ingesta de alcool, debut sub 40 de ani, evidenţa endoscopică de cicatrice şi/sau duodenită. Pacienţii care au numai doi factori de risc au o rată de recurenţă de 20% într-un an în timp ce pacienţii care au toţi factorii de risc recidivează cu o rată de 100%. Persistenţa infecţiei cu H. pilori este un factor major al recidivelor.

COMPLICAŢIILE UD

Complicaţiile majore ale UD sunt identice cu ale UG: hemoragia, perforaţia, penetrarea şi stenoza.

Hemoragia digestivă superioară. În UD riscul anual de sângerare este între 2,1-2,7% dintre bolnavi. Sângerarea se produce mai frecvent la ulcerele localizate pe peretele anterior (60%) deoarece aceasta este localizarea cea mai des întâlnită. Nişele duodenale localizate pe peretele posterior se complică însă cu hemoragiile cele mai severe datorită erodării arterei gastroduodenale.

Tipul de sângerare este difuz sau în jet pulsatil. Sângerarea difuză, în pânză, se datorează în special leziunilor de duodenită acută cu afectarea patului capilar din jurul nişei. Sângerarea în jet pulsatil se produce când erodarea interesează pereţii unei arteriole sau chiar a arterei gastroduodenale. Stigmatul de sângerare în sângerarea difuză constă în existenţa unui cheag aderent pe întreaga suprafaţă a nişei. Pentru sângerarea în jet pulsatil stigmatul de sângerare îl reprezintă un cheag care se fixează chiar pe ramul arterei care pătrunde în lumen - aşa-numitul "cheag santinelă".

Perforaţia. Riscul de perforaţie la bolnavii cu UD înainte de introducerea medicaţiei antisecretorii moderne a fost de 0,8%, iar după folosirea acesteia de 0,2% pe an.

La 80% dintre bolnavi momentul perforaţiei este precedat de un istoric de suferinţă ulceroasă de peste 1 an. Numai 20% dintre bolnavi sunt asimptomatici şi nu ştiu că au ulcer înainte de perforaţie.

Simptomatologia UD perforat este asemănătoare cu cea a UG perforat.

Penetraţia. UD poate penetra în organele vecine sau dacă erodarea este lentă perforaţia poate fi acoperită de un bogat ţesut fibros. Penetraţia în organele vecine se face în ordinea frecvenţei astfel: pancreas (52%), tractul biliar (18,4%), ligamentul gastrohepatic (10,7%), ficat (6,2%), colon (1,5%), peretele abdominal (0,7%), alte structuri (0,9%).

Simptomatologia penetraţiei acoperite de ţesut fibros constă în modificarea aspectelor clinice ale ulcerului necomplicat: 1. Iradierea dorsală a durerii; 2. Durerea nocturnă intensă care împiedică bolnavul să doarmă; 3. Localizarea difuză a durerii care ocupă o suprafaţă din ce în ce mai mare concomitent cu apariţia iradierii în hipocondrul drept (penetraţia în căile biliare) sau hipocondrul stâng şi aria precordială (penetrarea în pancreas); 4. Schimbarea răspunsului durerii la ingesta de alimente, deoarece pe măsură ce penetrarea nişei este mai adâncă, durerea se agravează prin ingesta de alimente şi bolnavul are tendinţa să evite mesele; 5. Apariţia treptată a unei lipse de răspuns la medicaţia care ameliora durerea pacientului în mod obişnuit.

Examenul obiectiv nu arată semne deosebite. Sitofobia duce la apariţia scăderii în greutate. Penetrarea în pancreas se traduce prin apariţia de poziţii antalgice sau accentuarea durerii în hiperextensia trunchiului. Penetrarea anterioară în tractul biliar se traduce prin apariţia unei contracturi sau hiperestezie la palparea sau percuţia hipocondrului drept şi mai rar prin icter, frisoane, febră.

Stenoza piloro-duodenală (SPD).- Obstrucţia piloro-duodenală se produce mai rar decât hemoragia şi perforaţia. Astfel, până în anul 1964, SPD apărea la 1% dintre bolnavii cu ulcer faţă de 14% complicaţiile hemoragice şi 6% perforaţii; după introducerea H_2-blocanţilor, incidenţa SPD a scăzut considerabil.

SPD apare ca o complicaţie a ulcerelor situate la nivelul canalului piloric sau în apropierea pilorului, fie pe versantul gastric (prepiloric), fie pe versantul duodenal (retropiloric). Stenoza duodenală propriu-zisă este dată de ulcerele situate în apropierea vârfului duodenal.

Patogenie şi tipurile de SPD. Stenoza pilorică constituită în perioada activă a unui ulcer este produsă de mecanisme multiple: inflamaţia acută, edemul înconjurător şi spasmul supraadăugat. Acest tip de stenoză este temporară deoarece tranzitul gastroduodenal se restabileşte de regulă în timpul procesului de vindecare al nişei după ce edemul şi hiperemia zonei care înconjoară ulcerul s-a retras, în special în timpul tratamentului cu H_2-blocanţi.

SPD adevărată este aceea care apare în perioada de vindecare a ulcerului şi se datorează cicatricei retractile bogată în ţesut conjunctiv a unor ulcere cu evoluţie lungă şi care de obicei penetrează profund în perete.

Simptomatologia SPD constă în vărsături persistente care apar postprandial şi au conţinut alimentar. În prima fază, când stomacul îşi păstrează motilitatea, bolnavul elimină alimentele recent ingerate.

Pe măsură ce stenoza progresează, musculatura gastrică "se decompensează" şi nu mai are forţa de a vehicula conţinutul gastric. Se instituie o stază gastrică cu evoluţie progresivă iar vărsătura este mai tardivă, producându-se seara sau noaptea. În conţinutul vărsăturii se găsesc alimentele ingerate cu 6-12 ore înainte. Când se instalează atonia şi staza gastrică creşte, durerea diminuă dar disconfortul şi senzaţia de balonare se accentuează.

Semnele generale apar şi evoluează când stenoza a devenit extrem de strânsă. Apare scăderea în greutate din cauza sitofobiei, deshidratare cu hiponatriemie şi hipopotasemie.

Examenul obiectiv pune în evidenţă scăderea în greutate, bombarea epigastrului, şi evidente semne de deshidratare. La mişcarea bruscă a abdomenului se percepe un puternic clapotaj. În stadiile incipiente palparea epigastrului declanşează contracţii gastrice care se pot vedea la inspecţie constituind aşa-zisele mişcări de replaţie.

Diagnosticul. SPD se face foarte uşor. Suspiciunea clinică se confirmă, într-un prim timp, prin aspiraţia gastrică, dimineaţa după 8-10 ore de post. Dacă se extrage o cantitate mai mare de 100 ml de lichid de stază gastrică în care se găsesc resturi de alimente, diagnosticul de evacuare gastrică întârziată este confirmat. Explorarea ecografică arată existenţa unei mari cantităţi de lichid în stomac.

Examenul radiologic pe gol arată existenţa unui stomac foarte dilatat. Examenul radiologic cu substanţă de contrast dă rezultate dacă substanţa de contrast se administrează după aspiraţie. Se pune în evidenţă mai bine prezenţa sau absenţa atoniei, eventual sediul stenozei şi timpul de evacuare al substanţei de contrast care depăşeşte 10-12 ore sau chiar 24 ore.

Investigaţia endoscopică permite localizarea stenozei (la pilor sau duoden), aprecierea reversibilităţii stenozei şi diferenţierea stenozelor benigne de cele maligne. Endoscopia trebuie făcută obligatoriu după golirea stomacului şi spălarea sa pentru ca explorarea să fie eficientă şi pentru a se evita aspiraţia. În stenozele pilorice pilorul are un diametru sub 8 mm şi este lipsit de contracţii ritmice. În stenozele duodenale, în special cele localizate la vârful bulbului duodenal, pilorul este foarte mare (depăşeşte 20 mm) şi este permanent deschis. La vârful bulbului nu mai apare unghiul duodenal superior. Acesta este stenozat diametral sau este mult redus şi nu permite trecerea endoscopului în duodenul descendent. În ambele forme de stenoză apar eroziuni, hiperemie şi edem prepiloric.

Examinarea endoscopică este foarte utilă deoarece poate diferenţia o stenoză ulceroasă ireversibilă (datorită leziunilor fibrotice cicatriceale), de stenozele reversibile. Acestea din urmă apar în ulcerele de canal piloric sau chiar medioduodenale care în faza acută sunt însoţite de o puternică congestie a mucoasei înconjurătoare. Edemul mare al mucosei de vecinătate creează o obstrucţie cvasi completă a pilorului sau bulbului duodenal care cedează însă prompt la antisecretorii (ranitidină, omeprazol) administrate intravenos.

Diferenţierea endoscopică a stenozei ulceroase de stenoza malignă se face uşor. Stenoza malignă este localizată prepiloric şi se datorează formelor infiltrant vegetante ale cancerului gastric şi se confirmă prin endobiopsie.

TABELUL IX

FORMELE CLINICE ALE ULCERULUI GASTRIC ŞI DUODENAL

1. Formele clinice după vârsta de debut
   - Ulcerele la tineri
   - Ulcerele la vârstnici

2. Forme clinice cu etiologie specială: Ulcere endocrine
   - Sindromul Zollinger-Ellison
   - Sindromul de neoplazie endocrină multiplă

3. Ulcere cu patogenie genetică
   - Ulcerele din sindroamele genetice rare
   - Ulcerele cu markeri subclinici

4. Ulcerele asociate cu alte afecţiuni

5. Formele clinice patogenice care determină o anumită atitudine terapeutică
   a. Ulcere gastrice
      - Ulcer gastric HP pozitiv
      - Ulcer gastric HP pozitiv, AINS pozitiv
      - Ulcer gastric HP negativ, AINS negativ
   b. Ulcerele duodenale
      - Ulcer duodenal HP pozitiv
      - Ulcer duodenal H. pozitiv, AINS pozitiv
      - Ulcer duodenal AINS pozitiv
      - Ulcer duodenal HP negativ (hipersecreţie)
      - Ulcer duodenal asociat cu alte afecţiuni

FORMELE CLINICE

Ulcerul gastric şi duodenal prezintă numeroase forme clinice (tabelul IX).

FORME CLINICE DUPĂ VÂRSTA DE DEBUT

Ulcerul la tineri prezintă o serie de particularităţi etiopatogenice, clinice şi terapeutice.

Etiologic se disting două entităţi: a. Ulcerul acut al copiilor, care se datorează infecţiilor virale acute sau infecţiei acute cu Helicobacter pylori şi care se vindecă fără a da recidive dacă este tratat corect; b. Ulcerul duodenal asemănător cu cel al adulţilor, cu evoluţie de lungă durată şi cu multiple recidive.

Ulcerele acute apar în cadrul unor infecţii virale ce maschează simptomatologia de ulcer. Febra, semn de infecţie respiratorie acută şi eventual diaree sunt mult mai evidente şi estompează simptomele de ulcer. Acesta se manifestă în special prin hemoragie. Examenul endoscopic evidenţiază semne de inflamaţie antrală şi/sau duodenală pe fondul cărora există nişe profunde, bine conturate şi cu craterul sângerând difuz. După vindecare nu se observă recidivele ulcerului.

Ulcerul duodenal asemănător cu cel al adulţilor are un caracter familial net, recurenţe multiple şi se complică mult mai frecvent cu hemoragii şi perforaţii decât ulcerele adulţilor. Din această cauză, tratamentul chirurgical este mult mai frecvent indicat.

Ulcerul la vârstnici. Se prezintă de obicei în legătură cu folosirea medicaţiei antiinflamatoare non steroidiene (AINS) şi are o prevalenţă crescută de infecţie HP pozitiv. UG este mult mai frecvent decât UD, cu dimensiuni ale nişei de peste 2 cm la majoritatea bolnavilor. Dat fiind că limita dintre mucoasa atrofică antrală şi cea fundică tinde să se deplaseze cardial şi localizarea UG la vârstnici este mai frecventă în porţiunea verticală superioară.

Simptomatologia este mai frecvent atipică datorită localizării superioare. Durerea are localizare superioară sau retroxifoidiană, iradierile precordiale putând mima durerea coronariană. UG la vârstnici se însoţeşte frecvent de o simptomatologie asemănătoare cancerului gastric: scădere în greutate, vărsături accentuate, disfagie în ulcerele situate în apropierea joncţiunii esogastrice. Ulcerele foarte profunde se însoţesc de dureri continue, febră, leucocitoză, creşterea vitezei de sedimentare ceea ce impune ca diagnosticul diferenţial cu neoplasmul gastric să se facă cu mare atenţie.

Complicaţiile sunt foarte frecvente şi intervenţiile chirurgicale au risc crescut din cauza afecţiunilor cardiace, respiratorii şi renale care pot coexista.

Mortalitatea la ulceroşii vârstnici reprezintă 81% din totalitatea mortalităţii prin ulcer.

Tratamentul medical trebuie să folosească antisecretorii eficiente de tipul omeprazolului asociat cu medicaţie de stimulare a factorilor de apărare.

FORME CLINICO-ETIOLOGICE

ULCERELE ENDOCRINE

Acestea constituie entităţi cu particularităţi clinico-evolutive şi terapeutice deosebite al căror diagnostic este de asemenea particular.

Sindromul Zollinger-Ellison (SZ-E). SZ-E reprezintă totalitatea manifestărilor clinice induse de tumorile gastrice secretorii (gastrinoame) situate în cea mai mare parte în pancreas şi maligne în aproape 60% din cazuri.

Incidenţa anuală este de 1/2 x 16^6 locuitori şi reprezintă 0,5-1% din totalul ulcerelor duodenale. Survine la o vârstă medie de 47 ani iar raportul bărbaţi/femei este de 2:1.

Fiziopatologie. SZ-E este consecinţa fiziopatologică a secreţiei excesive de gastrină de către celulele G tumorale care depăşeşte de multe ori 1000 pg/ml (fig. 13).

Formele moleculare de gastrină găsite în SZ-E sunt cele cu 17 (G 17) şi 34 (G 34) aminoacizi, predominând însă forma G 34.

Hipergastrinemia stimulează continuu secreţia acidă gastrică care ajunge la debite de peste zece ori normalul (depăşind de regulă 100 mmol/oră).

Hipersecreţia acidă este răspunzătoare de producerea de ulcere cu localizări neobişnuite, cum sunt ulcerele esofagiene şi jejunale, care apar împreună cu localizările comune gastroduodenale. Severitatea leziunilor ulceroase este proporţională cu gradul secreţiei acide gastrice.

Conţinutul gastric acid ajuns în duoden declanşează secreţia continuă de secretină. Secretina în exces va stimula puternic secreţia de apă şi bicarbonat de către celulele pancreatice exocrine.

Debitele mari de suc gastric şi pancreatic depăşesc capacitatea absorbtivă a intestinului subţire şi vor genera o diaree volumetrică. Secreţia gastrică hiperacidă va inactiva lipaza pancreatică şi va precipita sărurile biliare producând astfel maldigestia lipidelor şi steatoree care va accentua diareea. Faptul că aspiraţia gastrică continuă, şi tratamentul cu omeprazol reprezintă singurele metode prin care se ameliorează diareea, atestă rolul prioritar al secreţiei acide gastrice în patogenia diareei din SZ-E.

La aceste mecanisme patogenice ale diareei se adaugă exsudaţia din ulceraţiile produse de acţiunea clorhidropeptică a secreţiei gastrice.

Diareea care se asociază unor ulcere gastrice şi duodenale constituie un simptom orientativ pentru diagnosticul SZ-E.

Hipergastrinemia are şi consecinţe morfologice antrenând o hipertrofie a masei celulare parietale fundice şi o hiperplazie a celulelor enterocromafine.

Anatomie patologică. Gastrinomul sporadic are localizare pancreatică sau extrapancreatică.

Localizarea pancreatică este situată în 85% din cazuri în "triunghiul gastrinomului" care este delimitat astfel: superior de joncţiunea dintre ductul cistic şi coledoc, inferior joncţiunea între duodenul II şi duodenul III, medial joncţiunea dintre gâtul şi capul pancreasului medial.

Localizarea extrapancreatică cea mai frecventă (10-12%) se găseşte la nivelul duodenului. Mai rar gastrinoamele se pot prezenta cu localizare primară în ganglionii limfatici, hilul splenic, ficat şi ovar.

Malignizarea se produce cu o rată de 90%. În momentul intervenţiei chirurgicale metastazele sunt prezente la 60-90% dintre bolnavi. În studiile mai recente, când diagnosticul este mai precoce, metastazele în momentul intervenţiei sunt prezente la 34% din cazuri.

Gastrinomul non sporadic se găseşte în cadrul sindromului de neoplazie endocrină multiplă tip I (NEM I) şi constituie 25% din totalul gastrinoamelor. În NEM I sau sindromul Werner, în afară de gastrinom, există tumori în paratiroidă, hipofiză.

Tablou clinic: SZ-E dacă prezintă o simptomatologie subiectivă şi obiectivă sugestivă, este diagnosticat cu o întârziere medie de 6,4 ani.

Particularităţile clinice care sugerează cu mare probabilitate diagnosticul de SZ-E ar fi următoarele: localizarea ulcerelor, preponderent în bulbul duodenal (75%) dar şi în duodenul 2, 3, 4 (14%) şi în jejun (11%); dimensiunile ulcerelor sunt de obicei mari, depăşind 1 cm în diametru; ulcerele sunt refractare la tratamentul standard; complicaţiile majore, perforaţia şi sângerarea sunt foarte frecvente; leziunile peptice esofagiene sunt prezente de regulă sub formă de esofagită severă (gr. III, IV) care ocupă cele 2/3 inferioare ale esofagului şi de ulcer pe mucoasă Barrett; după tratamentul chirurgical recurenţa ulcerului se produce la intervale mici de timp. Aspectul endoscopic care sugerează SZ-E constă în prezenţa ulcerelor duble, gastrice şi duodenale, leziunilor erozive şi inflamatorii pe D II şi leziunile de esofagită severă.

Diareea constituie simptomul de debut în 30-40% din cazuri şi poate preceda diagnosticul cu 4-5 ani. Se însoţeşte de steatoree şi malabsorbţie.

Diagnostic paraclinic. În situaţia de suspiciune clinică evidentă, diagnosticul pozitiv al SZ-E se face în mai mulţi timpi:

1. Evidenţierea hipersecreţiei acide gastrice constituie testul de depistare al SZ-E. La bolnavii neoperaţi pentru UD debitul acid bazal (DAB) peste 10 mmol/oră poate fi considerat sugestiv pentru SZ-E deoarece sub această valoare gastrinomul este puţin probabil. Este de semnalat faptul că 12% dintre bolnavii cu UD au valori similare. Determinarea debitului acid maxim (DAM) creşte sensibilitatea testului. Întrucât pacienţii cu gastrinom au un DAB crescut, stimularea cu pentagastrină produce o creştere de mai mică amploare. Raportul DAB/DAM mai mare de 0,6 este înalt sugestiv pentru SZ-E.

2. Demonstrarea că hipersecreţia de gastrină este cauza secreţiei acide gastrice exagerate. Hipergastrinemia bazală se întâlneşte la 90% dintre bolnavii cu SZ-E. Asocierea unei gastrinemii bazale de peste 1000 pg/ml cu un pH gastric sub 3 este suficientă pentru diagnosticul de SZ-E. Această situaţie se găseşte la 30% dintre pacienţi. Restul de 70% dintre pacienţi au o gastriemie între 100 pg şi 1000 pg/ml şi necesită efectuarea unui test de provocare.

Testul de provocare a gastrinemiei se poate face cu secretină, cu perfuzie cu calciu sau cu un prânz standard. Testul de secretină constă în injectarea intravenoasă cu 2 u/kgcorp şi răspunsul gastrinei este măsurat la 2, 5, 10, 15 şi 20 minute după ce s-au obţinut două valori bazale în prealabil. Testul este pozitiv la peste 87% dintre bolnavii cu SZ-E şi constă în creşterea concentraţiei serice de gastrină la 200 pg/ml. Testul de provocare a secreţiei de gastrină se poate face cu gluconatul de calciu soluţie 10% (echivalentul a 54 mg/kg/oră). Se fac determinări seriate ale calcemiei şi gastrinemiei la 120, 150, 180 min. Testul pozitiv, prezent la 56% dintre bolnavii cu SZ-E, se defineşte prin creşterea concentraţiei de gastrină cu peste 395 pg/ml. Creşterea gastrinemiei sub 395 pg/ml este considerată negativă dacă nu se însoţeşte de o creştere a Ca^{++} seric mai mare de 0,75 mM (1,5 mEq/l). Testul de provocare cu calciu se indică la pacienţii la care testul cu secretină a fost negativ.

Pacienţii la care ambele teste au fost negative trebuie supuşi stimulării cu un prânz standard care pune în evidenţă hiperplazia celulelor G antrale. Testul este pozitiv în această situaţie când gastrina serică creşte cu 100%. Gastrina serică se determină la 30, 60 şi 90 min după ingestia prânzului test. Din nefericire acurateţea sa este scăzută deoarece este pozitiv numai la 30% din bolnavii cu SZ-E.

3. Localizarea gastrinomului constituie etapa ultimă şi obligatorie pentru alegerea tipului de tratament. Se foloseşte ecografia, tomografia computerizată, angiografia abdominală selectivă. Ecografia în gastrinomul primar are o sensibilitate redusă (21-28%), dar o mare specificitate (92-93%). De remarcat că în gastrinomul metastatic specificitatea creşte la 100% în schimb sensibilitatea scade la 14%. Acurateţea endoscopiei este redusă deoarece dimensiunile gastrinomului primar sunt foarte reduse. Ecoendoscopia vizualizează pancreasul când transductorul este plasat în stomac şi duoden şi are acurateţe mai mare în detectarea localizării gastrinomului.

Tomografia computerizată detectează 80% din tumorile cu diametrul peste 3 cm şi 40% dintre cele cu diametrul sub 3 cm. Pentru gastrinomul primar specificitatea este de 93%, sensibilitatea ajunge la 59%, valoarea predictivă a rezultatului pozitiv este de 96%, iar valoarea predictivă negativ este de 54%. Gastrinomul secundar este depistat prin CT cu o specificitate de 98% şi sensibilitate de 72%.

Angiografia selectivă poate detecta în plus 26% pacienţi cu gastrinom primar şi 28% pacienţi cu leziuni hepatice.

SINDROMUL DE NEOPLAZIE ENDOCRINĂ MULTIPLĂ

Neoplaziile endocrine multiple (NEM) sau polioncozele endocrine sunt proliferări de tip benign sau malign care interesează linii. celulare endocrine simultan sau succesiv a cel puţin două organe endocrine. Sindromul NEM este totdeauna ereditar, mutaţia fiind localizată pe braţul lung al cromozomului 11.

TABELUL X

DIFERENŢA ÎNTRE GASTRINOAMELE SPORADICE (S.Z.-E) ŞI NEM I

	Gastrinoame	
Particularităţi diferenţiale	S. Z.-E.	NEM I
Numărul de tumori	unice	multiple
Localizarea primară	pancreas + duoden 70% 30%	duoden
Malignitate	≥ 60	≥ 60
Localizarea principală a metastazelor	gangl. limfatici, ficat	gangl. limfatici, ficat.

Diagnosticul NEM I la bolnavi sau la membrii de familie trebuie să pună în evidenţă semnele de gastrinom, hiperparatiroidism, insulinom şi tumoră hipofizară.

În NEM I gastrinomul este localizat în duoden (în tabelul X se pot vedea diferenţa între SZ-E şi NEM 1).

Suspiciunea de hiperparatiroidism se face pe baza antecedentelor şi manifestărilor de hipercalcemie, dozarea calcemiei (de peste trei ori valoarea normală), dozarea fosfatemiei. Suspiciunea de insulinom este argumentată de cauzele tipice de hipoglicemie împreună cu valorile cuplate ale glicemiei şi insulinemiei. Prezenţa tumorii hipofizare este sugerată de amenoree, galactoree, acromegalie, însoţită de modificările de şa turcească şi prolactinemie.

FORME CLINICE CU PATOGENIE GENETICĂ

Ulcerele din sindroamele genetice rare. Ele atestă heterogenitatea genetică a ulcerului.

Sindromul Neuhauser cu transmitere autozomal-dominantă constă în asocierea UD cu tremor esenţial, nistagmus congenital, somn narcoleptic. În acest tip de ulcer debitele acide bazale şi maxime sunt normale.

Mastocitoza sistemică are ca substrat anatomo-patologic infiltraţia cu mastocite a multor ţesuturi şi organe. Se produc pusee hiperemice, leziuni fugace maculo-papuloase, prurit, dureri abdominale şi diaree. Ulcerul apare în 40% din cazuri şi este produs de histaminemia crescută.

Amiloidoza tip IV (van Alhen) afecţiune în care UD apare ca urmare a infiltraţiei cu amiloid a vaselor din mucoasa duodenală. Simptomatologia este dominată însă de localizarea renală şi nervoasă a amiloidului.

Pachidermoperiostoza, sindromul de piele rigidă (Stiff Skin), leuconichia totală ereditară sunt sindroame genetice extrem de rare care se însoţesc de ulcer duodenal.

Ulcerele cu markeri subclinici. Markerii subclinici reprezintă anomalii fiziologice sau biochimice care se găsesc la cei care au mutaţii genetice, dar care au leziunea manifestă clinic. Purtătorii de markeri genetici se comportă diferit în funcţie de puterea penetraţiei şi de expresivitate. Astfel boala se poate manifesta clinic evident (penetranţă mare), poate să nu apară (penetranţă

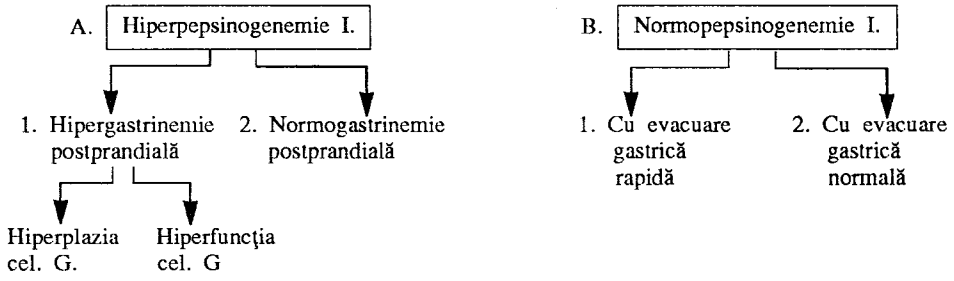


Fig. 13 – Diferenţierea subseturilor ulcerului duodenal cu caracter familiar prin markeri subclinici.

scăzută) sau sub formă foarte fluidă (expresivitate variabilă). În fig. 13 sunt reprezentaţi markeri subclinici.

Unul din markerii clinici şi terapeutici, semnificativi, îl reprezintă nivelul pepsinogenului I (Pg I). După acest criteriu ulcerele duodenale se prezintă cu două subseturi: normopepsinogenemie şi hiperpepsinogenemie, care se transmite autozomal – dominant. Riscul bolnavilor cu hiper PgI de a face ulcer este de 40% şi corespunde bolnavilor cu populaţie crescută de celule parietale în timp ce subsetul normo PgI are un risc de UD de 20%.

Timpul de golire a stomacului reprezintă un marker fiziologic. Golirea rapidă a stomacului particularizează un subset la bolnavii cu normo PgI şi care se caracterizează prin UD însoţite de hipoglicemie şi care dezvoltă sindrom dumping după rezecţie gastrică.

Bolnavii cu hiper PgI prezintă un grup cu normogastrinemie postprandială şi un altul cu hipergastrinemie postprandială (prin hiperplazia sau hipersensibilitatea celulelor gastrin-secretorii antrale).

ULCERE ASOCIATE CU ALTE AFECŢIUNI (VEZI ETIOPATOGENIA)

Ulcerele care apar în cadrul bronhopneumopatiei cronice obstructive, cardiopatiei ischemice, cirozei hepatice şi insuficienţei renale au unele particularităţi clinico-evolutive; timpul pentru obţinerea vindecării este foarte prelungit, recidivează rapid şi frecvent, au o rată mare de complicaţii majore şi prezintă un risc operator crescut. Din aceste motive ulcerele asociate cu afecţiunile citate au indicaţie de tratament continuu.

FORMELE CLINICO-TERAPEUTICE ALE ULCERULUI

Descoperirea importanţei germenului Helicobacter pylori în ulcerogeneză şi consumul crescut de medicamente antiinflamatorii nonsteroidice au avut implicaţii deosebite din punct de vedere terapeutic şi din această cauză este necesară o clasificare nouă a ulcerului (vezi tabelul IX).

Ulcerul gastric se clasifică în UG *HP pozitiv* şi UG *HP negativ*. La aceste două forme se adaugă ulcerul gastric indus de medicaţia antiinflamatorie nonsteroidă şi steroidă.

Schema generată de clasificarea UD care facilitează indicaţiile terapeutice cuprinde următoarele forme clinice:

UD H pylori pozitive au cea mai mare prevalenţă reprezentând 8-10% din populaţia României şi constituind 90% din totalul ulcerelor. Sunt localizate în bulbul duodenal, fiind unice sau multiple. Rata de recurenţă este de peste 60%, ceea ce justifică tratamentul anti-HP.

UD H pylori pozitive concomitente cu consumul de AINS reprezintă 4-6% din totalul ulcerelor. Este demonstrat faptul că cei doi factori agresivi acţionează independent, nefiind argumentată o acţiune aditivă. Există numeroase date care arată că leziunile inflamatorii sunt mai puţin severe deoarece AINS inhibă procesul inflamator.

UD induse de AINS, H. pylori negative reprezintă cam 2% din totalul ulcerelor duodenale. Particularităţile acestor forme sunt următoarele:

– ulcerul duodenal este asociat cu leziuni erozive gastrice localizate de regulă antral;

– simptomele au o intensitate moderată, lipsesc la 60-70% dintre bolnavi, fiind diagnosticate numai endoscopice, la 30%;

– evoluţie spontană spre recidive;

– riscul de complicaţii majore este foarte ridicat. Astfel riscul de hemoragie este de 9,6% în primele 30 zile şi de 3-8% după 90 de zile, iar riscul de perforaţie este 5-93%;

– ulcerele induse de AINS au o mortalitate de 7-62%.

Factorii care pot prezice apariţia UD la pacienţii care consumă AINS au fost bine individualizaţi şi sunt următorii: a) vârsta peste 65-70 ani; b) istoricul de ulcer simplu sau complicat înainte de medicaţia AINS reprezintă un factor de risc major pentru apariţia ulcerului în timpul tratamentului; c) coterapia cu corticosteroizi şi/sau anticoagulante creşte posibilitatea complicaţiilor.

UD H pylori negativ este ulcerul în care hiperaciditatea reprezintă factorul patogenic agresiv unic. În prezent aceste ulcere "pure" reprezintă numai 4-6% din totalul ulcerelor.

UD asociat cu alte afecţiuni digestive sau extradigestive sunt mai puţin frecvente.

TRATAMENTUL ULCERULUI GASTRIC ŞI DUODENAL

Tratamentul UG şi UD continuă să fie constituit din tratament medical şi tratament chirurgical. În ultimele două decenii introducerea unei medicaţii antisecretorii eficiente la care s-a asociat în ultimii ani tratamentul de eradicare al germenului Helicobacter pilori a indus creşterea ratei de vindecare, scăderea recurenţelor şi complicaţiilor majore, concomitent cu scăderea indicaţiilor tratamentului chirurgical.

TRATAMENTUL MEDICAL

Clasificarea medicamentelor antiulceroase. În prezent clasificarea substanţelor medicamentoase folosite în tratamentul ulcerului se face pe criterii farmacologice şi fiziopatologice (tabelul XI).

TABELUL XI

CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR ANTIULCEROASE

A. *Medicaţia care anulează sau diminuă factorii agresivi*
   a. Medicaţia antisecretorie
      1. Blocarea receptorilor de membrană pentru stimulii secreţiei acide
         - Blocarea receptorilor gastrinici: proglumid
         - Blocarea receptorilor histaminici H_2 cimetidină, ranitidină, famotidină, nizatidină, roxatidină
         - Blocarea receptorilor muscarinici M_3 pipirenzepina, telenzepina
      2. Blocarea mesagerilor secundari
         - Inhibarea adenilciclazei: derivaţii sintetici de prostaglandină
         - Inhibarea canalelor de Ca^{++}: verapamil, diltiazem, nifedipină
         - Blocarea pompei de protoni (ATP-aza $^{+}H/K^{+}$): Omeprazol, Lansoprazol, Pantaprazol
         - Blocarea mecanismelor centrale: antidepresive triciclice
   b. Tratamentul antihelicobacter pilori
   c. Medicaţia antiacidă – neutralizarea H^{+} secretat în lumen: bicarbonat de sodiu, carbonat de calciu, hidroxid de magneziu, hidroxid de aluminiu

B. *Medicamente care stimulează factorii de apărare.*
   a. Medicamente care stimulează secreţia de mucus şi bicarbonat: Carbenoxolon
   b. Medicamente care formează peliculă de protecţie: Subcitrat coloidal de bismut (De-Nol) Sucralfat

C. *Medicamente cu acţiune mixtă:*
   Derivaţi şi analogi sintetici de prostaglandine E_2 şi E_1

Se folosesc trei categorii de medicamente clasificate după fiziopatologia ulcerului: medicamente care diminuă sau anulează factorii de agresiune, medicamente care stimulează factorii de apărare şi medicamente mixte, care reunesc ambele feluri de acţiuni (fig. 14).

MEDICAMENTE CARE DIMINUĂ SAU ANULEAZĂ FACTORII DE AGRESIUNE

Factorii de agresiune principali care intervin în ulcerogeneză sunt reprezentaţi de secreţia clorhidropeptică şi de Helicobacter pilori (HP). Diminuarea secreţiei acide clorhidropeptice şi eradicarea infecţiei cu HP constituie obiectivele principale ale tratamentului antiulceros. Acizii biliari intervin în ulcerogeneza gastrică şi constituie un factor de agresiune specific acestei localizări.

Medicaţia folosită pentru diminuarea secreţiei acide gastrice cuprinde două grupe farmacologic distincte. Primul grup şi cel mai eficient este constituit de acele substanţe medicamentoase care inhibă mecanismele celulare

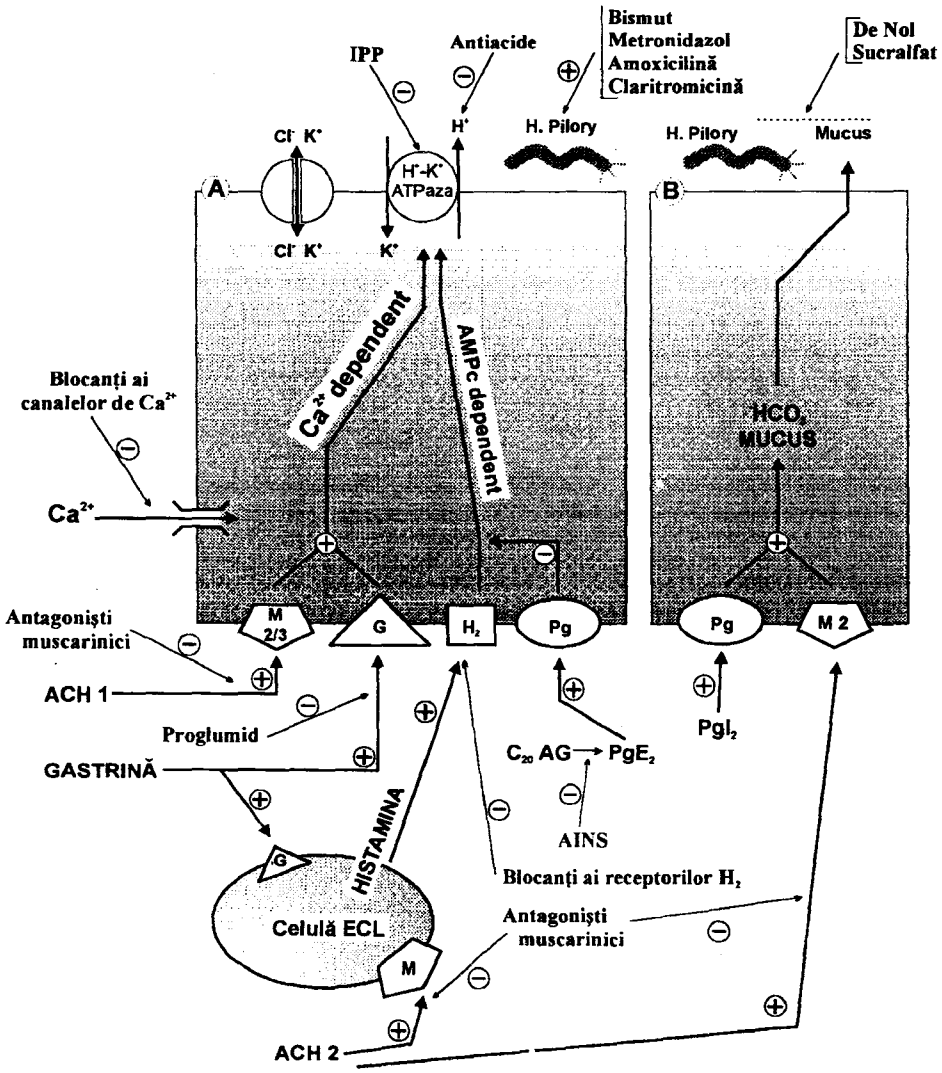


Fig. 14 – Farmacologia medicației antiulceroase: A: celula parietală; B: celula epitelială; linii groase + acțiune stimulativă; linii subțiri 8: acțiune inhibitorie; M: receptori muscarinici; G: receptori gastrinici (CCK_B); H_2: receptori histaminici; PG: receptori prostaglandinici; ACH: acetilcolina; ECL: celula enterocromafin like; $C_{20}AG$: acizi grași cu lanț lung; PgE_2: prostaglandina E_2; AINS: antiinflamatorii nonsteroidice; PgI_2: prostaciclină; IPP: inhibitor pompă de protoni (modificat după Brunton LL; Agents for control of gastric acidity and treatment of peptidic ulcers. In Hardmann J.J., Limbird E.L.: Goodman and Gillman: The pharmacological basis of therapeutics IX-th ed. Ed. Mc Graw Hill, New York, 1996, pp. 901-937.

și centrale de stimulare a secreției acide, constituind medicația antisecretoare. Medicația antiacidă cuprinde medicamentele care neutralizează parțial sau total H^+ secretați în lumenul gastric.

MEDICAMENTELE ANTISECRETORII

Reprezintă grupul de medicamente care diminuă sau anulează secreţia de ioni de H^+ acţionând asupra diferitelor compartimente celulare care intervin în mecanismul producerii secreţiei acestora.

Medicamentele care blochează receptorii stimulatori. Primul compartiment este format din receptorii dispuşi pe membrana laterobazală a celulei parietale şi care se cuplează specific cu substanţele hormonale, paracrine sau neurocrine care stimulează sau inhibă secreţia acidă gastrică.

Receptorii stimulatori ai celulelor parietale care sunt blocaţi specific de produşi farmacologici folosiţi în terapia antisecretorie a ulcerului sunt:

– Receptorii gastrinici stimulaţi de gastrină, hormon secretat de celulele gastrinsecretorii din antrul gastric şi care sunt blocaţi de proglumid.

– Receptorii histaminici de tip H_2 stimulaţi de histamina secretată de mastocite din vecinătatea celulelor parietale (secreţie paracrină). Receptorii H_2 sunt blocaţi de cimetidină, ranitidină, nizatidină, famotidină, roxatidină.

– Receptorii acetilcolinici de tip muscarinic stimulaţi de acetilcolina eliberată de terminaţiile vagale din jurul celulelor parietale şi blocaţi de pirenzepină şi telenzepină.

Receptorii inhibitori ai secreţiei acide gastrice sunt mult mai puţini:

– Receptorii prostaglandinei care se cuplează cu prostaglandina şi inhibă mesagerul secundar adenilciclaza stimulată de receptorii H_2. Se inhibă astfel stimularea produsă de histamină.

– Receptorii somatostatinici de pe celula parietală sunt stimulaţi de somatostatina eliberată de celulele somatostatin secretorii din vecinătatea celulelor parietale şi acţionează prin inhibarea adenilciclazei (fig. 14).

Mesagerii secundari reprezintă a doua componentă a sistemului intracelular şi care transmit stimulul de la receptori la pompa de protoni.

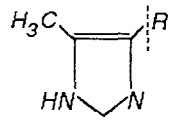
Semnalul receptorilor H_2 se transmite prin proteina Gs (Stimulatorie) la adenilciclaza care este activă şi care duce la producerea în exces de AMP ciclic care la rândul său va stimula proteinkinaza (fig. 14). Inhibarea adenilciclazei se face de către prostaglandina E_2 şi somatostatină. Acest semnal inhibitor se traduce prin intermediul proteinei Gi (inhibitorie) activate de ansele citoplasmatice ale receptorilor prostaglandinici şi somatostatinici.

Mesagerul secundar al receptorilor acetilcolinici şi gastrinici este Ca^{++}. Blocarea canalelor de Ca^{++} prin substanţele specifice (nifedipină, diltiazem, verapamil) are deci efect antisecretor. Utilizarea acestora în tratamentul ulcerului nu s-a considerat oportună din cauza efectului antisecretor slab.

Un loc aparte în mecanismul intracelular al secreţiei de H^+ îl are anhidraza carbonică (Ac) care intervine prin catalizarea reacţiei între OH^+ (rămas liber după ce H^+ provenit din disocierea HOH a fost secretat) cu bioxidul de carbon. Ionul bicarbonic format din acţiunea Ac este secretat în afara celulei în schimbul CL^- care intră în celulă şi apoi prin polul apical este secretat în lumenul canalicular. Blocarea Ac se poate obţine prin administrarea acetazolamidei.

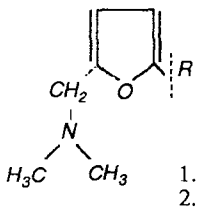
BLOCANŢII R-H_2

1. **Nucleul imidazolic**



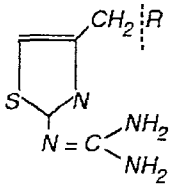
1. Cimetidina
2. Oxmetidina
3. Etintidina
4. Mifentidina

2. **Nucleul alkil furan**



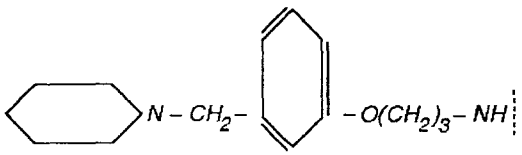
1. Ranitidina
2. SK-F-93479
3. BMY-25721

3. **Nucleul tiazolic**



1. Famotidina
2. Tiotidina
3. Nizatidina

4. **Nucleul heterociclic**



1. Loxtidina
2. Lamtidina

Legătura fixă
Specificitate crescută
Acţiune de lungă durată

Fig. 15 – Clasificarea clinică a medicamentelor H_2-blocante.

TABELUL XII

DATELE FARMACOLOGICE PRINCIPALE ALE MEDICAMENTELOR BLOCANTE DE RECEPTORI H^{2X}

	Cimetidina	*Ranitidina*	*Famotidina*	*Nizatidina*
Absorbţie (% biovalabilitate orală)	Rapidă (60-70%)	Rapidă (39-87%)	Rapidă incompletă (40-45%)	Rapidă (> 90%)
Legare de proteine	Scăzută 15-20%	Scăzută 15-20%	Scăzută 15-20%	Scăzută 35%
Biotransformare	Hepatică 30-40%	Hepatică	Hepatică 30-40%	Hepatică (mtb. la prima trecere)
Perioada de înjumătăţire (eliminare) cu funcţie renală normală (ore)	oral: 2.0 parenteral 1.6-2.1	oral 2.5 parenteral: 2.5	oral/parent. 2.5-3.5	oral: 2.5 parent.: 2-2.5
Cu Cl. Creatinină redus (ml/min.ore)	20-50:2.9 20:3.7 anefric: 5:1,5	oral 20-30 8-9 parenteral 25-35:5	< 10:20	anefric: 3.5-11
Timpul conc. de vârf după doza orală (ore)	¾-1½	2-3	1-3	½-3
Timpul efectului maxim	oral: 1-2	oral 1-3	1-3	½-3
Durata de acţiune (ore)	Nocturnă: 6-8 Bazal: 4-5	Nocturnă: 1-3 Bazal: 4	Normal şi bazal 10-12	Nocturn până la 12 ore Bazal până la 8 ore

* Modificat după – United States Pharmacopeial. Conv. D.I. vol. I, 12th ed., 1992.

Ultima verigă intracelulară care este stimulată de mesagerii secundari activaţi de receptorii de membrană este pompa ATP-aza H^+/K^+. Ea este blocată de omeprazol, lansoprazol, pantoprazol (fig.14).

BLOCANŢII RECEPTORILOR DE MEMBRANĂ AI CELULEI PARIETALE

Blocanţii receptorilor histaminici H_2. Substanţele farmaceutice care blochează receptorii H_2 au acţiune antisecretorie puternică şi sunt folosite pe scară largă în tratamentul ulcerului şi al refluxului gastroesofagian. În România sunt astăzi accesibili toţi blocanţii receptorilor H_2: cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina şi roxatidina. Clasificarea lor se face după formula chimică (fig. 15). Datele farmacokinetice pentru toţi H_2 blocanţii sunt rezumate în tabelul XII.

Cimetidina (C) are ca formulă chimică nucleul imidazolic şi a fost prima substanţă blocantă a receptorilor H_2. Acţiunea sa constă în reducerea DAB cu 30% şi a DAM cu 60%. Concomitent s-a observat şi scăderea debitului de pepsinogen la nivelul celulelor principale.

Absorbţia este diminuată de administrarea concomitentă a antiacidelor şi de ingestia de alimente. Cel puţin o oră după administrarea cimetidinei pacienţii nu trebuie să ia antiacide sau să mănânce.

Posologia cimetidinei şi secvenţa de administrare trebuie să ţină seama de parametrii farmacokinetici. Întrucât perioada de înjumătăţire este de 2 ore iar durata de acţiune de 6-8 ore, cimetidina trebuie administrată în trei prize sau două prize zilnice. Doza zilnică eficientă este de 800 mg administrată inegal în trei doze: 200 mg dimineaţa, 200 mg la prânz şi 400 mg seara la culcare. Tratamentul cu 800 mg în două prize, 400 mg dimineaţa şi 400 mg seara a dat aceleaşi rezultate cu administrarea într-o singură doză de 800 mg seara la culcare.

Rata de vindecare pentru ulcerul duodenal este de 70-75% la 4 săptămâni şi de 90-95% după 8 săptămâni de tratament. Vindecarea UG la 8 săptămâni este de 83% şi la 12 săptămâni de 90%.

Din nefericire cimetidina are cele mai multe reacţii adverse (tabelul XIII).

O varietate de reacţii adverse neurologice au fost raportate la administrarea tuturor blocanţilor de H_2 receptori, dar în special la C. Aceste reacţii constau în cefalee (0,02-4,7%), letargie (0,9%), confuzie (0,2%), depresie, tulburarea memoriei şi halucinaţii. Mecanismul acţiunii asupra sistemului ner-

TABELUL XIII

REACŢIILE ADVERSE ALE CIMETIDINEI

Cimetidina
Sistem nervos central: confuzie mintală, somnolenţă, dezorientare, agitaţie, halucinaţii, convulsii
Cardiovascular: bradicardie
Hematologic: neutropenie
Endocrin: antiandrogenic: ginecomastie, impotenţă, galactoree
Ficat: TGO ↑
Rinichi: creatinină ↑

vos central se datorează faptului că receptorii H_2 din creier sunt de tip excitator. Blocarea lor duce la predominenţa inhibiţiei.

Efectele adverse endocrine sunt reversibile la încetarea tratamentului. Ele se datoresc inhibiţiei citocromului P 450 în conversia estradiolului şi deplasarea dihidrotestosteronului din locurile de fixare periferică de către C.

Utilizarea C necesită însă precauţii deosebite dacă se administrează concomitent cu alte medicamente deoarece este medicamentul blocant de H_2 receptori care inhibă citocromii hepatocitari P 450 şi P 448 implicaţi în inactivarea prin oxidare a numeroase substanţe farmaceutice: anticoagulante (derivate de cumarină şi de indandion), antidepresante triciclice, benzodiazepine (clordiazepoxid, diazepam, midazolam), metoprolol, metronidazol, fenitoin, propranolol, xantine (aminofilin, cofeină, teofilină), blocanţii canalelor de calciu, lidocaină, procainamidă, ciclosporină.

Scăderea metabolismului acestor droguri prin inhibiţia citocromului P 450 de către C face ca eliminarea lor să scadă, iar concentraţia serică să crească. O atenţie deosebită trebuie acordată folosirii concomitente a C cu anticoagulante pentru a se evita acumularea unor concentraţii mari de anticoagulante şi a preveni accidentele hemoragice. Folosirea simultană a fenitoinei şi C creşte riscul ataxiei ca urmare a creşterii concentraţiei plasmatice de fenitoină. De asemenea simultaneitatea administrării C cu propranolol sau metoprolol necesită monitorizarea TA şi scăderea dozei de beta-blocant pentru a evita hipotensiunea şi bradicardia.

Adaptarea dozei agenţilor blocanţi ai canalelor de calciu se impune atunci când sunt administrate simultan cu C deoarece aceştia se acumulează în plasmă ca urmare a inhibiţiei catabolismului lor la prima traversare hepatică. În administrarea concomitentă a C şi ciclosporinei s-a semnalat creşterea concentraţiei serice a ciclosporinei şi riscul apariţiei nefrotoxicităţii. Folosirea simultană a C şi a deprimantelor măduvei hematogene creşte riscul neutropeniei şi al altor discrazii sanguine.

Ranitidina (R) a apărut la cinci ani după cimetidină şi în structura sa chimică nucleul ciclic este constituit de furan. Competiţionează receptorii H_2 de patru ori mai activ decât C, ceea ce înseamnă că 150 mg R corespunde din acest punct de vedere cu 600 mg C.

În inhibarea secreţiei bazale R este de cinci ori mai potentă decât C, iar inhibiţia secreţiei acide stimulate cu histamină de către R este de 9,5 ori mai mare decât a C. R inhibă secreţia acidă stimulată de gastrină de 7,8 ori mai mult decât C.

Datele farmacokinetice ale R sunt mai favorabile decât ale C deoarece durata de acţiune este de 12-13 ore. În insuficienţa renală perioada de înjumătăţire creşte de 2-3 ori. Când clearance-ul de creatinină este de 50 ml/min doza de R trebuie redusă la jumătate.

Posologia folosită este de 150 mg de două ori pe zi sau de 300 mg la ora 18. În UD comparaţia între eficienţa celor două variante de administrare a dat rezultate asemănătoare. Rata de vindecare la 4 săptămâni cu ambele tipuri de administrare a fost de 73-96% şi de 93-97% la 8 săptămâni.

În UG eficienţa R administrată într-o singură doză de 300 mg/zi la ora 18^{00} se exprimă în 67% vindecări la 4 săptămâni, 83% la 6 săptămâni şi 90% la 8 săptămâni.

Reacţiile adverse la R sunt mult mai rar întâlnite în comparaţie cu C. Simptomatologia neuropsihică nu depăşeşte 0,8% şi constă în special în cefalee. Hepatotoxicitatea manifestată prin creşterea enzimelor de citoliză şi leziuni hepatice dovedite histologic s-au întâlnit numai la 0,1% din cazuri.

Tulburările hematologice semnificative (trombocitopenie, agranulocitoză şi mielosupresie) s-au întâlnit numai la obezi.

Interacţiunea cu alte medicamente este extrem de redusă deoarece inhibiţia citocromului P 450 este foarte slabă. Reducerea catabolismului metoprololului, benzodiazepinelor, antidepresantelor, warfarinei şi teofilinei sunt clinic nesemnificative.

Famotidina (F) are un nucleu tiazolic care înlocuieşte nucleul imidazolic al R, competiţionează receptorii H_2 de 30 de ori mai mult decât C.

Efectul farmacodinamic principal constă în inhibiţia secreţiei acide bazale şi stimulate dependentă de doza administrată. Administrată peroral în doză de 20 şi 40 mg la ora 18^{00}-19^{00}, scade secreţia bazală nocturnă cu 86% şi respectiv 94%. În doză de 10 mg scăderea secreţiei bazale nocturne este de 69%. Administrată dimineaţa la ora 8^{00} în doză de 40 mg, duce la scăderea secreţiei acide stimulate prin prânz standard cu 84% la 3 ore şi cu 30% la 8 ore.

Începutul acţiunii se produce la 1 oră după administrarea orală, iar durata de acţiune este în medie de 10-12 ore.

Administrarea cea mai eficientă este de 40 mg la ora 18^{00}, dar se poate administra şi în două prize de 20 mg, dimineaţa şi seara.

Eficienţa medicaţiei este similară indiferent de modul de administrare. Rata de vindecare în UD este de 82% la 4 săptămâni.

Vindecarea UG este însă indusă de F într-o proporţie mai mică decât a UD fiind de 50% la 4 săptămâni, 69% la 6 săptămâni şi 80% la 8 săptămâni.

Reacţiile adverse cele mai obişnuite sunt cefalee, constipaţie, greaţă şi anorexie. Rareori se produc creşteri ale transaminazelor serice.

Nu interferează metabolismul altor medicamente datorită inhibiţiei nesemnificative asupra citocromului P 450.

Nizatidina (N) face parte dintre H_2-blocantele cu nucleu tiazolic. Potenţa sa este asemănătoare cu a R.

Se administrează în doză de 150 mg dimineaţa şi seara sau în doză unică de 300 mg seara la orele 18^{00}.

Eficienţa este asemănătoare cu R deoarece rata de vindecare a UD la doza de 300 mg într-o singură priză este în UD de 81% la 4 săptămâni şi de 91-94% la 8 săptămâni. Rata de vindecare a UG tratat cu N este de 65% la 4 săptămâni şi 90% la 8 săptămâni.

Reacţiile adverse care apar cu o frecvenţă mai mare de 2% includ cefaleea, astenia, durerea toracică, mialgii, somnolenţă, urticarie.

Nu are acţiune asupra citocromului P 450, dar interferă cu aspirina deoarece inhibă secreţia renală a salicilatului.

Acetat de roxatidină (AR) are trei particularităţi care îl deosebesc de ceilalţi H_2-blocanţi: în structura AR nucleul heterociclic este de tip fenil; AR reprezintă un prodrog care eliberează substanţa activă, Roxatidina (Ro) in vivo prin dezacetilare; prin structura sa chimică Ro se fixează specific numai pe receptorii H_2 de pe membrana laterobazală a celulei parietale fără să se lege de alţi receptori (androgeni) şi fără să interfereze citocromul P 450.

Este de 6 ori mai potentă decât C şi de două ori mai potentă decât R.

Absorbţia AR este rapidă şi aproape totală, dar produce intoleranţă gastrointestinală dacă se administrează sub formă de pudră în capsule. Sub formă de capsule granulate se eliberează lent şi ajunge la concentraţia plasmatică de vârf în 3 ore. Biosensibilitatea sa nu este influenţată de alimente.

Acţiunea asupra pH-ului intragastric este foarte convenabilă deoarece după 3 ore de la administrare a 150 mg AR, pH-ul gastric creşte la 6, iar după 12 ore pH-ul se menţine peste 4.

Eficienţa AR în UD se traduce printr-o rată de vindecare de 81% la 4 săptămâni când se administrează 75 mg bid şi 87,6% la administrare în doză unică de 150 mg seara. În UG rata de vindecare este de 85% la 8 săptămâni.

Blocanţii receptorilor muscarinici. Medicaţia anticolinergică clasică – atropina şi compuşii asemănători atropinei – au un efect antisecretoriu slab care se manifestă numai la doze mari care însă produc şi numeroase efecte nedorite (senzaţie de gură uscată, retenţie urinară, diplopie).

Locul anticolinergicelor clasice nonspecifice a fost luat de blocanţii specifici receptorilor cholinergici de tip muscarinic M_3 care se găsesc situaţi pe membrana laterobazală a celulelor parietale. Din această cauză nu apar reacţiile adverse ale anticolinergicelor clasice.

Pirenzepina constituie un blocant specific de receptori M_3. Are un efect antisecretor moderat reducând cu 50% DAB şi cu 50% debitul acid stimulat prin histamină. Este însă singurul blocant de receptori care influenţează şi factorii de apărare ai mucoasei gastroduodenale fiind dovedită acţiunea de îmbunătăţire a microcirculaţiei din submucoasa gastroduodenală şi de stimulare a sintezei de prostaglandine. Secreţia mucobicarbonică crescută duce la o mai mare rezistenţă a mucoasei gastroduodenale la agenţii agresivi.

Perioada de înjumătăţire este de 10-12 ore şi pirenzepina se elimină nemodificată în proporţie de 80% prin ficat şi rinichi.

Posologia eficientă este de 150 mg în două prize. La această doză, rata de vindecare a UD la 4-6 săptămâni este de 70-86%.

Reacţiile adverse la doza de 150 mg/zi apar la 15% dintre pacienţi şi constau în senzaţie de gură uscată şi tulburări de acomodare oculară (1%).

Telenzepina este de 20 ori mai activă decât pirenzepina şi are o specificitate asemănătoare pentru blocarea receptorilor M_3.

Se administrează în doză unică de 3 mg seara şi are o eficienţă terapeutică concretizată într-o rată de vindecare de 60% în UD.

Efectele adverse de tip anticolinergic apar la 20% dintre pacienţi.

Pirenzepina şi telenzepina nu sunt indicate în UG deoarece întârziind evacuarea gastrică induc secreţia de gastrină.

Pirenzepina combinată cu blocanţi H_2 în tratamentul UD produce o mai mare inhibiţie asupra secreţiei acide gastrice decât inhibiţia produsă de fiecare drog în parte. Această combinaţie folosită în UD rezistent nu are însă o eficienţă convenabilă.

Blocarea receptorilor gastrinici. *Proglumidul* (Pr) (acid benzamido dipropil glutaramic) este blocantul specific al receptorilor gastrinici din celula parietală. Stimularea histaminică şi acetilcolinică este păstrată.

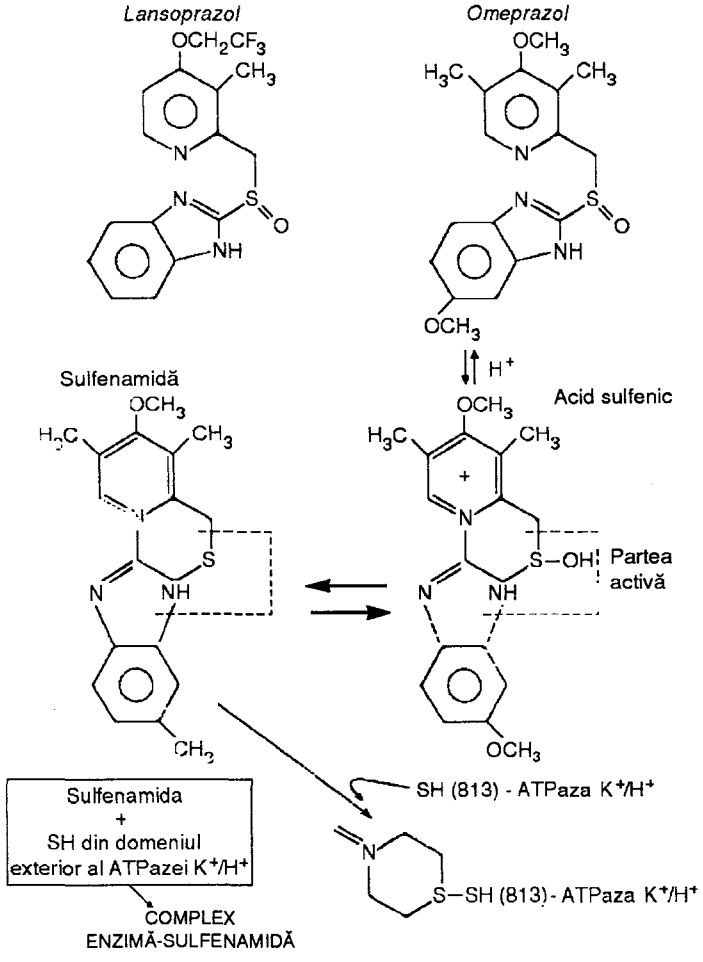


Fig. 16 – Inhibitorii pompei de protoni şi transformarea lor în mediul acid al canaliculelor celulelor parietale.

Eficienţa Pr în tratamentul ulcerului este mai redusă decât a H_2-blocanţilor, motiv pentru care nu este folosit în tratamentul curent al ulcerului.

Blocarea mesagerilor secundari de stimulare ai acidităţii. Blocarea adenilciclazei. Adenilciclaza este mesagerul secundar care transmite stimulul de la receptorii H_2 către pompa de protoni. Blocarea sa se face de către prostaglandine (vezi „Medicamentele cu acţiune mixtă").

Blocarea adenilciclazei se face şi prin somatostatină care însă nu se foloseşte în tratamentul ulcerului. (fig. 14)

Blocarea canalelor de calciu. Ca^{++} reprezintă mesagerul secundar al receptorilor muscarinici şi gastrinici. Blocanţii canalelor de Ca^{++} nu au intrat însă în arsenalul terapeutic.

Blocarea anhidrazei carbonice se obţine cu acetazolamidă care se găseşte în preparatul comercial românesc Ulcosilvanil. De asemenea acetazolamida inhibă sinteza de bicarbonat de sodiu de către celulele mucipare gastrice şi duodenale, bariera de apărare mucobicarbonică devenind deficitară. Valoarea sa terapeutică este controversată şi grevată de efectele adverse produse de acţiunea diuretică a acelazolamidei (deshidratare şi hipopotasemie).

Medicamente care blochează pompa de protoni. Pompa de protoni este H^+K^+ ATP-aza situată în membrana apicală a celulei parietale, chiar în canaliculii secretori şi constituie ultima verigă celulară a secreţiei de H^+.

Derivaţii benzimidazolici constituiţi din trei substanţe medicamentoase: *Omeprazol* (O), *Lansoprazol* (L) şi *Pantoprazol* (Pa) sunt în prezent blocanţii pompei de protoni, folosiţi în tratamentul ulcerului (fig. 16).

Locul de acţiune. Toţi inhibitorii pompei de protoni reprezintă promedicamente care sunt administrate sub formă inactivă. După ce sunt absorbite, ele ajung pe cale sanguină la celulele parietale. Fiind baze foarte slabe, ele difuzează prin membrana laterobazală a celulei parietale, traversează citoplasma şi difuzează în lumenul canaliculului secretor exact în perioada de stimulare a celulei parietale.

În mediul puternic acid din lumenul canalicular Omeprazolul se concentrează şi se protonează transformându-se în sulfenamidă. Sulfenamida este produsul activ care blochează pompa de protoni prin stabilirea unei legături covalente disulfidice cu cisteinele din subunitatea alfa (fig. 17). Legătura covalentă care se face cu cisteina din poziţia 813 este ireversibilă, pompa de protoni devenind definitiv nefuncţională, ceea ce explică acţiunea de lungă durată a O.

Formarea complexului sulfenamidă – pompa de protoni asigură inhibiţia secreţiei acide pentru 36 de ore indiferent de stimulii folosiţi. Secreţia acidă revine la normal numai prin sinteza naturală a unor noi pompe de protoni. După 24 de ore de la administrarea a 20 mg omeprazol se sintetizează numai 1/3 din pompele de protoni.

Lansoprazolul se transformă în compuşi activi care blochează într-o manieră similară pompa de protoni.

Farmacocinetica. Omeprazolul şi Lansoprazolul au o eliminare rapidă, perioada de înjumătăţire fiind de 1,5 ore.

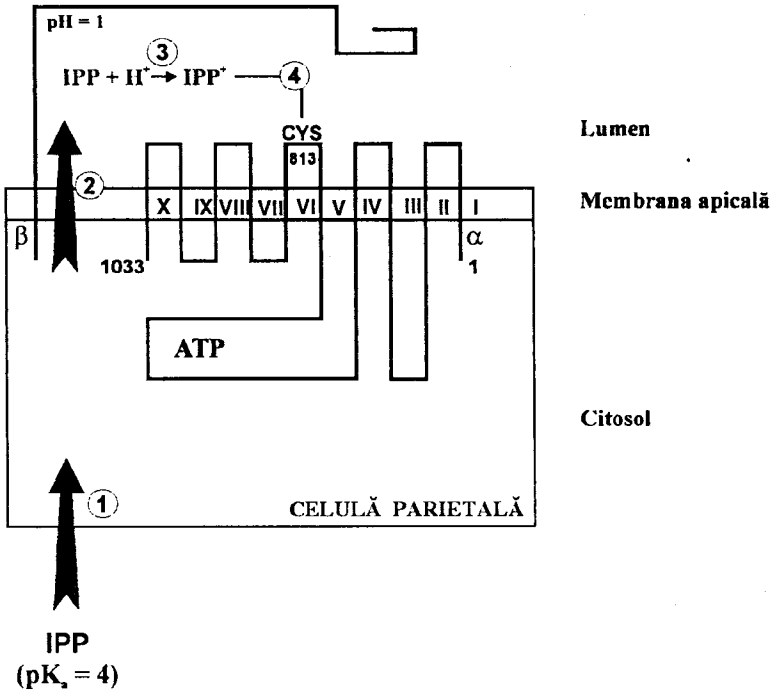


Fig. 17 – Mecanismul de acţiune al inhibitorilor pompei de protoni (IPP).

Pompa de protoni este formată din subunităţile şi α şi β Subunitatea α are 10 domenii transmembranare (TM 1-X). Situsul luminal de fixare al K este între TM I şi II, iar ATP-ul citocolic între TM IV şi TM 5. Ţinta de fixare a sulfenamidei rezultate din activarea IPP este cisteina din poziţia 813.

Timpii farmacologici ai IPP: 1. pătrunderea în celula parietală; 2. trecerea din celulă parietală în mediul acid pericanalicular; 3. protonarea IPP şi transformarea în sulfenamidă; 4. legarea covalentă a sulfonamidei de cisteina din poziţia 813.

S-a demonstrat că Omeprazolul rămâne 48 de ore fixat numai în mucoasa gastrică, deşi în plasmă el nu mai este detectat după 8 ore. Se degradează rapid în mediul acid şi pentru a se preveni inactivarea sa în stomac trebuie să se administreze numai în capsule enterosolubile. Antiacidele nu întârzie absorbţia.

Biodisponibilitatea generală a formelor enterosolubile este de 30-40%.

Acţiunea asupra secreţiei gastrice este foarte puternică. După o săptămână de administrare a 20 mg pe zi, scăderea secreţiei acide gastrice este de 90%. După oprirea tratamentului sunt necesare 4 zile pentru ca debitul acid bazal şi debitul acid de vârf să revină la valorile dinainte de tratament.

Posologie. Omeprazolul se administrează dimineaţa în doză de 20 mg sau 40 mg, iar Lansoprazolul în doză de 30 mg/zi. Administrarea se face în timpul mesei.

Eficienţa terapeutică. În ulcerul duodenal, prin administrarea O în doză de 20 mg sau 40 mg, se obţine o rată de vindecare la 2 săptămâni de 85%, iar la 4 săptămâni de 97-100%. În UG, rata de vindecare este de 54% la 2 săptămâni, 74% la 4 săptămâni şi 86-95% la 8 săptămâni.

Reacţiile adverse sunt rare şi nu apar la mai mult de 1% din pacienţii trataţi. Au fost atribuite O apariţia de erupţii cutanate tranzitorii, greaţă, vărsături, diaree, ameţeli. Ocazional s-au înregistrat erupţii lichenoide, ginecomastie. Rata de apariţie a reacţiilor adverse este aceeaşi la tineri şi la vârstnici. Oprirea administrării drogului a fost necesară numai la 2% dintre pacienţii incluşi în trialurile clinice.

Administrarea pe perioade mari de timp se însoţeşte de o creştere a gastrinemiei bazale de 2-3 ori mai mare decât valoarea bazală. Această creştere este datorată stimulării celulelor gastrin secretorii de către hipo- sau anaclorhidria indusă de inhibitorii pompei de protoni. Nivelul gastrinemiei revine la normal după 1-4 săptămâni de la oprirea tratamentului. La şoareci stimularea permanentă a celulelor enterocromafine produce tumori de tip carcinoid. La om, la administrarea de lungă durată nu s-a observat decât hiperplazie de celule enterocromafine; administrarea O sau L, pe o perioadă de 2-3 luni, este lipsită de orice pericol.

Interacţiunea cu alte medicamente. O inhibă numai un subset din sistemul enzimatic hepatic reprezentat de citocromul P 450, O prelungeşte clearance-ul fenitoinei, warfarinei şi diazepamului şi nu are nici o influenţă asupra propranololului şi teofilinei. Dintre cei trei compuşi benzimidazolici inhibitori ai pompei de protoni Pa exercită cea mai mică inhibiţie asupra citocromului P 450, urmat de O şi L.

Medicamente care blochează mecanismele centrale de stimulare a secreţiei acide. *Antidepresivele triciclice,* de tipul amitriptilinei, doxepinului şi trimipraminei, sunt folosite în tratamentul ulcerului.

Trialurile clinice au arătat că antidepresivele ciclice sunt statistic semnificativ superioare placebo-ului. Eficienţa lor este inferioară H_2-blocanţilor.

Indicaţia acestor medicamente este oportună numai la bolnavii cu UD la care sindromul depresiv este evident şi domină tabloul clinic. Reacţiile cele mai frecvente constau în somnolenţă şi efecte anticolinergice.

Medicaţia antiacidă (AA). *Mod de acţiune.* Medicaţia antiacidă cuprinde o multitudine de compuşi, în special anorganici, care neutralizează ionii de H^+ secretaţi în lumenul gastric. Se obţine o creştere a pH-ului gastric peste 4, stopându-se astfel activarea pepsinogenului în pepsină. La pH peste 4, pepsina existentă în lumenul gastric devine inactivă. Unele tipuri de antiacide au acţiuni adjuvante benefice în tratamentul ulcerului cum ar fi: fixarea acizilor biliari refluaţi în lumenul gastric, fixarea pepsinei şi stimularea factorilor de apărare.

Capacitatea de neutralizare a AA reprezintă cantitatea de acid clorhidric în soluţie normală şi exprimată în miliechivalenţi, care poate să ajungă la pH 3,5 în 15 minute.

Clasificarea AA şi principalele tipuri (tabelul XIV)

Primul grup de AA este format din substanţele anionice: bicarbonatul de sodiu, carbonatul de calciu, citratul de sodiu, fosfatul de sodiu şi trisili-

catul. Acestea neutralizează rapid HCl intragastric, sunt foarte solubile şi absorbabile, produc efecte sistemice şi fenomene de rebound.

Grupul al doilea de AA este format de AA cationice, respectiv hidroxidul de aluminiu şi hidroxidul de magneziu. AA din acest grup sunt insolubile, acţionează relativ mai lent, dar nu de lungă durată şi mai complex. Datele sintetice privind particularităţile farmacokinetice ale AA sunt redate în tabelul XIV.

Bicarbonatul de sodiu reacţionează rapid cu HCl din sucul gastric, rezultând bioxid de carbon, clorură de sodiu şi apă.

Puterea de neutralizare este relativ mare, 1 g de bicarbonat de sodiu neutralizând 120 ml de HCl 0,1 N, ceea ce corespunde cu 21,5 mEq. Durata de acţiune este însă redusă.

Inconvenientul principal al administrării bicarbonatului de sodiu îl constituie fenomenul de hiperaciditate care apare după terminarea acţiunii tampon. Acest fenomen de rebound este produs de secreţia excesivă de gastrină indusă de pH-ul alcalin, rezultat al administrării bicarbonatului.

Reacţii adverse. Bicarbonatul de sodiu produce retenţie de sodiu, motiv pentru care este contraindicat în hipertensiunea arterială, insuficienţa cardiacă, sindromul nefrotic, cirozele hepatice decompensate vascular. Alcaloza sistemică apare la doze mari.

Carbonatul de calciu, folosit de mult timp ca AA, reacţionează cu HCl şi formează clorura de calciu. Puterea de neutralizare este relativ mai mare decât a bicarbonatului de sodiu deoarece 1 g clorură de calciu neutralizează 210 ml HCl 0,1 N.

Carbonatul de calciu se administrează în tablete care pot avea 350-1250 mg în funcţie de preparatul comercial folosit.

Reacţii adverse. Clorura de calciu este foarte solubilă, ceea ce face ca o parte din calciu să fie absorbit (15% din cantitatea administrată). Hipercalcemia ajunge la valori critice la bolnavii cu insuficienţă renală. Ea se manifestă prin adinamie, nicturie, poliurie, colici renale, nefrocalcinoză, dureri articulare.

Carbonatul de calciu produce o puternică reacţie hiperacidă la sfârşitul acţiunii sale, datorită faptului că stimularea secreţiei de gastrină se face atât prin pH-ul alcalin, cât şi prin stimularea calciului.

Sindromul lapte-alcaline reprezintă reacţia adversă cea mai periculoasă, care se întâlneşte la administrarea de lungă durată a unor cantităţi mari de carbonat de calciu împreună cu lapte, frişcă. Hipercalcemia care rezultă, inhibă secreţia de parathormon, se reţine fosfor, cu precipitarea sărurilor de calciu în rinichi şi insuficienţă renală.

Hidroxidul de magneziu are o viteză de neutralizare a acidului clorhidric intragastric, lentă-moderată, dar este cel mai rapid AA din grupul cationic. Cu acidul clorhidric produce clorura de magneziu. În intestinul subţire, clorura de magneziu reacţionează cu bicarbonatul de sodiu, formându-se carbonat de magneziu, care este eliminat prin fecale şi clorura de sodiu, care se absoarbe.

TABELUL XIV

ANTIACIDELE UZUALE: ACŢIUNEA CHIMICĂ, PARTICULARITĂŢI FIZICO-CHIMICE, REACŢII ADVERSE

Antiacid *Reacţia chimică de neutralizare*	*a) capac. de neutralizare* *b) pH-ul intragastric după administrare* *c) solubilitate*	*Viteza de acţiune* *Durata acţiunii*	*Reacţii adverse*	*Interferarea cu alte droguri*
1. *Bicarbonat de sodiu* $NaHCO_3 + HCl \rightarrow$ $NaCl + H_2O + CO_2$	a. 1 g 12 mEqH$^+$ b. pH = 7-8 c. 6,9 g/dl la 0°C	rapidă durată scurtă	"Rebound" Alcaloză sistemică Retenţie Na^+	*Scade absorbţia sau efectul:* Cimetidina (3) Tetraciclina (1, 3, 4) Fier (1)
2. Carbonat de calciu $CaCO_3 + 2HCl \rightarrow$ $CaCl_2 + H_2O + CO_2$	a. 1 g 13-17,5 mEqH$^+$ b. pH = 7,5 c. 0,0015 g/dl	lentă durată scurtă	Rebound S. lapte alcaline, hipercalcemie Alcaloză redusă Constipaţie Depleţie de fosfor	Prednison (4) Isoniazid (4) Digoxin (3, 4) Propranolol (4) Clordiazepoxid (3, 4) Clorpromazin (1, 4) Aspirină (3, 4)
3. *Hidroxid de magneziu* $Mg(OH)_2 + 2HCl \rightarrow$ $MgCl_2 + 2H_2O$	a. 1 g 30 mEqH$^+$ b. pH = 9 c. 0,0009 g/dl 18°C	lentă durată lungă	Hipermagneziemie (5-10%) Scade timpul de golire gastrică Diaree Alcaloză sist. + urinară	Vit. A *Creşte absorbţia sau efectul* Sulfonamide (1, 3) Dicumarol (3) Chinidina (3, 4) Amphetamina (1)
4. *Hidroxid de aluminiu* $Al(OH)_3 + 3HCl \rightarrow$ $AlCl_3 + 3H_2O$	a. 1 g 38 mEqH$^+$ b. pH 4,0-4,5 c. insolubil	foarte lentă durată lungă	Întârzie golirea gastrică fixează ac. biliari Abs. Al sub infl. parathormon, fixare de Al în oase Depleţie de fosfor	Levodopa (3, 4) Naproxen (1) 1. bicarbonat de sodiu 3. hidroxid de magneziu 4. Hidroxid de aluminiu
5. *Trisilicat de magneziu* $2MgO_3SiO_2.nH_2O + 4HCl \rightarrow 2MgCl_2 + 3SiO_2 + (n+2)H_2O$	a. 1 g:140-160 mEqH$^+$ b. pH + 8-8,5 c. insolubil	foarte lentă durată foarte lungă (4 ore)	Ca la hidroxidul de Mg	*Cifrele din paranteză reprezintă numărul din coloana 1 a fiecarei AA.

Reacţii adverse. Hidroxidul de magneziu, în doze mari, produce diaree osmotică. Absorbţia magneziului duce la hipermagneziemie, în special la bolnavii cu insuficienţă renală. Simptomele hipermagneziemiei apar în special când valoarea magneziului seric este peste 4 moli/l şi constau în hipotonie musculară, modificări electrocardiografice, sedare accentuată.

Hidroxidul de aluminiu reprezintă un AA folosit pe scară largă în tratamentul ulcerului. Viteza de reacţie cu HCl este mai lentă, iar pH-ul intragastric ajunge la 4,5-5. Capacitatea de neutralizare este de 250 ml HCl 0,1 N pentru 1 g hidroxid de aluminiu.

Modul de acţiune este mult mai complex, deoarece, pe lângă acţiunea de tamponare a acidului clorhidric, hidroxidul de aluminiu fixează acizii biliari, pepsina, lisolecitina şi stimulează secreţia de prostaglandină. Secreţia de mucus şi bicarbonat accelerează procesul de vindecare al ulcerului.

Reacţii adverse. Se datorează formării de clorură de aluminiu şi absorbţiei acesteia. Clorura de aluminiu fixează fosforul şi fluorul şi la administrarea de lungă durată se poate manifesta o depleţie de fosfor şi fluor. Absorbţia aluminiului se însoţeşte de depunerea acestuia în ţesuturi. Depunerea aluminiului în creier este incriminată în favorizarea sindromului Alzheimer, depunerea în oase se însoţeşte de osteomalacie şi aluminoză.

Creşterea marcată a aluminemiei apare în condiţiile insuficienţei renale cronice şi a tratamentului de durată lungă cu hidroxid de aluminiu. Simptomele hiperaluminemiei sunt similare celor care apar în encefalopatia hemodializei cronice: modificări de vorbire, ataxie, apraxie, psihoze, mioclonii, demenţă.

Principii generale de administrare ale AA

Posologie şi mod de administrare. Dozele de AA trebuie astfel calculate, încât să asigure neutralizarea HCl din lumenul gastric, fără a genera efectele adverse ale dozelor mari. S-a demonstrat inutilitatea dozelor mari capabile să neutralizeze mai mult de 1000 mEq H^+/24 ore, precum şi lipsa de eficienţă a dozelor mici.

Practicianul trebuie să cunoască puterea de neutralizare a substanţei pe care o prescrie, să calculeze doza care să asigure neutralizarea a 400-600 miliechivalenţi H^+ -24 ore.

Modul de administrare trebuie să fie stabilit în corelaţie cu programul meselor. Se dă o doză la 1 oră după masa de prânz, o altă doză după 3 ore şi ultima seara la culcare. Cina se serveşte la 1 oră după a doua doză. Dimineaţa se administrează o doză la o jumătate de oră după micul dejun.

Asocierea antiacidelor. În prezent se folosesc în special sărurile de magneziu şi aluminiu, singure sau asociate. Asocierea permite prevenirea tulburărilor de tranzit, în special diareea, produsă de hidroxidul de magneziu. Asocierile dintre hidroxidul de aluminiu şi hidroxidul de magneziu se găsesc în Maalox şi Gelusil. Ele se prezintă în suspensie sau tablete, având acţiune asemănătoare. Adaosul de simeticon permite o dispersare mai omogenă a AA.

Interacţiunea cu alte droguri. Biovalabilitatea medicamentelor este influenţată de AA, fie prin scăderea absorbţiei, fie prin accentuarea cantităţii absorbite (tabelul XIV).

Prin mecanisme multiple (adsorbţie, modificarea pH-ului gastric, intestinal sau urinar) AA scad biovalabilitatea fierului, tetraciclinei, isoniazidei, etambutolului, chinolonelor, anticoagulantelor, benzodiazepinelor, fenotiazinei, ranitidinei, nitrofurantoinei, captoprilului, propranololului, atenololului.

AA cresc biovalabilitatea metoprololului, sulfamidelor, levodopei, chinidinei, efedrinei, amfetaminei.

Medicul trebuie să cunoască medicaţia recomandată şi să sfătuiască pacientul ca aceasta să fie administrată cu două ore înainte sau două ore după ingestia AA.

Locul şi valoarea AA în tratamentul ulcerului

Până în 1970 medicaţia AA era singura folosită în tratamentul ulcerului obţinându-se rezultate convenabile în perioada acută. În prezent AA se folosesc la începutul tratamentului până îşi fac efectul antisecretoriile potente intrate în tratamentul ulcerului. Se foloseşte astfel proprietatea lor de a îndepărta rapid durerea, ca urmare a neutralizării acidului clorhidric din lumenul gastric.

Dezavantajele majore ale AA sunt date de modul de administrare, de mai multe ori pe zi, care pune la încercare complianţa bolnavului şi de imposibilitatea de a fi folosite ca tratament de întreţinere.

TRATAMENTUL INFECŢIEI CU HELICOBACTER PYLORI

Justificarea tratamentului şi tipul de răspuns la tratament

Tratamentul care are ca obiectiv eradicarea infecţiei cu Helicobacter pylori are drept justificare observaţiile clinico-evolutive care au demonstrat că asocierea acestui microb la UD sau UG întârzie vindecarea şi induce

TABELUL XV

MEDICAMENTELE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL ULCERULUI HELICOBACTER PYLORI POZITIV

Antibiotice	*Doza*	*Rezistenţă indusă*
Amoxicillina	4 × 500 mg	–
Tetraciclina	4 × 500 mg	–
Claritromicina	3 × 500 mg	+
Chimioterapia		
Metronidazol	3-4 × 250 mg	+
Tinidazol	500 mg × 2	–
Furazolidon	100 mg × 4	–
Preparate de bismut		
Bismut subcitric coloidal (De-Nol)	4 × 120 mg 2 × 240 mg	–
Inhibitori ai pompei de protoni		
Omeprazol	40 mg	

recidive frecvente. Rezultatele tratamentului anti HP se definesc prin următorii termeni: Clearance-ul HP reprezintă absenţa HP la sfârşitul tratamentului; eradicarea HP reprezintă nedetectarea HP la 30 zile de la oprirea tratamentului; reinfecţia se defineşte prin reapariţia HP detectat prin cel puţin o metodă la intervale variate după obţinerea eradicării.

Clearance-ul HP este uşor de realizat. Eradicarea este însă mai dificilă deoarece HP se localizează în mucus şi foveolele gastrice unde antibioticul poate ajunge mai greu şi de unde reîncepe infecţia după oprirea tratamentului. Reinfecţia se produce cu o rată de 0,48-4%. Reinfecţia la copii este mult mai frecventă, fiind raportată cu o rată de 18% în primul an după eradicare.

Medicamente folosite în tratamentul infecţiei cu Helicobacter pylori (tabelul XVI)

Antibioticele. Antibioticele folosite în tratamentul ulcerului HP pozitiv sunt amoxicillina, tetraciclina, doxiciclina, claritromicina. Amoxicillina se administrează în doză zilnică de 2 g fracţionată în patru administrări. Administrată singură, amoxicillina nu reuşeşte să producă eradicarea la mai mult de 28% dintre pacienţi. Ocazional poate produce colită cu Clostridium dificile.

Tetraciclina se administrează în doză zilnică de 2 g fracţionată în patru administrări. Este grevată de unele reacţii adverse.

Claritromicina sau alte macrolide se administrează în doze de 500-1500 mg/zi. Date fiind reacţiile adverse, puţini pacienţi pot depăşi 1000 mg/zi. Durata tratamentului este între 7-14 zile pentru toate antibioticele, dar administrate ca medicaţie unică, rezultatele sunt necorespunzătoare, rata de eradicare nedepăşind pentru tetraciclină şi Claritromicină 20%. Claritromicina induce frecvent rezistenţa.

Chimioterapia. Agenţii antibacterieni folosiţi pentru eradicarea HP sunt metronidazolul, linidazolul, furazolidonul.

Metronidazolul se foloseşte în doze de 750-1000 mg/zi şi induce frecvent apariţia de tulpini rezistente. Interacţionează cu alcoolul şi produce neuropatie reversibilă şi efecte psihice.

Furazolidonul în doze de 100 mg/zi, de 4 ori, dă rezultate bune când este asociat cu bismut şi are avantajul că nu produce rezistenţă.

Compuşii de bismut. Se folosesc două preparate de: bismut subcitric coloidal (DE-NOL) şi subsalicilatul de bismut (PEPTO-BISMOL).

Subcitratul de bismut coloidal (SBC) se administrează de 4 ori pe zi, câte o tabletă de 120 mg. Eficienţa sa anti-HP este mică dacă este folosit ca medicament unic.

Subsalicilatul de bismut are aceeaşi eficienţă ca şi BSC.

Medicaţia antisecretorie. Inhibitorii pompei de protoni s-au dovedit a avea efect anti-HP. Acest efect se poate explica prin acţiunea lor antibacteriană directă şi indirectă. "In vitro" concentraţia inhibitorie minimă a omeprazolului este între 12,5 şi 50 μg/l. Acţiunea indirectă constă în prelungirea duratei de viaţă a imunoglobulinelor secretate în lumen, datorită pH-ului ridicat indus de omeprazol.

Administrat ca agent unic anti HP, omeprazolul are însă efecte nesemnificative în ceea ce priveşte rata de clearance şi de eradicare.

Pilorid este un preparat care conţine ranitidină, bismut citrat 400 mg/ tabletă. În acelaşi preparat sunt prezente un antisecretor (ranitidina) şi un drog antihelicobacter: citratul de bismut.

Asocierea medicamentelor în terapia anti-HP. Monoterapia infecţiei HP are rezultate nemulţumitoare în ceea ce priveşte rata de eradicare, în schimb asocierea dublă şi triplă se însoţeşte de rate mari de eradicare.

Dubla terapie constă în folosirea unui antisecretor şi a unui medicament antihelicobacter pylori.

Omeprazolul 20 mg, împreună cu amoxicilina 1 g bid, este combinaţia care dă cea mai mare rată de vindecare a ulcerului şi eradicare a HP (85%).

Administrarea amoxicilinei de 4 ori pe zi nu creşte rata de eradicare. Doza de 40 mg omeprazol bid se pare însă că are efecte mai bune, în cură de 7 zile.

Metronidazol 250 mg qid + bismut subcitric coloidal 120 mg qid timp de 14 zile se însoţeşte de o eradicare de 80%.

Metronidazol 250 mg qid + amoxicilin 500 mg qid timp de 14 zile are o rată de eradicare asemănătoare.

Furazolidon 400 mg qid + bismut subsalicilat 250 mg qid dă o rată de eradicare de 72%.

Tripla terapie constă în folosirea a două medicamente anti-HP şi a unui antisecretor. Tripla terapie este indicată în special la bolnavii rezistenţi la dubla terapie. Cele mai utilizate combinaţii ar fi următoarele:

De-Nol 480 mg qid + tetraciclină 500 mg qid + metronidazol 250 mg qid cu o rată de eradicare de 80% constituie tripla terapie "tradiţională".

Claritromicină 500 mg bid + metronidazol 250 mg qid + omperazol 20 mg bid dă cea mai bună este formată din trei medicamente anti-HP şi un antisecretor.

Omeprazol 20 mg bid + amoxicilin 500 mg qid + metronidazol 250 mg qid, De-Nol 240 mg x 2 cu o rată de eradicare de 85-90%, identică pentru o durată de 7-14 zile.

Amoxicilină 500 mg qid + metronidazol 250 mg qid + De-Nol 480 mg qid + ranitidină 150 mg bid, cu o durată de 14 zile, dă o rată de eradicare de 70%.

Amoxicilina sau metronidazolul pot fi înlocuite cu claritromicină iar omeprazolul cu Lansoprazolul sau Pantoprozol.

Reacţii adverse. Tratamentul de eradicare a infecţiei cu HP nu este lipsit de reacţii adverse, reacţii induse în special de antibiotice şi metronidazol. Combinaţia dintre antibiotice şi compuşii de bismut produce o creştere a riscului de reacţii adverse. În terapia triplă reacţiile adverse ajung la 21% şi în multe cazuri necesită oprirea tratamentului.

MEDICAMENTE CARE STIMULEAZĂ FACTORII DE APĂRARE

Stimularea factorilor de apărare ai mucoasei gastrice şi duodenale constituie un obiectiv important în tratamentul ulcerului, care este fundamentat

pe datele de fiziopatologie actuale. Se folosesc medicamentele care stimulează secreţia de mucus şi bicarbonat şi medicamentele care formează o peliculă de protecţie la baza nişei.

Medicamente care stimulează secreţia de mucus şi bicarbonat

Carbenoxolonă (Duogastrone) reprezintă un extract din planta licviriţia care s-a dovedit că stimulează secreţia de mucus şi bicarbonat şi reduce descuamarea celulelor mucosale fără a avea vreun efect asupra secreţiei acide. Acţiunea sa principală se datorează scăderii catabolismului prostaglandinelor.

Eficienţa sa terapeutică este redusă, iar folosirea terapeutică este grevată de efectele adverse de tip aldosteronic (retenţie de sodiu şi apă, pierderi mari de potasiu).

Caved's reprezintă extract de licviriţie din care s-a scos acidul glicirizinic, ceea ce a îndepărtat efectele de tip aldosteronic. Valoarea sa în tratamentul ulcerului este redusă.

Medicamentele care formează o peliculă de protecţie pe baza ulcerului (agenţi de "acoperire")

Acest grup de substanţe produc, în mediu acid, o peliculă care se fixează pe craterul ulcerului şi îl protejează de acţiunea clorhidropeptică. Această acţiune principală este însoţită însă de o serie de alte acţiuni proprii fiecărui agent terapeutic.

Subcitratul coloidal de bismut (De-Nol). În mediul acid (sub pH 5) subcitratul coloidal de bismut (SBC) se transformă în oxiclorură şi citrat de bismut, care cu proteinele din craterul ulcerului formează o peliculă de protecţie împotriva digestiei clorhidropeptice şi o barieră ce se opune retrodifuziei ionilor de hidrogen. În plus s-a dovedit că stimulează secreţia de prostaglandină E_2 şi prin aceasta, secreţia de mucus. SCB are însă şi o acţiune anti-HP, fiind dovedit efectul său bactericid. Din această cauză face parte din schema triplei terapii anti-HP. SCB se elimină în mare parte prin materiile fecale sub formă de sulfit de bismut. O mică parte se absoarbe, producând concentraţia de vârf la 30 minute după administrare. Concentraţia sanguină de bismut este însă sub concentraţia toxică. Eliminarea se face lent pe cale renală, bismutul dispărând din ser în 4-6 săptămâni de la oprirea tratamentului. În insuficienţa renală concentraţiile plasmatice devin foarte mari, ceea ce impune contraindicaţia tratamentului cu SCB la bolnavii cu diferite forme de insuficienţă renală.

Posologia SCB este de 120 mg de 4 ori pe zi, în doză totală de 480 mg. Administrarea de 2 tablete, de 2 ori pe zi (240 mg × 2), are rezultate similare cu administrarea de 4 ori pe zi. Administrarea de SCB trebuie făcută pe stomacul gol cu o oră înainte de ingestia de alimente.

Eficienţa SCB în vindecarea ulcerului duodenal şi gastric este comparabilă cu a blocanţilor de H_2 receptori cu o rată de vindecare la 4 săptămâni este de 70-80% şi de 90% după 8 săptămâni.

Efectele nedorite la tratamentul cu SCB sunt relativ puţine. Se produce înnegrirea materiilor fecale, halenă amoniacală. Ocazional, se citează diaree, cefalee, ameţeli. Encefalopatia bismutică este extrem de rară.

Sucralfat (S). Din punct de vedere chimic reprezintă sucroză, în care cele 8 grupe hidroxil sunt înlocuite cu un radical complex de sulfat şi hidroxid de aluminiu.

În mediul gastric acid, sucralfatul se transformă într-o pastă vâscoasă care se menţine şi în mediul alcalin duodenal. Din punct de vedere chimic S în mediu acid formează anioni sulfurici bipolari, care se fixează electrostatic de proteinele încărcate pozitiv de la baza ulcerului sau de moleculele adiacente de sucralfat. Nu are efect de neutralizare a acidului clorhidric din lumen şi nici efect antisecretor.

Acţiunea farmacologică este complexă, efectul protector se exercită local, prin formarea peliculei la baza ulcerului, care protejează nişa de acţiunea agresivă clorhidropeptică. S-a dovedit că pelicula de sucralfat absoarbe acizii biliari şi pepsina din lumenul gastric şi duodenal, ceea ce măreşte acţiunea sa protectivă. Efectul trofic constă în îngroşarea epiteliului de suprafaţă, foveolar şi proliferativ şi creşterea conţinutului de mucus al celulelor de suprafaţă de la marginea ulcerului, contribuind la repararea ulcerului. Este dovedită şi acţiunea de stimulare a creşterii epiteliale şi de accelerare a reepitelizării prin fixarea şi concentrarea factorului de creştere epidermică din salivă pe craterul ulcerului. Acţiunea de stimulare a sintezei epiteliale de prostaglandină E_2, este urmată de creşterea secreţiei de mucus şi de bicarbonat, ceea ce facilitează vindecarea ulcerului.

Fixarea sucralfatului pe craterul ulcerului durează cel mult 6 ore, Absorbţia sa este extrem de redusă nedepăşind 3-5%. Absorbţia aluminiului nu depăşeşte 0,01% din cantitatea totală şi nu prezintă pericole în administrări ce nu depăşesc durata de două luni. Eliminarea se face pe cale renală şi este redusă în insuficienţa renală.

Modul de administrare decurge din proprietăţile sale farmacokinetice. Sucralfatul se administrează în doze de 1 g la 6 ore, pe stomacul gol, cu 1 oră înainte de ingeştia de alimente.

Eficienţa în tratamentul ulcerului este însă inferioară medicaţiei antisecretorii. În tratamentul acut al UG, rata de vindecare la 4 săptămâni, nu depăşeşte 50-60%. La 12 săptămâni, rata cumulativă de vindecare este 88-95%. În tratamentul acut al UD, rata cumulativă de vindecare, la 4 săptămâni este de 75-80% şi la 8 săptămâni de 85-90%, fiind comparabilă cu rata de vindecare a H_2 blocanţilor.

TABELUL XVI

ANALOGI SINTETICI ŞI DERIVAŢI DE PROSTAGLANDINE FOLOSIŢI ÎN TRATAMENTUL ULCERULUI

Denumire	*Posologie*	*Formula chimică*	*Tipul de preparat*
Misoprostol	400 u/bid	metil Pg E_1	analog sintetic
Arbaprostil	50 u/qid	dimetil Pg E_2	analog
Enprostil	35 u/qid	dehidro Pg E_2	derivat sintetic
Trimoprostil		trimetil Pg E_2	analog
Rioprostil	300 u/bid	16 metil 16 OH Pg E_1	analog

Reacţiile adverse sunt minime. S-a observat senzaţia de greaţă şi constipaţie la 2-3% din pacienţi. Interferează absorbţia warfarinei şi phenitoinei.

MEDICAMENTE CU ACŢIUNE MIXTĂ: DIMINUAREA FACTORILOR DE AGRESIUNE ŞI STIMULAREA FACTORILOR DE APĂRARE

Din grupul medicamentelor cu acţiune mixtă fac parte **derivaţi şi analogi sintetici de prostaglandine E_2 şi E_1** (tabelul XVI).

Acţiunea farmacologică a analogilor de Pg este dublă: antisecretorie prin inhibarea adenilciclazei şi deci a transmiterii semnalului de la receptorii H_2 şi de stimulare a secreţiei de mucus şi bicarbonat. Prin această ultimă acţiune se realizează o întărire a barierei mucobicarbonice. Aspectul protector al prostaglandinelor nu se realizează atunci când se administrează medicamente care inhibă secreţia de bicarbonat (acetazolamidă sau Ulcosilvanil) sau diferite droguri mucolitice. Prostaglandinele din clasa E şi I cresc debitul sanguin, acţionând deci pe toate componentele citoprotecţiei.

Acţiunea antisecretorie nu este comparabilă ca intensitate cu aceea a blocanţilor H_2 receptorilor sau inhibitorilor pompei de protoni. Cel mai potent inhibitor al secreţiei acide este enprostilul şi 16,16 dimetil PgE_2. Enprostilul, 16,16 dimetil PgE_2 şi erbaprostilul inhibă eliberarea de gastrină stimulată de ingestia alimentară.

Eficienţa terapeutică. În UD, folosite în doze adecvate (tabelul XVI) s-au dovedit mai eficiente decât placebo, obţinându-se o rată de vindecare de 86% la 4 săptămâni. În comparaţie cu H_2 blocanţii, analogii de Pg sunt însă inferiori.

Reacţii adverse sunt rare. Diareea poate să fie severă şi să impună oprirea tratamentului.

STRATEGIA TRATAMENTULUI MEDICAL ŞI INDICAŢIILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN UG ŞI UD

Pentru orientarea medicilor practicieni, numeroase ţări (SUA, Franţa) au organizat conferinţe de consens privind tratamentul ulcerului cu Helicobacter pylori. În iunie 1996, Societatea Română de Gastroenterologie a adoptat Consensul Naţional privind tratamentul actual al ulcerului. La sfârşitul anului 1996 specialişti din 19 ţări europene şi directori din Canada şi SUA au adoptat, la Maastricht, Consensul European.

Tratamentul UG şi UD cuprinde două etape: tratamentul fazei acute sau tratamentul de scurtă durată şi tratamentul de întreţinere sau de lungă durată.

Tratamentul medical al fazei acute

Obiectivele tratamentului de scurtă durată sunt următoarele:

- îndepărtarea durerii şi crearea unei stări de confort a bolnavului;
- favorizarea condiţiilor de epitelializare rapidă a nişei;
- prevenirea complicaţiilor majore; hemoragia şi perforaţia.

Descoperirea rolului infecţiei cu H. pylori în etiologia şi patogenia ulcerului a schimbat radical strategia tratamentului medical şi indicaţiile tratamentului chirurgical.

TRATAMENTUL MEDICAL AL ULCERULUI GASTRIC

Tratamentul medical al ulcerului gastric se individualizează la următoarele forme etiopatogenice:

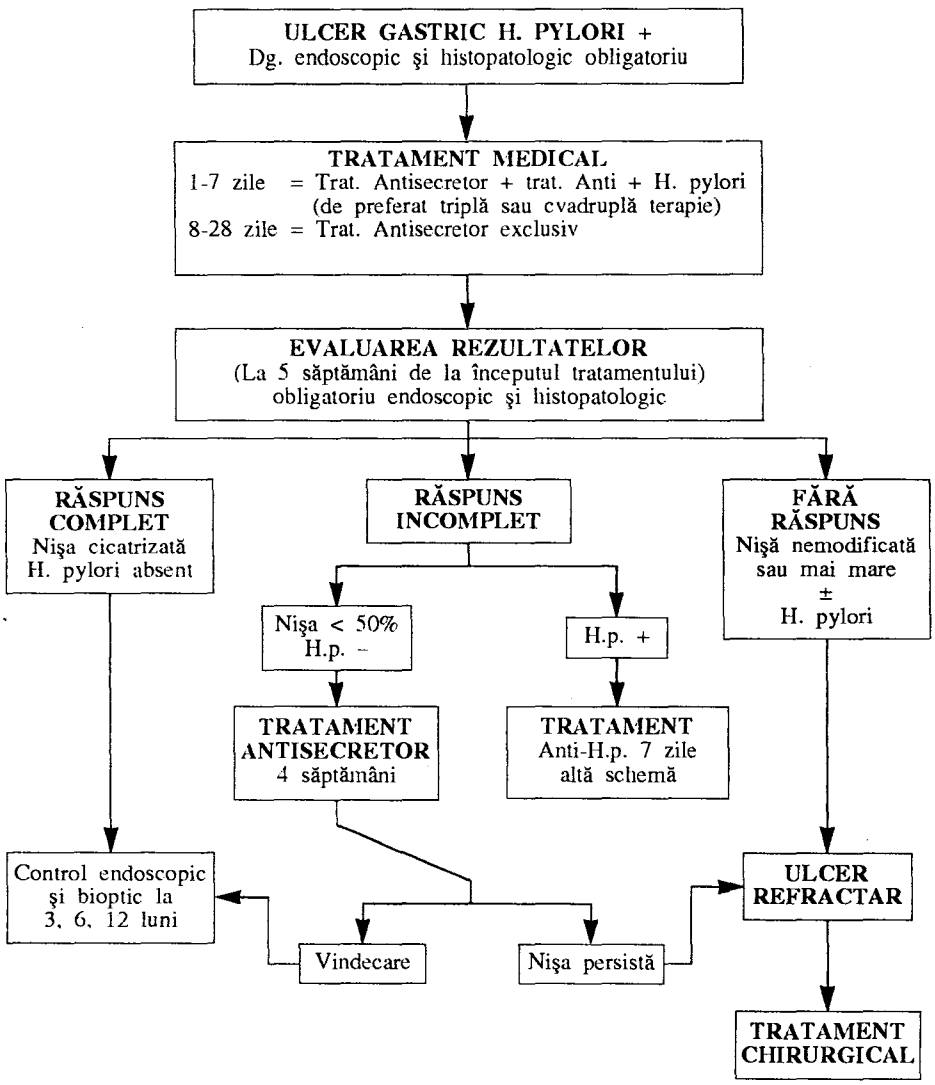


Fig. 18 – Algoritmul de tratament al ulcerului gastric Helicobacter pylori pozitiv.

1. **UG Helicobacter pylori pozitiv** reprezintă aproximativ 60-70% din totalitatea ulcerelor gastrice. În figura 18 se pot vedea etapele tratamentului pentru acest tip de ulcer.

Diagnosticul de UG trebuie să se facă obligatoriu endoscopic şi histopatologic pentru a fi siguri că nu este o nişă malignă.

Diagnosticul infecţiei cu H. pylori se face printr-una din metodele de diagnostic uzuale, folosindu-se în special testul rapid şi examenul histopatologic cu coloraţiile specifice pentru H. pylori.

Alegerea schemei de tratament. Întrucât UG se vindecă mai greu şi are o mai mare tendinţă la complicaţii, se recomandă să se folosească tripla sau quadrupla terapie cu următoarele scheme:

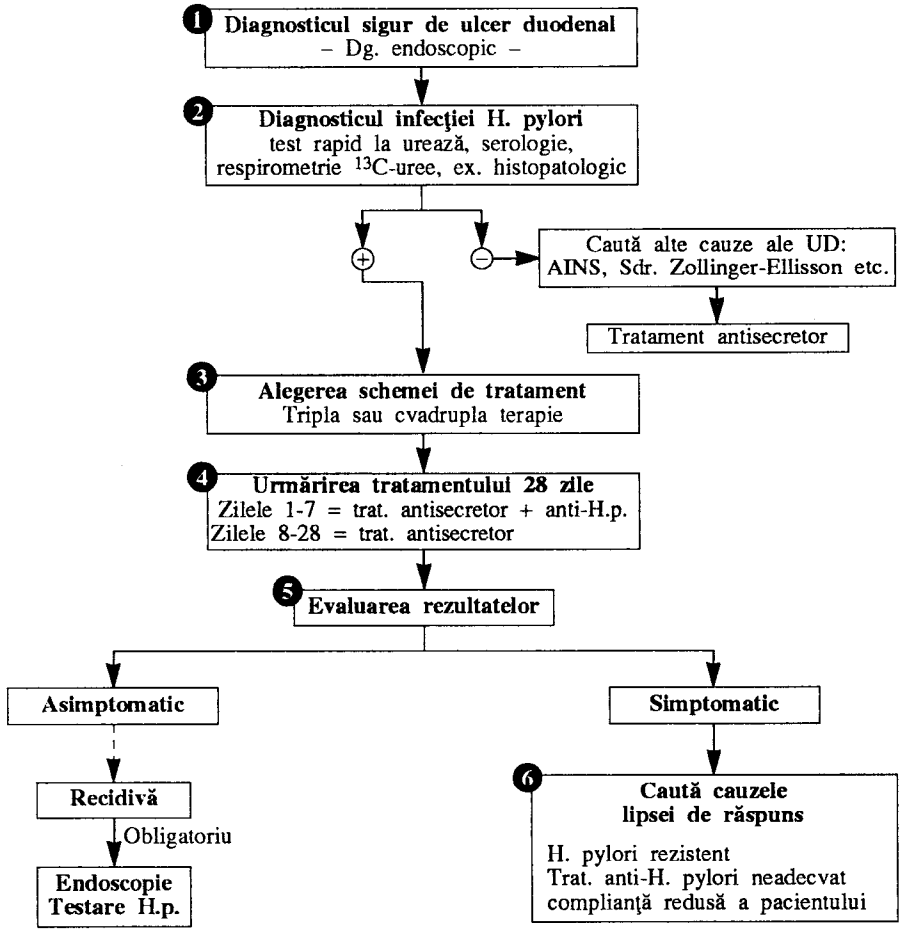


Fig. 19 – Algoritmul de tratament al ulcerului duodenal Helicobacter pylori pozitiv.

Tripla terapie: Omeprazol 40 mg + Amoxicilină 1000 mg (2 × 500 mg) + Claritromicină 1000 mg (2 × 500 mg) sau Omeprazol 40 mg + Amoxicilină 1000 mg + De Nol 240 × 2.

Blocanţii de H_2 receptori (Ranitidină 300 mg sau Famotidină 40 mg sau Nizatidină 300 mg) + Amoxicilină (750 mg × 3) + Metronidazol 500 g × 3.

Strategia şi durata tratamentului. În mod obligatoriu se începe concomitent tratamentul antisecretor şi tratamentul anti H. pylori care durează 7 zile. Începând din ziua a 8-a se continuă tratamentul antisecretor 3 săptămâni.

Evaluarea tratamentului se face la 5 săptămâni, apreciindu-se în mod obligatoriu eradicarea infecţiei şi gradul de vindecare a nişei. Se pot întâlni următoarele posibilităţi:

Răspuns complet care constă în închiderea nişei şi eradicarea infecţiei H. pylori. În aceste cazuri pacientul va fi revăzut la 3, 6 şi 12 luni cu retestarea H. pylori şi examen histopatologic.

Răspunsul incomplet constă în închiderea nişei dar persistenţa H. pylori. În această situaţie se poate considera că tulpina de H. pylori este rezistentă la tratamentul aplicat şi se va testa un alt tratament H. pylori.

Nevindecarea nişei dar reducerea dimensiunilor sale cu peste 50%. Dacă H. pylori a fost eradicat se continuă tratamentul antisecretor 4 săptămâni. În caz că H. pylori este pozitiv se va reîncepe tratamentul anti H. pylori cu altă schemă, înlocuind obligatoriu metronidazolul dacă a fost folosit iniţial. Tratamentul antisecretor în acest caz va dura 4 săptămâni. Dacă după a doua perioadă de tratament nişa nu se închide, se indică tratamentul chirurgical.

Lipsa de răspuns la tratament se consideră atunci când dimensiunile nişei au devenit mai mari, au rămas nemodificate sau s-au redus cu mai puţin de 50%. În această situaţie se indică tratamentul chirurgical indiferent de starea infecţiei H. pylori.

2. **UG Helicobacter pylori pozitiv şi consum de medicamente antiinflamatorii (AINS) nonsteroidice prezent.**

Modalităţile de tratament rămân aceleaşi cu posibilitatea de adăugare a unor medicamente care măresc factorii de apărare (De-Nol, Sucralfat).

3. **UG produse de AINS** dar Helicobacter pylori negative. Se tratează numai cu antisecretorii la care se poate asocia sucralfat sau De-Nol.

4. **UG care se găsesc în stări hiperacide** (sindromul Zollinger-Ellison) sau asociate leucemiei cu celule bazofile, mastocitozei sistemice, cirozei hepatice şi bronhopneumopatiei cronice obstructive se tratează cu antisecretorii.

TRATAMENTUL MEDICAL AL ULCERULUI DUODENAL

Tratamentul medical al UD este individualizat în funcţie de formele etiopatogenice.

Tratamentul anti-H. pylori se indică la aproximativ 95% dintre pacienţii cu UD şi care sunt repartizaţi *în următoarele forme etiopatogenice:*

1. **Ulcerul duodenal H. pylori pozitiv.** Ulcerul duodenal H. pylori pozitiv fie că este la debut fie că este văzut la o recidivă trebuie să fie

TABELUL XVII

SCHEME TERAPEUTICE RECOMANDATE ÎN TRATAMENTUL ULCERULUI DUODENAL HELICOBCTER PYLORI POZITIV

Tripla terapie

1. Blocante H_2 – Receptori: Ranitidină sau Famotidină sau Nizatidină
+ { a. Metronidazol + De-Nol
  b. Tetraciclină + Metronidazol
  c. Amoxicillin + Metronidazol

Eficienţă: eradicare 80-90%

2. Inhibitori de pompă protoni: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol
+ { a. Amoxicillină + Metronidazol (eradicare 75-88%)
  b. Amoxicilină + Claritromicină (eradicare 96%)

Quadrupla terapie

1. Blocante H_2 receptori
+ { a. De-Nol + Amoxicilină + Metoclopramid
  b. Amoxicilină + Claritromicină + De-Nol

2. Inhibitori pompă protoni
+ { a. De-Nol + Tetraciclină + Metoclopramid
  b. De-Nol + Amoxicillin + Metoclopramid
  c. Claritromicină + Amoxicillin + De-Nol

tratat atât cu medicamente antisecretorii cât şi cu medicamente anti-Helicobacter. Tratamentul trebuie să înceapă concomitent cu ambele tipuri de medicamente. În primele 7 zile se administrează ambele tratamente. Din ziua a 8-a până în ziua a 28-a va continua tratamentul antisecretor.

Se recomandă scheme de terapie triplă sau cvadruplă (tabelul XVII).

Evaluarea rezultatelor se face la cinci săptămâni de la începutul tratamentului (o săptămână de la terminarea tratamentului antisecretor).

În acest moment pacientul se poate prezenta din punct de vedere clinic asimptomatic sau simptomatic. Pentru pacienţii care sunt asimptomatici este ideală efectuarea endoscopiei şi retestarea pentru H. pylori pentru a se stabili cu exactitate eradicarea. Dacă este posibil să se efectueze testul respirometric cu uree marcată cu ^{13}C se poate renunţa la endoscopie. În caz că nu se poate efectua endoscopia şi testarea H. pylori, pacientul poate fi supravegheat clinic şi în caz de recidivă să se facă endoscopia şi testarea H. pylori.

Pacienţii care la sfârşitul perioadei de tratament sunt simptomatici trebuie obligatoriu supuşi unui nou examen endoscopic şi retestaţi. Dacă H. pylori este eradicat, dar nişa persistă, este nevoie de continuarea tratamentului antisecretor. În caz că H. pylori este prezent, se indică tratament anti H. pylori cu altă schemă, asociat însă cu medicaţia antisecretorie.

Algoritmul tratamentului UD H. pylori pozitiv este prezent în fig. 19 şi a fost adoptat la Conferinţa de Consens Naţional al Societăţii Române de gastroenterologie din iunie 1996. Primul moment al arborelui decizional îl constituie diagnosticul sigur de ulcer duodenal prin examen endoscopic care are cea mai mare acurateţe. De menţionat că din 544 pacienţi care au avut diagnostic de UD numai la 30% s-a confirmat endoscopic UD şi la 3% UG. Din restul pacienţilor 36% au avut aspect normal şi 36% afecţiuni nonulceroase. Aceste date dovedesc de ce la noi în ţară înainte de a începe tratamentul trebuie confirmarea sigură a diagnosticului.

Al doilea moment îl constituie diagnosticul sigur al infecţiei H. pylori folosind testul rapid cu urează, serologic, histopatologic sau bacteriologic este de asemenea obligatoriu. Deoarece tratamentul anti-H. pylori prezintă unele reacţii adverse şi este costisitor nu este recomandată administrarea sa empirică. În caz că H. pylori este absent atunci se caută alte cauze ale UD. În continuare se trece la alegerea schemei de tratament şi evaluarea tratamentului. Cauzele lipsei de răspuns la tratament şi criteriile de atribuire a caracterului refractar al UD Helicobacter pylori pozitiv trebuie să fie temeinic inventariate la fiecare pacient. Persistenţa infecţiei cu H. pylori este cauzată în special de complianţa redusă la tratament, de prezenţa unor tulpini rezistente sau de un tratament anti-H. pylori nonadecvat. Înainte de a decide indicaţia tratamentului chirurgical este necesară încercarea altor scheme de tratament în care să se dubleze doza de inhibitori ai pompei de protoni şi să se schimbe medicamentele anti-H. pylori care sunt cunoscute că induc rezistenţa, metronidazolul şi claritromicina. H. pylori nu devine niciodată rezistent la amoxicillină şi tetraciclină.

2. **Ulcerele duodenale H. pylori pozitive asociate cu folosirea de medicamente antiinflamatorii nonsteroidice.** Aceste tipuri de UD sunt întâlnite la jumătate dintre pacienţii care folosesc AINS. Tratamentul acestor ulcere constă în oprirea administrării medicaţiei AINS, începerea concomitentă a tratamentului antisecretor şi anti-H. pylori. În cazurile în care medicaţia AINS nu poate fi oprită, atunci este necesar să se folosească inhibitori de pompă de protoni – Omeprazol, lansoprazol sau pantoprazol. În prezent se consideră că eradicarea H. pylori poate reduce, dar nu elimină riscul de ulcer indus de AINS, ceea ce impune tratamentul antisecretor.

3. **Ulcerul duodenal concomitent cu medicaţia AINS dar H. pylori negative**

Ulcerele duodenale care apar la consumatorii de AINS şi care sunt cu H. pylori negative se tratează cu antisecretorii de tip H_2-blocanţi sau inhibitori de pompă de protoni. Medicaţia antisecretorie H_2-blocantă este indicată atunci când se pot opri AINS iar omeprazolul (2 × 20 mg/zi) atunci când condiţiile clinice nu permit oprirea administrării drogurilor antiinflamatorii.

Ulcerul duodenal din stările hipersecretorii este ulcerul care beneficiază de tratamentul antisecretor şi în care se pot administra fie H_2-blocanţi, fie inhibitori ai pompei de protoni.

TRATAMENTUL DE ÎNTREŢINERE (TRAT. DE LUNGĂ DURATĂ)

Tratamentul de întreţinere sau tratamentul de lungă durată se instituie după tratamentul stadiului acut şi are următoarele obiective:

– prevenirea recidivelor

– prevenirea complicaţiilor majore: hemoragia, perforaţia, sindromul de stenoză pilorică

– prevenirea indicaţiilor chirurgicale.

Există *trei tipuri de tratamente* de întreţinere:

– *tratamentul "on demand"* pe care şi-l autoprescrie pacientul când are nevoie, fără indicaţia şi supravegherea medicului;

– *tratamentul intermitent* care se face pe perioada recidivelor şi care încetează în momentul în care ulcerul recidivat se vindecă, dar care este prescris de medic;

– *tratamentul continuu* care se face la prescripţia şi sub urmărirea medicului.

1. **UD Helicobacter pylori pozitiv**

Indicaţiile tratamentului de întreţinere s-au modificat forte mult în ultimii 5-6 ani deoarece eradicarea infecţiei cu H. pylori a prevenit recurenţa bolii. Rezultatele trialurilor efectuate până în prezent au arătat că UD la care se realizează eradicarea infecţiei cu H. pylori cu o rată de recidivă de maximum 5-10%, în timp ce la pacienţii la care H. pylori persistă, rata de recurenţă este de numai 60-85%.

În aceste condiţii, pacienţii la care tratamentul stadiului de activitate este eficient şi la care se obţine eradicarea, nu au nevoie de tratament de întreţinere.

La aceşti pacienţi se pune problema supravegherii de lungă durată pentru depistarea reinfecţiei. Reinfecţia după eradicare se produce cu o frecvenţă de 1-4% pe an şi se datorează în principal transmiterii încrucişate a infecţiei la membrii aceleiaşi familii sau prin endoscop insuficient sterilizat. Reinfecţia se tratează prin schemele de triplă sau quadruplă terapie.

2. **UD Helicobacter pylori pozitive şi AINS pozitive.** După eradicarea infecţiei H. pylori şi vindecarea nişei ca urmare a tratamentului cu antibiotice şi antisecretorii, tratamentul continuu este indicat la toţi pacienţii care au nevoie în continuare de medicaţie AINS.

Tratamentul continuu are drept scop prevenirea recurenţei ulcerului şi se face cu:

a) *medicamente antisecretorii* de tipul H_2-blocanţilor sau inhibitori ai pompei de protoni. Dintre H_2-blocanţi, rezultate superioare în prevenirea ulcerelor AINS induse a dat-o Famotidina 40 mg în două prize a 20 mg şi Nizatidina 300 mg în două administrări pe zi. Inhibitorii pompei de protoni sunt indicaţi la pacienţii cu risc foarte mare în doză de 20 mg/zi.

b) *Prostaglandinele sintetice.* În SUA Misoprostolul este recomandat pentru tratament continuu în vederea prevenirii UD şi UG induse de AINS. Dozele sunt de 200 micrograme de 4 ori pe zi. La această doză eficienţa este relativ bună, rata recurenţelor şi complicaţiilor scăzând cu 40%.

c) *Tratamentul combinat* cu antisecretorii şi derivaţi sintetici de prostaglandine. Nu sunt date suficient de documentate pentru a fi credibile, care să ateste eficienţa preparatelor cu acţiune locală în prevenirea ulcerului AINS indus, cum ar fi antiacidele, preparatele de bismut (De-Nol sau Peptobismol) sau Sucralfat.

d) *Folosirea unor preparate de AINS* cu potenţial ulcerogen mai redus decât ibuprofen, diclofenac, piroxicam. Din acest grup fac parte Salsalatul şi Nebumetona care produc o inhibiţie mai redusă a ciclooxigenazei.

UD hipersecretorii. Aceste ulcere pot fi iniţial H. pylori pozitive sau negative. După eradicarea H. pylori în lotul de ulcere hipersecretorii se selectează pacienţii pentru tratament continuu după următoarele criterii: recurente anuale frecvente (ulcerele nu "rămân vindecate"), istoric de ulcere care se vindecă greu şi care au avut episoade hemoragice, fumători de peste 8-10 ţigări/zi, tratamente anticoagulante, debite acide mari, ulcere în duoden deformat cicatriceal, coafectări respiratorii, cardiace, hepatice cu risc chirurgical mare.

În aceste situaţii se indică tratamentul cu H_2-blocanţi la doze pe jumătate din doza de atac: ranitidină 150 mg la ora 18, famotidina 20 mg la ora 18, nizatidină 150 mg la ora 18. Nu s-a găsit doza optimă pentru folosirea omeprazolului în tratamentul de lungă durată deoarece trialurile în care s-au administrat 20 mg de trei ori pe săptămână au dat rezultate contradictorii.

Durata tratamentului de întreţinere este de 3-5 ani. Eficienţa este bună, rata recurenţelor fiind mică după al doilea an de tratament. Aproximativ 25% dintre pacienţi au recidivă asimptomatică care conferă foarte rar complicaţii majore, comparativ cu luturile tratate cu placebo, în care 77% din pacienţii asimptomatici devin simptomatici. Riscul cel mai mare de recurenţe este în primele 3-6 luni de tratament continuu.

INDICAŢIILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL

Tratamentul chirurgical are indicaţii din ce în ce mai rare datorită eficienţei crescute a tratamentului medical după introducerea medicaţiei antisecretorii şi anti-HP.

Pentru ambele localizări ale ulcerului există următoarele indicaţii chirurgicale:

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL UG

Indicaţiile generale ale tratamentului chirurgical al UG sunt redate în fig. 17. În general UG care nu-şi modifică dimensiunile după primele patru săptămâni de tratament medical au indicaţii de tratament chirurgical.

O atenţie specială trebuie acordată nişelor "echivoce" care din punct de vedere endoscopic ridică probleme dificile de diagnostic diferenţial cu nişele maligne şi al căror proces de vindecare trebuie supravegheat, prin examene endoscopice şi endobioptice repetate. În cadrul acestui tip de nişe sunt cuprinse următoarele tipuri:

- nişele mai mari de 2 cm;
- nişele cu mucoasă de vecinătate distorsionată şi nodulară;
- nişele cu aspect "de masă" sau pseudotumorale.

Diagnosticul este facilitat prin prelevarea de biopsii multiple (6-12 fragmente).

Prin urmărirea atentă a acestor tipuri de nişe s-a constatat că 13-15% dintre ele sunt maligne.

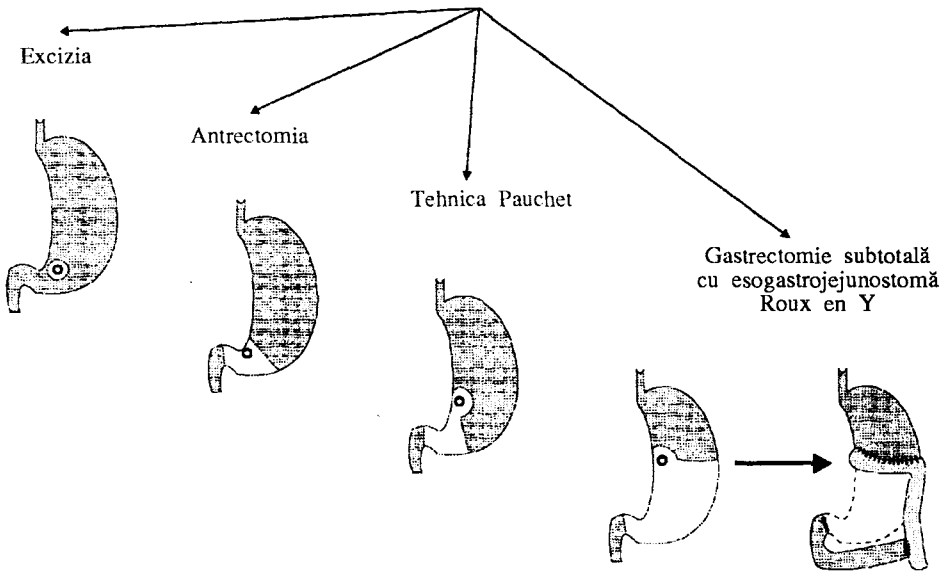


Fig. 20 – Tehnici operatorii folosite în tratamentul chirurgical al ulcerului gastric.

Tipurile de intervenţii chirurgicale în UG depind de cele 5 forme de UG (vezi fig. 20).

După clasificarea Johnson a localizării UG, majoritatea sunt de tip I fiind situate la nivelul unghiului gastric. Pentru tipul I şi II de UG antrectomia este suficientă. Asocierea vagotomiei este oportună în tipul II Johnson în care UG este asociat cu UD. Cu cât ulcerul este situat mai sus de mica curbură gastrică cu atât operaţia va fi mai radicală, rezecţia gastrică fiind extinsă, astfel încât să cuprindă şi ulcerul. Reconstrucţia preferată este Billroth I, anastomoză gastroduodenală.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ULCERULUI DUODENAL

În prezent tratamentul chirurgical al UD este indicat mult mai rar deoarece tratamentul de eradicare al H. pylori şi medicaţia antisecretorie realizează o mare rată de vindecare a ulcerului iar recidivele pot fi controlate astfel încât nu mai pot constitui un motiv de anxietate pentru medic şi pacient.

Obiectivele tratamentului chirurgical al UD în anul 1997 ar fi următoarele:

– Risc operator absent concretizat prin mortalitate 0%

– Vindecarea ulcerului cu rată de recidive postoperatorie 0%

– Lipsa totală (0%) a suferinţelor postoperatorii imediate cum ar fi diareea, sindromul de evacuare precipitată, vărsături etc.

– Lipsa totală (0%) a suferinţelor postoperatorii tardive.

În tratamentul chirurgical al UD se practică diferite tipuri de vagotomie cu sau fără antrectomie. Dacă nu se recurge la antrectomie atunci este

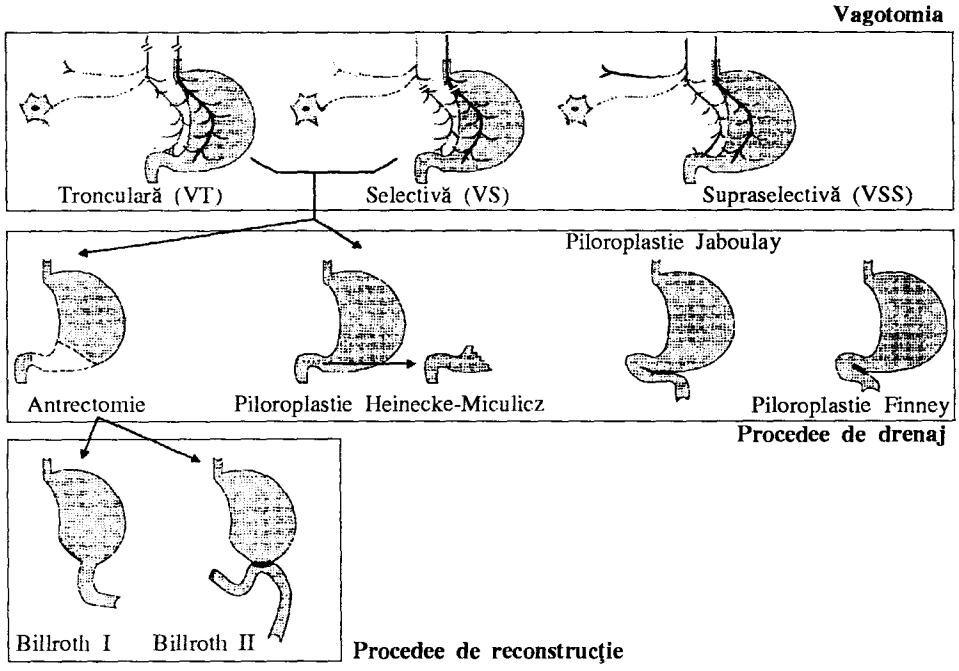


Fig. 21 – Tehnici operatorii folosite în tratamentul chirurgical al ulcerului duodenal.

necesară efectuarea unei operaţii de drenaj, obligatorie în vagotomia tronculară pentru a se asigura golirea gastrică. Vagotomia în trei variante: a) vagotomia tronculară în care se secţionează vagul anterior şi vagul posterior deasupra emergenţei ramurilor celiace şi hepatice; b) vagotomia selectivă constă în secţionarea vagilor sub emergenţa ramurilor celiace şi hepatice, ceea ce asigură inervaţia hepatică şi a veziculei biliare; c) vagotomia înalt selectivă sau parietală în care se secţionează numai filetele vagale care inervează aria fundică acid secretorie, păstrându-se inervaţia antrului şi pilorului (fig. 21)

Rezecţiile gastrice completează de regulă vagotomia tronculară şi constau numai în antrectomie. În România se practică în mod curent vagotomia tronculară cu antrectomie şi bulbectomie. Reconstrucţia tranzitului se face prin anastomoză gastroduodenală tip Billroth I.

Atunci când există condiţii intraoperatorii care nu permit gastroduodenoanastomoza (duodenite extinse şi ulcere vechi penetrante) se recurge la gastrojejunoanastomoză (Billroth II).

Rata recurenţelor este foarte mică după antrectomie şi vagotomie tronculară, ceea ce a dus la folosirea pe scară largă a acestei tehnici care de 4-5 ani se poate face şi laparoscopic.

În SUA şi multe ţări din Europa se practică vagotomia înalt selectivă care salvează inervaţia antrului şi pilorului, fără să modifice deci funcţia de evacuare gastrică şi să necesite intervenţia de drenaj.

Bibliografie

Brunton L.L. – Agents for control of gastric acidity and tratment of peptic ulcers. În Hardman G.J., Limbrid E.L. eds.: Goodman and Gillman's. The pharmacological basis of terapeutics, 9th Ed. McGrow-Hill, New York, 1996: 901-915.

Calam J. – Helicobacter pylori and somatostatin Cells. Eur. J. Gastroenterol. and Endoscopy, 1998; 10:281-283.

Calam J., Gibbons A., Healey V.Z., Blics P., Arebi N. – How does Helicobacter pylori cause mucosal damage? It's effect on acid and gastric physiology. Gastroenterology, 1997; 113: S43-S49.

*** – Consensus Conference of the Romanian Societies of Gastroenterology and Digestive Endoscopy; Sinaia 1996. Treatment of peptic ulcer and chronic gastritis in H. pylori era, Romanian J. Gastroenterol., 1996; 5: 147-158.

Carter C.D. – Surgical Treatment of peptic ulcer in Missiewcz J.J., Pounder E.R., Wenables W.C. Eds: Diseases of the gut, 2nd ed., Blackwell Scientific Publ., London, 1994: 291-301.

Colin-Jones G.D. – Medical Management of peptic ulcer in Missiewcz J.J., Pounder E.R., Wenables W.C. Eds: Diseases of the gut, 2nd ed., Blackwell Scientific Publ., London, 1994: 261-290.

*** – The European Helicobacter Pylori study Group (EHPSG): Current European Concepts in The Management of H. pylori infection: The Mastricht Consensus Report, Gut, 1997; 41: 8-13.

Langman S.J.M. – Aetiology of peptic ulcer in Missiewcz J.J., Pounder E.R., Wenables W.C. Eds: Diseases of the gut, 2nd ed., Blackwell Scientific Publ., London, 1994: 249-260.

Lee J., O'Morrain C. – Who should be treated for Helicobacter pylori infection? A review of Consensus Conferences and guide lines, Gastroenterology, 1997; 113: S99-S106.

McGugan E.J. – Zöllinger Ellison syndrome and other Hypersecretory states in Feldman M., Scharschmidt F.B., Sleisenger H.M. eds: Sleisenger and Fordtran's Gastroenterology and liver disease 6th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998: 679-695.

Megrano F. – How should Helicobacter pylori infection be diagnosed? Gastroenterology, 1997; 113: S93-S98.

Mobley T.L.M. – Helicobacter pylori factors Associated with Disease Development, Gastroenterology, 1997; 113: S21-S28.

*** – NIH-CONSENSUS Development fevel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease, JAMA, 1994; 272:65-69.

*** – Report of digestivê Health Initiative International up-date Conference on Helicobacter pylori, Gastroenterology, 1997; 113: S4-S8.

Soll H.A. – Peptic ulcer its complications in Feldman M., Scharschmidt F.B., Sleisenger H.M. eds: Sleisenger and Fordtran's Gastroenterology and liver disease 6th ed., Saunders W.B. Co., Philadelphia, 1998: 628-678.

CAPITOLUL XI

TUMORILE GASTRICE BENIGNE

DR. **MIRCEA DICULESCU**

Epidemiologie 217
CLASIFICAREA ŞI TIPURILE DE TUMORI BENIGNE 217
Tumorile benigne epiteliale 219
Polipul gastric unic 220
Polipii gastrici multipli 223
Polipoza gastrică difuză 223
Hiperplaziile 224
Hiperplazia foveolară 224
Polipul hiperplastic 224
Polipul hiperplasiogen 225
Hamartoamele 225
Tumorile nonepiteliale 225
Caracterele comune ale tumorilor benigne nonepiteliale 225
Formele anatomoclinice particulare 228
Formaţiile disembrioplastice (pseudotumori) 230

Tumorile gastrice benigne reprezintă proliferarea de tip benign a uneia din componentele tisulare ale peretelui gastric.

Epidemiologie

Înainte de introducerea fibroendoscopiei în diagnosticul curent al afecţiunilor gastrice frecvenţa lor era foarte rară (0,6%), deoarece nu se raportau decât formele simptomatice necunoscându-se formele asimptomatice care sunt mult mai frecvente. În studiile necroptice tumorile benigne gastrice sunt ceva mai frecvente, ajungând până la 0,15%. Endoscopic tumorile gastrice benigne se găsesc la 1,5-2,5% dintre bolnavii examinaţi. Astfel, pe 5 000 de examinări endoscopice efectuate în şapte ani, Blackstone găsise un caz la 50 de examinări. În laboratorul de endoscopie digestivă pe un număr de 12 441 fibrogastroscopii efectuate în 10 ani s-au găsit un număr de 470 formaţii polipoidale gastrice, reprezentând 3,7% din totalul examinărilor.

CLASIFICAREA ŞI TIPURILE DE TUMORI BENIGNE

Clasificarea pe baza criteriilor histopatologice constituie clasificarea cea mai utilă din punct de vedere practic (tabelul I).

TABELUL I

CLASIFICAREA TUMORILOR BENIGNE GASTRICE

A. *Tumori epiteliale* (polipii adevăraţi)
- proliferarea epiteliului glandular: adenom tubular
- proliferarea epiteliului de înveliş: adenom vilos

B. *Hiperplazii epiteliale* (pseudotumori)
- hiperplazia foveolară
- "polipul" hiperplastic
- "polipul" hiperplasiogen

C. *Hamartoame*
- S. Peutz Jeghers
- S. Cyonckhite Canada
- S. Cowden

D. *Tumori mezenchimale* (non epiteliale)
- proliferarea ţesutului muscular neted: leiomiom
- proliferarea celulelor adipoase: lipom
- proliferarea ţesutului conjunctiv: fibrom
- proliferarea ţesutului nervos: Schwanom, neurofibrom
- proliferarea ţesutului vascular: hemangiom, limfangiom, tumori glomice, chemodectome

E. *Formaţii disembrioplastice* (pseudotumori)
- pancreas ectopic
- incluzii brunneriene
- chisturi enteroide
- teratoame

Pe baza acestui criteriu tumorile gastrice benigne se clasifică după tipul de ţesut care proliferează. Astfel cele mai frecvente sunt cele în care proliferează epiteliul de înveliş şi epiteliul glandular şi care constituie de fapt polipii gastrici adevăraţi. Tumorile benigne neepiteliale pot proveni din ţesutul muscular (leiomiom), ţesutul nervos (schwanom, neurofibrom), ţesutul conjunctiv (fibrom), ţesutul adipos (lipom) etc.

Hamartoamele constituie un grup de tumori de asemenea bine încadrabile, ele provenind din dezvoltarea anormală a diferitelor componente din structura peretelui gastric.

În afară însă de aceste tumori bine individualizate şi uşor încadrabile din punct de vedere histopatologic există încă o serie de formaţii protruzive care reprezintă de fapt anomalii de creştere epitelială. În această categorie se încadrează hiperplazia foveolară, „polipii" hiperplastici, „polipii" hiperplasiogeni, care din punct de vedere macroscopic se prezintă sub forma unor formaţii protruzive ce pot fi chiar pediculate dar care nu reprezintă proliferări de tip tumoral propriu zise.

De asemenea sunt încadrate în acest capitol şi formaţiile tumorale care se produc prin ectopie de ţesuturi în peretele gastric cum ar fi pancreasul ectopic, incluziile Brunneriene, chistul enteroid, teratoamele şi care sunt de fapt anomalii embriologice.

În practica curentă domneşte însă o mare confuzie deoarece se foloseşte în mod incorect termenul de polip pentru orice formaţie hemisferică sesilă sau pediculată care proemină în lumenul gastric indiferent de examenul histopatologic.

În realitate diferitele tumori benigne gastrice, precum şi pseudotumorile existente se prezintă din punct de vedere macroscopic sub aceeaşi formă (fig. 1). Sub aceeaşi formă macroscopică se pot prezenta şi adenocarcinoamele incipiente de tip I sau II-a.

Clasificarea endoscopică şi radiologică a formaţiilor propriu-zise după Yamada permite numai o orientare asupra posibilităţii naturii histopatologice şi nu poate fi absolutizată deoarece aspectele endoscopice sunt atât de variate încât nu pot fi schematizate. Din această cauză orice formaţie care protrude în lumen trebuie să fie descrisă sub numele generic de formaţie protruzivă în buletinul endoscopic sau defect de umplere în buletinul radiologic rămânând ca examenul histologic să definească etiologia sa.

TUMORILE BENIGNE EPITELIALE

Proliferarea de tip benign al epiteliului glandular sau de înveliş dă naştere la polipii sau adenoamele tubulare şi respectiv viloase. Clasificarea polipilor gastrici se face după numărul polipilor şi după caracterul lor fami-

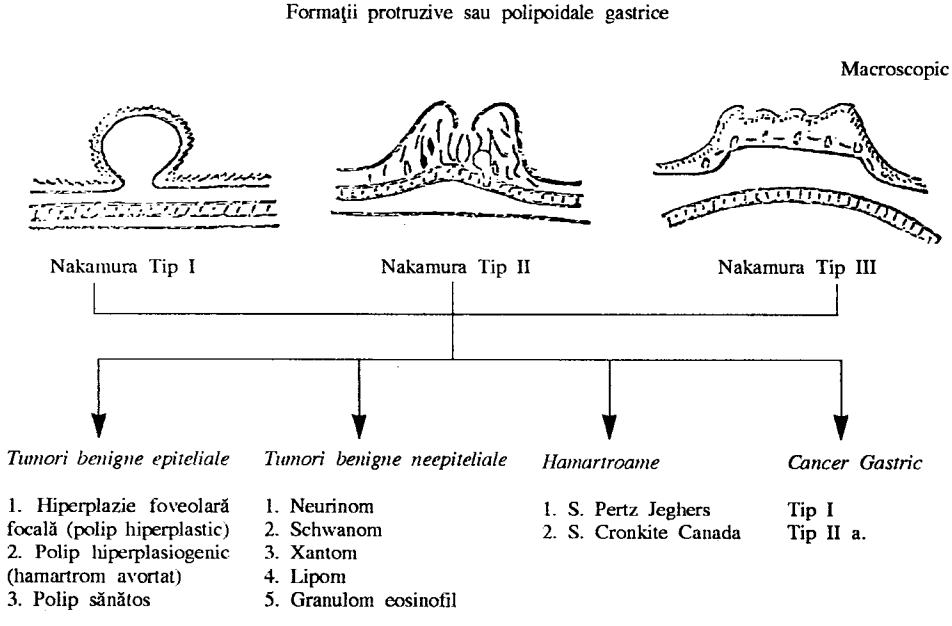


Fig. 1 – Tipurile endoscopice de formaţii protruzive gastrice.

lial (tabelul II). Se descriu astfel polipii solitari sau unici, polipii multipli şi polipoza gastrică difuză. Spre deosebire de polipii colonului nu există fixată o cifră arbitrar aleasă care să constituie graniţa între polipii multipli gastrici şi polipoza difuză gastrică. Diagnosticăm polipi multipli atunci când îi putem număra.

În polipoza difuză gastrică polipii sunt atât de numeroşi încât nu pot fi număraţi, depăşind câteva zeci.

TABELUL II

CLASIFICAREA POLIPILOR GASTRICI

Fără caracter familial	*Cu caracter familial*
Polip gastric unic Polipi multipli Polipoză difuză	Polipoza gastrică difuză din polipoza adenomatoasă familială

POLIPUL GASTRIC UNIC (ADENOMUL GASTRIC SOLITAR)

Anatomie patologică

Polipul adenomatos este fie sesil, fie pediculat şi se găseşte în special în antru. Din punct de vedere histopatologic se găseşte sub formă tubulară, viloasă sau tubuloviloasă. Unii autori consideră că cea mai frecventă formă este cea viloasă şi că forma tubulară este foarte rară. Pe cazuistica Centrului de gastroenterclogie există însă o predominenţă a adenoamelor tubulare gastrice (82,4%) faţă de cele viloase (2,2%) şi cele mixte (7%).

Polipii multipli pot fi localizaţi la nivelul unei singure zone gastrice, de obicei la nivelul antrului, sau împrăştiate în întregul stomac. Polipoza difuză se găseşte de obicei diseminată pe toată suprafaţa mucoasei gastrice. Uneori polipii sunt atât de numeroşi încât între ei nu se mai poate vizualiza mucoasă gastrică normală.

Relaţia polip gastric – cancer gastric. Există argumente histopatologice şi clinico evolutive care indică posibilitatea evoluţiei către carcinom gastric a polipului: a) s-au găsit leziuni contigui de polip gastric şi carcinom invaziv; b) polipii adenomatoşi coexistă frecvent cu cancer gastric. Rata de malignizare a adenoamelor este variată de la 6 la 75%. Pe cazuistica Centrului de gastroenterologie adenomul are o rată de malignizare de 9,5% cu predominenţă la tipurile tubulare (7,6%) faţă de cele tubuloviloase (1,9%).

Potenţialul malign este mult mai mare la polipii cu diametrul peste 2 cm şi la polipii multipli la care rata de malignizare ajunge la 14% şi chiar la 33%. Din această cauză în strategia diagnosticului precoce al cancerului gastric trebuie să se ţină seama de diagnosticul şi tratamentul corect al polipilor gastrici.

Simptomatologie

Marea majoritate a polipilor gastrici sunt asimptomatici. Durerile epigastrice mai mult sau mai puţin sistematizate, senzaţia de plenitudine gastrică, balonările, sunt simptome care nu sunt datorate polipilor gastrici deşi ele deter-

mină bolnavii să consulte medicul cu care ocazie se depistează radiologic sau endoscopic polipul.

Simptomele care sunt datorate polipilor sunt secundare tulburărilor mecanice care apar când polipii sunt localizaţi antral sau sunt datorate complicaţiilor. Simptomul tipic este hemoragia digestivă superioară care apare când polipii prezintă eroziuni sau ulceraţii profunde. Ea poate fi ocultă sau exteriorizată sub formă de hematemeză şi/sau melenă. În mod frecvent polipii sângerează ocult şi produc anemii severe de tip posthemoragie cronică. Polipii pediculaţi situaţi prepiloric, pot fi antrenaţi de mişcările peristaltice gastrice şi să obstrueze intermitent pilorul producând vărsături episodice. De remarcat că marea majoritate a polipilor survin, ca şi cancerul gastric, pe mucoasă atropică şi deci anoclorhidria este frecventă.

Diagnosticul pozitiv

1. Examenul radiologic. Diagnosticul radiologic este posibil pentru formaţiile mai mari de 1 cm. Formaţiile polipoide indiferent de structura lor histologică, apar ca defect de umplere de formă ovoidă sau rotundă de diferite dimensiuni şi cu contur foarte net.

Caracterul benign este sugerat de existenţa unei motilităţi normale, pliurile au dimensiuni şi orientare normală iar mucoasa înconjurătoare este normală. Abilitatea examenului radiologic în diagnosticul polipilor creşte dacă se foloseşte o examinare cu strat subţire de bariu, cu compresiune dozată şi se examinează bolnavul şi după insuflare de aer.

2. Examenul endoscopic. Fibrogastroscopia permite diagnosticul pozitiv şi prin endobiopsie, orientează şi diagnosticul histopatologic.

Din punct de vedere endoscopic polipul apare ca o formaţie protruzivă hemisferică, ovoidă ce poate fi pediculară sau sesilă. De obicei suprafaţa sa este netedă sau discret lobulată, iar culoarea de un roşu mai aprins decât a mucoasei din jur.

Prin examenul endoscopic trebuie să se precizeze în mod obligatoriu următoarele elemente semiotice: a) *localizarea polipului* să se facă, pe cât se poate, în raport cu distanţa de anumite repere fixe: pilor, unghi gastric, cardia şi precizând feţele şi curburile pe care este localizată.

b) *forma polipului* este de obicei hemisferică dar poate fi şi cilindrică sau să ia orice formă din clarificarea Nakamura (fig. 1):

Tipul I formaţie protruzivă cu baza mică de implantare;

Tipul II formaţia superdenivelată cu pantă lină ce depăşeşte planul mucoasei cu peste 5 mm şi care poate avea până la 10-20 mm în diametru, dar suprafaţa liberă poate fi ombilicată;

Tipul III formaţie sesilă cu bază largă care are aspect de strat de flori.

Niciunul dintre aceste aspecte nu este patognomonic pentru polipii adenomatoşi deoarece orice altă structură histopatologică se poate prezenta sub aceste forme.

c. *Suprafaţa de acoperire* a polipului trebuie bine observată şi semnalată prezenţa ulceraţiei sau aspectul său nodular.

d. *Aspectul şi particularităţile mucoasei înconjurătoare* au mare importanţă deoarece un aspect de gastrită atrofică ridică probleme deosebite de diagnostic şi de atitudine.

e. *Aprecierea semnelor de malignizare* este destul de dificil de făcut deoarece nici un semn nu este patognomonic. În general trebuie observaţi cu atenţie polipii cu diametrul peste 2 cm, polipii sesili şi polipii localizaţi în antru. Semnele care ar sugera malignizarea sunt următoarele: suprafaţa intens neregulată, cu eroziuni superficiale, bază mare de implantare şi lipsa pedicului, aspect de strat de flori, mucoasă din jur fără supleţe şi cu aspect de gastrită atrofică, formaţia se mobilizează împreună cu întregul perete gastric. Toate aceste semne sunt numai orientative deoarece absenţa lor nu poate permite infirmarea posibilităţii unui carcinom gastric, după cum prezenţa lor nu oferă totdeauna certitudinea malignizării.

3. Examenul endobioptic şi polipectomia endoscopică. Endobiopsia permite diagnosticul histopatologic al polipilor gastrici. Acurateţea endobiopsiei nu este însă nici pe departe asemănătoare cu acurateţea biopsiei din polipii colonici. Din această cauză examenul histopatologic al întregii formaţii ectomizate endoscopic permite diagnosticul cel mai valabil. Astfel polipectonia endoscopică devine nu numai o metodă terapeutică dar şi o metodă diagnostică. Pentru a creşte însă abilitatea endobiopsiei în diagnosticul adenomului este necesar ca să se preleveze mai multe fragmente în funcţie de dimensiunile polipului. Astfel, din polipii până la 5 mm în diametru sunt suficiente două fragmente. Polipii între 0,5 şi 15 mm trebuie însă în mod obligatoriu să fie biopsiaţi din vârf, din corp şi din pedicul. Din polipii care depăşesc 15 mm sunt necesare cât mai multe biopsii, minimum 5. Cu cât se prelevează mai multe fragmente bioptice cu atât creşte acurateţea diagnosticului bioptic.

Tratamentul polipilor gastrici

Dat fiind potenţialul de transformare malignă al polipilor gastrici este necesar ca orice adenom gastric descoperit să fie tratat radical.

Polipectomia se poate face endoscopic şi chirurgical.

Polipectomia endoscopică constituie o metodă de tratament sigură şi fără risc, a polipilor gastrici. Tehnica polipectomiei gastrice este identică cu a polipectomiei colonice fiind însă tehnic mai dificilă deoarece mişcările peristaltice ale stomacului sunt mai frecvente şi mai greu de controlat decât cele colonice.

Indicaţiile polipectomiei endoscopice o constituie toate adenoamele gastrice dovedite histopatologic că nu au degenerare malignă. Mărimea optimă pentru indicaţia ectomiei endoscopice este de până la 20 mm. Polipii peste 20 mm prezintă un risc crescut de hemoragie care ajunge la 2-4%, mult mai mare decât la polipii colonici. La aceşti bolnavi, pentru a evita riscul hemoragiei, este mai bine să se indice ectomia chirurgicală şi să se recurgă la ectomia endoscopică numai dacă există un risc chirurgical mare.

După polipectomia endoscopică în mod obligatoriu este necesară următoarea atitudine: a) examinarea histopatologică completă a polipului ectomizat

prin secţiuni la interval de cel mult 200 microni. În caz că se găseşte carcinom "in situ" bolnavul va fi urmărit periodic la interval de 6 luni, timp de 1 an şi apoi la 1 an de zile timp de 3 ani. În caz că examenul histopatologic decelează un carcinom invaziv atunci este nevoie de intervenţie chirurgicală pentru rezecţie gastrică după toate regulile oncologice. Numai în caz că bolnavul prezintă riscuri chirurgicale mari se poate renunţa la intervenţia chirurgicală şi bolnavul va fi urmărit în continuare; b) Bolnavii cu polipi dovediţi benigni în totalitate vor fi urmăriţi pentru evitarea recidivelor. Astfel în primii doi ani vor fi examinaţi anual, iar ulterior la 2 ani încă 4 ani.

Polipectomia chirurgicală are indicaţie principală în polipii mari cu diametrul peste 20 mm şi în toţi polipii cu degenerare malignă.

POLIPII GASTRICI MULTIPLI

Polipii gastrici multipli se găsesc cu o frecvenţă relativ mare. Pe cazuistica Centrului de Gastroenterologie din Bucureşti din 470 de formaţii polipoidale gastrice diagnosticate în 10 ani, polipi gastrici multipli s-au găsit la 21,2% dintre bolnavi. De obicei au dimensiuni mici, 2-4 mm, şi se găsesc în număr de mai puţin de 10. Sunt localizaţi în special în corpul gastric dar se pot găsi şi în antru. Pe cazuistica noastră, la jumătate din cazuri polipii erau grupaţi pe marea curbură, începând de la unghiul gastric înspre porţiunea orizontală.

Atitudinea cea mai corectă constă în prelevarea endoscopiei de fragmentele bioptice multiple atât din polipii mici cât şi din polipii de dimensiuni mari. Ideal este ca polipii de dimensiuni mari să fie ectomizaţi endoscopic şi supuşi unui examen histopatologic complet care să permită un diagnostic corect şi luarea unei atitudini chirurgicale în funcţie de aceasta. Totodată este necesar să se preleveze biopsii din mucoasa intactă pentru ca în caz de gastrită atrofică să se urmărească bolnavul cu mai multă atenţie.

Tratamentul constă în excizia endoscopică a polipilor sau în rezecţia chirurgicală segmentară gastrică. Tratamentul este obligatoriu dat fiind faptul că riscul de malignizare în polipoză gastrică multiplă este mult mai mare.

POLIPOZA GASTRICĂ DIFUZĂ

Polipoza gastrică difuză se poate întâlni la bolnavii la care nu există antecedente familiale. În aceste cazuri în care ancheta familială este negativă poate fi vorba fie de o polipoză gastrică difuză fără caracter familial, fie de primul membru al unei familii la care s-a produs mutaţia genetică (pentru discuţii vezi capitolul de polipoză colonică familială).

În polipoza gastrică difuză numărul de polipi este foarte mare cuprinzând atât porţiunea verticală cât şi porţiunea orizontală. Polipii sunt atât sesili cât şi pediculaţi, foarte congestivi şi friabili, uneori cu eroziuni multiple acoperite cu detritus necrotic.

În polipoza colonică familială existenţa polipilor gastrici a fost semnalată în numeroase lucrări. Pe un lot de 50 bolnavi cu polipoză colonică familială Jarvinen găseşte că 45 (90%) prezintă polipi gastrici între 2 şi 20 mm în diametru localizaţi în corpul gastric şi în antru. Analiza histopatologică atentă arată că adenoamele au fost rare în stomac: 3 în corpul gastric şi 6 în antru, în total numai la 8% din bolnavi, restul bolnavilor prezentând hamatoame 28 (56%) şi polipii hiperplastici 1 (2%).

Polipoza gastrică din sindromul Gardner este polipoza adenomatoasă şi se găseşte la 70% dintre bolnavii cu sindrom Gardner.

Tratamentul polipozei gastrice difuze, cu sau fără caracter familial, ridică probleme deosebite deoarece tendinţa la malignizare este foarte mare. Din această cauză tratamentul nu poate fi decât chirurgical şi constă în gastrectomie totală cu esojejunoanastomoză.

HIPERPLAZIILE

Grupul de tumori polipoidale prin hiperplazii a fost individualizat de Wiebecke.

În această categorie sunt cuprinse un număr de leziuni care din punct de vedere macroscopic se prezintă ca formaţii polipoidale de diferite tipuri dar care nu se datorează unei proliferări de tip benign pentru a fi încadrate în cadrul tumorilor benigne propriu-zise. Dintre ele fac parte hiperplazia foveolară denumită şi polip hiperplastic şi polipul hiperplasiogen, precum şi polipul fibroinflamator. Încadrarea în această grupă a polipului hiperplasiogen este discutabilă deoarece el reprezintă o mixtură de leziuni histopatologice: inflamatorii, hiperplazie foveolară şi adenom.

HIPERPLAZIA FOVEOLARĂ

Reprezintă formaţii protruzive de tip polipoidal ce se datorează unei hiperplazii marcate a tuburilor glandulare. Apar sub forma unor protruzii de dimensiuni reduse (1-3 mm) situate de regulă la marginea unei eroziuni sau a unui ulcer. Uneori este localizată pe versantul gastric al anastomozelor gastrojejunale. Această leziune nu trebuie în nici un caz ectomizată.

POLIPUL HIPERPLASTIC

Polipul hiperplastic denumit şi chist glandular gastric este diferit înţeles. Macroscopic se prezintă ca o funcţie polipoidală a cărei structură reprezintă numai hiperplazie foveolară dar şi hiperplazie de formaţii glandulare în întregime, ceea ce îi dă un aspect chistic. Apar în special în fundul gastric şi nu ridică probleme.

POLIPUL HIPERPLASIOGEN

Polipul hiperplasiogen a fost definit şi denumit ca atare de către Elster încă din 1973. Polipul hiperplasiogen reprezintă o mixtură de hiperplazie şi proliferare de tip neoplastic.

HAMARTOAMELE

Nu s-au citat până în prezent hamartoame gastrice solitare. În stomac hamartoamele sunt multiple şi se găsesc în cadrul sindromului Peutz-Jeghers aproximativ la 25% din cazuri. Hamartoamele sunt formate din celulele care constituie peretele gastric în fiecare regiune. Astfel în antrum ele sunt formate din glande antrale, adesea dilatate iar în corpul gastric de glande cu celule parietale şi principale.

În ambele localizări fibrele musculare din muscularis mucosae se găsesc în formaţiile nodulare care constituie tumora.

În sindromul Crouckhite-Canada şi în sindromul Cowden se descriu de asemenea hamartoame gastrice difuze.

TUMORILE NONEPITELIALE

Tumorile nonepiteliale îşi au originea în orice structură nonepitelială a peretelui gastric şi constituie un grup de tumori foarte frecvent întâlnite (30-70%). Caracteristica principală a tumorilor nonepiteliale constă în aceea că simptomatologia, radiologia, aspectele endoscopice şi complicaţiile sunt comune indiferent de tipul histologic (tabelul III).

CARACTERELE COMUNE ALE TUMORILOR BENIGNE NONEPITELIALE

Simptomatologia

Simptomatologia tumorilor benigne mezenchimale depinde de următorii factori:

Mărimea tumorii, tumorile devin simptomatice când depăşesc 20 mm în diametru, în perioada iniţială fiind total lipsite de simptome.

Localizarea este importantă în apariţia simptomelor specifice de suferinţă gastrică. Astfel localizările cardiale sau antrale dau semne de stenoză esofagiană şi respectiv de stenoză pilorică, în schimb localizarea corporală rămâne mult timp asimptomatică.

Dezvoltarea endo- sau *exogastrică* este de asemenea important pentru generarea simptomelor. Tumorile care se dezvoltă în lumenul gastric devin mai rapid simptomatice deoarece se ulcerează frecvent.

Tumorile care se dezvoltă în peretele gastric către seroasă sunt mult timp asimptomatice şi devin palpabile sub formă de mase tumorale mari.

Apariţia complicaţiilor constituie de multe ori cauza producerii simptomelor.

TABELUL III

ASPECTELE CLINICE ŞI PARACLINICE COMUNE TUMORILOR BENIGNE NEEPITELIALE

Factorii care determină aspecte clinice şi paraclinice comune	*Semne clinice*	*Complicaţii*	*Examen radiologic*	*Endoscopie*
1. Mărimea tumorii				
a) sub 1,5-2 cm	asimptomatic	de obicei fără complicaţii	negativ	formaţie protruzivă sesilă, fără ulceraţie, mucoasa normală
b) peste 2 cm	eventual dureri epigastrice şi tumoră palpabilă	hemoragie digestivă superioară manifestă sau ocultă	lacună, cu sau fără ulceraţie	formaţie protruzivă mare care bombează în peretele gastric, mucoasa de aspect normal, pliu în punte, semnul cortului
2. Localizare				
a) cardia	disfagie (rar)	invaginaţie cardială, hemoragie	stenoză esofagiană	vizualizarea tumorii
b) Corpul gastric	dureri epigastrice	invaginaţie dacă este cu pedicul larg, hemoragie	lacună a corpului gastric	vizualizarea tumorii, motilitate bună
c) pilor	sindrom de stenoză pilorică, dureri epigastrice	invaginaţie pilorică, hemoragie	stop la nivelul pilorului sau duodenului	vizualizarea tumorii
3. Dezvoltare				
a) endogastrică	simptomatologia apare precoce	toate cele de mai sus	lacună, ulceraţie	vizualizarea tumorii
b) exogastrică	asimptomatică timp îndelungat tumora palpabilă	compresiuni de vecinătate	lacună greu de diferenţiat de compresiunea extrinsecă	Bombarea în peretele gastric (? proces intramural sau compresie extragastrică)

Ulceraţia constituie complicaţia principală a tumorilor benigne nonepiteliale şi este răspunzătoare de apariţia durerii şi hemoragiei. Ulceraţia se produce în special în vârful tumorii şi are dimensiuni variate. Durerea imită la început ritmicitatea ulceroasă dar ulterior devine continuă. Hemoragia constituie simptomul revelator în două din trei tumori, se manifestă în special prin melenă şi este de cele mai multe ori uşoară sau moderată. Hemoragia manifestă este precipitată de aspirină şi antiinflamatorii nonsterile. De multe ori hemoragia este mică, de tip ocult şi dă anemii severe.

Perforaţia este o complicaţie foarte rară a tumorilor benigne şi se produce uneori în tumorile mari cu excavaţie care penetrează până la seroasă.

Torsiunea se produce în tumorile pediculate sau foarte protruzive în lumen. Tumorile foarte mari pot produce volvulus gastric intermitent cu simptomatologie acută.

Examenul radiologic

Diagnosticul radiologic depinde de mărimea tumorii şi de tipul său de dezvoltare.

Tumorile mici sub 1,5 mm în diametru şi care nu proemină în lumen fiind localizate strict în peretele gastric sunt greu evidenţiate prin tehnicile radiologice standard. Pentru vizualizarea lor radiologică este necesară examinarea în strat subţire de bariu, compresie dozată şi folosirea metodei cu dublu contrast. În aceste condiţii tumora apare ca un defect translucid cu margini foarte bine conturate, de formă rotundă sau ovoidă.

Tumorile localizate pe curbura mare sau mică a stomacului proemină în cavitatea gastrică şi dau lacună în formă de arc a curburii respective. În tumorile pediculate, pedicului apare ca o bandă clară care uneşte tumoarea cu peretele gastric. Semnele radiologice care sugerează caracterul de benignitate ar fi următoarele: peretele gastric adiacent este normal, se păstrează supleţea peretelui iar pliurile gastrice din vecinătatea imediată a tumorii şi mişcările peristaltice sunt perfect normale.

Ulceraţiile apicale apar pe imaginile radiologice numai dacă depăşesc 1,5-2 cm în diametru. Ele se văd sub forma unui defect de contur al lacunei respective.

Diagnosticul endoscopic endobioptic

Endoscopia permite diagnosticul de tumoră nonepitelială şi prelevarea de biopsii.

Tumorile gastrice benigne nonepiteliale apar sub forma unor protruzii în lumenul gastric, au formă ovoidă sau sferică şi se continuă cu peretele gastric în pantă lină. Următoarele aspecte semiotice particulare permit diagnosticul endoscopic de tumoră benignă nonepitelială:

Mucoasa de acoperire este normală. Dacă tumora este ulcerată, atunci ulceraţia apare în cazul tumorii căreia îi dă aspectul ombilicat.

Semnul Schindler constă în prezenţa aşa-numitelor "pliuri în punte" care sunt două falduri de mucoasă care pornesc după versantul tumorii şi ajung la nivelul mucoasei înconjurătoare.

Semnul cortului este poate cel mai important semn endoscopic distinctiv al tumorilor nonepiteliale şi care apare chiar la tumorile mai mici de 2 cm. Se pune în evidenţă prin prinderea cu pensa de biopsie a mucoasei care acoperă tumora şi ridicarea acesteia. Mucoasa "alunecă" pe capul tumorii fiind uşor tracţionată şi dă aspectul de cort. Semnul cortului nu apare în caz de tumori nonepiteliale ulcerate la care mucoasa devine aderentă cu tumora sau în tumorile malignizate.

Ulceraţia, atunci când există, este unică şi apare de obicei ca un crater în centrul feţei luminale a tumorii şi dă acesteia un aspect ombilicat. Ulceraţiile polipilor hiperplasiogeni şi adenomatoşi sunt de regulă multiple şi superficiale şi se observă pe întreaga suprafaţă a formaţiei polipoide.

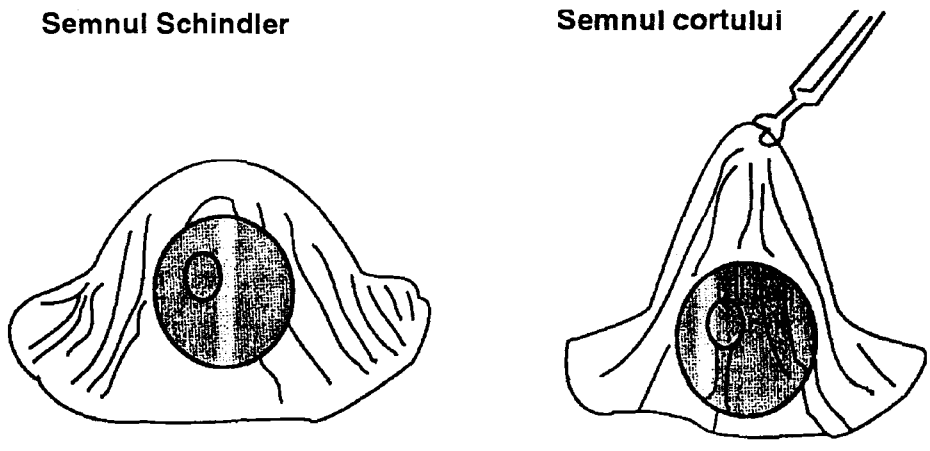


Fig. 2 – Aspectul endoscopic al tumorilor benigne nonepiteliale:
a) semnul Schindler: pliuri în punte
b) semnul cortului

Endobiopsiile oferă în puţine cazuri diagnosticul pozitiv. Rata rezultatelor fals negative este foarte mare deoarece fragmentele bioptice conţin numai mucoasa de acoperire, ţesutul tumoral fiind mult mai profund. În caz că tumora este ulcerată, atunci biopsiile trebuie "ciugulite" cu pensa din chiar fundul craterului. Atunci când diagnosticul histopatologic se impune se poate folosi tehnica biopsiei prin "scalpel" (fig. 3) care constă în rezecţia endoscopică a mucoasei care acoperă tumora şi în acest fel descoperirea acesteia pentru prelevarea de fragmente bioptice direct din tumoră.

Datele clinice comune precum şi aspectele radiologice şi endoscopice care permit diagnosticul de tumoră nonepitelială sunt schematizate în tabelul nr. III.

FORMELE ANATOMOCLINICE PARTICULARE

Leiomiomul

Este cea mai frecventă formă de tumoră nonepitelială. Pe studii necroptice a fost găsită la 50% dintre persoanele peste 50 de ani.

Leiomioamele de mărime mică (sub 2 cm) sunt de obicei asimptomatice. Cu cât tumora creşte şi este mai mare cu atâta ea tinde să devină mai simptomatică. Leiomioamele simptomatice au dimensiuni în medie de 4,5 cm şi se manifestă prin hemoragie şi dureri abdominale.

Examenul radiologic este de obicei categoric pentru diagnosticul celor mai multe cazuri.

Examenul endoscopic confirmă uşor diagnosticul deoarece pliurile în perete sunt mai totdeauna prezente iar mucoasa care acoperă tumora nefiind aderentă poate fi uşor ridicată (semnul cortului). Majoritatea leiomioamelor sunt situate în porţiunea verticală gastrică.

Biopsia prin „scalpel"

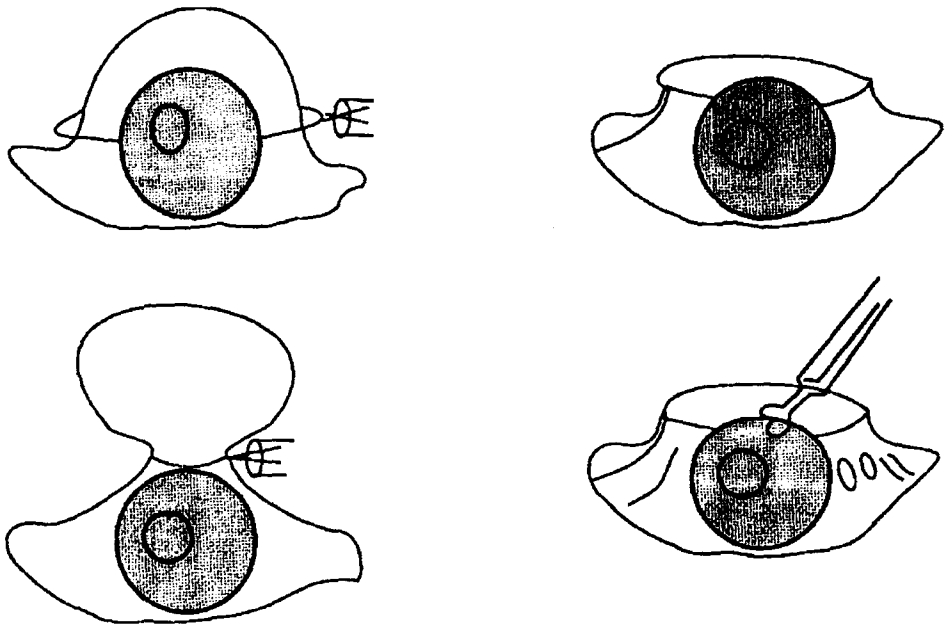


Fig. 3 – Biopsia prin „scalpel".

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu tumorile maligne nonepiteliale şi în special cu leiomiosarcomul, varianta malignă a leiomiomului. Leiomiosarcomul este mai mare decât leiomiomul şi se poate palpa la 30-50% dintre bolnavi. Aceşti bolnavi prezintă în plus o scădere în greutate progresivă care nu se întâlneşte în leiomiom.

Leiomiomul se tratează numai chirurgical prin excizie chirurgicală locală.

Nu este dovedită posibilitatea transformării leiomiomului în varianta sa malignă, deşi unii autori consideră că cel puţin 10% dintre ele se pot maligniza.

Leiomioblastomul reprezintă o altă tumoră benignă care a fost descrisă de Strut în 1962 ca o "tumoră bizară de fibre musculare netede". Se caracterizează prin prezenţa unor celule particulare în stroma celulelor leiomiomatoase. Aceste celule se găsesc grupate în insule şi se identifică prin forma lor rotundă sau poligonală şi citoplasmă nonfibrilară.

Leiomioblastomul dă hemoragii digestive mari şi deşi celulele sale nu au caracter malign totuşi ele pot metastaza. Evoluţia bolnavilor este însă benignă.

Lipoamele gastrice

Lipoamele gastrice sunt foarte rare, aproximativ de 4-10 ori mai puţine decât în intestin şi colon şi se formează prin proliferarea adipocitelor din sub-

mucoasă. Spre deosebire de leiomioane 75% dintre lipoame sunt localizate în antru şi se manifestă prin hemoragii digestive superioare uneori foarte severe.

Tumorile benigne produse de proliferarea ţesutului nervos.

Schwanoamele şi neurofibroamele gastrice reprezintă 8,6 şi respectiv 0,49% din totalul tumorilor gastrice nonepiteliale şi localizarea lor în stromă este mai frecventă decât în alte părţi ale tubului digestiv.

Schwanomul provine din proliferarea benignă a celulelor Schwann din plexul mienteric şi se prezintă sub forma unor tumori de mărime variată, de formă rotundă sau ovoidă, cu tendinţă la degenerare malignă.

Neurofibromul este mult mai rar decât schwanomul şi se prezintă sub formă de tumori mici sub 4 cm. Histologic limitele tumorii nu sunt bine definite infiltrându-se în ţesutul conjunctiv adiacent. Neurofibromul gastric apare mai frecvent în cadrul neurofibromatozei Recklinghausen, stomacul reprezentând a doua localizare în ordinea frecvenţei. De obicei leziunile gastrice sunt multiple, foarte dure şi cu pigmentare brună.

Tumorile benigne vasculare

Tumorile benigne vasculare sunt extrem de rare. Leziunile gastrice pot fi unice sau difuze răspândite pe întreaga mucoasă gastrică. Angiomatoza gastrică difuză se întâlneşte în boala Rendu-Osler.

Limfangioamele gastrice şi hemangioendotelioamele sunt de asemenea foarte rare.

Tumorile glomice sau chemodectome, derivate din ţesuturile chemosensitive, au în structura lor spaţii vasculare înconjurate de aşa-zise celule epitelioide rotunde sau fuziforme derivate din pericite sau celulele mioblastice.

Tumorile glomice se găsesc în special diseminate pe piele dar localizarea gastrică, în special antrală, constituie o posibilitate de localizare extracutanată. Ele ulcerează frecvent şi se însoţesc de hemoragie digestivă superioară.

Tumorile benigne conjunctive

Tumorile benigne conjunctive (fibroamele) reprezintă după unii autori 5% dintre toate tumorile benigne nonepiteliale din stomac. Localizarea lor cea mai frecventă este antrul. Sunt caracterizate printr-o evoluţie de lungă durată putând ajunge la dimensiuni foarte mari (s-au dovedit fibroame gastrice ce au ajuns la 5,5 kg).

FORMAŢIILE DISEMBRIOPLASTICE (PSEUDOTUMORI)

În statistica lui Potet şi Martin ele reprezintă 18,1% din totalul tumorilor benigne gastrice.

Pancreasul ectopic

Pancreasul ectopic este cel mai frecvent (15,3%). Este localizat în special în antru şi are un aspect endoscopic şi radiologic asemănător cu al leiomiomului. Apare sub forma unui nodul localizat antral pe marea curbură, cu dimensiuni de obicei reduse, sub 1 cm, iar pliurile în perete nu se observă. Acest caracter în localizarea, în special antrală, ajută diferenţierea de leiomioame. Pancreasul ectopic poate fi sediul unor inflamaţii sau poate degenera malign.

Incluziile brunneriene

Incluziile brunneriene sunt foarte mici (2-3) mm şi apar localizate prepiloric.

Teratoamele

Teratoamele gastrice sunt foarte rare incluzând componente chistice sau solide şi pot fi calcificate.

Bibliografie

Blackstone O.M.: Endoscopic interpretation. Normal and pathological appearences of the gastrointestinal tract. Raven Press, New York, 1984.

Lanza L.F.: Benign and malignant tumors of the stomach other than Carcinoma in: *Haubrich S.W., Schaffner F., Berk E.J. eds.:* Bockus Gastroenterology, 5th ed., W.B. Saunders, New York, 1995: 841-858.

CAPITOLUL XII

TUMORILE GASTRICE MALIGNE

DR. **CRISTIAN GHEORGHE**, PROF. DR. **AL. OPROIU**

Cadrul nosologic 232
ADENOCARCINOMUL GASTRIC 232
Epidemiologie 232
Etiopatogenie 233
Factori de mediu 233
Helicobacter pylori 235
Factori familiali şi genetici 236
Afecţiuni cu risc crescut de cancer gastric 236
Anatomie patologică 240
Manifestări clinice 244
Diagnosticul paraclinic 246
Teste biologice uzuale 246
Examenul radiologic 246
Examenul endoscopic 247
Teste imunologice (markeri oncologici) 247
Evaluarea preoperatorie 248
Diagnosticul precoce al cancerului gastric 248
Populaţia asimptomatică fără risc 248
Populaţia simptomatică cu risc crescut 248
Tratament 249
TUMORILE GASTRICE MALIGNE NON-EPITELIALE 250
Limfomul gastric primitiv 251
Tumorile stromale 253
Carcinoidul gastric 254

CADRUL NOSOLOGIC

Tumorile maligne gastrice reprezintă din punct de vedere histologic un grup heterogen de tumori, în funcţie de tipul de celulă din structura peretelui gastric care proliferează malign. Adenocarcinoamele sunt cele mai frecvente reprezentând 90% din totalul tumorilor gastrice. Restul de 10% sunt tumorile nonepiteliale dintre care în ordinea frecvenţei sunt limfoamele gastrice, sarcoamele cu diferite variante: leiomiosarcoame, fibrosarcoame, liposarcoame etc. Angiosarcoamele au ca variantă mai bine cunoscută sarcomul Kaposi.

ADENOCARCINOMUL GASTRIC

Datorită ponderii de peste 95% a adenocarcinomului gastric în cadrul tumorilor maligne ale stomacului, termenul de cancer gastric este atribuit, uzual, acestei variante histopatologice.

Epidemiologie

Cancerul gastric reprezintă cea de a doua cauză de deces prin cancer în lume, după cancerul pulmonar, cu 750 000 noi cazuri diagnosticate anual şi 650 000 decese înregistrate anual la nivelul întregului glob.

Cancerul gastric este o afecţiune ubicuitară, distribuită însă neuniform pe glob în raport cu aria geografică (fig. 1), sexul şi standardul socio-economic.

Cu o incidenţă de 100/100 000 loc./an, Japonia se situează pe primul loc, fiind urmată de ţări din America Latină (Costa Rica, Chile), China şi statele din fosta Uniune Sovietică. La celălalt pol al spectrului incidenţei se situează Statele Unite, cu mai puţin de 10 noi cazuri/100 000 loc./an. În România rata mortalităţii standardizate în raport cu vârsta este de 20/100 000 loc./an. Pe primul loc se află Japonia (39,2 decese/100 000 loc./an), iar pe ultimele locuri SUA (5,7 decese/100 000 loc./an) şi Sri Lanka (3,7 decese/ 100 000 loc/an). Variabilitatea geografică se poate exprima şi în cadrul aceleiaşi ţări. Astfel, în Japonia există o variabilitate mare de la o localitate la alta, rata cea mai mare de deces prin cancer gastric întâlnindu-se în zonele litorale. În SUA, populaţia din statele nordice are un risc mai mare de deces prin cancer gastric decât populaţia din sud, iar în Marea Britanie cancerul gastric este întâlnit cu frecvenţă crescută în zonele urbane faţă de cele rurale.

Pentru România, zonele cu mortalitate crescută sunt: vestul Transilvaniei (Timiş, Arad), estul Transilvaniei (Covasna, Harghita), zona Bucureşti şi jud. Teleorman.

Cancerul gastric are o predilecţie pentru sexul masculin în virtual orice populaţie studiată, fiind de aproximativ două ori mai frecvent la bărbaţi decât la femei.

În ansamblu, cancerul gastric este de până la 3 ori mai frecvent la populaţia cu standard socio-economic scăzut.

Studiile longitudinale au demonstrat că incidenţa şi rata mortalităţii cancerului gastric au scăzut semnificativ în ultimii 50 de ani, atât în ariile geografice cu frecvenţă crescută a afecţiunii, cât şi în ariile cu frecvenţă redusă, din motive incomplet elucidate.

ETIOPATOGENIE

FACTORI DE MEDIU

Alimentele au fost primele incriminate în etiopatogenia cancerului gastric, datorită contactului iniţial şi prelungit al acestora cu stomacul. Cu toate că intervenţia factorilor dietetici în etiopatogenia cancerului gastric este dificil de studiat şi cuantificat, s-au impus următoarele concluzii:

– *corelaţia pozitivă dintre cancerul gastric şi consumul de alimente conservate* prin uscare (peşte uscat), fum (conţinând hidrocarburi policiclice carcinogenetice) sau sărare în exces (observaţie epidemiologică confirmată prin scăderea mortalităţii prin cancer gastric înregistrată în ţările în care a fost promovată la scară naţională dieta hiposodată cu scopul scăderii mortalităţii prin accidente cardiovasculare); corelaţia pozitivă cu dietele bogate în hidrocarbonate (fava, cartofi);

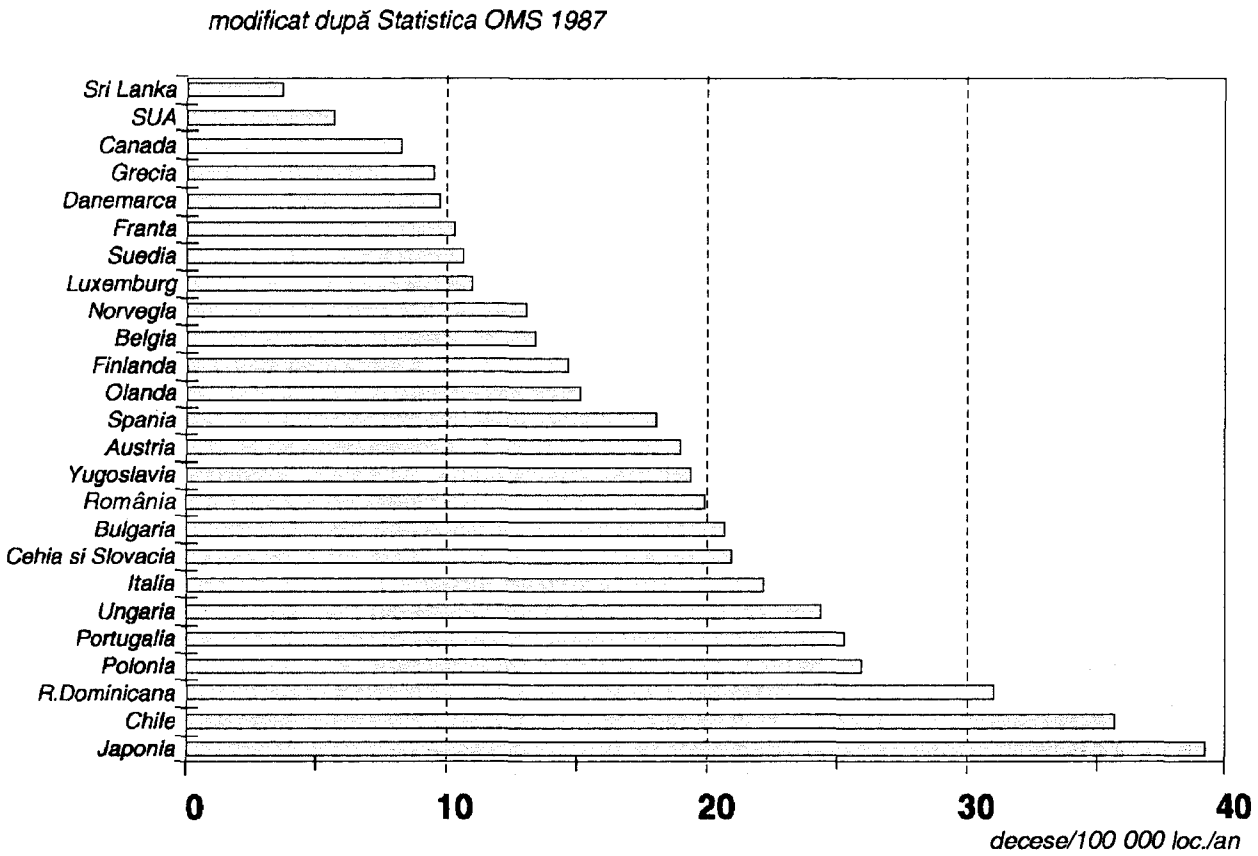


Fig. 1 – Tumorile gastrice maligne.

– *corelaţia negativă dintre cancerul gastric şi o serie de factori dietetici "protectori":* legume şi fructe proaspete (cu conţinut crescut de vitamina C, β-caroteni şi vitamina A), ceapă, usturoi (conţinând grupări di-alil-sulfid), fibre dietetice (pâine integrală, tărâţă de grâu), lapte proaspăt, conservarea alimentelor prin refrigerare.

În general, dietele sărace în proteine, fructe şi legume proaspete şi bogate în hidrocarbonate şi alimente conservate prin uscare, sărare sau afumare cresc riscul de cancer gastric.

Nitriţii şi nitraţii reprezintă constituenţi de mediu ubicuitari, alimentari şi non-alimentari, conţinuţi în legume, alimente conservate, apa de băut şi sol. Există un înalt grad de corelaţie între aportul de nitraţi în dietă şi mortalitatea prin cancer gastric. Nitraţii din dietă sunt transformaţi de nitrat-reductazele bacteriene din tubul digestiv superior în nitriţi. Nivelul nitriţilor în sucul gastric este mai mare în condiţiile creşterii pH-ului gastric (hipoclorhidria asociată rezecţiilor gastrice, hipoclorhidria indusă de medicaţia antisecretorie, gastrita atrofică). Nitriţii gastrici pot urma mai multe căi metabolice: se pot descompune spontan, se pot lega de substraturi scavenger sau pot reacţiona cu amide şi amine cu formare de compuşi N-nitroso (nitrosamide şi nitrosamine). Nitrosamidele şi nitrosaminele reprezintă compuşi carcinogenetici potenţi la om şi animale de laborator. Temperatura scăzută inhibă conversia nitraţilor în nitriţi, de aceea refrigerarea alimentelor şi utilizarea unei cantităţi reduse de substanţe conservante (care, de regulă, conţin nitraţi) pot constitui o explicaţie pentru scăderea incidenţei cancerului gastric în SUA. Fibrele alimentare prin adsorbţia acestora reduc concentraţia intragastrică de nitriţi. Vitamina C intervine în carcinogeneza gastrică prin două mecanisme: inhibiţia procesului de nitrozare şi efect anti-oxidativ (scavenger). Beta-carotenii au o acţiune antioxidantă similară.

Teoria nitrosamidelor constituie o ipoteză atractivă pentru unele regiuni cu risc crescut de dezvoltare a cancerului gastric. Această teorie necesită o sursă dietetică de nitraţi (apă, sol), existenţa unui potent mecanism reductor (nitrat-reductazele bacteriene) şi condiţii de generare a precursorilor nitrosamidici.

Fumatul se asociază cu riscul de dezvoltare a cancerului gastric cu un risc relativ de 2,7. Asocierea fumatului cu consumul de alcool potenţează acest risc.

HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori (HP) a fost recent încadrat de către OMS drept carcinogen de ordinul I, recunoscându-i-se astfel implicarea în etiopatogenia cancerului gastric. Cu toate acestea, HP intervine în etiopatogenia cancerului gastric în asociere cu alţi factori, deoarece în zone cu poluare crescută HP din primele decade de viaţă (Africa) incidenţa cancerului gastric este totuşi mică. Actualmente se consideră că HP intervine patogenetic în 40-60% din totalul cancerelor gastrice, deoarece el induce gastrita atrofică cu metaplazie

intestinală, care reprezintă condiţii morfologice cu risc crescut de cancer gastric (leziuni premaligne).

FACTORI FAMILIALI ŞI GENETICI

Istoricul familial de cancer gastric poate reprezenta un factor de risc important. Istoricul familial pozitiv creşte riscul pentru dezvoltarea cancerului gastric de aprox. 3 ori.

Prezenţa grupului sanguin A creşte riscul de cancer gastric cu 20% faţă de populaţia martor.

Deşi nu au fost descrise *forme ereditare* sau sindroame individuale de cancer gastric, acesta reprezintă cea mai frecventă localizare digestivă după cancerul colorectal în cadrul sindromului Lynch II (cancer colonic ereditar non-polipozic asociat cu variate localizări neoplazice extracolonice).

Mecanismele moleculare implicate în patogeneza cancerului gastric sunt asimilate, în linii mari, celor din cancerul colorectal, dar secvenţa evenimentelor genetice şi modul în care acestea interacţionează în progresia neoplaziei sunt mai puţin clare. Au fost identificate numeroase anomalii genetice asociate cancerului gastric, dar niciuna dintre acestea nu este nici necesară, nici suficientă pentru dezvoltarea afecţiunii. Mutaţiile genei APC *(adenomatous polyposis coli)* (gena polipozei adenomatoase familiale, situată pe cromozomul 5q) şi oncogenei *ras* reprezintă evenimente genetice precoce în carcinogeneza gastrică. Creşterea expresiei genelor erbB2 şi p53 se asociază cu prognosticul infaust şi scăderea supravieţuirii. Deleţiile alelice DCC *(deleted in colorectal carcinoma gene,* localizată pe cromozomul 18q) şi p53 (cromozomul 17p) reprezintă evenimente genetice tardive, asociate cu progresia tumorală şi metastazarea. Mutaţiile oncogenei *ras* şi genei tumoral-supresoare p53 pot fi întâlnite şi în leziuni premaligne gastrice (displazie, metaplazie intestinală, adenom gastric).

AFECŢIUNI CU RISC CRESCUT DE CANCER GASTRIC

Raportul bărbaţi-femei în cancerul gastric variază între 1,5-3:1; în funcţie de vârstă, acest raport este de 1:1 la tineri şi creşte progresiv până în jurul vârstei de 60 de ani. Incidenţa cancerului gastric ajustată în raport cu sexul şi vârsta, defineşte grupul populaţional cu risc standard pentru cancer gastric. În 1978, grupul de experţi OMS a definit grupurile cu risc crescut pentru cancer gastric care sunt formate din afecţiuni cu risc crescut de cancer şi din leziuni precanceroase.

1. **Afecţiuni posibil precanceroase.** Afecţiunile asociate cu risc crescut de dezvoltare a cancerului gastric sunt următoarele: gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală, anemia Biermer, ulcerul gastric, stomacul rezecat, polipii gastrici, boala Menetrier.

Gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală reprezintă un precursor al cancerului gastric în proporţie de 80% pentru populaţia din Japonia.

Importanţa gastritei cronice atrofice ca afecţiune precanceroasă a fost dovedită de Siurala în 1981, care a urmărit 116 pacienţi cu gastrită cronică atrofică timp de 19-23 de ani; dintre ei, 10% au dezvoltat cancer gastric, iar 6% polipi gastrici (în comparaţie cu lotul de control în care numai 0,6% au dezvoltat cancer gastric şi nici unul polipi gastrici). În gastrita cronică atrofică concomitent cu dezvoltarea infiltratului inflamator şi scăderea progresivă a glandelor, se produce înlocuirea mucoasei gastrice cu mucoasă de tip intestinal (metaplazie intestinală). Metaplazia intestinală cu reacţie pozitivă la sulfomucine (tipul III) se asociază cu cancerul gastric în aproximativ 90% din cazuri. Din acest motiv ea este un marker histologic pozitiv pentru leziunile premaligne. De asemenea, riscul de cancer gastric este proporţional cu suprafaţa gastrică metaplaziată.

Carcinogeneza gastrică constă într-o secvenţă de leziuni progresive, cu severitate crescândă, dezvoltate pe parcursul a 2-3 decade: gastrita cronică activă HP pozitivă progresează către gastrită cronică atrofică, cu dezvoltarea metaplaziei intestinale şi, în final, a carcinomului gastric. S-a estimat că 10% din pacienţii cu gastrită cronică atrofică dezvoltă cancer gastric într-o perioadă de 15 ani. Gastrita cronică atrofică determină o creştere persistentă a pH-ului intragastric la valori de peste 5, cu colonizare microbiană consecutivă, activitate crescută a nitrat-reductazei şi producere excesivă de nitriţi, substrat pentru o ulterioară nitrozare. Compuşii N-nitroso generează leziuni genotoxice celulare conducând la apariţia carcinomului (fig. 2).

Anemia Biermer este o entitate clinică asociată cu gastrita cronică atrofică a corpului gastric. Riscul de dezvoltare a cancerului gastric la pacienţii cu anemie Biermer nu este foarte mare, fiind numai de 2 ori mai mare decât în populaţia generală. Gradul de risc mic face din screeningul endoscopic pentru cancer gastric la pacienţii cu anemie Biermer o problemă controversată.

Ulcerul gastric. Deşi există numeroase controverse cu privire la relaţia ulcer-cancer gastric, sunt admise două concluzii:

– cancerul gastric se poate prezenta endoscopic sub o formă ulcerată (cancer-ulcer) care este destul de greu de diferenţiat de ulcerul gastric. Numai biopsiile multiple pot preciza diagnosticul.

– cancerul gastric se poate dezvolta pe un ulcer gastric preexistent constituind un ulcer-cancer. Criteriile histologice de diagnostic al ulcerului-cancer sunt următoarele: 1. peretele gastric este disociat şi înlocuit de ţesut fibros care poate ajunge până la seroasă; 2. celulele neoplazice invadează şi sunt diseminate în masa de ţesut fibros cicatriceal; 3. prezenţa arteritei obliterante la marginile şi baza nişei; 4. la marginile leziunii ulceroase există o fuziune a muscularis mucosae cu muscularis propria; 5. transformarea carcinomatoasă ia naştere la marginea leziunii şi nu la baza ulcerului. Comentând aceste criterii, Ashley face următoarele precizări: a) pentru diagnosticul de ulcer-cancer este necesară prezenţa concomitentă a mai multor criterii; b) criteriul cel mai important pentru diagnostic este cel referitor la fibrele musculare care

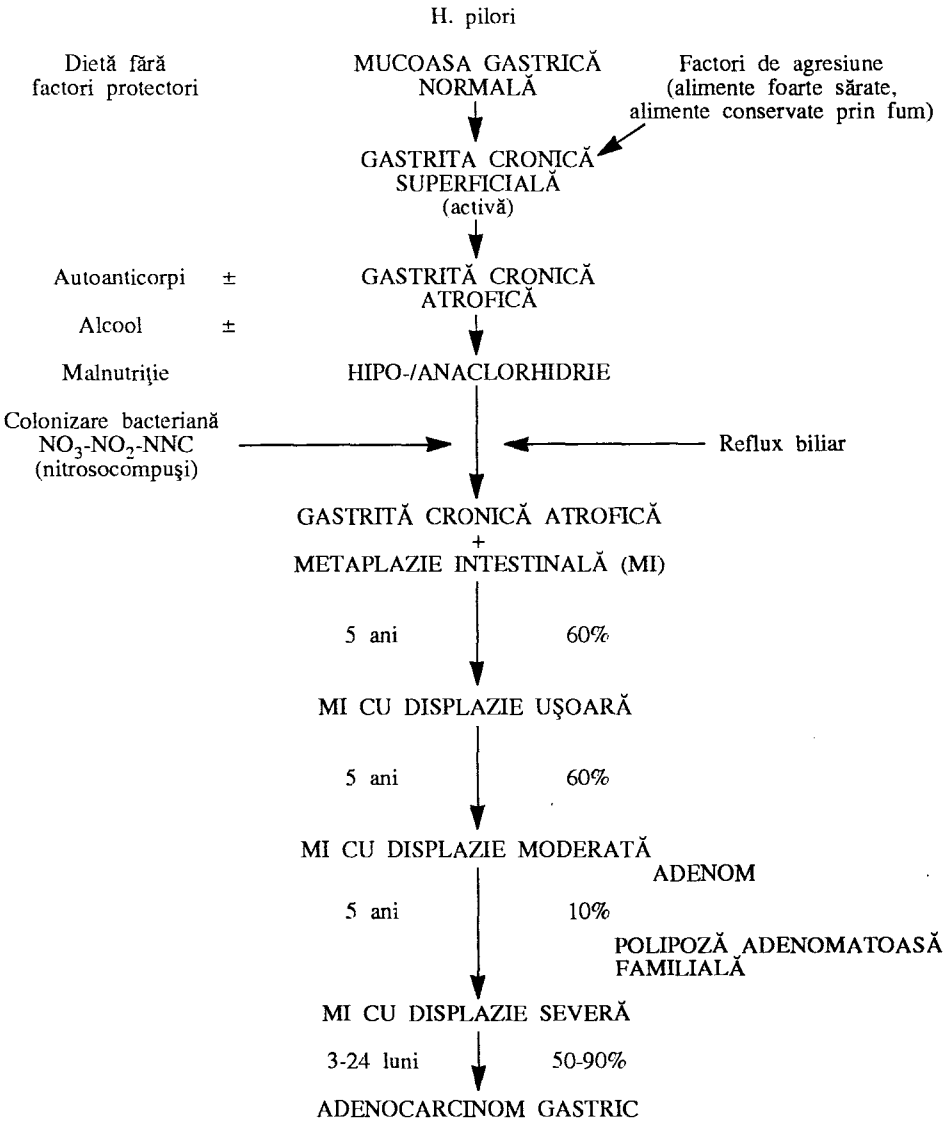


Fig. 2 – Modelul schematic al carcinogenezei gastrice.

în ulceraţia peptică sunt complet înlocuite de ţesut fibros, pe când în ulceraţia malignă persistă printre celulele maligne infiltrante; c) fuziunea muscularis propria cu muscularis mucosae nu este obligatorie.

Cancerul poate apărea în orice moment al ciclului benign al ulcerului. Experimental s-a demonstrat că mucoasa gastrică cronic ulcerată este mai susceptibilă la agenţii carcinogenetici decât mucoasa gastrică normală.

Stomacul operat. Noţiunea de "cancer primitiv de bont gastric" defineşte cancerul gastric care apare la un interval de peste 5 ani după gastrectomia parţială pentru o afecţiune gastrică benignă. Prin meta-analiză, riscul de cancer primitiv de bont gastric a fost estimat a fi de 3 ori mai mare la populaţia europeană operată faţă de populaţia neoperată. Cancerul primitiv de bont apare, în medie, după 15-20 de ani de la intervenţia chirurgicală, este mai frecvent la pacienţii operaţi pentru ulcer gastric faţă de cei operaţi pentru ulcer duodenal şi este mai frecvent în prezenţa anastomozei digestive tip Billroth II. Mecanismul patogenetic include mai mulţi factori: refluxul biliar şi pancreatico-intestinal în bontul gastric, creşterea pH-ului şi activarea proceselor de nitrozare secundară colonizării bacteriene a bontului restant.

Polipii gastrici se definesc prin coexistenţa a două criterii: macroscopic sunt leziuni protruzive (polipoide) evidenţiate endoscopic şi/sau radiologic, iar microscopic (endobiopsic sau chirurgical) se caracterizează prin afectarea structurii epiteliale cu/fără afectare non-epitelială. Incidenţa polipilor gastrici la populaţia care se adresează unui serviciu de endoscopie este în medie de 3-5%, fiind mai mare la pacienţii cu gastrită atrofică (6%), cu stomacul rezecat (4-20%) şi la cei cu anemia Biermer (22-37%). Tipurile de polipi cu risc mare de malignizare sunt cei hiperplastici, adenomatoşi şi hamartomatoşi.

Polipii hiperplastici sunt cel mai frecvent întâlniţi, reprezentând 75-90% din polipii gastrici. Se caracterizează microscopic prin dilatări, elongări şi ramificări foveolare; foveolele gastrice hiperplazice sunt delimitate de un epiteliu normal sau cu celule hipertrofice cu citoplasmă abundentă. Caracteristic, nu există modificări de tip displazic. Macroscopic, polipii hiperplastici sunt, în general, de mici dimensiuni (sub 1,5 cm) şi nepediculaţi. Malignizarea acestor polipi este foarte rară (1-2% din cazuri) şi apare, de obicei, în zone cu structură adenomatoasă asociată.

Polipii adenomatoşi sunt mai rari, reprezentând 8-10% din polipii gastrici, având însă cel mai înalt potenţial de malignizare. Transformarea malignă a fost raportată, în medie, la 41% din cazuri. Histologic, polipul adenomatos se caracterizează prin prezenţa celulelor imature, cu grad variat de displazie; prin definiţie este non-invaziv, cu evidenţierea unei zone de demarcaţie bine definite între adenom şi epiteliul învecinat non-neoplazic. De obicei, sunt leziuni solitare. Clasificarea OMS a adenoamelor gastrice descrie următoarele variante histologice: adenomul tubular, vilos şi mixt.

Polipii hamartomatoşi sunt rar întâlniţi şi se caracterizează prin proliferarea şi hiperplazia anarhică a componentelor tisulare din peretele gastric. Malignizarea lor este rareori raportată (sub 1%).

Boala Ménétrier reprezintă singura formă de gastropatie hipertrofică cu potenţial malign (vezi capitolul "Gastrite").

2. **Leziuni precanceroase** sunt modificările celulare care constituie precursori ai cancerului.

Displazia gastrică se defineşte ca alterare arhitecturală asociată frecvent cu imaturitate celulară, având risc de transformare malignă şi care are trei

grade de severitate: displazie cu grad mic *(low grade),* displazie cu grad moderat şi displazie cu grad înalt *(high grade)* sau displazie uşoară, medie şi severă. Evoluţia de la displazie blândă la severă nu este obligatorie, transformarea malignă este aproape întotdeauna asociată cu displazia severă (54% din cazuri). Displazia gastrică este multifocală, asimptomatică şi, cel mai frecvent, asociată cu gastrita cronică atrofică. Este, de asemenea, importantă asocierea cu polipul adenomatos şi, uneori, cu ulcerul gastric.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Pentru clinician, cea mai utilă clasificare a cancerului gastric este cea propusă de către Lauren, care descrie o *formă intestinală* şi *una difuză.* Această clasificare are drept criteriu aspectul arhitectural histologic al tumorii. Între cele două tipuri de cancer gastric există substanţiale diferenţe morfologice epidemiologice, etiopatogenice şi prognostice (tabelul I). Din punct de vedere al gradului de invazie în peretele gastric, al aspectului endoscopic şi al prognosticului se foloseşte clasificarea în cancer *gastric precoce* şi *cancer gastric avansat.*

TABELUL I

TIPURILE HISTOPATOLOGICE DE CANCER GASTRIC (CLASIFICAREA LAUREN)

Criteriu	*Tip intestinal*	*Tip difuz*
Grad de diferenţiere	bine diferenţiat (formare de glande)	nediferenţiat (celule maligne izolate, solitar sau în cuiburi)
Asocierea cu metaplazia intestinală	da	nu
Aspect macroscopic	bine circumscris (polipoid sau ulcerat)	margini indistincte (linita plastică)
Diseminare	precoce hepatic	precoce peritoneal
Epidemiologie	frecvent în arii cu incidenţă crescută de cancer gastric, la vârstnici, la sexul masculin	frecvenţă egală atât în arii cu incidenţă crescută, cât şi în arii cu incidenţă mică, la tineri, la sexul feminin
Prognostic	mai bun faţă de tipul difuz	infaust

Cancerul gastric precoce. Se defineşte prin invadarea mucoasei de către celulele maligne, cu/fără afectarea submucoasei. Diagnosticul de cancer gastric precoce este exclusiv anatomo-patologic deoarece, deşi termenul sugerează o leziune clinic precoce şi asimptomatică, în unele cazuri acesta poate fi simptomatic şi cu metastaze ganglionare, în ciuda aspectului macroscopic care pledează pentru o leziune incipientă. Aspectul macroscopic al cancerului gastric precoce este cel descris endoscopic de Societatea japoneză de endoscopie digestivă (fig. 3):

– *tipul I protruziv* apare ca o leziune nodulară cu suprafaţă neregulată;
– *tipul II superficial* se poate prezenta sub următoarele forme:
  • II a superficial supradenivelat, cu uşoară supradenivelare mucosală până la 5 mm înălţime faţă de mucoasa din jur;
  • II b superficial plat, aflat la aproximativ acelaşi nivel cu mucoasa înconjurătoare, se caracterizează prin modificări de culoare, de obicei mai palidă;
  • II c superficial subdenivelat sau eroziv cu suprafaţa subdenivelată faţă de mucoasa din jur;
– *tipul III excavat,* care apare ca o nişă mai greu de diferenţiat de nişa benignă.

Tipurile de cancer gastric precoce pot fi prezente ca atare sau în combinaţie unele cu altele. Cel mai frecvent este tipul II c (60,5%). În ceea ce priveşte localizarea, cancerul gastric precoce se situează cel mai frecvent în porţiunea medio-gastrică (56,3%), apoi antral şi la nivelul fornixului gastric; leziunile multicentrice sunt prezente în 10% din cazuri.

Prezenţa metastazelor ganglionare se corelează cu mărimea tumorii (la tumori < 1 cm frecvenţa metastazelor ganglionare este de 4%, în timp ce la tumori > 4 cm frecvenţa metastazelor ganglionare este de 18%), profunzimea tumorii (cancerul mucosal determină metastaze numai în ganglionii regionali, în timp ce cancerul interesând submucoasa angajează ganglionii secundari şi terţiari), prezenţa ulceraţiei tumorii (0% în tumori mucosale fără ulceraţie şi 2-3% în tumori mucosale cu ulceraţie); în tumorile submucosale, metastazele apar indiferent de existenţa ulceraţiilor în 20-30% din cazuri.

Cancerul gastric avansat. Cancerul gastric avansat reprezintă cancerul care depăşeşte submucoasa, penetrează stratul muscular în peretele gastric ajungând la seroasă. Se asociază frecvent cu metastaze, cu invadarea structurilor de vecinătate prin contiguitate. Are prognostic foarte grav.

Clasificarea cancerului gastric avansat (clasificarea Borrmann) este următoarea (fig. 4): *tipul I vegetant, tipul II ulcerat, tipul III ulcerat-infiltrativ; tipul IV infiltrativ difuz* (linita plastică).

Peste 50% din cancerele gastrice avansate sunt localizate în porţiunea orizontală gastrică; tumorile gastrice proximale reprezintă 10% din cazuri, studii recente raportând însă o creştere a incidenţei cancerului gastric proximal.

În timp ce dimensiunile cancerului gastric precoce sunt cuprinse între 1-2 cm, 50% din cancerele gastrice avansate sunt reprezentate de tumori de peste 6 cm diametru. Cancerul gastric de tip intestinal debutează la nivelul celulelor gâtului glandelor. Rata de creştere tumorală variază în raport cu dimensiunile tumorii şi tipului precoce/avansat al cancerului gastric, un interval de aproximativ 8 ani fiind necesar pentru secvenţa cancer gastric precoce – cancer gastric avansat. Această evoluţie îndelungată a cancerului gastric precoce permite aplicarea metodologiei de depistare a cancerului gastric în masă. Timpul de dublare tumorală a cancerului gastric avansat este mult mai rapid (2-10 luni), iar în tumori metastatice 0,2-2 luni.

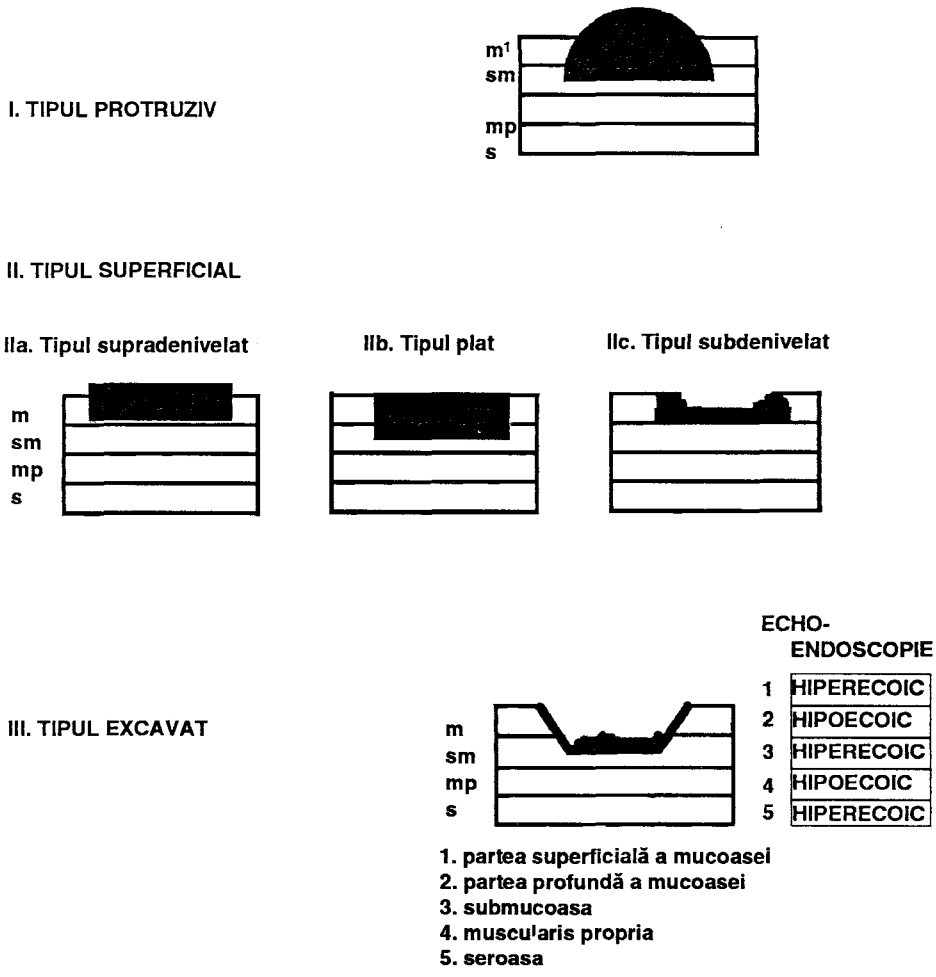


Fig. 3 – Clasificarea macroscopică a cancerului gastric precoce.
m^1 = mucoasa; sm = submucoasa; mp = musculara propria; s = seroasa

Modalităţi de diseminare a cancerului gastric. CG disemineză prin contiguitate, pe cale hematogenă, limfatică şi peritoneală. Spre deosebire de carcinoamele epiteliului scuamos stratificat, *carcinomul gastric traversează precoce membrana bazală,* invadând lamina propria, astfel încât stadiul de carcinom in situ este excepţional întâlnit. Din lamina propria, celulele penetrează muscularis mucosae de-a lungul vaselor şi ajung în submucoasă continuând să se extindă atât spre suprafaţă cât şi în profunzime. Penetrarea seroasei afectează prin contiguitate viscere din vecinătate (colon transvers, pancreas, splină, epiploon) sau/şi seroasa peritoneală. Cancerul gastric de pol

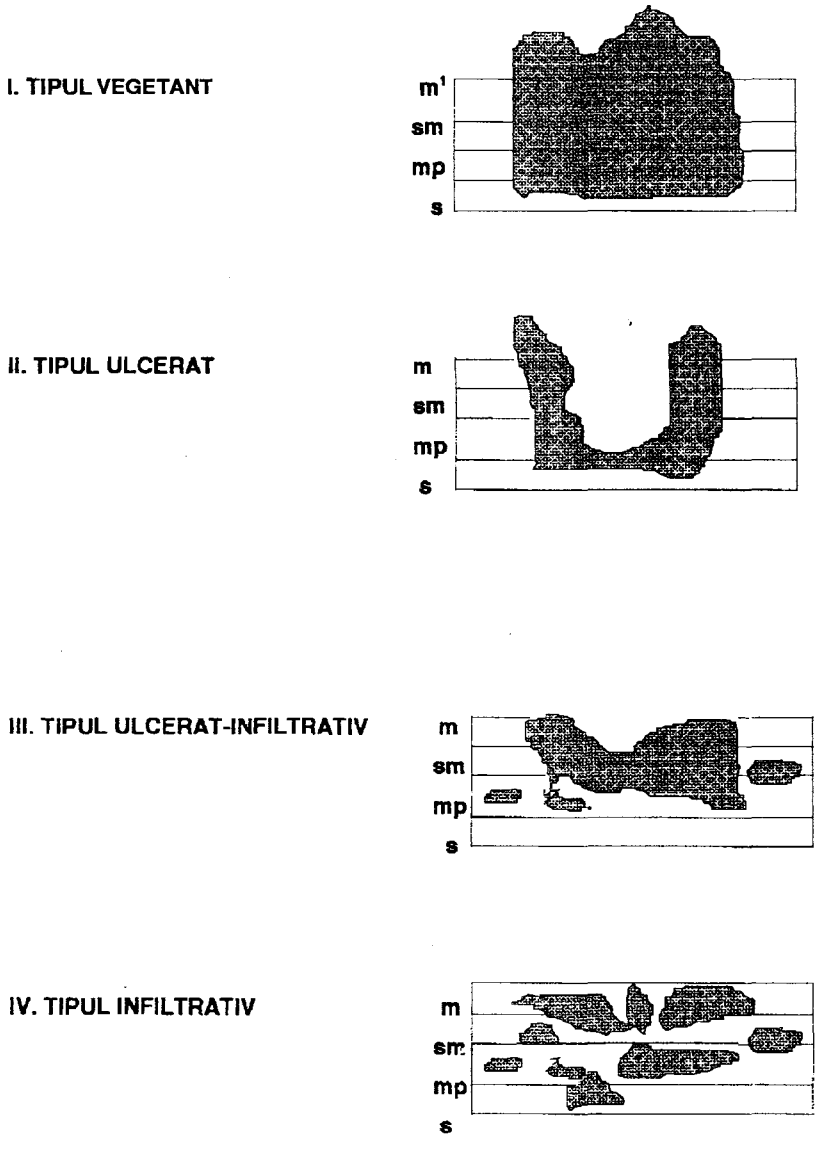


Fig. 4 – Clasificarea macroscopică a cancerului gastric avansat.
m^1 = mucoasa; sm = submucoasa; mp = musculara propria; s = seroasa

superior se poate extinde direct la esofag; în mod similar, cancerul gastric antral se poate extinde la pilor şi duoden. *Diseminarea limfatică* se poate produce chiar când tumora nu depăşeşte submucoasa, deşi este mai frecvent observată în cancerul gastric avansat. *Diseminarea hematogenă* determină, în

ordinea frecvenţei metastaze hepatice, metastaze pulmonare, suprarenaliene, mai rar în creier şi în oase. *Diseminarea peritoneală* se produce prin descuamarea celulelor neoplazice care au invadat seroasa gastrică şi grefarea lor pe ovar (tumora Kruckenberg) sau în fundul de sac Douglas.

Sunt invadaţi ganglionii limfatici loco-regionali şi la distanţă ganglionii supraclaviculari stângi (semnul Wirchow-Troisier).

Stadializarea cancerului gastric. American Joint Committee on Cancer (AJCC) a revizuit în 1988 sistemul de stadializare bazat pe extinderea invaziei tumorale (T), statusul ganglionilor limfatici afectaţi (N) şi metastazele la distanţă (M) (sistemul TNM) (tabelul II).

TABELUL II

STADIALIZAREA TNM A CANCERULUI GASTRIC

Stadiul 0	Tis N_0M_0
Stadiul IA	$T_1N_0M_0$
IIB	$T_1N_1M_0$ sau $T_2N_0M_0$
Stadiul II	$T_1N_2M_0$ sau $T_2N_1M_0$ sau $T_3N_0M_0$
Stadiul IIIA	$T_2N_2M_0$ sau $T_3N_1M_0$ sau $T_4N_0M_0$
IIIB	T_3N_2Mo sau $T_4N_1M_0$
Stadiul IV	$T_4N_2M_0$ sau orice T şi orice M în prezenţa M_1

Tis – carcinom in situ
T_1 – carcinom invadând lamina propria sau submucoasa (echivalent cancerului gastric precoce)
T_2 – carcinom extins în musculară, până la seroasă
T_3 – carcinom care penetrează seroasa fără invazia structurilor adiacente
T_4 – carcinom invadând structurile adiacente

N_0 – fără metastaze limfatice regionale
N_1 – metastaze în ganglionii perigastrici, la mai puţin de 3 cm de tumora primară
N_2 – metastaze în ganglionii perigastrici la o distanţă de peste 3 cm de tumora primară sau în ganglionii adiacenţi marilor artere

M_0 – fără metastaze la distanţă
M_1 – cu metastaze la distanţă

MANIFESTĂRI CLINICE

Durata simptomelor în cancerul gastric este, în general, scurtă (sub 1 an), deşi tumora, în momentul diagnosticului, este într-un stadiu avansat.

Cancerul gastric precoce este, de cele mai multe ori, asimptomatic, aşa cum s-a demonstrat în urma aplicării screening-ului în masă pentru depistarea precoce a cancerului gastric. Atunci *când există simptome, acestea sunt, de regulă, de tip dispeptic,* frecvent asemănătoare ulcerului. Diagnosticul de cancer gastric precoce, rar în practica clinică, este condiţionat de suspicionarea afecţiunii la oricare pacient de peste 40 de ani care acuză un sindrom dispeptic recent. În cancerul gastric precoce, examenul obiectiv este negativ.

În cancerul gastric avansat manifestările clinice pot fi sistematizate didactic astfel: 1. manifestări sugestive pentru o afecţiune digestivă (datorită existenţei sindromului dispeptic); 2. manifestări sugerând o anumită topografie la nivelul tubului digestiv superior; 3. manifestări datorate complicaţiilor; 4. sindroame paraneoplazice; 5. semne generale nespecifice.

Manifestări sugestive pentru o afecţiune digestivă. Durerea este, de obicei, primul simptom. Ea se asociază frecvent, în momentul prezentării, cu scăderea ponderală. Durerea este mai frecventă în cancerul gastric localizat la nivelul corpului gastric sau în cel situat pe mica curbură, cancerul gastric localizat pe marea curbură fiind mai silenţios. Durerea poate fi acută sau cronică şi apare la 70% din toţi pacienţii. Durerea epigastrică poate fi asemănătoare celei întâlnite în ulcer (la 25% dintre pacienţi), mai ales în cazul tumorilor ulcerate, sau poate fi descrisă ca o "arsură", "plenitudine epigastrică". La cei mai mulţi dintre pacienţi, durerea apare imediat după masă, de obicei zilnic şi după fiecare masă şi nu este îndepărtată de alimentaţie sau antiacide. Pacientul se simte mai bine à jeun. Durerea intensă, cu iradiere posterioară, poate indica penetrarea în pancreas.

Manifestări sugerând o anumită topografie la nivelul tractului digestiv superior. Disfagia joasă reprezintă deglutiţia dificilă localizată de pacient epigastric. Poate fi primul simptom în cancerul gastric proximal care infiltrează cardia. Vărsăturile alimentare repetate, zilnice, cu alimente nedigerate, apar, de obicei tardiv în cancerul gastric antral obstructiv. Saţietatea precoce este un simptom rar şi neglijat, datorat lipsei de distensibilitate a peretelui gastric; caracterizează formele difuz infiltrative (linita plastică).

Manifestări datorate complicaţiilor şi metastazelor. Hemoragia digestivă superioară poate fi prezentă sub formă de melenă (frecvent) sau hematemeză (10-15% din cazuri), rareori severă. Perforaţia, determinând peritonită şi abdomen acut, se produce rareori şi poate simula ulcerul perforat. Extensia la colonul transvers poate determina o fistulă gastro-colică manifestată prin vărsături cu caracter fecaloid sau apariţia alimentelor recent ingerate în scaun.

Metastazele cancerului gastric pot determina: hepatomegalie frecvent asociată cu icter; distensie abdominală datorată ascitei prin metastaze hepatice sau peritoneale; splenomegalie prin invazia axului spleno-portal şi hipertensiune portală segmentară; masă tumorală palpabilă în fundul de sac Douglas (semn Blumer) prin diseminarea peritoneală a tumorii; metastaze ganglionare; adenopatie supraclaviculară (semnul Virchow) şi axilară anterioară stângă (Irish ganglionul); infiltrare ombilicală (nodulul Sister Joseph's), epididimală sau testiculară; metastaze ovariene, de obicei bilaterale (tumoră Kruckenberg); metastaze la nivelul SNC (diseminarea cancerului gastric reprezintă cea mai frecventă cauză de metastaze meningeale); metastaze pleuro-pulmonare manifestate prin tuse, expectoraţie hemoptoică şi revărsat pleural.

Sindroamele paraneoplazice pot preceda uneori detecţia tumorii gastrice. Au fost descrise: tromboflebita recurentă (sindrom Trousseau), acanthosis nigricans, dermatomiozita, keratoza verucoasă şi pruriginoasă brusc instalată (semnul Leser-Trelat), osteoartropatia, sindromul nefrotic, afectare neu-

rologică (neuropatie senzitivă şi/sau motorie, ataxie) şi psihică (tulburări comportamentale, tulburări de memorie, stări confuzive).

Semne generale nespecifice. Anorexia este un simptom comun în cancerul gastric avansat. Anorexia selectivă pentru carne este sugestivă pentru diagnosticul de cancer gastric, deşi poate fi întâlnită şi în alte cancere ale tractului gastrointestinal.

Scăderea ponderală se corelează semnificativ statistic cu durata de supravieţuire; 80% din pacienţii cu cancer gastric avansat au o scădere ponderală de peste 10% din greutatea ideală.

Febra apare în stadii terminale prin necroza tumorii primitive sau metastazelor. Paloarea are ca substrat anemia cu multiple mecanisme: hemoragii digestive/cronice, gastrita atrofică cu anemie Biermer, metastaze interesând măduva hematogenă, hemoliză.

În cancerul gastric avansat, îndeosebi în localizările antrale, poate fi detectată o masă tumorală palpabilă în epigastru (în aproximativ 30% din cazuri).

DIAGNOSTICUL PARACLINIC

TESTE BIOLOGICE UZUALE

În cancerul gastric precoce testele sunt normale. În cancerul gastric avansat, testele biologice uzuale pot fi normale, dar, frecvent, există următoarele modificări: anemie, prezentă la 40-50% din pacienţii cu cancer gastric în momentul diagnosticului, este frecvent de tip feripriv hipocrom, rareori de tip macrocitar; teste de inflamaţie cronică nespecifică (hiperfibrinogenemia); markerii de cholestază au valori anormale în prezenţa metastazelor hepatice (creşterea activităţii fosfatazei alcaline, 5-nucleotidazei, gama-glutamil transpeptidazei).

EXAMENUL RADIOLOGIC

Este prima explorare diagnostică, în evaluarea clasică. Elementele furnizate pe cancerul precoce sunt inconstante şi necesită o tehnică riguroasă şi obligatoriu examinarea în strat subţire, cu dublu contrast şi compresie după. Cu aceste tehnici se poate pune în evidenţă cancerul gastric cu diametrul de 5-10 mm în 75% din cazuri. Cancerul gastric avansat se poate prezenta ca o masă polipoidă gastrică, ulcer/ulceraţie, de obicei situată în interiorul unei mase lezionale, sau ca aspect infiltrativ parietal.

Din punct de vedere radiologic, apar numeroase aspecte în funcţie de localizarea tumorii şi forma sa anatomopatologică (infiltrantă, vegetantă, ulcerată).

Cancerul fornixului gastric poate determina următoarele elemente radiologice: distorsiuni ale camerei cu gaz a stomacului prin existenţa unei mase tumorale la acest nivel, care atunci când are dimensiuni mari ocupă camera

cu aer a stomacului. În tumorile infiltrative de fornix se constată separarea camerei cu aer de diafragm şi creşterea distanţei dintre baza plămânului stâng şi camera cu aer.

Nişa malignă se caracterizează radiologic prin: prezenţa nişei în conturul gastric cu realizarea aspectului de nişă încastrată, craterul este asimetric şi distorsionat. Marginile sunt asimetrice şi distorsionate cu pliuri care se opresc la distanţă de nişă. De regulă peretele gastric din jurul nişei este rigid şi în timpul undelor peristaltice întreaga arie a nişei este sărită comportându-se ca o "scândură pe valuri".

EXAMENUL ENDOSCOPIC

Orice modificare radiologică sugestivă pentru cancer gastric impune examenul endoscopic şi biopsic. Pentru o probabilitate maximă a diagnosticului de cancer gastric se recomandă prelevarea a 4-8 fragmente mucosale din marginile leziunilor de tip ulcer-like în timpul endoscopiei digestive; din leziunile de tip infiltrativ şi exofitic se recomandă prelevarea a multiple biopsii, sediul acestora fiind mai puţin important. Citologia endoscopică se poate efectua înainte sau după biopsie prin periajul leziunii sau aspiraţie; ea este utilă îndeosebi în leziunile erozive sau ulceroase.

Aspectul endoscopic al cancerului gastric precoce este descris la capitolul de morfopatologie.

Cancerul gastric avansat în clasificarea Borrmann are următorul aspect endoscopic: *Tipul I, vegetant,* apare sub forma unei tumori cu suprafaţa neregulată, nodulară, de culoare mai palidă decât mucoasa înconjurătoare şi se întâlneşte la 20% din cancerele avansate. *Tipul II, ulcero-vegetant,* întâlnit la 40% din cazuri, constă într-o masă tumorală, vegetantă care însă prezintă o excavaţie de dimensiuni variate situată în oricare parte a tumorii vegetante. Baza excavaţiei este formată din ţesut de granulaţie, depozit necrotic şi hemoragic. *Tipul III este ulcero-infiltrativ,* întâlnit în maximum 10% din cazuri, apare ca un ulcer cu margini neregulate, erodate, în care se opresc pliuri mari, nodulare şi rigide. *Tipul IV, infiltrant,* se întâlneşte în 30% din cazuri. Apare sub forma unor pliuri largi şi rigide sau a unei arii de mucoasă cu dimensiuni variabile în care pliurile lipsesc şi care depăşeşte planul mucoasei înconjurătoare cu 1-3 cm producând un aspect de "raft". Cancerul infiltrant se dezvoltă în profunzimea peretelui gastric astfel încât pensa de biopsie nu ridică mucoasa sub formă "de cort". La această formă de cancer biopsiile pot avea rezultate fals negative dacă nu se iau după procedeul "forţat" (mai multe biopsii din acelaşi loc pentru a putea preleva ţesut din profunzime).

TESTE IMUNOLOGICE (MARKERI ONCOLOGICI)

Antigenul carcinoembrionar (ACE) este crescut în cancerul gastric în proporţie mai mică decât în cel rectocolonic. În cancerul gastric precoce, ACE este crescut (> 5 ng/ml) în 4,5 % din cazuri, iar în cancerul gastric avansat în 19-35% din cazuri. Determinarea ACE nu reprezintă un test diag-

nostic în cancerul gastric, dar, ca şi în cancerul colorectal, este utilă în urmărirea postoperatorie a pacienţilor cu valori ACE crescute preoperator. Creşterea nivelului plasmatic al ACE în perioada postoperatorie indică recidiva sau metastazarea.

Hipo-/aclorhidria gastrică, scăderea nivelului pepsinogenului seric şi *nivelul crescut al gastrinei serice* se asociază cu gastrita cronică atrofică şi metaplazia intestinală, definind un grup cu risc crescut pentru cancer gastric. Deşi reprezintă markeri ai riscului crescut de cancer gastric, totuşi valoarea predictivă mică şi rata mare de rezultate fals pozitive nu justifică utilizarea acestor teste în practica clinică. Prezenţa hipo-/aclorhidriei nu justifică susţinerea diagnosticului de cancer gastric, iar hiperclorhidria nu este un argument pentru infirmarea cancerului gastric.

EVALUAREA PREOPERATORIE

Ecografia abdominală standard şi *eventual tomografia computerizată* completează diagnosticul endoscopic, determinând extensia extragastrică locoregională, ganglionară şi hepatică şi făcând posibilă evaluarea indicaţiei chirurgicale. *Ultrasonografia endoscopică* reprezintă metoda optimă pentru evaluarea profunzimii invaziei, fiind utilă îndeosebi în diagnosticul cancerului gastric precoce.

DIAGNOSTICUL PRECOCE AL CANCERULUI GASTRIC

Metodologia depistării precoce a cancerului gastric diferă în raport cu grupul populaţional şi riscul de dezvoltare a cancerului gastric.

POPULAŢIA ASIMPTOMATICĂ FĂRĂ RISC

Depistarea precoce a cancerului gastric prin aplicarea screening-ului în masă este recomandată numai în ariile cu risc crescut de cancer gastric datorită raportului cost/beneficiu convenabil. Utilizarea endoscopiei digestive superioare în acest scop în Japonia a condus la o rată de detecţie precoce de 40% din cazurile nou diagnosticate de cancer gastric şi o rată mare de curabilitate chirurgicală (89-96% rata de supravieţuire la 5 ani).

POPULAŢIA SIMPTOMATICĂ CU RISC CRESCUT

Screeningul aplicat grupurilor populaţionale cu risc crescut de dezvoltare a cancerului gastric se aplică indiferent de incidenţa cancerului gastric în aria geografică investigată.

Gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală se asociază cu tipul intestinal de cancer gastric. Datorită frecvenţei crescute a gastritei atrofice cu metaplazie intestinală în populaţie, în 1994, la Congresul Mondial de Gastroenterologie de la Los Angeles, s-a stabilit utilitatea urmăririi periodice a acestor pacienţi, îndeosebi în ariile cu incidenţă crescută şi în cazul istoricului fa-

milial pozitiv. Deşi intervalul de urmărire nu este standardizat, se recomandă efectuarea unei endoscopii digestive superioare la 5 ani, cu prelevare standardizată de biopsii multiple pentru detecţia displaziei gastrice; detecţia displaziei gastrice severe impune intervenţie chirurgicală. *În anemia Biermer* periodicitatea examinărilor endoscopice şi endobioptice scade la trei ani.

Adenoamele gastrice se recomandă a fi excizate endoscopic şi pacienţii urmăriţi endoscopic anual în cazurile în care examenul piesei ectomizate a arătat displazie severă sau carcinom intramucos.

Ulcerul gastric se urmăreşte endoscopic la 8 şi 12 săptămâni de tratament pentru evaluarea cicatrizării, prin prelevare de biopsii multiple (6-8 fragmente). Ulcerul gastric confirmat ca benign şi cicatrizat la 4-8 săptămâni trebuie atent urmărit endoscopic la 3, 6 şi 12 luni. Ulcerul gastric care se vindecă parţial după 8 săptămâni sau care rămâne nemodificat se va trata chirurgical (pentru amănunte vezi capitolul de UG). *Displazia asociată ulcerului gastric* constituie o indicaţie chirurgicală.

Stomacul rezecat pentru o afecţiune benignă necesită urmărire endoscopică începând de la 15-20 de ani de la momentul rezecţiei, prin prelevare de biopsii multiple de la nivelul gurii de anastomoză în scopul surprinderii displaziei sau carcinomul primitiv de bont gastric.

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului în cancerul gastric sunt reprezentate de creşterea supravieţuirii prin rezecţia curativă a tumorii şi/sau creşterea calităţii vieţii prin tratamentul durerii, obstrucţiei şi sângerării digestive. Tratamentul cancerului gastric este îndeobşte chirurgical şi poate fi curativ sau paliativ în funcţie de stadializarea tumorii.

Tratamentul chirurgical depinde de stadiul de dezvoltare în care se găseşte tumora.

Cancerul gastric precoce se tratează endoscopic sau chirurgical. Autorii japonezi au generalizat tratamentul endoscopic care este indicat în următoarele condiţii: 1. localizat numai la mucoasă; 2. diametrul să fie mai mic de 2 cm; 3. să nu existe ulcere intramurale; 4. histologic să fie adenocarcinom diferenţiat. Aceste condiţii sunt îndeplinite de cancerul gastric precoce tip I, II a, II b, II c. Lipsa metastazelor ganglionare se apreciază prin examinarea ecografică, computertomografică sau ecografie endoscopică. Autorii europeni indică tratamentul endoscopic al cancerului gastric precoce numai la pacienţii cu risc chirurgical. Tratamentul endoscopic constă în rezecţia endoscopică mucosală, mucosectomia endoscopică prin aspiraţie sau laseropulverizarea endoscopică.

Cancerul gastric avansat se tratează chirurgical. După autorii japonezi tratamentul chirurgical poate fi: absolut curativ, relativ curativ, relativ non-curativ şi absolut non-curativ (vezi tabelul IV). Supravieţuirea la cinci ani este relativ joasă.

Chimioterapia neoadjuvantă (preoperatorie) şi postoperatorie (adjuvantă) au un rol încă incomplet stabilit în scăderea ratei de recurenţă şi a supravieţuirii. Se pare că terapia adjuvantă creşte rata de supravieţuire la 50 ani, la pacienţii relativ non-curabili cu 10%.

Radioterapia intraoperatorie (într-o singură doză) sau postoperatorie nu a dat rezultate deosebite.

TABELUL IV

INDICAŢIILE ŞI MODALITĂŢILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN CANCERUL GASTRIC

Tipul de cancer	*Tratament chirurgical*	*Criterii pentru indicaţia tratamentului chirurgical*	*Supravieţuire la 5 ani*
Cancer gastric precoce	Endoscopic: rezecţie mucosală, laser	1. Localizare numai la mucoasă 2. Mai mic de 2 cm 3. Fără ulcere 4. Diferenţiat	90%
	Chirurgical	1. Nediferenţiat 2. Peste 2 cm 3. Ulcer	
Cancer gastric avansat	Absolut curativ: Gastrectomie totală sau subtotală Evidare ganglionară	1. Fără prinderea seroasei 2. Fără metastaze peritoneale şi/sau hepatice 3. Ganglioni limfatici locali liberi	50%
	Relativ curativ:	1, 2 ca mai sus 3. Ganglioni limfatici prinşi	25%
	Relativ noncurativ:	1. Tumora excizabilă în totalitate 2. Prindere peritoneală şi/sau metahepatică	15%
	Absolut noncurativ:	1. Incomplet extirpat 2. Tratament paleativ – oprirea hemoragiei	

Modificat după Japanese Research Society for Gastric Cancer.

TUMORILE GASTRICE MALIGNE NONEPITELIALE

Definiţie şi clasificare

Tumorile gastrice nonepiteliale maligne rezultă din proliferarea malignă a celulelor nonepiteliale care intră în structura diferitelor componente ale peretelui gastric.

Clasificarea lor histopatologică este redată în tabelul V.

Tumorile gastrice maligne nonepiteliale reprezintă aproximativ 10% din totalul tumorilor maligne gastrice.

Cel mai frecvent întâlnit este limfomul gastric non-Hodgkinian care poate fi primitiv sau secundar. Limfomul gastric primitiv reprezintă localizarea primară a unei tumori limfomatoase şi este cel mai des întâlnit. Limfomul gastric secundar reprezintă localizarea gastrică din cadrul unui limfom generalizat.

TABELUL V

CLASIFICAREA HISTOPATOLOGICĂ A TUMORILOR MALIGNE GASTRICE NONEPITELIALE

Tumora	*Celule care proliferează*	*% din tumorile maligne gastrice*
Limfom gastric non-Hodgkinian		
– primitiv		
– secundar	Ţesut limfatic asociat mucoasei (MALT)	5% (3-8%)
Tumori stromale		
Leiomiosarcom	Fibre musculare netede	2% (1-3%)
Sarcom Kaposi	Hemangiosarcom capilar	
Liposarcom	Lipocite	
Rhabdomiosarcom	Fibre musculare	2%
Angiosarcom	Vase sanguine	
Carcinoid gastric	Celule enterocromafine "like"	sub 3%

LIMFOMUL GASTRIC PRIMITIV

Definiţie – Epidemiologie. Limfomul gastric primitiv reprezintă cea mai frecventă afecţiune malignă gastrică non-carcinomatoasă, având o pondere de 3-8% în ansamblul tumorilor gastrice maligne. Limfomul gastric poate fi primitiv, tumora limfatică debutând în stomac sau poate fi secundar.

Limfomul primitiv gastric non-Hodgkinian reprezintă aproximativ 10% din limfoamele primitive non-Hodgkiniene. Constituie cea mai frecventă localizare extraganglionară din toate localizările primitive non ganglionare. Incidenţa anuală (în SUA) este de 7,1 noi cazuri/1 000 000 loc. Nomenclatura folosită actualmente pentru identificare şi clasificare a fost revizuită radical datorită noilor tehnici imunohistochimice.

Clasificare. Cele mai multe limfoame gastrice primitive se dezvoltă în ţesutul limfoid asociat mucoasei (mucosal associated limphoid tissue sau MALT). Conceptul MALT a fost introdus în 1984 de către Isaacson şi Wright. Ţesutul limfoid încadrat în MALT cuprinde ţesutul limfoid gastric, salivar, pulmonar şi tiroidian. Marea majoritate a limfoamelor MALT – asociate sunt limfoame de tip B şi pot avea malignitate joasă (cele mai frecvente) sau malignitate înaltă. Limfoamele MALT – asociate cu malignitate joasă se caracterizează prin proliferarea unor limfocite mici, cu nuclei rotunzi, într-un aranjament uniform; ele au tendinţa de a rămâne localizate la ţesutul de origine şi prezintă o rată mică de progresie. Invadează celulele epiteliale şi unele glande gastrice, determinând leziuni limfo-epiteliale (marca histologică a limfoamelor MALT-asociate). Limfoamele MALT-asociate cu grad mic de malignitate se asociază etiologic infecţiei cu Helicobacter pylori (HP).

Limfoamele MALT – asociate cu malignitate înaltă au o tendinţă redusă de a determina leziuni limfo-epiteliale.

Limfomul gastric primitiv cu celule T este extrem de rar şi este caracterizat printr-o înaltă malignitate. Celulele prezintă pleomorfism marcat, remarcându-se numeroase celule gigante cu citoplasma intens bazofilă.

Limfomul histiocitar are o pondere de 5-10% din toate limfoamele gastrice primitive. Limfocitele sunt mai mari decât cele din limfoamele MALT-asociate, conţin o cantitate crescută de citoplasmă şi exprimă un pleomorfism celular marcat.

Boala Hodgkin primitiv gastrică este extrem de rară, se caracterizează prin prezenţa celulei Red-Sternberg patognomonice.

Aspecte clinice. *Prezentarea clinică* nu diferă esenţial de modul de prezentare al altor afecţiuni gastrice maligne. Boala este mai frecventă la bărbaţi decât la femei (raport 1,5-2,1). Majoritatea pacienţilor sunt diagnosticaţi în decadele 6-7. Cel mai comun simptom este durerea abdominală (epigastrică), urmată de scădere ponderală, anorexie, astenie (datorită anemiei), greaţă, vărsături. Sângerarea digestivă apare în 20% din cazuri, iar perforaţia în 10% din cazuri. Cel mai important semn fizic este masa tumorală palpabilă epigastric.

Criteriile de diagnostic pentru limfomul gastric primitiv sunt următoarele: 1. lipsa adenopatiei periferice; 2. examenul sângelui periferic şi al măduvei osoase este normal; 3. lipsa adenopatiei mediastinale la examenul radiologic sau CT; 4. lipsa localizărilor splenice şi hepatice; 5. limfom localizat strict la stomac.

Diagnostic. *Examenul radiologic şi endoscopic* nu prezintă elemente distinctive faţă de examenul radiologic şi endoscopic în cancerul gastric, determinând o încadrare a leziunilor ca leziuni infiltrative, polipoide sau ulcerate, în unele cazuri existând o asociere a acestor aspecte. S-a descris drept sugestiv pentru diagnosticul de limfom gastric primitiv aspectul de "crater vulcanic" (leziune supradenivelată înconjurată de mucoasă infiltrativă, cu un crater ulceros profund central). Leziunea polipoidă macroscopic este mai frecvent întâlnită în limfomul histiocitar. Biopsiile multiple (peste 6) permit un diagnostic pozitiv în 90% din cazuri, asocierea citologiei prin periaj permite diagnosticul în 100% din cazuri.

Ultrasonografia endoscopică este utilă pentru stadializare, evaluarea profunzimii leziunilor şi afectării ganglionare.

Aspectele de endoscopie ale limfoamelor gastrice sunt destul de variate apărând ca o infiltraţie hipoecogenă difuză sau localizată, îngroşarea peretelui gastric cu ulceraţii superficiale sau sub forma unor mase hipoecogene multiple.

Stadializarea se efectuează după clasificarea Ann Arbor a limfoamelor non-Hodgkiniene aplicată stomacului (tabelul VI).

Tratament. Consensul terapeutic este reprezentat de principiul citoreducţiei ceea ce înseamnă îndepărtarea chirurgicală a tuturor leziunilor rezecabile urmată de aplicarea tratamentului oncologic (polichimioterapie cu schemă fără radioterapie asociată). La pacienţii cu tumori nerezecabile şi la cei în stadiile III/IV, chirurgia de reducţie nu este utilă, tratamentul fiind

TABELUL VI

CLASIFICAREA ANN ARBOR A LIMFOAMELOR NON-HODGKINIENE APLICATĂ STOMACULUI

Stadiu	*Extensia bolii*	*Incidenţa relativă (%)*
I	Boală limitată în stomac	26-38
II	Extensie la limfoganglionii abdominali (documentată prin biopsie ganglionară sau limfangiografie)	43-49
III	Interesarea stomacului, limfoganglionilor abdominali şi interesarea ganglionară supradiafragmatică	13-31
IV	Limfom diseminat	

exclusiv chimio- şi radioterapic. Supravieţuirea după rezecţia curativă este de 75% la 5 ani, iar după chirurgia paliativă, 32% la 5 ani. Grupul European pentru Studiul Helicobacter Pylori (EHPSG) întrunit la Maastricht în 1996 recomandă tratamentul de eradicare a infecţiei cu HP la pacienţii cu limfom MALT-asociat cu malignitate joasă; managementul acestor pacienţi se efectuează în centre specializate.

Prognosticul depinde de stadiul tumorii, de tipul de limfocite care proliferează (B sau T) şi gradul de malignitate al tumorii.

TUMORILE STROMALE

Tumorile maligne stromale gastrice nu depăşesc 2% din totalul cancerelor gastrice şi reprezintă tumorile care se dezvoltă din stroma gastrică de origine mezenchimală cu unele aspecte de diferenţiere vasculară endotelială sau neurală. Triada Carney reprezintă asocierea unei tumori stromale gastrice cu paraganglion funcţional nonsuprarenal şi condrom pulmonar.

După markeri de ţesut stromal care proliferează se descriu tipurile de tumori din tabelul V.

Simptomatologia clinică a tumorilor stromale gastrice poate fi absentă. Durerea este nesistematizată. Ulceraţia lor poate fi urmată de hemoragii digestive superioare. Dezvoltarea în peretele gastric se face în timp îndelungat dar poate duce la tumori mari palpabile în epigastru.

Extinderea tumorii se face prin necroza organelor vecine, a peritoneului şi metastazarea pe cale sanguină (ficat, plămân, oase) sau limfatică.

Diagnosticul paraclinic se face prin examen radiologic şi endoscopic. Radiologic tumorile apar la examenul cu substanţă de contrast sub formă de lacune rotunde bine delimitate de dimensiuni variabile.

Endoscopic aceste tumori apar ca formaţii sferice care proemină în lumen şi care prezintă pliuri în fante care se includ de la marginea tumorii în mucoasa înconjurătoare. Invazia pliurilor cu ţesut neoplazic produce rigiditatea lor. În tumorile stromale pot exista ulcere unice sau multiple la suprafaţa

tumorii. Mucoasa care acoperă tumoarea este aderentă de tumoră şi nu prezintă semnul cortului.

Endobiopsia contribuie la creşterea acurateţei diagnosticului, deşi biopsiile standard dau multe rezultate fals negative. Biopsiile multiple se fac prin tehnica forţată (mai multe tipuri din acelaşi loc) sau atunci când există ulceraţii, din stratul profund şi marginea ulceraţiei.

Ecoendoscopia permite aprecierea stratului de invazie în peretele gastric şi prinderea ganglionilor perigastrici.

Tratamentul este numai chirurgical. Rezecţia curativă se poate executa la 40% dintre pacienţi care au prognostic bun, supravieţuirea la 5 ani fiind 60%.

CARCINOIDUL GASTRIC

Este o tumoră gastrică mai mare constituind sub 0,3% din totalul tumorilor gastrice. Localizarea gastrică reprezintă numai 2% din localizările tumorilor carcinoide.

Tumorile carcinoide gastrice sunt favorizate de toate condiţiile în care se produce o stimulare susţinută şi continuă de gastrină cum este anemia Biermer, diferite gastrite atrofice, sindromul Zolinger-Ellison.

Aspectele fiziopatologice şi clinice sunt expuse în capitolul de tumori intestinale.

Bibliografie

Aka Roshi K., Chijiwa Y., Hamada S. et al – Endoscopic ultrasonography: A promising method for assesing the prospects of endoscopic mucosal resection in early gastric cancer, Endoscopy, 1997, 29, 614-619.

Alexander H.R., Kelsen D.P., Tepper J.E. – Cancer of the stomach. In: *De Vita V.T., Heliman S., Rosenberger S.A., eds.* Principles and Practice of Oncology, Philadelphia: J.B. Lippincott Co: 1993, 818-848.

Boland C.R., Scheiman J.M. – Tumors of the stomach. In: *Yamada T. Alpers D.H., Owyang C., Powell D.W., Silvestein F.E., eds.* Textbook of Gastroenterology ed. a II-a, J.B. Lippincott, Philadelphia, 1995, 1494-1523.

Correa P. – Is gastric carcinoma an infectious disease? N. Engl. J. Med. 1991: 325, 1170.

Elder J.B. – Carcinoma of the stomach. In: *Haubrich W.S., Schaffner F., Berk J.E., eds.* Bockus Gastroenterology, ed. V-a, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1995, 859-874.

Luk D.G.: Tumors of the stomach in Feldman M., Scharschmidt F.B., Sleisenger H.M. eds.: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 6 th ed., W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1998:733-753.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al for the European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht Consensus Report. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1997, 9, 1-2.

Ming S.C. – Adenocarcinoma and other malignant epithelial tumours of the stomach. In: *Ming S.C., Goldman H. eds.* Pathology of the Gastrointestinal Tract. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992: 584-817.

Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. – Estimates of the worldwide incidende of eighteen major cancers in 1985. Int. J. Cancer 1993, 54: 594-606.

Parsonnett J. Friedman G.D., Vandessteen D.P., et al. – Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N. Engl. J. Med. 1991; 325: 1127.

Rösde T. – Endoscopy of the stomach. Annual of gastrointestinal endoscopy 1996; 6th ed.: 31-44.

Suito D. – Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer OMEO news letter 7997; 7:6-2.

Spiro H.M. – Gastric cancer. In: *Spiro H.M. ed.* Clinical Gastroenterology. New York: McGraw-Hill Inc. 1993: 226-248.

Stemmermann G.S. – Intestinal metaplasia of the stomach. Cancer 1994: 74: 556-564.

Tempero M.A., Rasmussen B. – Upper Gastrointestinal Cancer – Protocols in: *Kirkwood J.M., Lotze M.T., Yasko J.M., eds.* Current Cancer Therapeutics, Philadelphia, Churchill Livingstone, 1996: 128-143.

Taal B.J., Boot H., van Heerde P., de Jon D., Hart Am, Burjers J.M.V. – Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept, Gut 1996; 39: 556-561.

Wother Spoon A. – Choosing the right MALT 1996; 39: 617-618.

CAPITOLUL XIII

SUFERINŢELE STOMACULUI OPERAT

PROF. DR. **AL. OPROIU**, DR. **IOANA STĂNEL**

Definiţie 256
CLASIFICARE 256
TIPURILE DE OPERAŢIE PENTRU ULCER 257
TULBURĂRILE FIZIOPATOLOGICE ŞI CONSECINŢELE CLINICE 258
Scăderea secreţiei acide gastrice 258
Tulburarea motilităţii gastrice 259
FORMELE CLINICE DE SUFERINŢE DUPĂ CHIRURGIA GASTRICĂ 259
Suferinţele precoce postgastrectomie .. 259
Hemoragia postoperatorie 259
Supuraţiile şi fistulele postoperatorii 259
Pancreatitele acute postoperatorii .. 260
Stenoza gurii de anastomoză 260
Invaginaţia retrogradă jejunogastrică 260
Suferinţele tardive ale stomacului operat 260
Ulcerul peptic postoperator 260
Sindromul postprandial precoce sau sindromul Dumping 264
Sindromul postprandial tardiv .. 266
Diareea 266
Leziunile produse de modificări anatomice consecutive actului operator .. 267
Sindromul de ansă aferentă 267
Refluxul gastroesofagian 268
Gastrita de reflux 268
Cancerul primitiv de bont gastric .. 269
Tulburările metabolice carenţiale (de interes istoric) 269

Definiţie

Suferinţele stomacului operat reprezintă totalitatea tulburărilor funcţionale şi leziunilor organice care apar ca urmare a intervenţiilor chirurgicale care se fac pe stomac în vederea tratamentului ulcerului gastric şi duodenal.

Incidenţa suferinţelor după operaţiile pe stomac a scăzut progresiv odată cu folosirea pe scară largă a vagotomiei asociată cu antrectomia în care restabilirea tranzitului se face prin anastomoza de tip Pean-Billroth I.

Intervenţiile chirurgicale care se fac pentru cancerul gastric sau pentru tumorile benigne gastrice implică alt tip de suferinţe care se pot suprapune cu cele produse de operaţiile pentru ulcer şi care depind de amploarea rezecţiei gastrice şi de stadializarea tumorii maligne în momentul operaţiei.

CLASIFICARE

Suferinţele stomacului operat pentru ulcer sunt sistematizate în tabelul I. Suferinţele imediate sau precoce apar în evoluţia imediat postoperatorie a bolnavului în primele trei zile după operaţie până la maximum 4 săptămâni.

TABELUL I

CLASIFICAREA SUFERINŢELOR STOMACULUI OPERAT PENTRU ULCER

A. TULBURĂRILE FIZIOPATOLOGICE
1. *Scăderea secreţiei acide gastrice*
   a) Tulburarea digestiei intragastrice
   b) Poluarea microbiană gastrică şi intestinală
2. *Tulburarea motilităţii*

B. FORMELE CLINICE DE SUFERINŢE ALE STOMACULUI OPERAT
1. *Suferinţe precoce (postoperatorii imediate, în primele 4 săptămâni)*
   a) Hemoragia (intraluminală, peritoneală)
   b) Supuraţii, fistule
   c) Pancreatita acută
   d) Stenoza gurii de anastomoză
   e) Invaginaţia retrogradă jejunogastrică
2. *Suferinţe tardive (după 6-8 săptămâni de la operaţie)*
   a) Ulcerul postoperator
   b) Tulburări fiziopatologice – consecinţe ale actului operator
      – Sindromul postprandial precoce (sindrom "dumping")
      – Sindromul postprandial tardiv
      – Diareea
   c) Tulburări de tip mecanic – consecutive actului operator
      – Sindromul de ansă aferentă
      – Refluxul gastroesofagian
      – Hernia gastrică transhiatală
      – Gastrita de reflux
      – Cancerul primitiv de bont gastric
   d) Tulburări metabolice carenţiale

Suferinţele tardive sunt cele mai importante din punct de vedere clinic şi cu prognostic mai deosebit pentru pacienţi. Tulburările metabolice carenţiale se întâlnesc foarte rar în prezent, deoarece rezecţia gastrică cu anastomoză gastrojejunală, care le genera în mare măsură, se practică din ce în ce mai puţin.

TIPURILE DE OPERAŢIE PENTRU ULCER

Suferinţele determinate de chirurgia gastrică depind în mare măsură de tipul intervenţiilor care se practică în terapia chirurgicală a ulcerului. În prezent se face în special vagotomia tronculară cu antrectomie şi foarte rar alte tipuri de intervenţii chirurgicale, ceea ce simplifică înţelegerea suferinţelor stomacului operat. Chirurgul însă, în funcţie de unele particularităţi ale ulcerului poate recurge şi la alte tipuri de intervenţie ceea ce face necesară cunoaşterea tuturor tipurilor de operaţie. În tabelul II se redă o clasificare de lucru a tipurilor de intervenţie importantă pentru înţelegerea suferinţelor după stomac operat. Este important să se cunoască cele două grupe principale de intervenţii chirurgicale cu stomac rezecat sau cu stomac nerezecat. Rezecţia gastrică şi întinderea ei are consecinţe fiziopatologice şi clinice deosebite.

TABELUL II

TIPURILE DE INTERVENŢII CHIRURGICALE PENTRU ULCER GASTRIC ŞI DUODENAL*

1. *Fără rezecţie gastrică*
– Vagotomie – tronculară – proximală – înalt selectivă – Piloroplastie – Gastroenteroanastomoza

2. *Cu rezecţie gastrică*
– Antrectomie (A) – Hemigastrectomie (G 1/2) – Gastrectomie subtotală (G 2/3 – rezecţie 2/3 din stomac) – Anastomoze: – termino-terminală (Pean-Billroth I) – termino-laterală (Pean-Billroth II)

3. *Rezecţie gastrică cu vagotomie*
– Antrectomie vagotomie

* Schemele intervenţiilor chirurgicale sunt prezentate la subcapitolul "Tratamentul chirurgical al ulcerului".

TULBURĂRILE FIZIOPATOLOGICE ŞI CONSECINŢELE CLINICE

Tulburările fiziopatologice induse de vagotomie şi antrectomie sunt secundare scăderii secreţiei acide gastrice şi tulburării motilităţii (tabelul I).

SCĂDEREA SECREŢIEI ACIDE GASTRICE

Scăderea secreţiei acide gastrice şi creşterea pH-ului gastric are drept urmare maldigestia proteinelor şi dezvoltarea populaţiei bacteriene în lumenul gastric.

Maldigestia proteinelor prin lipsa de activare a pepsinogenului în pepsină datorită pH-ului ridicat se asociază şi altor tulburări ale digestiei gastrice cum ar fi netransformarea calciului şi fierului bivalent în forme absorbabile. Consecinţele clinice ale maldigestiei gastrice sunt însă minore, dată fiind valoarea redusă a acesteia şi posibilităţile de compensare prin digestia intestinală.

Poluarea bacteriană gastrică şi intestinală ca urmare a lipsei acţiunii bactericide şi secreţiei acide are ca efect potenţial apariţia în lumenul gastric a unor substanţe carcinogene ca rezultat al enzimelor bacteriene ce se dezvoltă în lumenul gastric.

TULBURAREA MOTILITĂŢII GASTRICE

Tulburarea motilităţii gastrice are consecinţe clinice specifice. În primul rând vagotomia întrerupe funcţia motorie a porţiunii verticale a stomacului care nu mai poate servi ca rezervor datorită întreruperii reflexului de relaxare receptivă (scăderea tonusului polului superior gastric în momentul în care începe masticaţia) şi a reflexului de relaxare adaptivă (scăderea tonusului în continuare în momentul în care alimentele ajung în stomac). Dispare funcţia de rezervor a porţiunii gastrice proximale şi se produce evacuarea rapidă a alimentelor.

În al doilea rând lipsa antrului face ca funcţiile de măcinare şi mărunţire a alimentelor în stomac să fie mult reduse iar alimentele să fie evacuate sub formă de particule mari în duoden, fenomen facilitat şi de lipsa pilorului. Evacuarea gastrică rapidă a lichidelor şi solidelor constituie fenomenul fiziopatologic major care explică în parte şi diareea vagotomizaţilor.

FORMELE CLINICE DE SUFERINŢE DUPĂ CHIRURGIA GASTRICĂ

Din punct de vedere practic este important de cunoscut diferitele forme clinice de suferinţă după stomacul operat, în funcţie de timpul de apariţie faţă de momentul operator.

SUFERINŢELE PRECOCE POSTGASTRECTOMIE

Aceste suferinţe apar în evoluţia postoperatorie imediată şi constau în hemoragii, fistule, pancreatită acută şi stenoza gurii de anastomoză.

HEMORAGIA POSTOPERATORIE

Hemoragia postoperatorie se produce intragastric sau extragastric în cavitatea peritoneală. Semnele hemodinamice de hemoragie şi prezenţa de sânge în aspiratul gastric sugerează posibilitatea sângerării dintr-un ulcer care a fost lăsat pe loc sau neidentificat în timpul operaţiei, dintr-o gastrită hemoragică sau din leziuni pe linia de sutură. Scăderea tensiunii arteriale, creşterea pulsului şi scăderea hematocritului fără ca în aspiratul gastric să existe sânge sugerează posibilitatea unei hemoragii în cavitatea peritoneală, mai frecvent prin ruptura vaselor splenice în hil sau ruptura splinei.

SUPURAŢIILE ŞI FISTULELE POSTOPERATORII

Supuraţiile şi fistulele postoperatorii se pot produce în orice tip de operaţie gastrică dar mai ales în rezecţiile gastrice Billroth II. Aceste complicaţii apar de obicei în primele 7 zile. Fistulele prin dilacerarea liniei de sutură la nivelul stomei gastroduodenale, gastrojejunale sau a bontului duodenal au ca manifestări clinice durere intensă în epigastru sau hipocondrul drept

şi apărare musculară, concomitent cu apariţia unei cantităţi crescute de lichid pe tubul de dren, atunci când acesta a fost montat în timpul operaţiei.

PANCREATITELE ACUTE POSTOPERATORII

Pancreatitele acute postoperatorii se produc atunci când se desinseră canalul Wirsung sau canalul accesoriu al lui Santorini.

STENOZA GURII DE ANASTOMOZĂ

În primele 8-10 zile postoperatorii edemul stomei poate produce un grad de stenoză care este însă trecător. Stenoza patologică trebuie luată în considerare dacă persistă peste 10 zile şi dacă este obiectivată endoscopic.

INVAGINAŢIA RETROGRADĂ JEJUNOGASTRICĂ

Invaginaţia retrogradă jejuno-gastrică apare în rezecţiile gastrice Billroth II. Această complicaţie poate apărea precoce sau mai tardiv după operaţie.

SUFERINŢELE TARDIVE ALE STOMACULUI OPERAT

ULCERUL PEPTIC POSTOPERATOR (UPP) SAU ULCERUL RECURENT

UPP este considerat ca fiind dovada insuccesului tratamentului chirurgical.

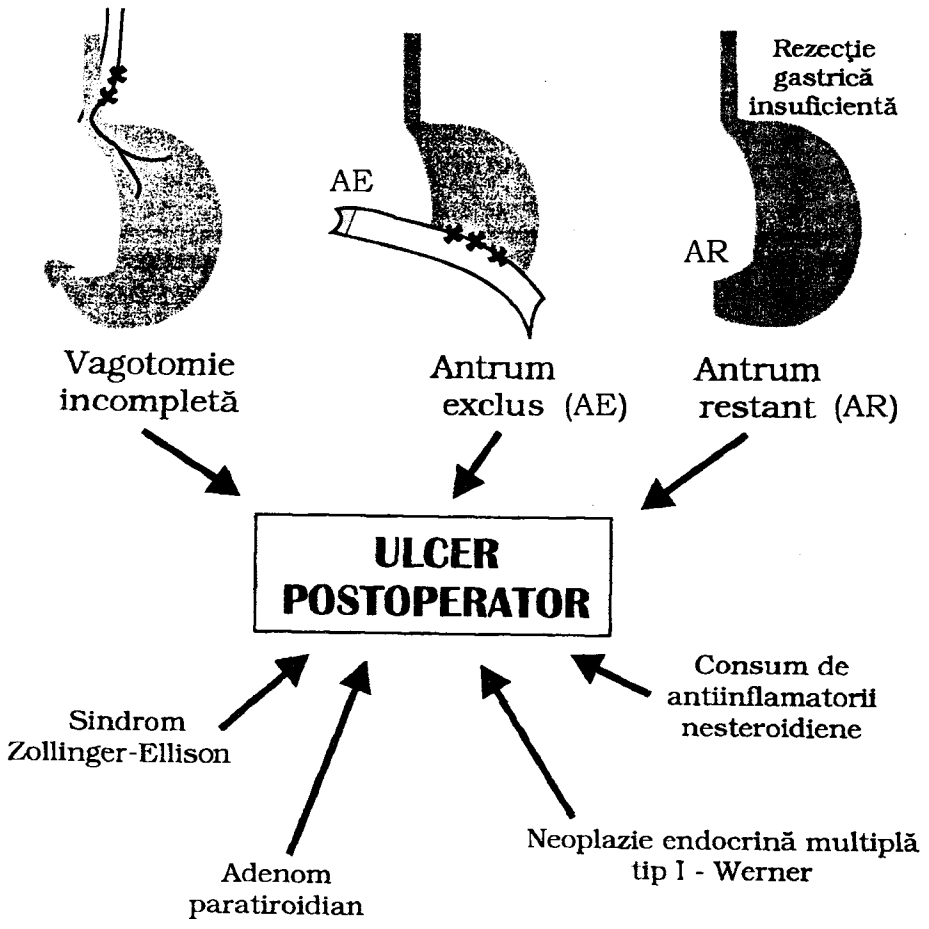
Frecvenţa cu care apare UPP este diferită în funcţie de tipul de operaţie şi de localizarea primară a ulcerului. Vagotomia cu antrectomie are cea mai mică rată de recurenţă care nu depăşeşte 1% la 5 ani după operaţie şi creşte după această durată. Vagotomia proximală dă cea mai mare rată de recurenţă care poate ajunge la 35% pe o perioadă de 5 ani.

După gastrectomii cu anastomoză Billroth II rata de recurenţă este între 4-6%, dar scade la valori foarte mici dacă se adaugă vagotomia.

Localizarea iniţială a ulcerului influenţează rata de recurenţă astfel că UPP se produce cu o rată de 25% după intervenţiile pentru UD, de 3% după intervenţiile pentru UG şi de 2% după intervenţiile pentru UD şi UG.

Patogenia UPP (fig. 1) depinde de tipul intervenţiei chirurgicale sau de patogenia ulcerului iniţial (fig. 1). UPP care apare după vagotomie are drept cauză vagotomia incompletă sau ineficienţa operaţiei de drenaj. În vagotomia tronculară vagul posterior, care are mai multe variante anatomice, poate fi incomplet izolat şi tăiat. Drenajul insuficient, mai frecvent întâlnit după piloroplastie sau gastroenteroanastomoză, produce retenţia conţinutului şi distensie gastrică, stimularea secreţiei de gastrină şi hiperaciditate. UPP care apare în rezecţiile gastrice cu anastomoză Billroth I se datorează rezecţiilor incomplete iar cel care apare în rezecţiile gastrice cu anastomoză Billroth II se datorează

A. TEHNICI OPERATORII INADECVATE



B. FACTORI NEIDENTIFICAŢI LA INTERVENŢIA INIŢIALĂ

Fig. 1 – Cauzele ulcerului peptic postoperator.

antrului exclus în bontul duodenal sau rezecţiei antrale insuficiente (antrum restant). Antrul exclus sau antrum restant continuă să secrete gastrină care stimulează continuu secreţia acidă.

Factorii neidentificaţi în momentul efectuării tratamentului chirurgical al ulcerului iniţial şi care pot constitui cauza recurenţei postoperatorii a ulcerului sunt: consumul cronic de antiinflamatorii nonsteroidice, sindromul Zollinger-Ellison, adenomul paratiroidian. Aşa-zisele ulcere endocrine pot apărea în cadrul neoplaziei endocrine multiple tip I sau Sindromului Werner (gastrinom, insulinom, adenom de paratiroidă).

Simptomatologia. UPP poate fi simptomatic sau asimptomatic. Simptomele care sugerează existenţa cu înaltă posibilitate a UPP sunt:

– Durerea epigastrică, calmată de antiacide cu ritmicitate şi periodicitate tipică ulcerului la 95% dintre pacienţi, dar care în unele cazuri poate fi continuă.

– Hemoragia se prezintă mult mai frecvent ca simptom inaugural. Hemoragia este prezentă la 60-65% dintre pacienţi şi se manifestă de obicei sub formă de melenă, mai rar hematemeză.

– Penetrarea sau perforaţia este mai puţin frecventă (1-5%).

– Stenoza, ca rezultat al cicatrizării UPP, se întâlneşte mai frecvent decât perforaţia (5-19%).

Pentru diagnosticul clinic o specificitate înaltă o are perioada asimptomatică ca şi intervalul între momentul operaţiei şi apariţia durerii.

Se pare că un număr mare de UPP sunt asimptomatice. Efectuarea endoscopiei digestive superioare la 5 ani după antrectomie şi vagotomie tronculară a găsit că rata UPP asimptomatice este de 2%.

Diagnosticul cuprinde două etape (fig. 2)

1. *Demonstrarea ulcerului* care se face de regulă prin endoscopie; aceasta este superioară ca acurateţe comparativ cu examenul radiologic.

2. *Precizarea etiopatogeniei.* Schema de investigaţie este variabilă în funcţie de tipul de operaţie iniţial.

În cazul vagotomiei trebuie confirmată sau infirmată existenţa unei vagotomii incomplete. Aceasta se face prin determinarea debitului acid bazal care se găseşte între 5-10 mmol/l, prin testul prânzului fictiv care este pozitiv când debitul acid creşte (stimularea necesită prezenţa inervaţiei vagale) sau prin testul cu insulină care este pozitiv când produce creşterea debitului acid (stimularea secreţiei acide de hipoglicemie indusă de insulină se face pe cale vagală).

UPP al pacienţilor operaţi prin gastrectomie cu anastomoză termino-terminală sau termino-laterală (Billroth II) ridică problema unui alt defect de tehnică chirurgicală (fig. 2). Defectul tehnic la operaţie Billroth I este cea a antrului restant (rezecţie gastrică insuficientă) iar în Billroth II a antrului exclus (antrul lăsat în bontul duodenal). În această situaţie se determină gastrinemia şi în caz că este peste 100 picograme la ml se va face diagnosticul diferenţial cu Sindromul Zollinger-Ellison. În cazul antrului restant se poate folosi scintigrama cu tehneţiu.

Tratament. UPP a devenit o afecţiune cu tratament preponderent medical şi cu indicaţie de tratament chirurgical destul de restrânse. În UPP care

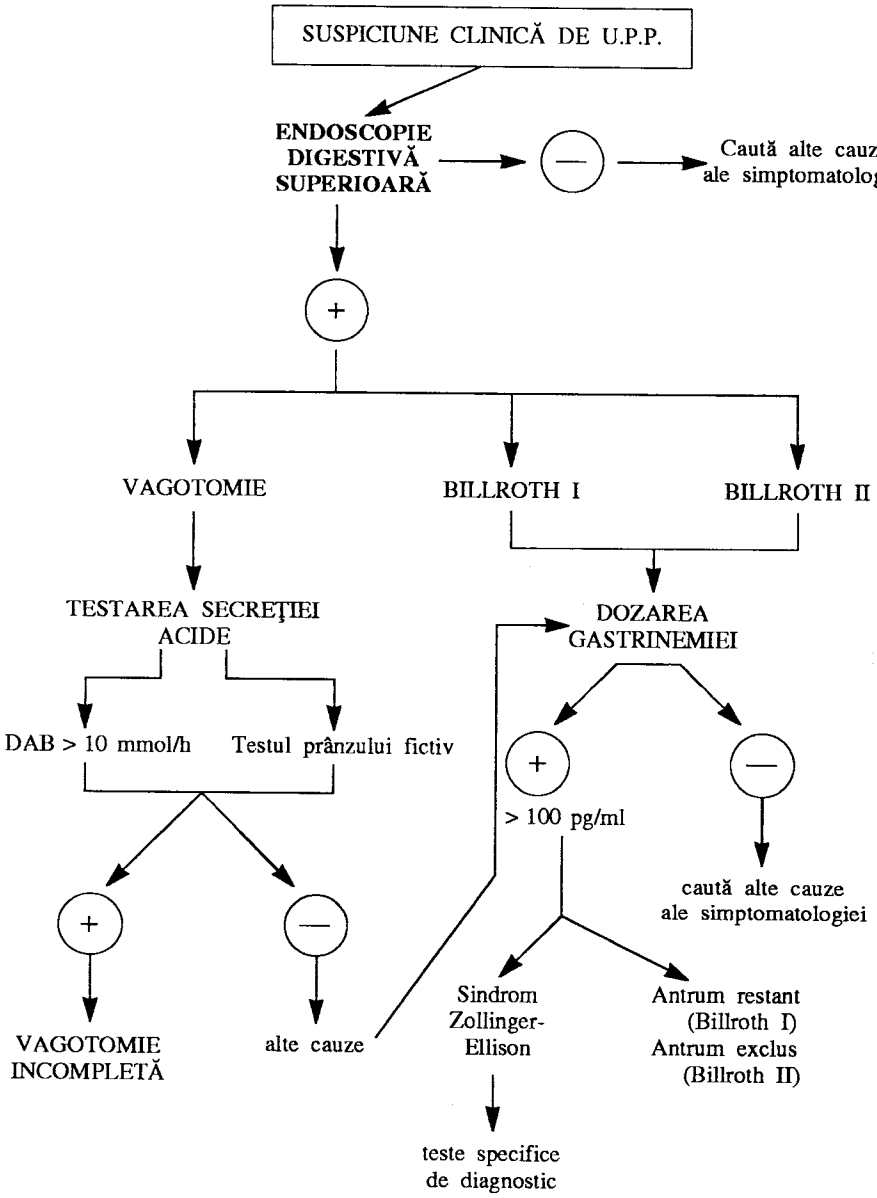


Fig. 2 – Algoritmul de diagnostic al UPP.

apare după vagotomie incompletă se face tratament cu ranitidină, famotidină sau omeprazol, ca la ulcerul neoperat. În caz de eşec al tratamentului medical se indică revagotomie, la intervenţie găsindu-se, de multe ori, vagul posterior insuficient rezecat. Antrectomia se execută la reintervenţie dacă la

prima operaţie s-au folosit ca metodă de drenaj piloroplastia sau gastroenteroanastomoză.

În UPP produs de antrum exclus sau antrum restant se procedează la rerezecţie gastrică cu un nou montaj de anastomoză.

SINDROMUL POSTPRANDIAL PRECOCE SAU SINDROMUL DUMPING (SD)

SD reprezintă un complex de simptome digestive şi extradigestive care survin precoce după ingesta de alimente ca rezultat al golirii rapide a stomacului urmată de un tranzit intestinal accelerat. Fenomenele clinice ale SD se pot produce şi la bolnavii fără rezecţii gastrice atunci când îndeplinesc condiţiile din definiţie.

Dintr-o statistică mare se constată că, din totalul SD severe aprox. 62% au apărut la bolnavii cu rezecţii gastrice largi cu anastomoză de tip Péan-Billroth II şi 34% după Péan-Billroth I. În schimb numai 4,5% dintre bolnavii cu SD sever au suferit ca operaţie pentru ulcer, antrectomie cu sau fără vagotomie.

Fiziopatologia şi patogenia SD (fig. 3). Factorul principal al SD îl constituie lipsa funcţiei de rezervor a porţiunii verticale şi lipsa pilorului. Ajunge astfel în jejun o cantitate mare de alimente insuficient mărunţite care crează o hiperosmolaritate în lumenul jejunal şi distensia jejunului, elemente care explică simptomatologia digestivă a SD. Hiperosmolaritatea intraluminală atrage o fugă de apă din sectorul vascular în lumen care produce hipovolemie şi hemoconcentraţie sistemică şi agravează distensia.

Concomitent se eliberează numeroase substanţe vasoactive ca substanţa P, neurotensină, peptida intestinală vasoactivă, bradikinină, secretină, care sunt responsabile de vasodilataţia periferică şi flaşul facial.

Simptome. SD precoce se manifestă cu simptome digestive şi sistemice care apar fie chiar în timpul ingestiei de alimente, fie imediat la sfârşitul acesteia. Simptomele digestive constau în distensia moderată sau marcată a abdomenului, durere şi borborisme. Manifestările sistemice constau în palpitaţii, tahicardie, transpiraţii profuze şi uneori hiperemia tegumentelor faciale. Aceste simptome nu apar dacă bolnavul mănâncă culcat, în poziţia decubit dorsal, sau se ameliorează dacă ia această poziţie imediat după apariţia simptomelor. Simptomatologia este favorizată de ingesta prânzurilor bogate în lichide sau în dulciuri concentrate.

Diagnosticul. Culegerea atentă a simptomelor este suficientă pentru stabilirea diagnosticului deoarece examenul radiologic şi măsurarea timpului de tranzit prin metode izotopice nu sunt totdeauna concludente. Timpul de golire al stomacului se determină prin administrarea unui prânz standard marcat cu 99 Tc^{m} sau 113 Iridiu. Timpul de înjumătăţire al radioizotopului este de 10-15 min în stomacul rezecat faţă de 40-70 min. la normal.

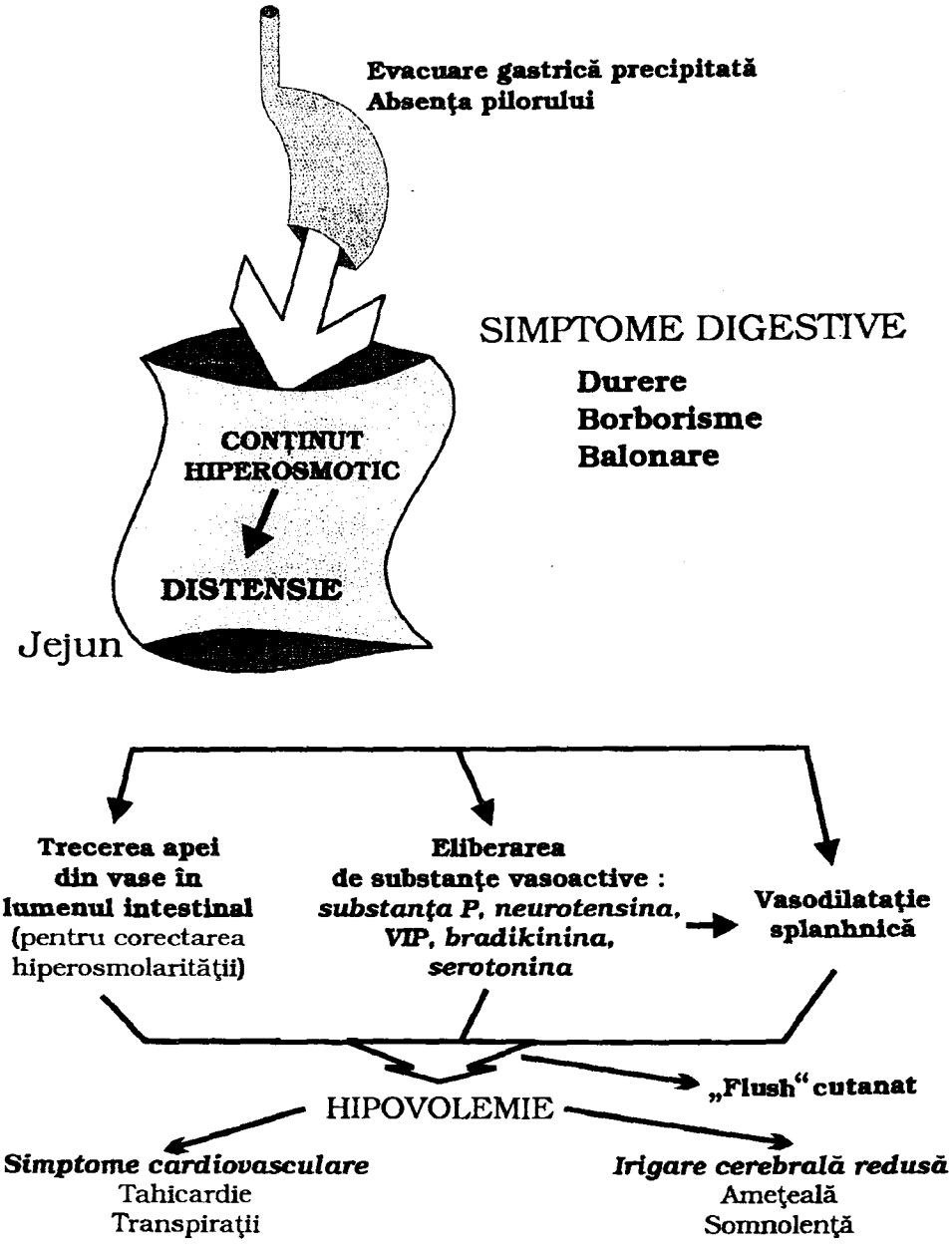


Fig. 3 – Fiziopatologia sindromului Dumping precoce.

O acurateţe mai mare o are testul de provocare a SD prin administrarea unei soluţii de glucoză hipertonă urmată de monitorizarea simptomelor şi măsurarea hematocritului la fiecare 30 minute timp de 2 ore.

Tratamentul medical constă în recomandarea unor măsuri generale: regimul sărac în hidrocarbonate concentrate, bogat în alimente solide şi în ingestia unor cantităţi mici de lichide, în special la 45-60 min după masă. Prânzurile trebuie să fie mici şi repetate. Imediat după masă bolnavul trebuie să se culce în poziţia decubit dorsal pentru a încetini evacuarea produsă de gravitate. Tratamentul medicamentos constă în administrarea de mucilagii, efedrină. Administrarea analogilor de somatostatină de tipul octreotidei (Sandostatin) care inhibă secreţia de apă şi electroliţi în intestin precum şi secreţia produselor vasoactive îndepărtează parţial simptomatologia. SD are tendinţa naturală să diminue progresiv în cursul a câteva luni sau chiar ani, ceea ce impune tratamentul medical ca primă alegere. *Tratamentul chirurgical* este indicat numai în cazurile rezistente la tratamentul medical însoţite de denutriţie progresivă. Operaţia constă în interpoziţia antizoperistaltică a unei anse jejunale de 8-12 cm între tranşa de secţiune gastrică şi duoden şi vagotomie, dacă aceasta nu a fost făcută la operaţia iniţială.

SINDROMUL POSTPRANDIAL TARDIV SAU SINDROMUL DUMPING TARDIV

Se manifestă prin simptome de hipoglicemie (transpiraţii, tremurături, convulsii, confuzie) care apar la 90-180 minute după ingesta de alimente la persoanele cu intervenţie chirurgicală pentru ulcer gastric sau duodenal. Frecvenţa sa este mai redusă decât a SD precoce.

Patogenie. SD tardiv se produce la bolnavii care în urma intervenţiei chirurgicale nu mai au pilor. Prânzurile bogate în glucide se însoţesc de o invazie a acestora în jejun şi consecutiv, hiperglicemie. După aproximativ 2 ore hiperglicemia declanşează o secreţie exagerată de insulină care produce hipoglicemie responsabilă de simptomatologia bolnavului.

Manifestările clinice apar la 2-3 ore după o alimentaţie bogată în hidrocarbonate, sau, adesea, după dulciuri concentrate şi constau în senzaţie de slăbiciune, ameţeli, transpiraţii, tremurături, excepţional confuzie sau comă. Tulburările încetează rapid după ingestia de alimente, în special dulciuri şi se pot repeta în aceleaşi condiţii sau aparent nemotivat.

Tratamentul constă în reducerea consumului de hidrocarbonate. Analogii octreotidici ai somatostatinei (Sandostatin) ameliorează simptomatologia.

DIAREEA

Diareea care apare la bolnavii cu stomac operat este de două tipuri: diareea episodică şi diareea continuă.

Diareea episodică sau diareea postvagotomie. Apare la 25% dintre pacienţi care au suferit vagotomie tronculară şi antrectomie. Diareea este se-

veră şi afectează calitatea vieţii la 6-7% dintre aceştia. Se estimează că la 1% dintre pacienţi diareea este netratabilă.

Patogenia este extrem de complexă şi constă în succesiunea mai multor momente fiziopatologice: 1. golirea rapidă a stomacului; 2. declanşarea secreţiei intestinale masive de apă şi electroliţi şi a unui tranzit intestinal rapid; 3. malabsorbţia ileală de acizi biliari şi exercitarea unui efect catarctic al acestora asupra colonului; 4. aport crescut de hidrocarbonate în colon; 5°. poluare bacteriană excesivă a intestinului subţire şi colonului.

Simptomatologia clinică constă în apariţia unor emisiuni de scaune diareice la 2-3 ore după ingesta de alimente precedate de senzaţia de urgenţă de defecaţie.

Tratamentul este destul de dificil dat fiind patogenia insuficient de clară. Măsurile dietetice constau în evitarea laptelui, a dulciurilor concentrate şi a bananelor. Administrarea de antidiareice (opiacee sau anticolinergice) dă unele rezultate temporare. Colesteramina administrată în scopul fixării acizilor biliari nu a dat rezultatele scontate.

Diareea continuă se datorează afecţiunilor preexistente intervenţiei chirurgicale şi care devin simptomatice în perioada postoperatorie. Din această categorie face parte enteropatia gluten sensibilă care în perioada postoperatorie se găsea în formă asimptomatică şi postoperator devine manifestă cu diaree şi malabsorbţie globală.

Pancreatita cronică preexistentă intervenţiei chirurgicale poate deveni simptomatică postoperator.

LEZIUNILE PRODUSE DE MODIFICĂRI ANATOMICE CONSECUTIVE ACTULUI OPERATOR

SINDROMUL DE ANSĂ AFERENTĂ (S.A.A.)

Reprezintă ansamblul simptomelor consecutive intrării conţinutului gastric alimentar în ansa aferentă şi stagnării lor în această cavitate împreună cu sucurile biliopancreatice. El tinde să aibă o importanţă mai mult istorică deoarece apare după rezecţiile gastrice cu anastomoză termino-laterală fiind favorizate de montajul precolic. În prezent acest tip de operaţie se practică în mod excepţional având indicaţii extrem de reduse în tratamentul chirurgical al ulcerului.

Etiopatogenie. Apariţia precoce a S.A.A. se datorează greşelilor de tehnică chirurgicală. Apariţia tardivă are drept cauză dezvoltarea aderenţelor cu angulări secundare ale ansei aferente sau cicatrice de ulcere peptice postoperatorii cu deformarea gurii de anastomoză şi facilitarea intrării conţinutului gastric în ansa aferentă. Stagnarea conţinutului alimentar împreună cu secreţiile biliopancreatice în ansa aferentă favorizează poluarea bacteriană cu crearea tuturor consecinţelor sindromului de ansă oarbă.

Simptomatologia constă în apariţia postprandială a unei senzaţii de distensie şi balonare în hipochondrul drept însoţite de dureri ce cresc în inten-

sitate progresiv şi pot căpăta caracter colicativ. După 1-2 ore de la acest debut urmează o vărsătură abundentă cu conţinut bilio-alimentar care ameliorează brusc simptomatologia.

Diagnosticul radiologic demonstrează umplerea ansei aferente cu substanţa de contrast şi stagnarea acesteia timp îndelungat în ansa aferentă. Valoarea diagnostică a examenului radiologic este redusă deoarece dă rezultate fals negative în 30-35% din cazurile cu simptomatologie tipică de sindrom de ansă aferentă.

Tratamentul este în special chirurgical şi constă în diferite tipuri de reinterventie, care are scop îndepărtarea montajului anatomic şi refacerea tranzitului gastroduodenal.

REFLUXUL GASTROESOFAGIAN

Se produce cu incidenţă mică după vagotomie şi antrectomie şi se datorează dilatării hiatusului în timpul executării vagotomiei tronculare.

GASTRITA DE REFLUX

Gastrita de reflux este leziunea inflamatorie a bontului gastric care se produce ca urmare a refluxului duodeno gastric. Se întâlneşte atât la operaţia cu vagotomie tronculară şi antrectomie cât şi la gastrectomie cu anastomoză Pean Billroth II.

Patogenie. Leziunile inflamatorii se datorează acţiunii detergente a sărurilor biliare asupra mucusului şi ulterior a tripsinei din sucul refluat care rămâne activă datorită pH-ului alcalin din bontul gastric.

Anatomie patologică. Principalele leziuni sunt de hiperplazie foveolară cu infiltrat inflamator minim.

Simptomatologia este nespecifică şi constă în jenă epigastrică care apare în special postprandial, senzaţie de greaţă şi gust amar, eventual vărsătură bilioasă.

Diagnosticul clinic se confirmă prin obiectivarea refluxului duodenogastric şi a leziunilor induse de acesta.

Refluxul duodenal gastric se demonstrează prin modificarea cantităţii de HIDA marcat cu 99 Tc^{m} care refluează din duoden în stomac. HIDA marcată în Tc este administrată intravenos şi secretată de hepatocit în bilă.

Leziunile de gastrită de reflux se confirmă prin endoscopie şi examenul histopatologic. Endoscopia pune în evidenţă hiperemie marcată şi eroziuni ale mucoasei gastrice peristomale cu aspect pseudopolipoidal. Histopatologic leziunile sunt de hiperplazie foveolară cu foarte puţine celule inflamatorii în carionul mucoasei.

Tratamentul cu medicamente prokinetice (metoclopramid, motilium, cisaprid) nu are rezultate semnificative. Tratamentul chirurgical constă în intervenţii care să permită deversarea bilei.

CANCERUL PRIMITIV DE BONT GASTRIC

Cancerul primitiv al bontului gastric este o complicaţie tardivă care apare la stomacul operat pentru ulcer, în special după rezecţiile gastrice cu anastomoze de tip Péan Billroth II. El apare cu o frecvenţă între 4-6%, mai mult decât la populaţia martor. Riscul de cancer este cu atât mai mare cu cât operaţia s-a făcut la vârstă mai tânără.

Patogenia. Se presupune că în geneza cancerului primitiv de gastric anaclorhidria instalată postoperator are rolul principal deoarece ea permite poluarea bacteriană în exces. Enzimele bacteriene duc la transformarea sărurilor biliare care ajung în bontul gastric în cantitate mare (în special în anastomozele gastrojejunale) în substanţe cu acţiune cancerigenă.

Simptomatologia constă în dureri epigastrice care cresc progresiv în intensitate, scădere în greutate, anemie. Complicaţiile cele mai frecvent întâlnite sunt stenoza gurii de anastomoză care se traduce prin vărsături alimentare postprandial precoce şi hemoragii exteriorizate sub formă de hematemeză şi/sau melenă. Sintagma care sugerează diagnosticul este constituită din: intervenţie chirurgicală pentru ulcer gastric sau duodenal, interval liber asimptomatic de minimum 10-12 ani, apariţia simptomelor.

Diagnosticul pozitiv se precizează prin endoscopia digestivă superioară. În cancerul primitiv de bont gastric avansat se pune în evidenţă fie o formaţie vegetantă cu sau fără ulceraţii şi care obstruează incomplet sau complet gura de anastomoză, fie o formaţie infiltrantă care de asemenea se poate ulcera. Endobiopsia creşte acurateţea diagnosticului.

Cancerul primitiv de bont gastric în stadiu precoce se prezintă endoscopic la fel cu cancerul care apare la stomacul neoperat.

Examenul radiologic este util dacă este executat în strat subţire şi cu dublu contrast permiţând evidenţa nişei incastrate, lacunei, infiltraţiei şi eventual stenozei parţiale sau complete a gurii de anastomoză.

Diagnosticul precoce include supravegherea tuturor bolnavilor cu stomac rezecat, indiferent de tipul de anastomoză, dar în special cei care au anastomoză gastrojejunală tip Péan-Billroth II. Supravegherea se face clinic (inventarierea simptomelor), biologic (hemoglobina) şi endoscopic. În caz că endoscopia evidenţiază displazie severă se indică supravegherea la interval de 6 luni pentru a diagnostica degenerarea malignă. Supravegherea bolnavilor cu stomac rezecat pentru diagnosticul precoce de cancer gastric trebuie să înceapă la 10 ani după intervenţie.

Tratamentul este numai chirurgical.

TULBURĂRILE METABOLICE CARENŢIALE

Tulburările metabolice carenţiale apar tardiv după intervenţia chirurgicală. Ele apăreau de regulă după rezecţiile gastrice cu anastomoză Péan-Billroth II. Cum în prezent indicaţia chirurgicală pentru acest tip de operaţie este extrem de rară şi aceste tulburări au un interes mai mult istoric.

TABELUL III

FIZIOPATOLOGIA ŞI MANIFESTĂRILE CLINICE ALE TULBURĂRILOR METABOLICE SECUNDARE INTERVENŢIILOR CHIRURGICALE PE STOMAC PENTRU ULCER GASTRIC ŞI DUODENAL

Tulburarea metabolică	*Mecanismul patogenic*	*Tipul de operaţie*	*Manifestarea clinică*
Scăderea aportului caloric	"Self" reducerea ingestiei de hidrocarbonate şi a cantităţii de alimente pentru evitarea tulburărilor post-prandiale	Toate tipurile	Scădere în greutate
Metabolismul lipidelor	Scăderea absorbţiei lipidelor prin mal-digestie luminală: 1. Asincronism între secreţia biliopancreatică şi intrarea alimentelor în intestin 2. Scăderea debitului secreţiei exocrine pancreatice la stimulii alimentari 3. Tranzit rapid prin intestinul subţire cu timp de contact între enzime şi lipide pentru digestie 4. Dispepsie neadecvată a alimentelor solide	→ Billroth II, Vagotomie cu anastomoză gastrojejunală → Vagotomie tronculară → VT + P → Toate intervenţiile	Steatoree
Metabolismul vitaminei B_{12}	1. Secreţie redusă de factor intrinsec 2. Malabsorbţie de vitamina B_{12} 3. Competiţie microbiană 4. Nedesfacerea vitaminei B_{12} legată de alimente	→ Gastrectomii subtotale → Vagotomie → Sindrom de ansă oarbă → Toate intervenţiile	Anemie megaloblastică

Tulburările metabolice şi carenţiale sunt determinate de scăderea aportului caloric, precum şi de maldigestia lipidelor şi steatoree, malabsorbţia calciului, fierului, malabsorbţia de vitamina B_{12} (tabelul III). Manifestările clinice consecutive sunt: scăderea în greutate, hipocalcemie, anemie hipocromă, anemie megaloblastică. Leziuni osoase ca osteoporeza şi osteomalacia sunt mai frecvente în momentul în care la malabsorbţia de calciu se adaugă şi malabsorbţia de vitamina D_2.

Bibliografie

Debast N., Orloff T.S. – Surgery for peptic ulcer în: *Yamada T. ed.*: Textbook of gastroenterology II ed., JB Lippincott Co., Philadelphia, 1995, p. 1 523-1 544

Dunn C.D., Rawlinson N. – Chirurgie, diagnostic şi tratament, ed. a II-a, Editura Medicală, Bucureşti, 1995

Johnston D., Martin I. – Surgical treatment of duodenal and gastric ulcer în: *Haubrich W., Schaffuer F., Berk E. eds.*, Bockus Gastroenterology, W.B. Saunders Philadelphia, London, Toronto, 5th ed., 1995, vol. 1, p. 790-804.

Mittal K.R., Balaban H.D. – The esophagogastric junction, New Engl. J. Med., 1997, 336: 942-932.

Renz U., Hoffmann H. – Tubul digestiv în Schaffler A., Braun J., Renz U., eds.: Ghid clinic, Ed. Medicală, Bucureşti, 1995: 248-303.

Seymour E.N. – Operations for peptic ulcer and their complications: în: *Feldman M., Scharschmidt F.B., Sleisenger H.M. eds.* Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver diseases 6th ed., Saunders, Philadelphia, 1998: 696-710.

Welch P.J., Welch E.C. – Peptic ulcer – stomach and duodenum în: *Morris J.P., Malt A.R. eds.:* Oxford Textbook of surgery, Oxford, Univ. Press., New York, Oxford, Tokyo, 1994: 911-930

Williams-Alexander J. – Complications of gastric surgery în: *Bouchier A.D.I., Allan N.R., Hodgson F.J.H., Keigheley R.B.M. eds.:* Textbook of gastroenterology Ed. Baillière Tyndall, London 1984: 201-217.

CAPITOLUL XIV

DUODENITELE ACUTE ŞI CRONICE

DR. **CONSTANTIN TUDOR**

Definiţie – Clasificare 272
Epidemiologie 272
ETIOPATOGENIE 273
MORFOPATOLOGIE 274
TABLOU CLINIC 275
DIAGNOSTIC PARACLINIC 276
DIAGNOSTIC POZITIV ŞI DIFERENŢIAL .. 276
TRATAMENT 277
EVOLUŢIE. PROGNOSTIC 277

Definiţie – Clasificare

Duodenitele sunt afecţiuni caracterizate prin leziuni inflamatorii acute sau cronice ale mucoasei duodenale (rar a întregului perete), localizate (frecvent la nivelul bulbului duodenal) sau difuze, cuprinzând duodenul II şi III.

Corecta încadrare nosologică a duodenitelor impune definirea lor morfologică, termenul de "duodenită" fiind de obicei folosit fără documentarea paraclinică suficientă. Sunt acceptate 2 entităţi clinico-paraclinice: *duodenite cronice şi duodenite acute.* Duodenitele cronice sunt clasificate în duodenite primare şi duodenite secundare.

Duodenitele primare corespund, în vechile clasificări, duodenitelor "peptice", "nespecifice", "izolate". *Duodenitele secundare* au fost definite până în prezent ca fiind "asociate", "specifice", în această grupă fiind cuprinse şi duodenitele asociate ulcerelor duodenale. Duodenitele acute sunt evidenţiate de regulă în cadrul unor afecţiuni inflamatorii extinse cum sunt gastroduodenitele şi gastroenterocolitele (tabelul I).

Epidemiologie

Atât studiile retrospective cât şi cele prospective au raportat frecvenţa duodenitelor la loturile de pacienţi simptomatici sau asimptomatici. În acest sens bulbitele clinice primare au fost diagnosticate în 8% până la 25% din pacienţii cu suferinţă dispeptică. Duodenitele secundare consumului cronic de antiinflamatorii nesteroidice au fost raportate cu o frecvenţă de până la 37% formele erozive nedepăşind 24%. Bărbaţii sunt de 3 ori mai frecvent afectaţi decât femeile, decada a IV-a de vârstă având incidenţa maximă.

TABELUL I

CLASIFICAREA ETIOPATOGENICĂ A DUODENITELOR

A. *Duodenite acute* (de obicei se asociază cu leziuni acute gastrice sau ale întregului intestin subţire)
   1. Bacteriene
   2. Virale
   3. Chimice: alcool, acizi, baze
   4. Fizice (de iradiere)
   5. Fungice
   6. Parazitare
   7. Stres traumatic, arsuri, operaţii cord deschis, neurochirurgicale etc.

B. *Duodenite cronice*
   1. Primitive sau peptice ± colonizare secundară H. pylori
   2. Secundare
      Medicamentoase: corticosteroizi, antiinflamatorii nonsteroidiene, tablete K^+ etc.
      Parazitare: lambliază, strongiloidoză, trichineloză, schistosomiază
      Afecţiuni enterale cu leziuni ce cuprind şi ductul duodenal: B. Crohn, enteropatie glutenică, B. Whipple
      Afecţiuni ale organelor vecine: pancreatite, angiocolite, ciroza hepatică (duodenopatia portal-hipertensivă)
      Afecţiuni extradigestive: colagenoze, insuficienţă renală cronică (duodenite uremice) etc.

ETIOPATOGENIE

Duodenitele cronice primare sunt considerate ca având etiopatogenie peptică similară cu a ulcerului duodenal la care concură creşterea factorilor de agresiune şi scăderea factorilor de apărare.

Infecţia cu Helicobacter pylori (HP) este factorul decisiv din punct de vedere etiopatogenic al duodenitei primitive.

Secreţia acidă gastrică determină metaplazia de mucoasă gastrică în duoden. Aceasta este colonizată de H. pylori, care prin mecanisme identice cu cele din antru induce şi dezvoltă procesul inflamator care, ulterior, va evolua către ulcer (vezi capitolul de ulcer).

Duodenitele secundare au mecanisme etiopatogenice diferite de cele primare, ele producându-se prin extinderea infecţiei de la organele din vecinătate. Pancreatitele cronice prin insuficienţă exocrină realizează o insuficientă neutralizare a acidului clorhidric la nivel duodenal; staza duodenală adaugă un factor patogenic important şi prin creşterea populaţiei bacteriene în condiţiile hipertrofiei cefalice pancreatice. Pancreatitele acute intervin prin fenomene inflamatorii de vecinătate care afectează nu numai bulbul ci întregul cadru duodenal. Colecistopatiile acute asociază duodenite prin mecanisme inflamatorii asemănătoare. Cirozele hepatice pot determina duodenite de tip "portal hipertensiv" similare gastropatiei antrale portal hipertensive. În suferinţele intestinale agenţii patogenici infecţioşi, alergici, imunologici implică în aceeaşi măsură întreg duodenul. Bolile parazitare (giardioza, strongiloidoza, schistostomiaza), intervin prin verigi iritativ-mecanice. Bolile de colagen determină

vasculite care interferă fluxul vascular mucosal şi motilitatea duodenală. În leziunile duodenale secundare consumului de AINS inhibiţia iatrogenă a ciclooxigenazei acţionează prin scăderea sintezei normale a prostaglandinelor şi deci a activităţii protectoare mucosale. Se asociază o creştere a sintezei leucotrienelor şi a radicalilor liberi de oxigen ca vectori citotoxici locali.

Duodenitele acute asociate gastritelor şi/sau enterocolitele survin în cadrul unor infecţii bacteriene sau virale (în hepatitele acute cu o frecvenţă de până la 84%); toxiinfecţiile alimentare, abuzul de alcool, alergiile cu tropism digestiv se constituie în condiţiile etiopatogenice distincte.

MORFOPATOLOGIE

Leziunile histologice nu sunt specifice unui tip de duodenită, acelaşi tablou morfologic putând avea etiologii diferite.

Modificările histologice în duodenite constau în alterări ale epiteliului de înveliş şi glandular şi infiltrat limfoplasmocitar stromal. La nivel epitelial sunt obiectivaţi şi cuantificaţi: reducerea înălţimii vilozităţilor, creşterea activităţii epiteliale la nivelul criptelor, prezenţa ariilor de metaplazie gastrică. La nivelul laminei propria modificările histologice importante în susţinerea diagnosticului de duodenită sunt densitatea celulelor inflamatorii cronice (limfocite, plasmocite şi eozinofile) dintre glandele Brunner ele determinând severitatea duodenitelor cronice. Cheli a clasificat bulbitele cronice primare în 3 tipuri: 1. duodenite superficiale în care infiltratul limfoplasmocitar este obiectivat în aria vilozităţilor, mucoasa apărând congestivă şi elementară; 2. duodenite interstiţiale în care tabloul inflamator se extinde şi în aria criptelor glandulare; 3. duodenite atrofice în care sunt reliefate atrofii, anomalii de formă şi lărgime a vililor asociate cu infiltrat limfoplasmocitar. *Gradingul leziunilor* epiteliale şi bogăţia infiltratului inflamator este redat în tabelul II.

În cazul duodenitelor acute sau cronice acutizate ("cronice active") sunt prezente la nivelul stratului epitelial polimorfonucleare, indiferent de etiologia

TABELUL II

GRADINGUL LEZIUNILOR INFLAMATORII ŞI EPITELIALE ÎN DUODENITELE CRONICE PRIMARE

Gradul	*Infiltrat limfo-plasmocitar*	*Leziuni epiteliale*	*Metaplazie gastrică*	*Indice de inflamaţie cronică**
0 (normal)	±	–	±	1,09
I (minoră)	+	–	±	1,09-1,27
II (medie)	++	+	++	1,27-1,48
III (severă)	+++	++	+++	1,48-1,96

* Indice de inflamaţie cronică = $\frac{\text{nr. limfocite + plasmocite + mastocite}}{\text{unitatea de volum lamina propria}}$

duodenitei. Eroziunile epiteliale care nu depăşesc muscularis mucosae caracterizează duodenita erozivă. Coexistenţa gastritei antrale este frecventă mai ales pentru cazurile HP pozitive dar şi în condiţiile refluxului duodenogastric.

În duodenitele cronice secundare modificările histologice îmbracă aspecte particulare. În boala celiacă gradul afectării jejunale şi ileale este obiectivat corect prin biopsia duodenală care arată atrofie vilozitară şi infiltrat sever inflamator cronic stromal. Boala Crohn cu afectare duodenală prezintă inflamaţie de tip granulomatos. În duodenitele asociate bolilor parazitare se evidenţiază paraziţii sau larvele acestora. Celelalte duodenite secundare nu au modificări histologice specifice.

TABLOU CLINIC

Suferinţa clinică nu este patognomonică unui tip de duodenită şi nu se corelează cu gradul afectării morfologice sau endoscopice. Relaţia cauzală între duodenită şi dispepsie rămâne neclară existând cazuri de duodenită severă fără acuze clinice. Analizând simptomatologia pacienţilor cu bulbite primare pot fi identificate 3 variante: 1. suferinţa clasică ulceroasă; 2. simptomatologie de tip dispeptic; 3. pacienţi asimptomatici.

Simptomatologia de tip ulceros, cu respectarea periodicităţii sezoniere este prezentă în 14-28% din cazuri, corelaţia ajungând la 85% pentru formele erozive. Hemoragia digestivă superioară poate reprezenta simptomul inaugural şi/sau singular în 2% din cazuri. Majoritatea pacienţilor au acuze nesistematizate de tip "dispeptic": disconfort epigastric resimţit pe zone întinse care poate evolua până la dureri de slabă intensitate, pirozis, apetit capricios, greţuri, vărsături rare, meteorism postprandial episodic. Suferinţa este neregulată ca ritm, evoluând în perioade 2-3 zile, corelate cu factorii precipitanţi alimentari sau de stres. La pacienţii asimptomatici bulbite primare documentate morfologic se întâlnesc într-o proporţie de până la 8%. Pentru duodenitele iatrogene, secundare consumului de AINS, tabloul clinic este cel al suferinţei de tip ulceros, al durerilor epigastrice cvasicontinue însoţite de greţuri şi vărsături accentuate după administrarea antiinflamatoarelor sau al hemoragiei digestive superioare.

Tabloul clinic la pacienţii cu duodenite secundare este determinat de afecţiunea primară: pancreatică, colecistică, intestinală. Nu se poate face o distincţie clinică a simptomelor cauzate de duodenite de cele ale organelor de vecinătate.

Suferinţa clinică în duodenitele acute constă în greţuri şi vărsături pentru gastroduodenite. Forma hemoragică a duodenitei acute este rar izolată, de obicei, este asociată cu gastrită hemoragică, crizele apărând după consum de etanol, cortizon sau în condiţii de stres psihic şi operator.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Examenul radiologic. Modificările radiologice trebuie căutate nu numai la nivelul duodenului I ci a întregului cadru duodenal. Concordanţa între aspectul radiologic şi cel endoscopic este prezentă în 20% din cazuri, frecvent fiind întâlnită supradiagnosticarea unor leziuni. Duodenografia în dublu contrast, compresia dozată şi examinarea în condiţii de hipotonie duodenală (realizată prin glucagon) creşte gradul de concordanţă la 50% pentru cazurile de duodenită erozivă şi duodenită nodulară.

Semiologia radiologică obiectivează 3 forme: duodenita edematoasă, erozivă şi nodulară (pseudopolipoasă). Duodenita edematoasă are pliurile mucoasei îngroşate, unele greu de individualizat, persistente la compresia dozată. Duodenita erozivă prezintă la examinare în dublu contrast şi compresie dozată pete persistente de bariu care au drept corespondent endoscopic ulceraţiile de mucoasă. Duodenita pseudo-polipoasă (nodulară) relevă multiple imagini lacunare, bine delimitate, rotunde sau ovalare. Modificările funcţionale sunt de obicei de tip hiperkinetic: evacuare rapidă, cu bulb "iritabil" sau bulb "spastic"; în cazuri rare modificări de tip hipokinetic cu bulb mărit de volum, hipoton, cu contracţii şi evacuare deficitare.

Endoscopia digestivă superioară. S-au propus numeroase clasificări ale aspectului endoscopic existând controverse asupra formei eritematoase parcelare, formă care poate fi interpretată ca fiind secundară iritaţiei mecanice a endoscopului. Corelaţia diagnostică endoscopie-morfopatologie este scăzută pentru modificările minore endoscopice (mucoasa hiperemică poate avea corespondent histologic o duodenită severă) şi este crescută pentru formele eroziv-hemoragice. Faivre a clasificat aspectele endoscopiei ale bulbitelor primare şi duodenitelor secundare în 5 grupe: 1. duodenita eritematoasă sau hiperemică cu mucoasa difuz sau parcelar afectată; 2. forma erozivă cu ulceraţii cu contur neregulat cu dimensiuni între 2-4 mm şi mucoasă friabilă. Aceste leziuni pot fi difuze sau focale. Leziunile erozive focale însoţite de suferinţe clinice de tip ulceros sunt considerate de autorii japonezi ca un tip nou de ulcer "salami ulcer" (vezi capitolul Ulcerul); 3. forma hipertrofică cu mucoasa edematiată şi îngroşarea pliurilor care nu se turtesc la insuflaţia cu aer; 4. forma pseudopolipoidală (nodulară) cu numeroase proeminenţe nodulare ovalare sau rotunde, mucoasa fiind mai hiperemiată la nivelul proeminenţelor cu eventuale eroziuni asociate pe vârfurile nodulilor sau depresiuni la acest nivel; 5. duodenite atrofice cu mucoasa palidă fără evidenţierea pliurilor mucosale.

DIAGNOSTIC POZITIV ŞI DIFERENŢIAL

Este foarte greu de realizat datorită lipsei specificităţii simptomatologiei clinice.

În practica de medicină generală şi internă diagnosticul de duodenită este de obicei un diagnostic abuziv care se bazează pe o simptomatologie nespecifică şi unele modificări radiologice minore.

Diagnosticul pozitiv se pune numai pe baza examenului endoscopic şi histopatologic.

Clinic în prezenţa modificărilor endoscopice şi histopatologice este necesar să se excludă suferinţele organelor de vecinătate: vezica biliară, pancreas, ficat şi duodenitele parazitare.

TRATAMENT

Regimul de viaţă. Factorii pozitivi care intervin în procesul de vindecare a bulbitelor primare sunt: oprirea fumatului şi excluderea alcoolului.

Tratamentul medical al duodenitelor primare este bazat pe conceptul interrelaţiei duodenită-ulcer, mulţi autori sugerând ca urmărirea duodenitelor peptice să fie făcută asemănător ulcerului duodenal cu aceleaşi scheme terapeutice. Duodenitele cronice peptice se tratează cu medicaţie antisecretorie.

Obiectivele tratamentului episodului acut sunt: 1. îndepărtarea durerilor; 2. grăbirea vindecării; 3. prevenirea complicaţiilor; 4. acceptabilitatea şi complianţa maximă; 5. preţul de cost optimal. Studiile folosind antiacidele în doze şi posologie asemănătoare ulcerului duodenal au arătat vindecări endoscopice la 63-70% din cazuri şi ameliorări histologice la 74-76%. Folosirea ranitidinei şi nizatidinei a relevat rezultate asemănătoare dar preţul de cost, comparativ cu antiacidele, este crescut. Studiile în care au fost folosiţi agenţi protectori ai mucoasei (carbenoxolona, prostaglandinele, sucralfatul) au cuprins loturi mici de pacienţi, rezultatele fiind totuşi concordante în evidenţierea ameliorării clinice şi endobioptice.

Tratamentul medical al duodenitelor primare recidivante are ca scop prevenirea recăderilor şi oprirea evoluţiei ca în ulcer.

Tratamentul chirurgical al bulbitelor primare este indicat doar la rarele cazuri de rezistenţă la tratamentul medical. Se folosesc vagotomia supraselectivă şi piloroloplastia.

Pentru tratamentul duodenitelor secundare se folosesc schemele de tratament indicate în afecţiunile cu care acestea sunt asociate. În duodenitele asociate consumului de AINS se indică administrarea concomitentă de inhibitori de H_2 receptori, cu monitorizarea clinică atentă, mai ales a persoanelor în vârstă. Apariţia hemoragiei digestive sau absenţa răspunsului clinic la asocierea cu inhibitori de H_2 receptori impun oprirea AINS.

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

Duodenitele primare sunt autolimitate, cu evoluţie de 4-6 săptămâni pentru acutizările periodice. Relaţia bulbită-ulcer este dovedită de evoluţia

formelor nonerozive în 20-40% şi a formelor erozive în 80% din cazuri către ulcer duodenal. Sub tratament, folosind droguri şi scheme asemănătoare ulcerului duodenal activ, bulbitele primare se vindecă mai tardiv comparativ cu ulcerul. Cazurile rezistente care necesită intervenţii operatorii sunt de excepţie.

Duodenitele secundare şi cele acute au evoluţia şi prognosticul afecţiunilor cu care se asociază. O menţiune deosebită trebuie făcută pentru gastroduodenitele hemoragice din pancreatite acute care pot determina prin evoluţia lor un prognostic infaust.

Bibliografie

Blackstone O.M.: Endoscopic interpretation, Raven Press, New York, 1987.

Yardley J.H.: Pathology of chronic gastritis and duodenitis in Goldman H., Appleman H.D., Kaufman D. eds., Gastrointestinal Pathology; Williams and Wilkins, Baltimore, 1990: 69-143.

CAPITOLUL XV

HEMORAGIILE DIGESTIVE SUPERIOARE

DR. **MIRCEA DICULESCU**

Definiţie 279
Epidemiologie 279
ATITUDINEA ŞI TIMPII DE DECIZIE ÎN HDS 280
ETIOPATOGENIE 280
FIZIOPATOLOGIE 281
Consecinţele hemodinamice 282
Consecinţele hematologice 282
TABLOU CLINIC 282
Hemoragia 283
Consecinţele clinice ale hemoragiei ... 283
Simptomele bolii de bază 284
DIAGNOSTICUL PARACLINIC 284
Stabilirea leziunii hemoragice 284
Aprecierea gravităţii hemoragiei 285
Explorările bolii de bază 286
DIAGNOSTIC 286
EVOLUŢIE. COMPLICAŢII 287
TRATAMENT 288
Tratamentul medical 288
Tratamentul chirurgical 294

Definiţie

Hemoragiile digestive superioare (HDS) reprezintă pierderi de sânge produse de leziuni localizate la nivelul tubului digestiv superior până la nivelul unghiului Treitz. Ele se exteriorizează sub formă de melenă şi/sau hematemeză.

Este important de diferenţiat HDS de hemoragiile digestive inferioare (HDI) provenite de la nivelul colonului (valvula ileocecală – anus) manifestate de obicei prin emisiuni de sânge nedigerat, precum şi de hemoragiile digestive mijlocii cu sursa de sângerare la nivelul intestinului subţire (de la unghiul Treitz la valvula ileocecală), manifestate de obicei prin "enteroragii" sau hematochezie.

Hemoragiile oculte reprezintă o formă de manifestare a sângerării digestive de orice provenienţă de la nivelul esofagului până la rect.

Epidemiologie

Frecvenţa hemoragiilor digestive în populaţie este greu de apreciat în condiţiile în care nu sunt cunoscute toate cazurile de hemoragie produse "acasă". Pornind de la considerentul că HDS determină în marea lor majoritate internarea, se apreciază că 1 din 2 000 de locuitori sunt admişi în spital într-un an pentru HDS de diverse cauze. După diferite statistici, prevalenţa HDS ar fi de 50-90 la 100 000 de locuitori; dintre acestea 2/3 se produc la persoane ce au trecut de 60 de ani.

Din toate HDS 50% sunt datorate ulcerului gastric şi/sau duodenal; dintre acestea 1/3 sunt datorate utilizării antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS). Persoanele trecute de 60 ani prezintă risc mai mare de sângerare prin administrare de AINS.

Din totalul hemoragiilor, 4% sunt produse de varicele esofagiene, iar 1/3 din acestea sunt letale, fiind grave sau asociind şi alţi factori de risc la cirotic.

ATITUDINEA ŞI TIMPII DE DECIZIE ÎN HDS

HDS pun clinicianului probleme deosebite din cauza potenţialului de evoluţie gravă şi imprevizibilă. Din aceste motive este necesară o ierarhizare foarte exactă a atitudinii ce trebuie luată în fiecare caz de HDS. Ordinea acestor măsuri ar putea fi următoarea:

1. Stabilirea diagnosticului pozitiv de HDS.
2. Aprecierea gravităţii HDS.
3. Internarea pacientului.
4. Combaterea efectelor hemodinamice şi prevenirea şocului hemoragic.
5. Stabilirea diagnosticului etiologic.
6. Instituirea tratamentului hemostatic temporar şi apoi a tratamentului hemostatic definitiv.

În majoritatea situaţiilor viaţa pacientului poate să depindă de o atitudine corectă în această secvenţă.

ETIOPATOGENIE

Din punct de vedere etiopatogenic se pun două probleme importante: *a.* cauza sângerării şi *b.* sursa de sângerare. Cele două probleme sunt în realitate interdependente, întrucât localizarea sângerării este de obicei strict legată de cauza ei. Astfel, dezechilibrul între factorii de apărare mucosali şi factorii agresivi, mecanism patogenic esenţial al ulcerului gastric şi/sau duodenal, constituie în fond motivul de sângerare de la nivelul stomacului şi al duodenului. Prezenţa fenomenelor de hipertensiune portală asociată cu factori declanşatori diverşi pot constitui motiv de sângerare esofagiană prin varice. Toate aceste elemente etiopatogenice sunt pe larg redate la capitolele respective de patologie, hemoragia constituindu-se doar ca o complicaţie a bolilor respective.

O clasificare generală etiologică împarte HDS *în hemoragii de cauză digestivă şi de cauză extradigestivă.*

Principalele surse de sângerare sunt prezentate (tabelul I) atât în ordine topografică, cât şi în ordinea frecvenţei şi/sau a importanţei lor. Un studiu efectuat în Centrul Naţional de Gastroenterologie a evidenţiat, în ordinea frecvenţei decelării endoscopice a sursei de sângerare, următoarea ierarhie:

afecţiuni erozive difuze gastrice sau duodenale – 34%; ulcere "peptice" (duodenale, gastrice), „stomale" – 31%; varice esofagiene şi gastrice – 16%; dilacerări (sindrom Mallory Weiss) – 6%; neoplazii (benigne sau maligne) – 2%; surse necunoscute – 11%.

De remarcat faptul că în 1 din 10 cazuri endoscopia nu reuşeşte să deceleze cauza hemoragiei.

FIZIOPATOLOGIE

Mecanismele de producere a sângerărilor sunt variate şi sunt prezentate la capitolele de patologie digestivă. În acest capitol este prezentată semnificaţia efectelor generale determinate de pierderea de sânge prin tubul diges-

TABELUL I

ETIOLOGIA HEMORAGIILOR DIGESTIVE SUPERIOARE

A. AFECŢIUNI DIGESTIVE
1. *Leziuni ale tubului digestiv*
a) Esofag – varice esofagiene HDS prin – explozie
– eroziune
– esofagită peptică de reflux
– hernie gastrică transhiatală
– ulcer esofagian solitar
– cancer esofagian
– tumori benigne esofagiene
– sindrom Mallory Weiss
b) Stomac – ulcer gastric
– gastrite erozive
– cancer gastric
– alte tumori maligne gastrice (limfom etc.)
– polipi şi polipoze gastrice
– afecţiuni rare (angiodisplazie etc.)
– stomac operat – sângerări precoce
– sângerări medii
– sângerări tardive
c) Duoden – ulcer duodenal
– duodenite acute
– tumori duodenale
– afecţiuni rare (varice duodenale etc.)
2. *Afecţiuni ale glandelor anexe*
a) Ficat – hipertensiune portală
– hemobilie cauze – hepatice
– veziculare
– pancreatice
b) Pancreas – afecţiuni "benigne" (pancreatite acute, cronice etc.)
– cancer de pancreas

B. AFECŢIUNI EXTRADIGESTIVE
Sindroame hemoragipare din – coagulopatii
– trombopenii, trombopatii
– hemofilie
– hemopatii maligne
– purpure rare

tiv superior, aceste elemente constituind principalul factor de agresiune şi ţinta imediată a intervenţiei terapeutice.

CONSECINŢELE HEMODINAMICE

Consecinţele hemodinamice sunt de importanţă majoră şi evoluţia acestora este de multe ori imprevizibilă.

Gruparea succintă a fenomenelor fiziopatologice în dinamică include 2 stadii:

1. **Stadiul reversibil** – care este declanşat de scăderea volemiei, scăderea debitului circulant, precum încetinirea scurgerii sângelui în mica circulaţie şi creşterea vâscozităţii sângelui în capilare. Ansamblul acestor fenomene declanşează apariţia obstrucţiei reologice temporare.

2. **Stadiul ireversibil.** Dacă primele evenimente ale obstrucţiei reologice temporare nu sunt corectate printr-o intervenţie terapeutică energică, sub aspect fiziopatologic se trece în a doua etapă, determinată iniţial de dezoxigenarea eritrocitelor cu rigidizarea lor şi apariţia obstrucţiei reologice definitive. Aceasta determină agregarea trombocitelor şi în final coagularea intravasculară diseminată şi coagulopatia de consum (fig. 1).

Toate fenomenele amintite constituie etapele declanşării şocului hemoragic. Drept urmare, sub aspect terapeutic, indiferent de sursa de sângerare, prioritatea o reprezintă înlocuirea volemică şi constituirea hemodiluţiei.

CONSECINŢELE HEMATOLOGICE

Consecinţele hematologice sunt reprezentate de sindromul anemic, care poate avea aspecte în funcţie de rapiditatea pierderii de sânge şi de cantitatea de sânge eliminat.

Cel mai important aspect al anemiei, indiferent de aceste elemente, este apariţia anemiei posthemoragice, care necesită administrarea de masă eritrocitară sau sânge total.

TABLOU CLINIC

Simptomele clinice precum şi **efectele fiziopatologice** ale hemoragiilor digestive superioare depind de:

– Gradul hemoragiei (cantitatea de sânge pierdută în total).

– Rapiditatea hemoragiei (cantitatea de sânge pierdută în unitatea de timp; de exemplu decesul poate surveni la o pierdere rapidă a unei cantităţi de 1 500 ml de sânge).

– Cantitatea de hemoglobină existentă înaintea debutului hemoragiei.

Clinica hemoragiilor digestive superioare cuprinde 3 aspecte distincte: simptome proprii hemoragiei, simptome induse de HDS şi particularităţile bolii de bază.

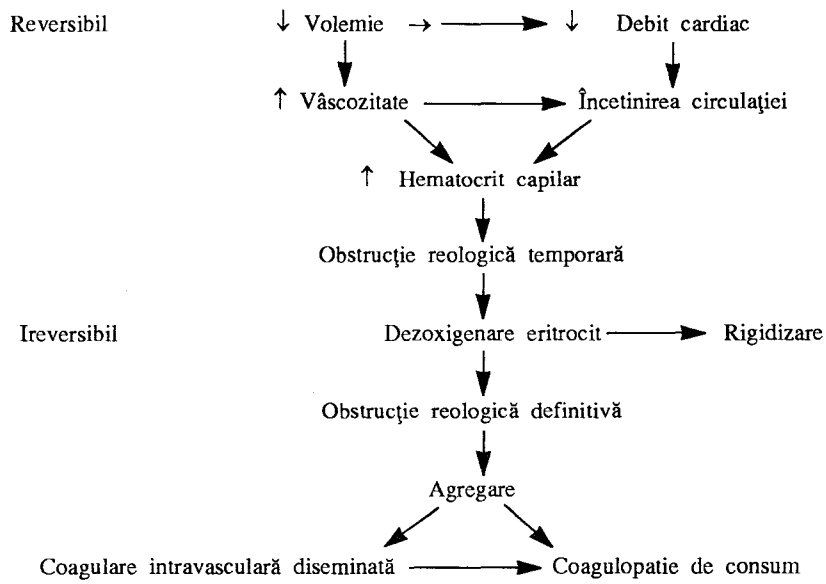


Fig. 1 – Secvenţa fenomenelor fiziopatologice în hemoragiile digestive superioare.

HEMORAGIA

Modalităţile de exteriorizare a hemoragiei depind de localizarea leziunii hemoragice, cantitatea de sânge şi timpul de tranzit.

Hematemeza reprezintă vărsătura cu sânge. Pierderea unei cantităţi mari de sânge în scurt timp declanşează reflexul de vomă şi pacientul exteriorizează sânge. Se consideră că un volum de peste 200 ml de sânge în cavitatea gastrică reprezintă un element important de declanşare a hematemezei. Sângerarea lentă permite digestia hemoglobinei şi vărsătura exteriorizează sânge digerat sub formă de "zaţ de cafea".

Melena se caracterizează prin scaun negru "ca păcura", moale, lucios. Pentru ca o HDS să se exteriorizeze sub formă de melenă este nevoie de o sângerare de minimum 80 ml de sânge şi de un tranzit de minimum 8 ore.

Hematochezia se produce în sângerări masive, când tranzitul este mai mic de 8 ore, sângele eliminat este parţial digerat, lucios.

CONSECINŢELE CLINICE ALE HEMORAGIEI

Consecinţele clinice ale hemoragiei se exprimă prin diferite grade de şoc hemoragic. Tabloul clinic este dominat de transpiraţii reci, hipotensiune, tahicardie. Când hipovolemia antrenează o hipotensiune marcată se pot instala oliguria şi ulterior anuria.

SIMPTOMELE BOLII DE BAZĂ

Simptomele bolii de bază permit nu numai orientarea diagnosticului dar şi stabilirea lui cu exactitate.

Anamneza şi examenul clinic atent permit orientarea diagnosticului în cele mai frecvente cauze de HDS:

Anamneza evidenţiază consumul de medicamente, care poate induce hemoragia pe diferite căi: antiinflamatorii nonsteroide, corticosteroizi, anticoagulante. Interogatoriul atent poate arăta istoricul de ulcer duodenal sau gastric precum şi eventualele suferinţe hepatice diagnosticate anterior episodului hemoragic.

Se va insista asupra existenţei unor alte hemoragii digestive în antecedente şi a diagnosticului stabilit în acele ocazii. Interogatoriul va insista asupra altor manifestări hemoragice: cutanate, articulare, genitale etc., pentru a diagnostica diferitele coagulopatii.

Examenul obiectiv va începe cu inspecţia tegumentelor care poate evidenţia purpure tegumentare, echimoze, steluţe vasculare, circulaţie colaterală, eritem palmar etc.

Palparea atentă a abdomenului permite descoperirea hepatosplenomegaliei, a unor regiuni dureroase bine sau difuz localizate precum şi a formaţiunilor palpabile.

De regulă anamneza şi examenul obiectiv permit orientarea diagnosticului în 80% din HDS.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Diagnosticul paraclinic în HDS are drept obiective stabilirea leziunilor hemoragice, aprecierea gravităţii hemoragiei şi confirmarea bolii de bază.

STABILIREA LEZIUNII HEMORAGICE

Stabilirea leziunii hemoragice se face prin endoscopie digestivă superioară şi examen radiologic; ambele metode sunt importante pentru diagnosticul localizării leziunii hemoragice şi a prognosticului HDS.

Endoscopia digestivă superioară

Endoscopia este o modalitate sigură de precizare a locului leziunii hemoragice, singura care poate preciza dacă sângerarea este continuă sau oprită şi dacă resângerarea este posibilă, permiţând alegerea intervenţiei chirurgicale. În situaţia existenţei mai multor leziuni potenţial hemoragice endoscopia permite diagnosticul leziunii cauzatoare de hemoragie.

O serie de studii statistice susţin faptul că endoscopia digestivă diagnostică nu a influenţat în mod semnificativ prognosticul. Astfel se consideră că 80% din HDS se opresc spontan; 60% din ele nu mai resângerează. Din cei 20% de pacienţi ce nu răspund tratamentului medical, intervenţia chirurgicală este grevată de mortalitate specifică.

Momentul explorării endoscopice la bolnavii cu HDS se stabileşte în raport cu un ansamblu de date clinice. Important este ca endoscopia digestivă superioară să se facă la două ore după corectarea stării de şoc cu pacientul echilibrat hemodinamic. Endoscopia digestivă este indicată în primele 12 ore de la debutul HDS în următoarele situaţii:

– Pacienţii cu risc mare chirurgical şi sângerări repetate; pacienţii ce au mai mult de 60 de ani, ulceroşi cunoscuţi sau care sunt trataţi cu AINS.

– Hematemeze repetate asociate cu hipotensiune arterială; la pacienţii care în aspiratul gastric au sânge proaspăt sau care elimină în scaun sânge nedigerat. Aceste elemente sunt sugestive pentru sângerarea de peste 1 000 ml în primele 24 de ore.

– Pacienţii ce au mai avut hemoragii digestive de cauză neprecizată.

În celelalte cazuri endoscopia este indicată la 24 de ore de la debutul hemoragiei dar nu mai târziu, deoarece stigmatele de sângerare dispar.

Din punct de vedere endoscopic leziunile hemoragice sunt clasificate de către Forrest (tabelul II).

TABELUL II

CLASIFICAREA FORREST A LEZIUNILOR HEMORAGICE DIGESTIVE SUPERIOARE

Tip I – Sângerare activă	– a. pulsatilă – în jet – b. continuă – în pânză
Tip II – Stigmate de sângerare recentă	– a. cheag aderent la leziune – b. vas vizibil în crater
Tip III – Leziune cu potenţial hemoragic	

Semnificativ este faptul că în până la 15% din cazuri nu se poate stabili cauza hemoragiei digestive prin endoscopie digestivă.

Examenul radiologic

Tranzitul baritat poate pune diagnosticul într-o serie de cazuri de leziuni cu potenţial hemoragic (ulcer, tumoră gastrică, varice esofagiene etc.). Din păcate radiologia nu poate specifica sursa de sângerare în hemoragiile mucosale în pânză şi nu poate face discriminarea între două leziuni cu potenţial hemoragic.

Arteriografia selectivă

Arteriografia selectivă reprezintă o metodă de explorare de excepţie pentru stabilirea sursei de sângerare în cazul hemoragiilor de cauză neprecizată, în special în caz de angiodisplazie, diverticul Meckel, tumori de intestin subţire.

APRECIEREA GRAVITĂŢII HEMORAGIEI

Explorări hematologice

Determinarea hemoglobinei, a hematocritului, numărătoarea de leucocite pot reprezenta indicatori ai cantităţii de sânge pierdute, deşi hemoconcentraţia alte-

rează rezultatele. Determinarea de grup sanguin nu trebuie efectuată imediat după internare căci administrarea de dextrani împiedică ulterior această determinare.

Azotemia

Azotemia reprezintă un element valoros în determinarea cantităţii de sânge pierdut. Astfel se consideră că o hemoglobină sub 11 g/dl asociată cu o uree serică mai mare de 40 mg/dl poate semnifica pierderi mai mari de 1000 ml de sânge.

Aprecierea clinico-hemodinamică a gravităţii hemoragiei

Aprecierea clinico-hemodinamică a gravităţii hemoragiei după criteriile Smith şi Weil împarte HDS în trei forme:

– **Hemoragii uşoare:** ele semnifică pierderi de sânge de până la 25% din volemie (aproximativ 1250 ml de sânge). Manifestările clinice sunt: tahicardie de până la 100 bătăi/minut; tensiune arterială de până la minim 90 mmHg; indice de şoc (IS) = raportul puls/TA sistolică mai mic de 1; presiune venoasă centrală normală; diureză normală.

– **Hemoragii medii:** reprezintă pierderi de sânge de până la 35% din volemie (aproximativ 1750 ml de sânge). Modificările clinice sunt: alură ventriculară de până la 120 bătăi/min; tensiune arterială sistolică de minim 70 mmHg; indice de şoc între 1-1,5; presiune venoasă centrală scăzută; diureza începe să scadă.

Din acest moment încep să apară şi alte fenomene, ca tegumente reci, umede (transpirate) şi palide.

– **Hemoragii severe:** reprezintă pierderi de până la 50% din volemie (aproximativ 2500 ml de sânge). În aceste circumstanţe parametrii mai importanţi sunt: alură ventriculară de peste 120 bătăi/min; tensiune arterială sistolică sub 60 mmHg; indice de şoc peste 1,5; presiunea venoasă centrală este scăzută; oligurie; instalarea elementelor definitorii ale şocului hemoragic.

EXPLORĂRILE BOLII DE BAZĂ

Reprezintă elemente asociate explorării hemoragiei propriu-zise fiind utile îndeosebi pentru evaluarea prognosticului şi eventual a apariţiei altor complicaţii (comă hepatică în ciroză, coagulare intravasculară diseminată în coagulopatii etc.). Acestea includ explorări complementare hematologice (hemograma completă cu frotiu, trombocite, medulograma etc.), explorări de coagulare (timp Quick, timp Howell, fibrinemie).

În definirea factorului de gravitate al HDS este important **factorul timp.** Hemoragii relativ uşoare cantitativ, produse în timp scurt pot determina şoc hemoragic ireversibil. Dimpotrivă, hemoragiile din neoplaziile gastrice, de exemplu, produc în timp pierderi volemice mari şi anemii severe, dar sunt bine tolerate hemodinamic şi nu dau semne de şoc.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv trebuie să stabilească existenţa HDS, precum şi sursa de sângerare.

HDS se afirmă clinic prin exteriorizarea hemoragiei (hematemeză şi/sau melenă) şi prin constatarea semnelor de anemie posthemoragică în contextul bolii de bază cu potenţial hemoragic. Confirmarea obligatorie se face prin aspiraţie nasogastrică şi endoscopie digestivă superioară. Celelalte metode de evaluare paraclinică nu sunt de obicei utile pentru diagnosticul pozitiv propriu-zis.

Sursa de sângerare se stabileşte aproape exclusiv prin endoscopie. Radiologia este utilă, iar arteriografia este explorare diagnostică de excepţie în situaţii controversate.

Diagnosticul diferenţial trebuie să excludă în primul rând *alte surse de sângerare.* Epistaxisul masiv cu sânge înghiţit poate determina hematemeza. Hemoptiziile pot fi uneori confundate cu sângerările esofagiene. Melena poate fi şi de cauze digestive (medii) inferioare, în funcţie de durata stagnării sângelui în intestin. Unele modificări ale scaunului produse de alimente (cafea, sfeclă roşie, spanac, măsline etc.) sau medicamente (fier, bismut etc.) pot determina confuzii diagnostice în caz de anamneză imprecisă. Prezenţa de bilă închisă la culoare în vărsătură sau în scaun poate determina de asemenea confuzii diagnostice.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Evoluţie. În mod paradoxal, deşi unele HDS netratate evoluează inexorabil spre exitus, se consideră că aproape 70-80% din ele au tendinţă spre vindecare spontană. Mortalitatea este datorată în primul rând bolii cauzale şi afecţiunilor cu risc preexistente.

Riscul de resângerare este de 70% în cazul varicelor esofagiene. Prezenţa unui vas vizibil în fundul ulceraţiei în timpul endoscopiei indică un risc de resângerare de 57%, pe când prezenţa altor stigmate endoscopice, are o semnificaţie mult mai mică (risc de resângerare 6%).

Mortalitatea prin HDS a fost de 8-10% până la introducerea endoscopiei digestive superioare. După această dată mortalitatea a scăzut la 4%.

Complicaţiile în HDS pot fi de mai multe tipuri: hematologice, hemodinamice şi alte complicaţii.

– *Complicaţiile hematologice* sunt rezultatul anemiei posthemoragice acute sau al coagulopatiei de consum.

– *Complicaţiile hemodinamice* sunt de obicei rezultatul hipoperfuziei organelor vitale: infarct miocardic (prin hipoperfuzie coronariană), ischemie cerebrală (prin hipoperfuzie carotidiană), infarcte şi insuficienţă renală acută (prin hipoperfuzie renală). Ele se produc ca urmare a şocului hemoragic, tratat insuficient sau tardiv.

– *Alte complicaţii.* Coma hepatică din ciroza hepatică cu HDS este o complicaţie redutabilă şi în multe cazuri inevitabilă. Complicaţiile endoscopiei digestive sunt întâlnite în special la endoscopia precoce sau la pacienţii trecuţi de 65 de ani; mortalitatea imputabilă endoscopiei ar fi de 1 la 1 000 de

endoscopii în perioada de hemoragie, faţă de 1 la 6 000 în cazul endoscopiilor în afara hemoragiei. Unele complicaţii sunt posibil generate de medicaţia administrată (hepatite posttransfuzionale, alergii medicamentoase etc.).

TRATAMENT

Conduita terapeutică în HDS implică o serie de particularităţi impuse de riscul vital al afecţiunii, astfel încât se impune un algoritm standardizat care să asigure o intervenţie rapidă şi eficace.

HDS necesită internare obligatorie într-un serviciu care are facilităţi de reanimare şi posibilităţi de intervenţie endoscopică diagnostică şi/sau terapeutică, precum şi secţie de chirurgie generală în regim de urgenţă. Aceste condiţii sunt obligatorii, întrucât **evoluţia oricărei HDS poate fi imprevizibilă.** Un exemplu de algoritm de abordare a unei HDS elaborat de Societatea Britanică de Gastroenterologie (BSG) este redat în fig. 2.

Trebuie subliniate în acest protocol particularităţi proprii abordării doar a HDS: diagnosticul sursei de sângerare se face după stabilirea gravităţii hemoragiei; instituirea tratamentului hemostatic se face după sau în timpul reechilibrării volemice ce reprezintă urgenţă maximă. Menţionăm aici administrarea soluţiilor cristaloide înainte de reechilibrarea hematologică pentru evitarea obstrucţiei reologice a microcirculaţiei ce poate fi într-o situaţie critică.

TRATAMENTUL MEDICAL

Măsuri generale

Pacientul cu HDS trebuie imobilizat la pat; trebuie stabilită o linie de abord venos (un cateter central pentru hemoragiile medii sau mari), stabilită şi aspiraţia gastrică şi începută oxigenoterapia. Pacientul cu ciroză hepatică trebuie obligatoriu clismat. Repausul digestiv este benefic; eventual se pot administra lichide reci pe sondă.

Aspiraţia nazogastrică este extrem de importantă deoarece evidenţiază prezenţa sângelui, permite monitorizarea resângerărilor, identifică vechimea sângerării după aspectul sângelui evacuat. Prin intermediul sondei se realizează decomprimarea stomacului şi se pot efectua spălătura gastrică, precum şi îndepărtarea acidităţii gastrice. Dezavantajele metodei constau în disconfortul pacientului şi riscul producerii de leziuni esofagiene sau gastrice de decubit al sondei.

Tratamentul simptomatic

Tratament simptomatic: amendarea simptomelor se realizează prin terapia patogenică şi etiologică.

Tratamentul fiziopatologic

Tratamentul fiziopatologic priveşte în primul rând **combaterea efectelor hemodinamice** ale HDS. El trebuie început **imediat** deoarece evoluţia este

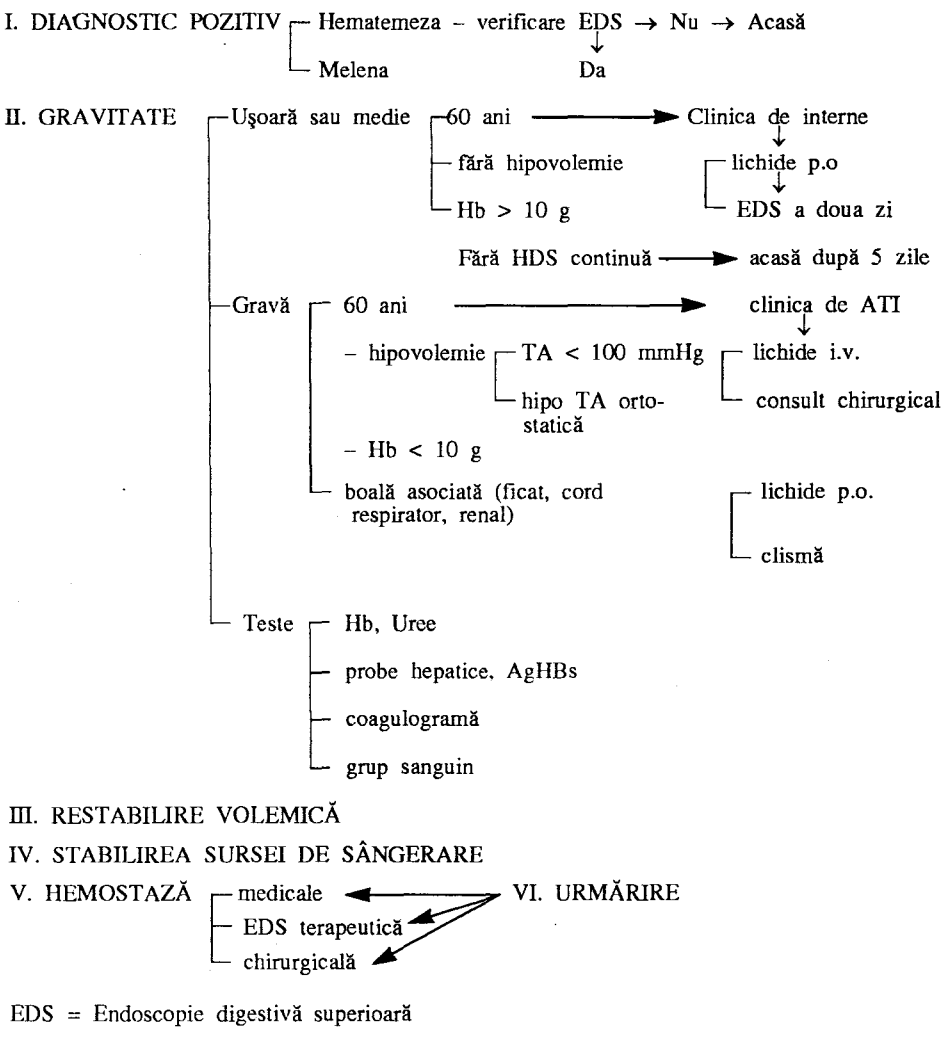


Fig. 2 – Protocolul Societăţii Britanice de Gastroenterologie pentru conduita în HDS.

imprevizibilă. Nu trebuie început prin administrare de **sânge,** deoarece în primele momente tulburările fiziopatologice sunt esenţial la nivelul **microcirculaţiei.**

Înlocuirea volemică. Înlocuirea volemică se realizează, de preferinţă, prin administrarea de cantităţi mari de lichide şi controlul presiunii venoase centrale.

Administrarea de soluţii cristaloide sau de substituenţi macromoleculari se face şi în funcţie de bolile asociate (insuficienţă cardiacă, diabet zaharat etc.), de condiţiile metabolice (acidoză) sau de posibilele complicaţii. Dintre

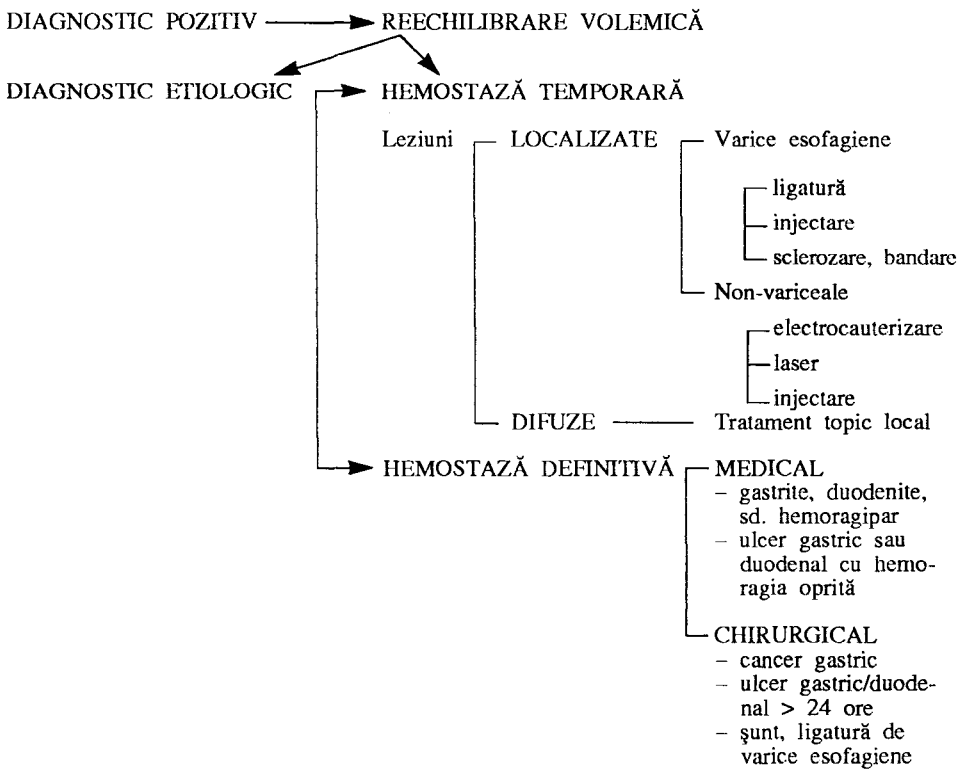


Fig. 3 – Strategia terapeutică în hemoragiile digestive superioare (aplicată la Centrul de Gastroenterologie – Spitalul Clinic Fundeni).

produsele utilizate în aceste situaţii trebuie luate în considerare:

Serul fiziologic (soluţia clorurosodică 9%) poate fi administrat cu unele restricţii la cardiaci şi renali.

Glucoza 5% sau 10% are puţine limitări. Soluţia izoosmolară este o combinaţie de 5% şi 10% în părţi egale. La persoanele diabetice soluţia glucozei va fi tamponată cu 1 U.I. insulină la 5 g glucoză administrată.

Soluţiile Ringer şi Ringer lactat sunt soluţii polielectrolitice; varianta lactat este alcalinizantă.

Soluţia de bicarbonat de sodiu poate fi utilizată pentru combaterea acidozei metabolice. Soluţia în concentraţie de 8,4% este o soluţie molară, cantitatea perfuzată calculându-se în funcţie de deficitul de bază.

Dextranii sunt substituenţi macromoleculari (polizaharidici). Se găsesc sub formă de soluţii în ser fiziologic sau în glucoză 5%. Cele două variante, în funcţie de greutatea moleculară, sunt: Dextranul 70 (Macrodex), cu moleculă mare şi timp de înjumătăţire lung datorită unei eliminări renale lente, şi Dextranul 40 (Rheomacrodex), cu moleculă mică, timp de înjumătăţire relativ scurt (2-4 ore), dar care asociază şi un efect antiagregant pla-

chetar, benefic. Administrarea dextranilor înaintea prelevării de eşantion de sânge împiedică determinarea grupului sanguin.

Plasma umană se poate administra sub formă de plasmă proaspătă sau congelată.

Sângele izogrup, izoRh nu trebuie administrat de la început, ci abia după ce se realizează o hemodiluţie capilară prin soluţii cristaloide sau substituenţi macromoleculari. Se preferă sângele proaspăt, dar se pot utiliza după caz sânge conservat sau masă eritrocitară.

Înlocuirea volemică trebuie să se facă sub un control riguros şi permanent al presiunii venoase centrale, tensiunii arteriale, pulsului şi alurii ventriculare, pentru evaluarea eficienţei terapiei şi pentru prevenirea supraîncărcării circulatorii.

Volumul de lichide administrat este variabil în funcţie de pierderea volemică şi de terenul existent. Se consideră că în majoritatea cazurilor trebuie administrat un volum de 500 ml în primele 15 minute şi de 4-6000 ml în primele 4-6 ore. Continuarea ulterioară a administrării de lichide se va face în funcţie de parametrii hematologici, hemodinamici şi de starea sângerării.

Administrarea de substanţe vasoactive. Administrarea de substanţe vasoactive se va face în condiţii strict limitate. Ele au indicaţii în starea de şoc, pentru o perioadă cât mai scurtă şi numai după înlocuirea volemică corespunzătoare. Două medicamente sunt actulamente mai utilizate.

Dopamina (Dopamin, Inotropin) în doze relativ mici (2-5 μg/kg corp/min) are pe lângă efect inotrop pozitiv şi efect vasodilatator renal, mezenteric şi coronarian. Se găseşte sub formă de fiole de 50 mg în 10 ml. Administrarea se face în soluţie de 250 ml ser fiziologic (sau glucoză 5%), care realizează o concentraţie de 10 μg pe 1 picătură. Posologia variază între 2-5 μg/kg corp/min.

Dobutamina (Dobutrex) are indicaţii mai limitate, având un efect inotrop pozitive. Nu produce tahicardie, dar nici nu dă vasodilataţie renală sau coronară. Se găseşte sub formă de fiole de 250 mg care se dizolvă în 250 ml ser fiziologic (sau glucoză 5%) ceea ce realizează o concentraţie de 50 μg pentru o picătură. Posologia variază între 5-10 μg/kg corp/min.

Ambele droguri au efecte adverse cronotrop, domotrop şi batmotrop pozitive; asocierea lor este uneori benefică.

Tratamentul antihemoragic coagulant. Eficacitatea sa în HDS este controversată, totuşi medicaţia cu efect antihemoragic poate găsi utilizarea în cazul imposibilităţii efectuării tratamentului hemostatic propriu-zis. Medicamentele mai frecvent utilizate sunt:

Vitamina K; Fitomenadiona (Vitamina K_1). Se găseşte în fiole 10 mg/1 ml. Administrarea se face intravenos sau intramuscular, în doze de 1-3 fiole pe zi. Efectul se realizează prin creşterea de factori de coagulare în ficat, în cazul unei insuficienţe hepatice (în ciroză). Se poate administra şi vitamina K_3, dar numai în utilizare intramusculară sau subcutanată.

Adrenostazinul. Este un hemostatic capilar (micşorează timpul de sângerare). Nu are efect de creştere a tensiunii arteriale şi nici a pulsului. Fiolele de 0,0015 g/5 ml se administrează exclusiv în soluţii perfuzabile.

Venostatul (Reptilase). Este o enzimă provenită dintr-un venin de şarpe ce transformă fibrinogenul în fibrină. Fiolele de 1 ml se administrează în doze de 1-2 pe zi subcutanat sau intramuscular.

Dicynone (Etamsilat). Este un hemostatic capilar. Fiolele de 250 mg/2 ml se administrează intramuscular sau intravenos în doze de 2-4 pe zi. Se consideră că nu are contraindicaţii.

Tratamentul etiologic

Acesta este reprezentat de tratamentul hemostatic temporar şi definitiv.

Tratamentul hemostatic temporar are drept finalitate oprirea, cel puţin temporară, a hemoragiei în vederea realizării a două deziderate: efectuarea reechilibrării volemice şi realizarea hemostazei definitive în condiţii de securitate.

Actualmente tratamentul hemostatic temporar se realizează prin endoscopie digestivă superioară terapeutică.

1. *Pentru leziunile localizate.* În *hemoragiile variceale* se efectuează scleroterapie endoscopică prin două modalităţi: intravariceal – strict cu moruat de sodiu 5%; perivariceal – cu polidocanol (etoxisclerol) 1% sau 3% (aceasta este inotrop şi dromotrop negativ, la mai mult de 15 ml) şi alcool absolut 98%. În general se realizează 4-6 şedinţe de scleroterapie endoscopică. Efectele secundare pot fi minore (ulcer esofagian, dureri retrosternale, febră, tahicardie) şi majore (stenoze esofagiene, mediastinite, perforaţii, penumonie de aspiraţie).

Eficacitatea scleroterapiei profilactice este actualmente o problemă controversată, atâta vreme cât există soluţii terapeutice medicamentoase pentru scăderea presiunii din varicele esofagiene.

O alternativă a scleroterapiei în cazul varicelor gastrice este injectarea de cianoacrilat, care se solidifică practic instantaneu intravariceal.

Ligatura endoscopică a varicelor esofagiene (bandarea) reprezintă o soluţie mai nouă cu rezultate comparabile cu scleroterapia. Laserul poate fi şi el folosit cu succes în realizarea hemostazei (92%) dar cu rată mare de resângerare. Tot mai mulţi autori renunţă la folosirea clasicei sonde Segstaken Blakemore, în afara situaţiei în care intervenţia chirurgicală este o certitudine. Cea mai eficientă metodă pentru stoparea hemoragiei prin ruptura de varice esofagiene este montarea unui şunt porto-sistemic transjugular. Aceasta este considerată cea mai bună "punte" până la realizarea transplantului hepatic.

În *hemoragiile digestive non-variceale* – actualmente sunt trei tehnici pentru realizarea hemostazei în leziunile ulcerative hemoragice:

Electrocauterizarea se foloseşte în diverse metode endoscopice. Electrocauterizarea monopolară cu 1 electrod în jurul leziunii, bipolară cu 2 electrozi şi realizarea curentului în suprafaţă, prin fulguraţie cu 1 electrod la distanţă. Se mai pot folosi tehnici de electrotermocoagulare sau folosirea electrodului cald.

Laserocoagularea este o tehnică nouă, foarte eficace, ce foloseşte laserul cu argon sau neodimiu (este încă greu accesibilă, aparatura fiind destul de voluminoasă).

Injectarea de soluţii hemostatice, de ex. alcool absolut (95-98%), în sângerările de clasa Forrest I-a sau II-a, sau administrarea de soluţie clorurosodică hipertonă (20 sau 30%) cu adrenalină, în hemoragiile difuze (Forrest I-b).

Studii recente comparative ale celor 3 tipuri de tehnici consideră faptul că toate 3 reduc rata de resângerare, reduc numărul de intervenţii chirurgicale şi implicit reduc mortalitatea prin HDS. Cea mai eficace ar fi tehnica laser.

Un alt studiu recent afirmă că atât electroconversia, cât şi injectarea de soluţii hemostatice produc chiar hemostaza definitivă în peste 85% din cazuri.

2. *Pentru leziunile difuze.* Tratamentul este mai complex. El implică măsuri ce duc în final la hemostaza definitivă. Dintre acestea enumerăm administrarea de trombină pe locul hemoragiei, administrarea de colagen, de cianoacrilat, etc.

Tratamentul hemostatic definitiv este diferit în funcţie de etiologia hemoragiei, el vizând în fond boala de bază.

Gastritele, duodenitele, sindroamele hemoragipare. Necesită exclusiv tratament medical. De obicei blocanţii de receptori H_2 sunt suficienţi (cimetidina, ranitidina, famotidina). Omeprazolul se dovedeşte de asemenea eficace. Tratamentul de elecţie al gastritelor hemoragice post administrare de antiinflamatorii nesteroidiene îl reprezintă prostaglandinele de sinteză (Misoprostol, Enprostil). Poate fi administrat şi bismut subcitrat (De Nol) sau sucralfat (Carafate, Venter, Gastrofait).

Sindromul Mallory Weiss. De elecţie este injecţia endoscopică cu alcool absolut.

Ulcerul gastric. Necesită tratament medical în cazul certitudinii de benignitate. Dacă sângerarea continuă se intervine chirurgical.

Cancerul gastric. Se operează după reechilibrare hemodinamică şi hematologică, în condiţii de siguranţă oncologică.

Ulcerul duodenal. Strategia este diferită pentru primul episod hemoragic sau pentru al doilea: în cazul unui bolnav sub 45 de ani la primul episod, se recomandă tratament medical intensiv, fără un timp limită pentru intervenţia chirurgicală; în cazul pacienţilor de peste 45 de ani se intervine chirurgical dacă sângerarea persistă peste 24 de ore.

La al doilea episod hemoragic, la pacientul sub 45 de ani, tratamentul este iniţial medical sau intervenţie chirurgicală dacă hemoragia persistă peste 24 de ore. Dacă pacientul este peste 45 de ani este necesară intervenţia imediată, după echilibrarea volemică.

Ulcerul dublu gastric şi duodenal. Atitudine similară cu cea din ulcerul gastric.

Ciroza hepatică. Este o condiţie deosebită prin complicaţiile sistemice ce pot apărea după HDS: encefalopatia portal sistemică şi insuficienţa hepatorenală. Condiţiile specifice terapeutice ar fi următoarele (vezi şi capitolele "Ciroza hepatică" şi "Hipertensiunea portală"):

– Internarea într-o secţie de terapie intensivă.

– Reechilibrarea volemică şi prevenirea şocului hemoragic.

– Prevenirea instalării encefalopatiei portal sistemice – aspiraţie gastrică la 30 min; clisme evacuatorii la 2 ore; administrare de antibiotice neresorbabile (neomicina); administrare de lactuloză sau lactilol.

– Stabilirea cauzei HDS.

– Tratament hemostatic: scleroterapie; administrarea de angiotensină, somatostatin, lizin-vasopresină; efectuarea de şunt porto-sistemic transjugular (TJPPS); ligatură endoscopică, montarea de clipsuri.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Terapia chirurgicală este actualmente o problemă controversată, date fiind posibilităţile mereu crescânde ale tratamentului endoscopic, care au modificat prognosticul HDS, în primul rând prin scăderea necesităţii intervenţiei chirurgicale precoce.

Momentul intervenţiei chirurgicale este un element deosebit de important, de el depinzând de fapt majoritatea mortalităţilor prin HDS. O HDS ce persistă mai mult de 24 de ore necesită intervenţie chirurgicală în aproape toate cazurile.

Intervenţia chirurgicală precoce este grevată de cea mai înaltă rată de mortalitate (20%). *Temporizarea intervenţiei* chirurgicale până la un confort hemodinamic şi hematologic scade mortalitatea sub 7%.

Decizia intervenţiei chirurgicale este diferită în funcţie de formele etiologice de HDS.

În esenţă, HDS constituie o urgenţă majoră, necesită internare obligatorie. Indiferent de sursa de sângerare, măsurile terapeutice generale sunt standardizate şi includ în primul rând abordul venos şi instituirea de perfuzii cu soluţii cristaloide pentru a împiedica obstrucţia de la nivelul microcirculaţiei. Procedurile terapeutice moderne includ endoscopia intervenţională, cel puţin ca soluţie provizorie până la instalarea tratamentului hemostatic definitiv (medical sau chirurgical).

Bibliografie

Bass N.M., Somberg K.A. – Portal hypertension and gastrointestinal bleeding – Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease, – 6th ed., W.B. Saunders company, Philadelphia, 1998, 1284-1309.

Rose J.D.R., Smith P.M. – The Management of variceal bleeding – in Bailliere's Clinical Gastroenterology 1991 5(3) 511-536.

Swain P. – Gastrointestinal bleeding: endoscopic treatment of peptic ulcer haemorrhage in Bailliere's Clinical Gastroenterology 1991 5 (3) 537-562.

Freeman J.G., Record C.O. – Review: the farmacological control of variceal bleeding – Aliment Pharmacol. Therap. 1988, 2, 377-393.

Bornman P.C., Krige J.E.J., Terblanche J. – Management of esophageal varices The Lancet, 1994, 343, 1079-84.

Cook D.J., Guyatt G.H., Salena B.J., Laine L.A. – Endoscopic therapy for acute non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis – Gastroenterology 1992; 102; 138-48.

The Joint Working Group of the BSG – Guidelines for good practice and audit of the management of upper gastrointestinal haemorrhage – Journal of the Royal College of Phisicians of London 1992, 26 (3); 281-289.

Mannucci P.M. – Drug Therapy: Hemostatic drugs – The New England Journal of Medicine, 1998; 339 (4) 245-253.

C

Afecţiunile intestinului subţire, colonului şi rectului

CAPITOLUL XVI

SINDROMUL DE MALABSORBŢIE

PROF. DR. **ALEXANDRU OPROIU**

Definiţie 299
FIZIOPATOLOGIA GENERALĂ ŞI CLASIFICAREA FIZIOPATOLOGICĂ A MALABSORBŢIEI 300
Compartimentele anatomofuncţionale ale malabsorbţiei 300
Maldigestia 301
Malabsorbţia 304
Deficienţe de transport 304
FIZIOPATOLOGIA SPECIALĂ A SINDROMULUI DE MALABSORBŢIE 305
Malabsorbţia hidrocarbonatelor 305
Date generale privind fiziologia digestiei şi absorbţiei hidrocarbonatelor 305
Etiopatogenia şi aspectele clinice ale maldigestiei amidonului 310
Etiopatogenia şi aspectele clinice ale maldigestiei dizaharidelor 311
Etiopatogenia malabsorbţiei monozaharidelor 316
Malabsorbţia proteinelor 317
Date generale privind fiziologia digestiei şi absorbţiei proteinelor 317
Absorbţia şi transportul aminoacizilor şi ale di- şi tripeptidelor 319
Etiopatogenia şi aspectele clinice ale maldigestiei proteinelor 323
Etiopatogenia şi aspectele clinice ale malabsorbţiei aminoacizilor 325
Malabsorbţia lipidelor 326
Date generale privind fiziologia digestiei lipidelor 326
Etiopatogenia şi aspectele clinice ale maldigestiei lipidelor 332
Absorbţia şi etiopatogenia malabsorbţiei lipidelor 338
Malabsorbţia vitaminelor hidrosolubile 346
Malabsorbţia acidului folic 346
Malabsorbţia vitaminei B_{12} 348
Malabsorbţia vitaminelor hidrosolubile din complexul B şi a vitaminei C 354
Malabsorbţia vitaminelor liposolibile .. 357
Malabsorbţia vitaminei A 357
Malabsorbţia vitaminei D 359
Malabsorbţia vitaminei E 360
Malabsorbţia vitaminei K 360
Malabsorbţia unor metale bivalente .. 361
Malabsorbţia fierului 361
Malabsorbţia calciului 365
Malabsorbţia magneziului 370
Malabsorbţia zincului 371
SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ A SINDROMULUI DE MALABSORBŢIE 372
Simptomele digestive 372
Simptomele generale nespecifice 374
Simptomele extradigestive 374
DIAGNOSTICUL PARACLINIC AL SINDROMULUI DE MALABSORBŢIE 374
Teste screening pentru SM 374
Investigaţii pentru determinarea localizării leziunilor generatoare de malabsorbţie 376
Investigaţii pentru stabilirea etiopatogeniei şi fiziopatologiei malabsorbţiei 378

Definiţie

Prin sindromul de malabsorbţie (SM) se înţelege totalitatea simptomelor care apar ca urmare a tulburărilor din cursul digestiei intraluminale şi mucosale, în captarea şi transportul enterocitar şi în livrarea în circulaţia sanguină sau limfatică a unuia sau mai multor produse rezultate din procesarea intestinală a pricipiilor alimentare, substanţelor minerale şi vitaminelor.

Definită astfel, malabsorbţia se deosebeşte de alte entităţi cu care uneori este în mod eronat confundată cum ar fi:

1. **Maldigestia** reprezintă tulburarea digestiei intraluminale sau mucosale. Ea constituie deci numai o componentă a SM.

2. **Malasimilaţia** este un concept mai larg decât malabsorbţia deoarece asimilaţia normală presupune pe lângă digestie, absorbţie şi transport şi utilizarea în scopuri energetice şi plastice a principiilor alimentare la nivel celular şi molecular.

3. **Insuficienţa intestinală** reprezintă un concept mai recent, care a apărut după ce transplantul de intestin subţire a devenit o realitate. Prin insuficienţă intestinală se înţelege imposibilitatea intestinului de a menţine o stare de nutriţie adecvată aşa cum se întâmplă în afecţiunile intestinale extinse sau rezecţiile intestinale totale. Clinic se traduce prin scădere progresivă în greutate, diaree, tulburări hidroelectrolitice, manifestări de malabsorbţie a tuturor principiilor alimentare, vitaminelor şi substanţelor minerale. Insuficienţa intestinală reprezintă într-o mare măsură atât conceptul de malabsorbţie globală, forma cea mai severă de malabsorbţie, dar concomitent şi conceptul de malasimilaţie.

FIZIOPATOLOGIA GENERALĂ ŞI CLASIFICAREA FIZIOPATOLOGICĂ A MALABSORBŢIEI

COMPARTIMENTELE ANATOMOFUNCŢIONALE ALE MALABSORBŢIEI

Fiziopatologia malabsorbţiei este complexă şi constă în existenţa unor mecanisme generale şi a unor aspecte particulare pentru fiecare principiu alimentar.

Clasificarea fiziopatologică şi etiopatogenică porneşte de la *compartimentele anatomice* şi funcţionale *în care se desfăşoară absorbţia:*

1. Digestia luminală şi mucosală care se desfăşoară în lumenul tubului digestiv şi în marginea în perie a intestinului subţire, constituind aşa-zisa digestie mucosală.

2. Absorbţia produşilor finali ai digestiei luminale şi mucosale de către celulele absorbtive ale intestinului subţire, traversarea enterocitului de către aceştia, cu sau fără procesarea lor în enterocit.

3. Livrarea produselor din enterocit circulaţiei sanguine şi limfatice situate în vecinătatea membranei bazale a enterocitelor (fig. 1).

Tulburările şi defectele acestor compartimente anatomofuncţionale pot surveni separat sau combinat şi constituie cele trei componente ale malabsorbţiei: maldigestia, malabsorbţia (tabelul I) şi blocarea livrării şi a transportului („mal-transport").

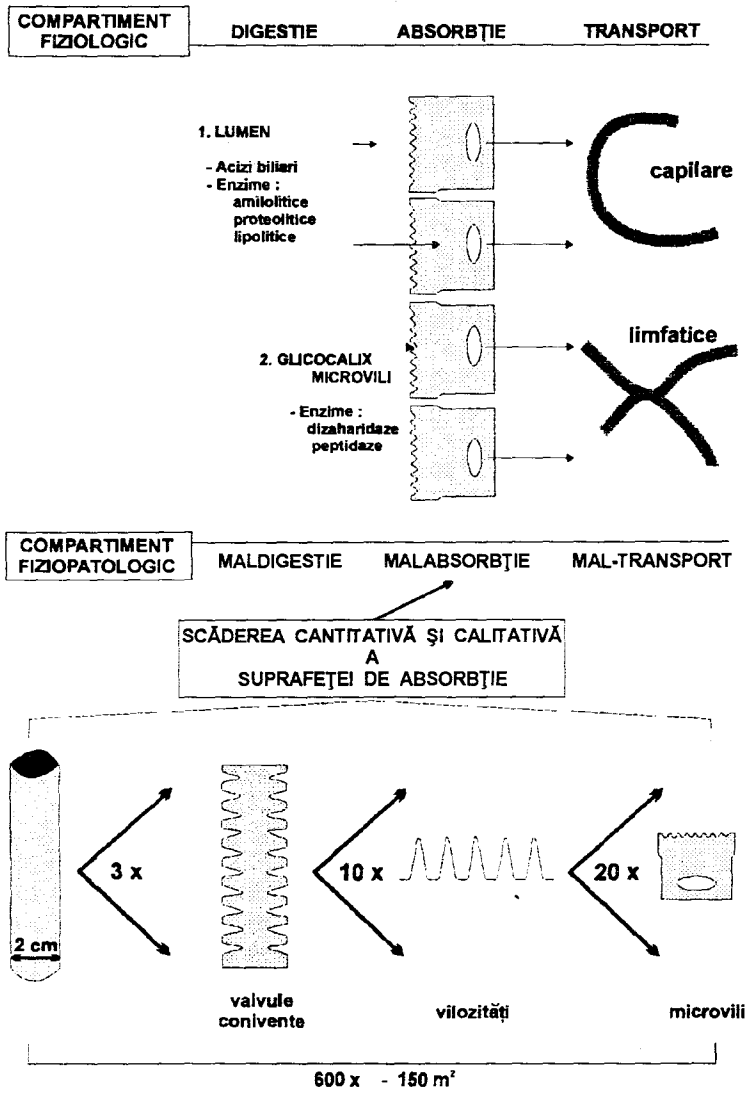


Fig. 1 – Compartimentarea anatomofuncţională a malabsorbţiei.

MALDIGESTIA

Reprezintă tulburarea funcţiei de digestie care se produce în lumen, iar pentru glucide şi proteine şi în marginea în perie a enterocitului. În lumenul intestinului subţire are loc scindarea hidrocarbonatelor, proteinelor şi lipidelor alimentare de către enzime specifice secretate de către celule care se găsesc în stomac, intestinul subţire şi în glandele anexe ale tubului digestiv (glande salivare, ficat, pancreas).

TABELUL I

CLASIFICAREA ETIOPATOGENICĂ ŞI FIZIOPATOLOGICĂ A MALABSORBŢIEI

I. **Maldigestia** *(Insuficienţa digestiei luminale şi a complexului mucosal membranar microvil-glicocalix)*

1) *Secreţie insuficientă de enzime amilolitice, proteolitice, lipolitice în lumen*
   a. Lipsa stimulilor secretorii (secretina, pancreozimina, gastrina etc.)
   b. Afecţiuni congenitale sau câştigate ale structurilor glandulare secretante de enzime
      - tub digestiv: enzime gastrice sau intestinale
      - glande anexe: secreţie salivară, pancreatică, biliară
   c. Blocarea accesului enzimelor din organul secretor în tubul digestiv:
      - litiaza salivară
      - obstrucţie de duct pancreatic, căi biliare principale etc.
   d. Inactivarea intraluminală a enzimelor digestive
      - pH alcalin în stomac (reflux duodenogastric)
      - pH acid în jejun

2) *Alterarea biodisponibilităţii principiilor alimentare*
   a. Consum competitiv intraluminal
      - bacterii în exces: vit. B_{12}
      - paraziţi: *Diphilobotrium latium*
   b. Scăderea biodisponibilităţii
      - oxalaţi, acizi graşi (fixează Ca^{2+})
      - fitaţi (fixează acizi graşi, colesterol, vitamine liposolubile)

3) *Deficienţe congenitale şi câştigate ale echipamentului enzimatic al marginii în perie (complexul membrană microvilară – glicocalix)*
   - deficit de dizaharidaze (lactaza, sucraza, maltaza)
   - deficit de dipeptidaze şi oligopeptidaze

II. **Malabsorbţia** *(Deficit al captării, traficului şi procesării intraenterocitare a produşilor finali de digestie)*

1) *Scurtarea timpului de contact între conţinutul luminal şi mucoasa absorbtivă (tranzit rapid)*
2) *Micşorarea suprafeţei de absorbţie*
   a. Rezecţii intestinale, fistule entero-enterale spontane sau chirurgicale
   b. Afecţiuni inflamatorii
      - etiologie cunoscută: bacteriene, fungice, virale etc.
      - etiologie necunoscută: boala Crohn, imunodeficienţă congenitală şi câştigată
   c. Afecţiuni circulatorii
      sindromul de ischemie mezenterică cronică
      enterita de iradiere

Structura histologică ce asigură digestia în marginea în perie a enterocitelor este complexul glicocalix-membrană microvilară care continuă şi desăvârşeşte digestia începută în lumen.

Microvilii apar pe membrana apicală a fiecărui enterocit ca nişte prelungiri în deget de mănuşă, cu o înălţime de 1 μm şi o lărgime de 0,08 μm (fig. 2). Un enterocit are 1 000-3 000 de microvili, care măresc suprafaţa de absorbţie de 14-40 de ori. Pe faţa externă, luminală, a microvililor se găseşte glicocalixul, care este format din filamente de glicoproteine extrem

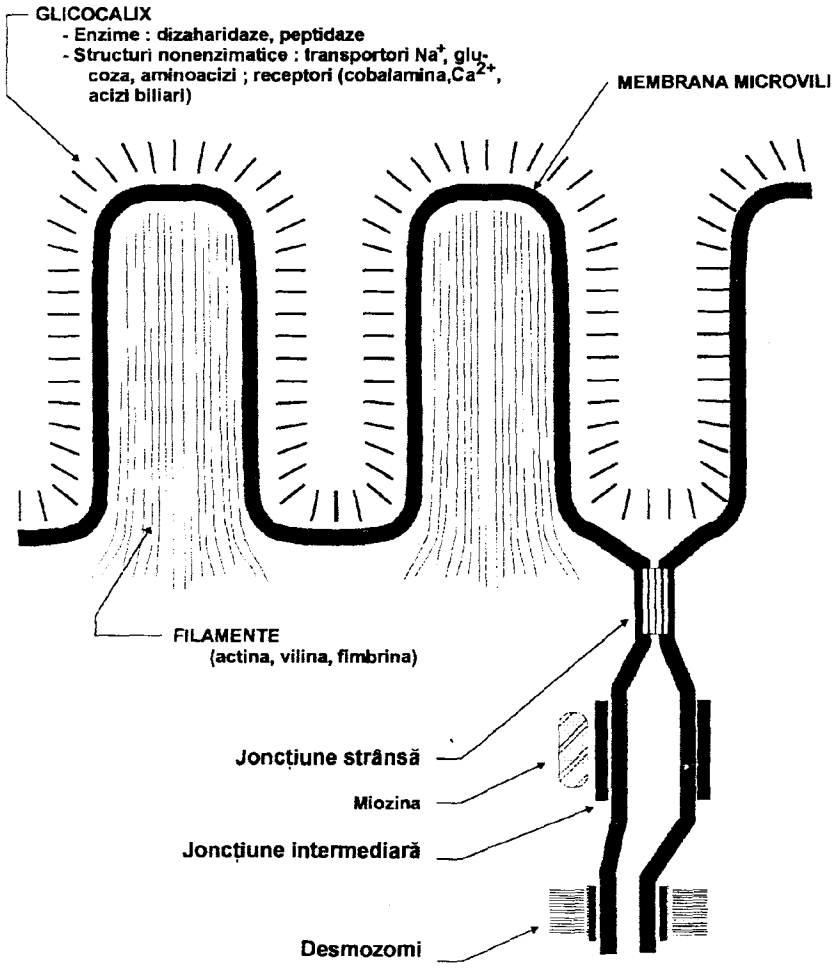


Fig. 2 – Substratul morfologic al absorbţiei - complexul membranar microvil - glicocalix.

de fine. Acestea au funcţie enzimatică, fiind specializate în digestia glucidelor (dizaharidaze) sau în digestia proteinelor (dipeptidaze, oligopeptidaze), sau funcţie nonenzimatică adecvată structurii moleculare cu rol de receptori (vitamina B_{12}, acizi bliliari, Ca^{2+}) sau transportori (glucoză, aminoacizi, dipeptide etc.).

Maldigestia constituie o componentă a malabsorbţiei şi are numeroase mecanisme etiopatogenice şi fiziopatologice (vezi tabelul I). Una din cauzele principale o constituie deficienţele enzimelor digestive: insuficienţele secretorii congenitale şi câştigate, lipsa stimulării secreţiei pancreatice şi biliare, blocarea accesului secreţiei pancreatice şi secreţiei biliare în duoden, inactivarea intraluminală a enzimelor digestive, consumul intraluminal al produşilor

de digestie. Diminuarea congenitală sau câştigată a enzimelor din marginea în perie constituie o cauză de maldigestie.

MALABSORBŢIA

Malabsorbţia propriu-zisă apare ca urmare a deficienţelor ce au loc la nivelul enterocitului începând cu captarea produşilor ultimi ai digestiei luminale şi mucosale, traficul acestora prin membrana apicală şi citoplasmă, eventuala procesare a lor în interiorul enterocitului (ca de exemplu: continuarea hidrolizei pentru dipeptide şi oligopeptide, resinteza trigliceridelor şi lecitinei, reesterificarea colesterolului, asamblarea lipoproteinelor).

Alterarea canalelor de transport Na-dependente pentru glucoză, galactoză şi unii aminoacizi se întâlneşte în afecţiunile congenitale ce sunt descrise în fiziopatologia specială a malabsorbţiei. În afecţiunile inflamatorii, alergice, vasculare, medicamentoase se produc alterări care sunt cantonate nu numai la membrana apicală dar şi în enterocit.

Manifestarea clinică a malabsorbţiei corespunde cu scăderea cantitativă şi calitativă a suprafeţei de absorbţie sub o valoare critică. Suprafaţa de absorbţie se multiplică de 600 de ori faţă de cea a unui cilindru obişnuit (vezi fig. 1) datorită următoarelor structuri anatomice: valvulele conivente măresc suprafaţa de absorbţie de 3 ori, vilozităţile o măresc de 10 ori şi microvilii de 20 de ori (vezi fig. 1).

Scăderea cantitativă a suprafeţei de absorbţie se întâlneşte în rezecţiile intestinale sau în diferite şunturi entero-enterale spontane sau chirurgicale.

Scăderea calitativă a suprafeţei de absorbţie se întâlneşte în toate afecţiunile inflamatorii de cauză cunoscută sau necunoscută (boala Crohn). Atât afecţiunile inflamatorii cronice, cât şi cele acute scad suprafaţa de absorbţie prin distrugerea microvililor, a receptorilor şi transportorilor din membrana apicală a celulelor absorbtive. Orice leziune inflamatorie agresează şi echipamentul enzimatic din interiorul enterocitului ducând la afectarea traficului şi procesării citoplasmatice.

Leziunile vasculare cum sunt insuficienţa vasculară mezenterică cronică, enterita radică produc malabsorbţie prin leziuni enterocitare complexe.

DEFICIENŢE DE TRANSPORT

Unii produşi de digestie (aminoacizii, glucoza, galactoza, fructoza) traversează enterocitul fără modificări şi trec prin membrana bazolaterală în spaţiul subcelular de unde intră în circulaţia sanguină prin porii capilarelor din lamina propria. Creşterea presiunii capilare ca urmare a hipertensiunii portale sau a unei staze venoase segmentare (tromboze, compresiuni tumorale) pot stânjeni intrarea în circulaţie a produşilor de digestie.

Produşii de digestie lipidică sunt resintetizaţi în enterocit şi asamblaţi cu apoproteinele. Ei sunt livraţi circulaţiei limfatice sub formă de lipopro-

teine. În afecţiunile care produc stază limfatică trecerea în limfatice este împiedicată şi steatoreea este probabilă.

FIZIOPATOLOGIA SPECIALĂ A SINDROMUL DE MALABSOBŢIE

Înţelegerea malabsorbţiei principiilor alimentare este de mare importanţă pentru înţelegerea tuturor afecţiunilor intestinului subţire în care poate interveni absorbţia deficitară a unora sau mai multor nutrienţe.

MALABSORBŢIA HIDROCARBONATELOR

DATE GENERALE PRIVIND FIZIOLOGIA DIGESTIEI ŞI ABSORBŢIEI HIDROCARBONATELOR

Hidrocarbonatele din alimentaţie. Cea mai mare parte a hidrocarbonatelor din alimentaţie (tabelul II), se prezintă sub formă de *amidon* şi *dizaharide* cum sunt zaharoza sau sucroza (formată din glucoză şi fructoză) şi lactoza (formată din glucoză şi galactoză), mai rar trehaloza, dizaharid care se găseşte în ciuperci. În multe produse alimentare se găsesc monozaharidele ca atare: fructoză, sorbitol, glucoză. O altă parte de hidrocarbonate este constituită de *polimerii* care se găsesc în vegetale şi pentru care nu există enzime intestinale care să le hidrolizeze (vezi tabelul II).

Digestia hidrocarbonatelor. Amidonul este supus **digestiei luminale.** El se prezintă ca un amestec a doi polimeri formaţi din molecule de glucoză. Amiloza constituie 25% din amidon şi este formată din moleculele de glucoză legate prin carbon α 1-4. Amilopectina reprezintă restul de 75% din molecula de amidon şi are o greutate moleculară de 100 de ori mai mare decât amiloza. Amilopectina este formată din lanţuri liniare de glucoză din care pleacă ramificaţii legate de lanţul liniar prin legătura α 1-6.

Digestia amidonului începe în cavitatea bucală, continuă în intestinul subţire şi se desăvârşeşte în echipamentul enzimatic al marginii în perie care hidrolizează oligomerii rezultaţi.

Enzimele amilolitice sunt amilaza salivară şi amilaza pancreatică. *Amilaza salivară* iniţiază hidroliza amidonului în cavitatea bucală şi îşi continuă acţiunea şi în lumenul gastric deoarece este protejată de acţiunea pH-ului acid de însuşi amidonul ingerat. Valoarea amilazei salivare în digestia amidonului este mare la nou-născuţi, la care secreţia amilazei pancreatice este mai redusă şi la pacienţii cu pancreatită cronică la care scade debitul amilazei pancreatice. *Amilaza pancreatică* are o structură şi o acţiune asemănătoare cu amilaza salivară şi acţionează asupra amilozei şi amilopectinei în lumenul jejunului şi ileonului.

TABELUL II

HIDROCARBONATELE DIN ALIMENTAŢIE

Hidrocarbonate digerabile şi absorbabile

Grupe de zaharide	*Compoziţie chimică*	*Sursa alimentară*
1. Monozaharide		
- Fructoză		- fructe, miere
- Sorbitol		- chewing gum
- Glucoză		- lapte, zahăr din trestie de zahăr
2. Dizaharide		
- Lactoză	= glucoză+galactoză	- lapte şi produse lactate
- Maltoză	= glucoză+glucoză	- sirop de porumb
- Sucroză	= glucoză+fructoză	- zahăr alimentar (sfeclă sau trestie de zahăr)
- Trehaloză	= glucoză+glucoză	- ciuperci
3. Polizaharide		
- Amidon	= amiloză+amilopectină	- făinoase, cartofi, porumb etc.

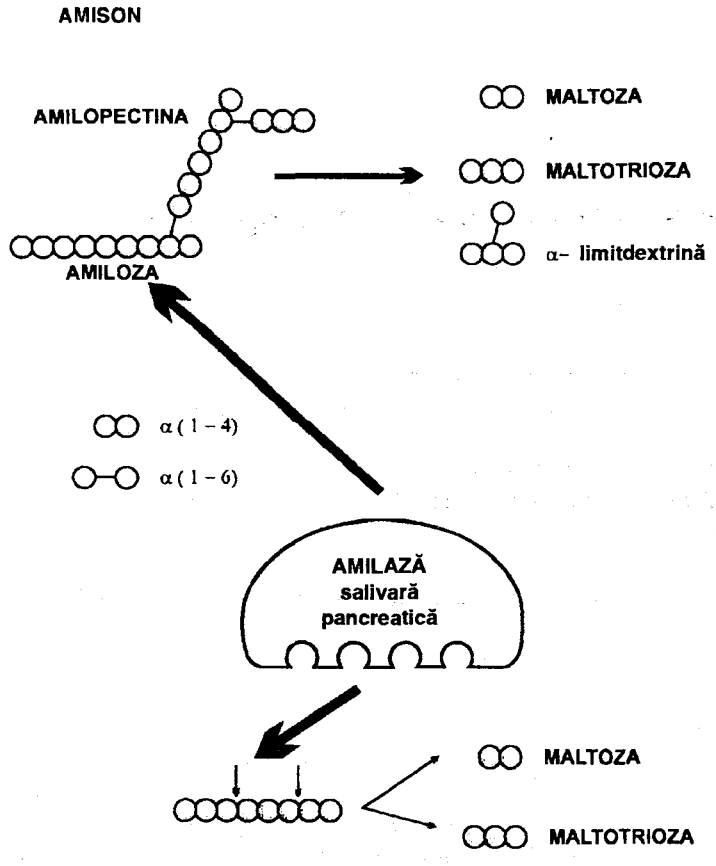
Hidrocarbonate nondigerabile şi nonabsorbabile

Grupe de zaharide	*Compoziţie chimică*	*Sursa alimentară*
1. Polizaharide		
- Celuloză	= glucoză (în legătură β 1-4)	- vegetale, fructe
- Hemiceluloză	= manoză, galactoză (β 1-4)	- vegetale, fructe
- Lignină	= polimeri aromatici (nu hidrocarbonate)	- vegetale, fructe
- Pectină	= polimeri ai ac. galacturonic	- fructe
- Gumă sau mucilagii	= complex de polizaharide cu galactoză, manoză, ac. glicuronic şi alte zaharide	- fructe
2. Oligozaharide		
- Stochioză		- legume, fasole
- Raffinoză		- legume, fasole

Rezultatele digestiei intraluminale (fig. 3) sunt: *Maltoza,* dizaharid format din două molecule de glucoză; ce provine din scindarea lanţurilor liniare; *maltotrioza,* o trioză formată din trei molecule de glucoză; α-limitdextrina, o poliozâ care cuprinde aproximativ 10 molecule de glucoză dispuse într-un lanţ liniar care se leagă printr-o legătură α 1-6 cu o catenă laterală.

Digestia mucosală (în marginea în perie). Dizaharidele alimentare precum şi produşii de digestie ai amilozei şi amilopectinei nu pot fi absorbiţi ca atare şi necesită în continuare scindarea lor enzimatică până la producerea celor trei monoze care se absorb prin membrana apicală a enterocitului.

Digestia dizaharidelor alimentare, a maltozei, maltotriozei şi alfa-limitdextrinei se face de către dizaharidazele din marginea în perie (tabelul III). Există şapte dizaharidaze care desăvârşesc digestia şi care sunt localizate pe complexul membrana microvilară-glicocalix. Ele sunt grupate în trei complexe



TABELUL III

DIGESTIA OLIGOZAHARIDELOR ÎN MARGINEA ÎN PERIE

Substrat	*Enzimă*	*Produşi*
Sucroza	Sucraza	Glucoza+fructoza
Lactoza	Lactaza	Glucoza+galactoza
Maltoza, maltotrioza	Glucoamilaza Sucraza Izomaltaza	Glucoza
α-limitdextrinele	Glucoamilaza Sucraza Izomaltaza	Glucoza
Trehaloza	Trehalaza	Glucoza

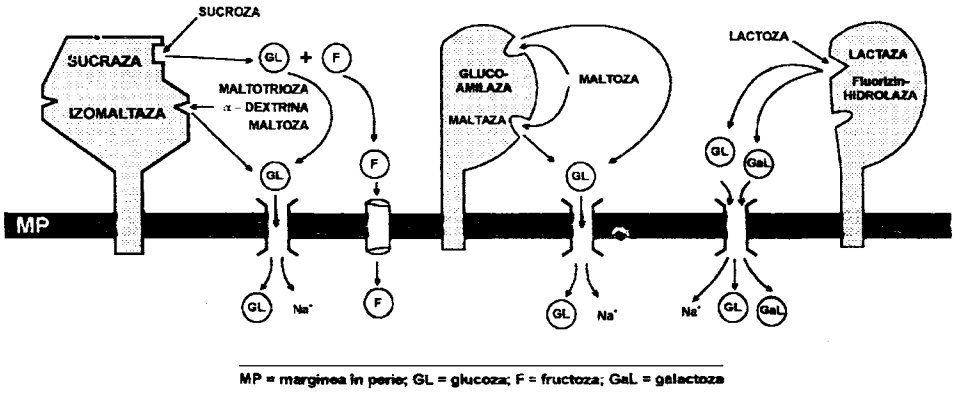


Fig. 4 – Digestia hidrocarbonatelor în complexul membranar microvil-glicocalix.

duble: complexul sucrază-izomaltază, complexul maltază-glicoamilază, complexul lactază-florizin hidrolază (fig. 4). Trehalaza este singură pe marginea în perie (vezi fig. 4).

Sucraza hidrolizează sucroza în glucoză şi fructoză. Pe aceeaşi moleculă proteică mare este exprimată şi izomaltaza care este legată covalent de sucrază. Izomaltaza hidrolizează maltoza, maltotrioza şi alfa-limitdextrinele eliberând moleculele de glucoză.

Complexul maltază-glicoamilază desface şi legăturile terminale alfa 1-4 ale oligomerilor inclusiv maltoza.

Complexul lactază-florizin hidrolază hidrolizează lactoza eliberând din această moleculă glucoza şi galactoza. Florizinhidrolaza hidrolizează glicosilceramidele care intră în constituţia veziculelor de grăsimi din lapte.

Trehalaza hidrolizează trehaloza, dizaharid mai rar întâlnit în alimentaţia obişnuită.

De reţinut că sucroza, lactoza şi trehaloza sunt digerate de o singură enzimă şi deficienţa sau lipsa enzimei specifice se însoţeşte de maldigestia dizaharidului respectiv.

Sinteza dizaharidazelor (fig. 5). Timpul de înjumătăţire al dizaharidazelor este foarte scurt, nedepăşind 11 ore. Degradarea dizaharidazelor se face de către protezele pancreatice şi bacteriene. Malabsorbţia de dizaharide care se întâlneşte în sindromul de poluare bacteriană intestinală se datorează în mare parte acţiunii proteazelor bacteriene. În insuficienţa pancreatică în care scade foarte mult debitul proteazelor creşte şi activitatea dizaharidazelor producându-se o absorbţie rapidă a glucozei exprimată prin hiperglicemie postprandială. Sucraza-isomaltaza are o activitate reglată prin feed-back pozitiv care se manifestă printr-o rapidă creştere a activităţii acestor enzime după ingestia de zaharoză.

Dezvoltarea dizaharidazelor se face în timpul vieţii intrauterine, astfel încât la naştere nou-născutul are echipamentul enzimatic necesar digestiei dizaharidelor. Transcrierea şi formarea dizaharidazelor se face în enterocitele

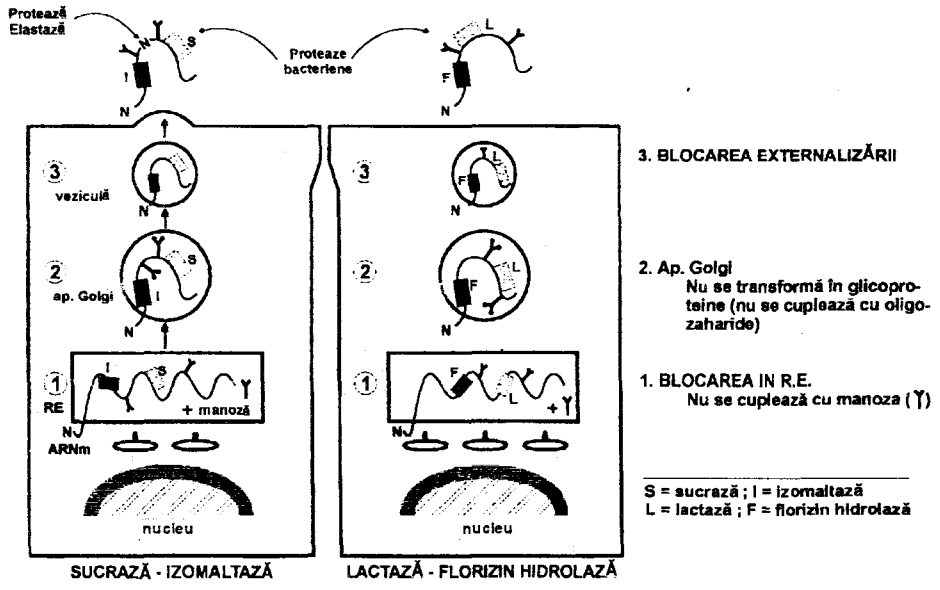


Fig. 5 – Mecanismele maldigestiei lactozei, sucrozei şi izomaltozei prin tulburarea congenitală a dizaharidazelor specifice.

care părăsesc criptele glandulare şi migrează către partea apicală. *Lactaza* are o activitate care descreşte progresiv după înţărcare ajungând la cele mai mici nivele după vârsta de 5 ani. Scăderea activităţii lactazei este determinată de o genă autosomal recesivă. Activitatea lactazică scăzută după înţărcare se produce la 2/3 din populaţie şi se datorează scăderii nivelului ARNm lactazei şi comutării sale către sinteza unei lactaze inactive. La populaţiile nord-europene persistă o activitate lactazică înaltă care se moşteneşte autosomal dominant. Lactaza se găseşte în duoden dar are expresie maximă în jejunul superior, aproximativ 20-25 cm sub unghiul Treitz. *Sucraza* are cam aceeaşi localizare ca şi lactaza, dar activitatea ei este de două ori mai mare decât a lactazei. Activitatea *glucoamilazei-maltazei* creşte progresiv începând din duoden având maxima expresie în jejun şi scade gradual până la valva ileocecală.

Absorbţia hidrocarbonatelor. Hidrocarbonatele se absorb sub formă de monoze – glucoză, galactoză şi fructoză – care rezultă din digestia luminală a amidonului şi dizaharidelor alimentare.

Glucoza şi *galactoza* se absorb cu un cotransportor sodiu-glucoză care este situat pe marginea în perie a enterocitului. Acest transportor are 4 subunităţi identice, care conţin un loc pentru sodiu şi un loc pentru glucoză. Energia necesară transportului cuplat provine din scindarea ATP-ului de către ATP-aza K^+/Na^+. Se realizează astfel o concentrare a glucozei în enterocit. Unitatea de cotransport a glucozei sau galactozei cu Na^+ se găseşte în ime-

diata apropiere a dizaharidazelor, astfel încât glucoza şi galactoza eliberate se absorb imediat şi nu realizează o concentraţie hiperosmolară în lumen. Glucoza şi galactoza se absorb şi prin membrana bazolaterală fără ca absorbţia să fie Na^+-dependentă.

Fructoza se absoarbe prin difuzie facilitată printr-un canal specific, negăsindu-se niciodată în competiţie cu glucoza şi galactoza.

Absorbţia prin difuziune se face pentru glucoză, galactoză şi fructoză în special după ingestia crescută de hidrocarbonate, când se realizează o mare concentraţie intraluminală de monoze.

Eliberarea în circulaţia sanguină. *Glucoza, galactoza şi fructoza* captate în enterocit sunt eliberate în lamina propria prin căi de difuziune specializate. Din lamina propria monozele intră prin porii din capilarele din mucoasă în circulaţia generală.

ETIOPATOGENIA ŞI ASPECTELE CLINICE ALE MALDIGESTIEI AMIDONULUI

Malabsorbţia hidrocarbonatelor se produce ca rezultat al tulburărilor care apar în cele trei compartimente, respectiv digestia intraluminală, absorbţia şi eliberarea în circulaţia sanguină.

Maldigestia amidonului se produce rareori deoarece amilazele salivară şi pancreatică se găsesc în cantităţi suficiente. În condiţii normale amidonul este digerat în intestinul subţire superior. Digestia intraluminală a amidonului poate fi alterată în mai multe condiţii:

– Predominanţa de surse alimentare de amidon cu grad scăzut de digestibilitate intraluminală. Între 2-20% din amidonul ingerat nu este digerat chiar în condiţiile unei secreţii normale de amilază salivară şi pancreatică. Cel mai prost digerat este amidonul din fasolea uscată (21%), cartofi (8,5%), pâine albă (7,3%), porumb (6,6%). Cel mai bine digerat este amidonul din orez în care fracţiunea absorbită este de 99%.

– Modul de preparare al amidonului din alimente. Prepararea care permite eliberarea amidonului din învelişul vegetal fibros creşte utilizarea amidonului eliberat. Prepararea prin căldură, fierbere, coacere favorizează digestia amidonului.

– Deficienţa izolată de amilază pancreatică este o formă congenitală. Ea trebuie deosebită de întârzierea sintezei amilazei pancreatice care uneori se produce după un an. Criteriile de diagnostic al deficitului de amilază pancreatică ar fi următoarele: vârsta peste un an, intoleranţa clinică la alimentele care au conţinut mare de amidon, concentraţia scăzută de amilază în sucul duodenal dar asociată cu concentraţia normală de tripsină şi lipază, ameliorarea simptomelor prin dieta fără amidon.

– Diminuarea activităţii amilazei prin substanţe proteice care inhibă activitatea amilazei şi care se găsesc în unele legume cum este fasolea.

ETIOPATOGENIA ŞI ASPECTELE CLINICE ALE MALDIGESTIEI DIZAHARIDELOR

Clarificarea etiopatogenică. Maldigestia dizaharidelor are semnificaţie clinică şi se produce atunci când există insuficienţa sau absenţa dizaharidazelor. Condiţiile însoţite de insuficienţa dizaharidazelor sunt expuse în tabelul IV.

TABELUL IV

CLASIFICAREA ETIOPATOGENICĂ A DEFICITULUI DE DIZAHARIDAZE

Tipul etiologic	*Patogenia*
Lactaza	
1. Absenţa congenitală	– Lipsa activităţii lactazei la naştere
2. Primară: hipolactazia adultului	– Declinul genetic predominant în copilărie şi adolescenţă
3. Secundară	1. Leziuni mucosale: rotaviroze, b. celiacă, giardiază, enterita regională, enterita radică, hiperpoluare bacteriană 2. Tulburări de motilitate: hipermotilitate, timp de contact insuficient (stomac operat, hipertiroidism)
Sucraza-izomaltaza	
1. Congenitală	– 3 fenotipuri a) acumulare în reticulul endoplasmic b) acumulare în ap. Golgi c) enzima alterată transportată pe marginea în perie (vezi fig. 5)
2. Secundară (câştigată)	1. Leziuni mucosale: rotaviroze, b. celiacă, giardiaza, enterita regională, enterita radică, hiperpoluare bacteriană 2. Tulburări de motilitate: hipermotilitate, timp de contact insuficient (stomac operat, hipertiroidism)
Trehalaza	
1. Congenitală	– Diminuare sau dispariţie completă

a) *Maldigestia lactozei* este cea mai bine studiată şi este cea mai frecventă. Se întâlneşte sub două forme: congenitală şi câştigată. *Lipsa congenitală de lactază* constă într-o mutaţie ce se produce în gena care sintetizează lactaza al cărei produs este alterat şi inactiv (fig. 5). Constituie o entitate foarte rară care se transmite autosomal recesiv. Se manifestă imediat după naştere. *Deficitul de lactază al adultului sau hipolactazia adultului* reprezintă o cauză frecventă de malabsorbţie de lactoză care se transmite autosomal dominant şi care explică scăderea activităţii lactazei începând de la 5 ani la populaţia non-albă şi în adolescenţă şi la începutul vârstei adulte la europeni.

Cauzele acestei manifestări tardive (fig. 5) sunt mutaţiile care apar în gena care reglează sinteza lactazei. Ca urmare a acestor mutaţii apar două tulburări majore în hipolactazia adultului şi anume diminuarea sintezei pre-

cursorului în reticulul endoplasmatic şi/sau alterarea procesului posttranslaţional (vezi fig. 5).

În deficitul congenital de lactază tulburările pot surveni în momentele sintezei lactazei: 1. Blocarea translaţiei şi translocaţiei în reticulul endoplasmic rugos, precum şi blocarea cuplării cu oligozaharide bogate în manoză. 2. Blocarea în aparatul Golgi şi oprirea transformării în glicoproteină. 3. Transferul în vezicula care transportă dizaharidul la membrana apicală a enterocitului şi externalizarea părţii active a enzimei. În vezicula transportoare lactaza este despărţită de florizin hidrolaza de care se găseşte legată.

Deficitul secundar câştigat *de lactază* apare în toate injuriile care se produc asupra mucoasei intestinale, fie prin leziuni enterocitare fie prin reducerea suprafeţei de absorbţie (vezi tabelul IV). Gastroenteritele acute, în special cu rotavirusuri, se însoţesc de dispariţia temporară a dizaharidazelor şi apariţia unei malabsorbţii de dizaharide care dispare în momentul în care infecţia se autolimitează. În boala celiacă, în cadrul leziunilor enterocitare dispare complet şi echipamentul dizaharidazic. În sindromul de poluare bacteriană proteazele bacteriene distrug dizaharidazele şi în mod special lactaza, care este cea mai afectată. În rezecţiile gastrice parţiale complicate cu sindrom Dumping precoce, se produce în timp scăderea activităţii tuturor dizaharidazelor dar mai frecvent ale lactazei.

b) Maldigestia sucrozei şi izomaltozei se datorează deficienţei de sucrază şi izomaltază care poate fi congenitală sau secundară (tabelul IV).

Deficitul congenital de sucrază – izomaltază este transmis autosomal recesiv. Este o anomalie destul de rară, estimată în SUA la 0,2%. La populaţiile eschimose şi în Groenlanda ajunge la 5%. Mecanismul celular, molecular al deficitului congenital de sucrază este redat în fig. 5 şi tabelul IV şi constă din trei posibile mecanisme: mutaţiile genei care induc fie o procesare aberantă, fie un transport alterat, fie o activitate enzimatică diminuată (vezi fig. 5).

c) Maldigestia trehalozei se datorează deficitului de trehalază. Întrucât trehalaza constituie un dizaharid ce se găseşte în ciuperci, această maldigestie se întâlneşte mai rar.

Fiziopatologia comună maldigestiei dizaharidelor. Lipsa digestiei dizaharidelor alimentare şi a celor rezultate din digestia amidonului (fig. 6) are drept consecinţă acumularea şi creşterea concentraţiei acestora în lumenul intestinului subţire. Această acumulare generează un efect osmotic caracterizat prin trecerea apei din sectorul vascular în lumen. Lichidul acumulat în lumenul intestinal este mai mare decât cel necesar pentru echilibrul osmotic deoarece capacitatea intestinului de a menţine un gradient osmotic mare între sânge şi conţinutul luminal este limitată. Din această cauză în conţinutul luminal bogat în dizaharide nedigerate există o cantitate mare de apă şi de electroliţi. Concentraţia de Na^+ este de 100 mEq/l, iar cea de Cl^- ajunge la 80 mEq/l. În acest fel o cantitate de lichide de trei ori mai mare decât cea necesară pentru realizarea unui echilibru osmotic va trece prin valvula ileo-

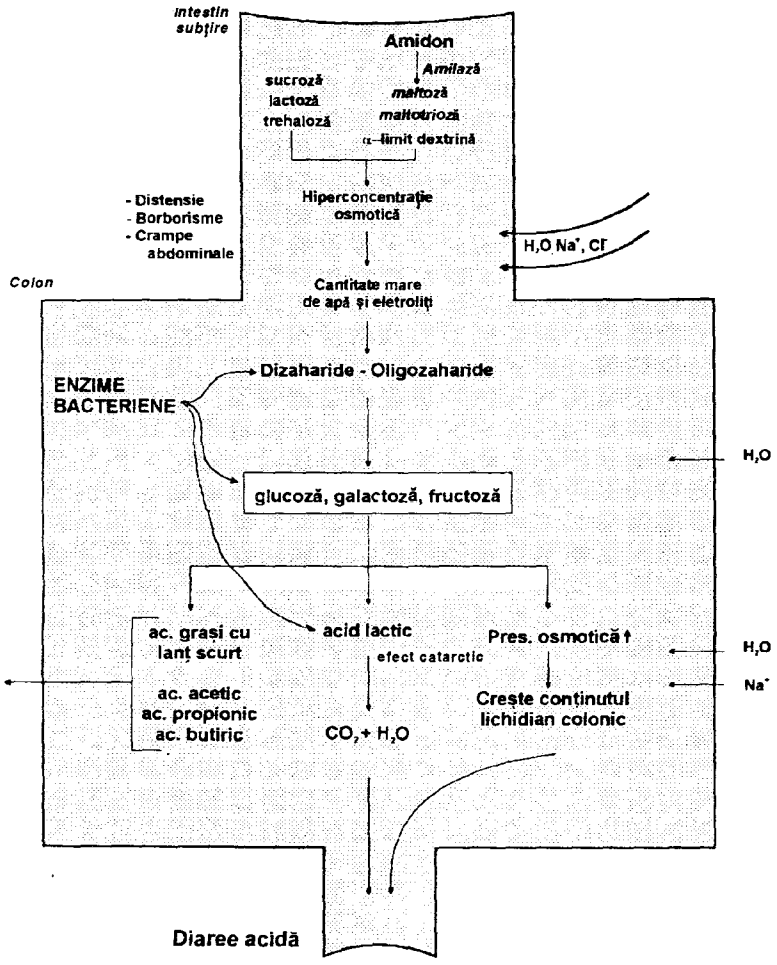


Fig. 6 – Fiziopatologia maldigestiei dizaharidelor.

cecală şi va ajunge în colon. Acumularea de lichid în intestinul subţire produce simptomele maldigestiei de dizaharide: balonări, borborisme, garguimente. În colon continuă consecinţele maldigestiei dizaharidelor. Într-un prim timp flora bacteriană transformă dizaharidele din alimentaţie (plus maltotrioza şi alfa-limitdextrina) în monozaharidele constituente: glucoza, galactoza, fructoza, pe care epiteliul colonic nu le poate absorbi. În al doilea timp, paralel cu acumularea monozaharidelor (care sunt mai active osmotic decât dizaharidele) creşte cantitatea de lichid care trece din peretele colonic în lumen. Atacul enzimelor bacteriene are drept ţintă monozaharidele pe care le transformă în acid lactic şi ulterior în bioxid de carbon şi apă (fig. 6), precum şi acizi graşi cu lanţ scurt (acetic, propionic, butiric). Acizii graşi cu lanţ scurt pot fi absorbiţi de colonocite, dar acidul lactic are un puternic

efect catarctic şi, împreună cu marea cantitate de apă din colon, stimulează motilitatea colonică propulsivă producând diareea acidă.

Absorbţia acizilor graşi de către colon permite folosirea acestora ca material energetic şi în acelaşi timp scade şi presiunea osmotică intraluminală şi astfel poate să diminue în parte simptomatologia bolnavului.

Forme clinice şi terapeutice ale maldigestiei dizaharidelor. Aspectele clinice ale maldigestiei lactozei rezultă din consecinţele fiziopatologice ale acumulării dizaharidelor în lumenul intestinului subţire şi trecerii lor în colon.

Maldigestia lactozei este cea mai frecventă formă de maldigestie întâlnită şi se prezintă sub două forme: absenţa sau deficienţa congenitală şi hipolactazia (vezi tabelul IV).

Deficienţa congenitală de lactază apare foarte curând după naştere, la câteva ore după începerea alăptatului. Simptomul clinic dominant este diareea, deshidratarea cu tulburări electrolitice, scăderea continuă în greutate, nou-născutul ajungând sub greutatea avută la naştere.

Testul diagnostic cel mai concludent îl constituie regimul fără lactoză, care duce la dispariţia simptomelor şi creştere în greutate. Testul la D-xiloză este normal, biopsia jejunală arată aspect normal, dar determinarea calitativă şi cantitativă de lactază din specimenele de biopsie jejunală demonstrează lipsa sau absenţa enzimei.

Hipolactazia adultului constă în diminuarea progresivă, uneori până la dispariţie, a activităţii lactazei, determinată genetic (vezi fig. 5). Hipolactazia este mai puţin frecventă la populaţia din Europa Nordică (5-15%) şi este mai frecventă în Europa Sudică şi Estică, inclusiv România (10-80%), la nativii americani (80-95%), în Asia de Est şi în Pacific (90-100%).

Tabloul clinic se caracterizează prin diaree, care începe la 1-2 ore după consumul de alimente bogate în lactoză, severitatea diareii fiind în funcţie de cantitatea de lactoză ingerată. Diareea este precedată de o perioadă în care pacientul are balonări, borborisme, puternice zgomote hidroaerice şi dureri abdominale sub formă de crampe. Necesitatea de defecaţie are caracter de urgenţă. Uneori pot apărea numai semnele abdominale generale fără să se producă diaree.

Diagnosticul paraclinic al deficienţei de lactază se impune atunci când diagnosticul nu este sigur şi când testul regimului fără lactoză nu este concludent.

Metodele de diagnostic sunt ierarhizate în practica curentă astfel: (1) Determinarea pH-ului fecal: evidenţierea unui pH sub 6 este sugestivă pentru maldigestia dizaharidelor. (2) Determinarea presiunii osmotice evidenţiază hiatusul existent între osmolaritatea materiilor fecale recoltate şi cea calculată în funcţie de concentraţia electroliţilor. Existenţa unei diferenţe mai mari de 50 mOsm este sugestivă pentru diaree osmotică. (3) Testul de toleranţă al lactozei: la adult se administrează 50 g de lactoză în 400 ml apă (soluţie isoosmotică) iar la copil 2 g/kg corp. Se determină glicemia şi eventual galactoza la începutul probei şi apoi timp de 2 ore din 30 în 30 de

minute. Testul este pozitiv dacă glicemia creşte cu mai puţin de 20 mg/dl, galactozemia mai puţin de 5 mg/dl, iar pacientul prezintă simptomele descrise. Diferitele tipuri de răspuns la testul cu lactoză şi interpretarea lor sunt redate în tabelul V. (4) Determinarea hidrogenului în aerul expirat după ingestia de lactoză. O creştere mai mare de 20 ppm este considerată pozitivă. (5) Determinarea cantitativă a activităţii lactazei pe ţesutul obţinut prin biopsie jejunală este pozitiv pentru deficienţa de lactază când se găsesc mai puţin de 13 UI/g.

Tratamentul maldigestiei de lactoză este numai dietetic. Îndepărtarea completă a laptelui şi produselor lactate nu este recomandată deoarece acestea reprezintă surse de calciu, vitamine D şi B. Astfel, regimul trebuie să fie hipolactozic, nu fără lactoză. Principiul regimului este acela de testare a toleranţei la lactoză deoarece pacienţii cu hipolactazie pot absorbi aproximativ 50% din cantitatea de lactoză, simptomele apărând când se depăşeşte această cantitate.

TABELUL V

INTERPRETAREA REZULTATELOR TESTULUI DE TOLERANŢĂ LA LACTOZĂ

REZULTATE			
Glicemia creşte sub 20 mg/dl		*Glicemia creşte cu peste 20 mg/dl*	
Cu simptome	*Fără simptome*	*Fără simptome*	*Cu simptome*
Deficit de lactoză	a) Golire gastrică întârziată b) Deficienţă minimă de lactază compensată de colon	Răspuns normal – nivel de lactază normal	a) Deficienţa de lactază şi diabet zaharat b) Tranzit rapid, nivel de lactază normal (sindr. dumping, sindr. de intestin scurt)

Regulile regimului dietetic sunt următoarele: a) fiecare pacient să-şi stabilească cantitatea de produse lactate pe care o tolerează. b) medicul trebuie să ştie cantitatea de lactoză care se găseşte în produsele lactate (tabelul VI). c) administrarea alimentelor cu conţinut în lactoză să se facă fracţionat. d) iaurtul, deşi are aceeaşi cantitate de lactoză ca laptele integral, este totuşi mai bine tolerat, deoarece lactoza este în parte digerată de către lactaza bacteriilor implicate în procesul de fermentaţie.

În ultimul timp au apărut preparate de lapte în care lactoza este hidrolizată prin adaos de beta-galactozidază. De asemenea există posibilitatea de a predigera lactoza prin adăugarea în lapte de lactază activă ce se prezintă sub formă de tablete. Sunt necesare 2-4 tablete care se pun în lapte cu 12-24 ore înainte de a fi consumat. Sunt comercializate următoarele preparate: Lactid, betagalactosidaza; Lactrose (din ciuperca Aspergillus).

Maldigestia sucrozei-isomaltozei. Simptomatologia clinică este caracterizată prin diaree şi deshidratare marcată care debutează în momentul în care în alimentaţia copilului se introduce zahăr sau amidon. Eliminarea zahă-

TABELUL VI

CONŢINUTUL DE LACTOZĂ ÎN DIFERITE PREPARATE LACTATE

Preparate lactate	*Lactoza %*
Lapte	4,7%
Iaurt	4,6%
Brânză	1,4%
Îngheţată	3,6%
Ciocolată	8,1%

rului din alimentaţie este marcată de dispariţia simptomelor. Ingestia de amidon este relativ mai bine tolerată deoarece este prezent complexul dizaharidic glicoamilază-maltază, care hidrolizează maltoza şi alfa-limit dextrinele.

ETIOPATOGENIA MALABSORBŢIEI MONOZAHARIDELOR

Absorbţia deficitară a produselor finite din digestia dizaharidelor alimentare şi dizaharidelor provenite din hidroliza amidonului este congenitală.

Pe lângă malabsorbţia celor trei monoze glucoza, galactoza, fructoza, în acest capitol se discută şi malabsorbţia sorbitolului.

Malabsorbţia glucozei şi galactozei reprezintă condiţia congenitală transmisă autosomal recesiv care constă în anomalia sau lipsa sistemului de cotransport corelat glucoză-galactoză-sodiu. Din punct de vedere histopatologic mucoasa intestinală este normală, activitatea dizahariazelor în marginea în perie este normală, iar absorbţia fructozei este normală.

Clinic, nou-născutul prezintă diareee severă în prima săptămână de viaţă şi tulburări mari hidroelectrolitice. Ameliorarea se produce imediat după ce este scos din dietă laptele şi se introduce un regim pe bază de fructoză.

Malabsorbţia fructozei. Fructoza este un monozaharid ce rezultă din digestia zaharozei dar care se găseşte şi în formă liberă în fructe.

Lipsa mecanismului de absorbţie al fructozei duce la apariţia unei simptomatologii caracterizate prin balonări, borborisme şi diaree osmotică. Simptomatologia apare când se consumă în exces fructe sau mult zahăr. Fructoza este constituentul principal din siropul de porumb (7%) care se foloseşte pentru a îndulci o serie de băuturi răcoritoare nealcoolice.

Fructele care au o mare cantitate de fructoză sunt în special fructe uscate: smochine (30%), prune (15%), stafide (8%).

Malabsorbţia sorbitolului. Sorbitolul este un zahar polialcool care se găseşte în stare naturală în fructe. Se absoarbe incomplet şi este foarte puţin fermentat de flora bacteriană. Se foloseşte ca edulcorant în unele preparate dietetice, guma de mestecat ("sugar free"). Simptomele de diaree osmotică apar la ingestia de 5-10 g sorbitol (o gumă de mestecat are 1,5 g).

MALABSORBŢIA PROTEINELOR

Malabsorbţia proteinelor se poate produce prin tulburările celor trei compartimente anatomo-fiziologice care asigură absorbţia: 1. Digestia luminală şi mucosală pe complexul membrana microvilară-glicocalix; 2. Absorbţia şi transportul enterocitar; 3. Eliberarea în circulaţia sanguină.

DATE GENERALE PRIVIND FIZIOLOGIA DIGESTIEI ŞI ABSORBŢIEI PROTEINELOR

Proteinele alimentare formează principala sursă de proteine pentru organismul uman care are nevoie, în condiţii de deplină sănătate, de un aport de *1,5-2 g/kg/zi.* Proteinele ingerate sunt proteine animale şi proteine vegetale. Proteinele alimentare constituie sursa unică pentru cei 8 aminoacizi esenţiali care nu pot fi sintetizaţi de ţesutul uman, dar fără de care nu este posibilă sinteza proteinelor. Proteinelor alimentare li se adaugă o cantitate de 60 g proteine endogene, dintre care jumătate reprezintă proteinele din secreţiile digestive (salivă, suc gastric, pacreatic, bilă, suc intestinal) şi jumătate proteinele ce provin din celulele intestinale descuamate.

Digestia proteinelor se desfăşoară, ca şi la hidrocarbonate intraluminal şi mucosal.

Digestia luminală. Digestia intraluminală gastrică a proteinelor este primul timp al proteolizei şi începe prin acţiunea pepsinei I şi II secretată de celulele principale gastrice sub formă inactivă de pepsinogen I şi II. Pepsinogenul I şi II se activează autocatalitic la pH 1-3 şi se inactivează la pH 4-5. Digestia peptică a proteinelor încetează când conţinutul gastric ajunge în duoden.

Substratul acţiunii enzimatice a pepsinei este reprezentat de întregul spectru al proteinelor alimentare, dar maximum de acţiune are loc la legăturile peptidice între aminoacizii aromatici. Valoarea digestiei gastrice este mică, ea eliberând maximum 15% din aminoacizii ingeraţi. Din această cauză subiecţii cu anaclorhidrie sau gastrectomie totală, nu au maldigestie de proteine.

Digestia intestinală a proteinelor prin acţiunea proteazelor pancreatice constituie al doilea timp al proteolizei. Această proteoliză se succede în câteva momente bine delimitate şi tulburarea fiecărui moment reprezintă o posibilă cauză de maldigestie a proteinelor:

1. Stimularea celulelor acinoase pancreatice pentru producerea proenzimelor proteolitice se face prin mecanism endocrin (colecistokinina, pancreozimina, secretina, gastrina), mecanism neural (acetilcolina, polipeptida intestinală vasoactivă) şi mecanism paracrin (bombesina, substanţa P, peptida legată de gena calcitoninei).

2. Sinteza şi eliberarea proenzimelor pancreatice proteolitice de către celulele acinoase. Pancreasul secretă trei proendopeptidaze (tripsinogen, chimotripsinogen şi proelastază), şi două proectopeptidaze (procarboxipeptidaza A şi procarboxipeptidaza B).

3. Eliberarea proenzimelor în lumenul duodenal activarea lor în enzime active (fig. 7) se face de către tripsina care provine din clivarea tripsino-

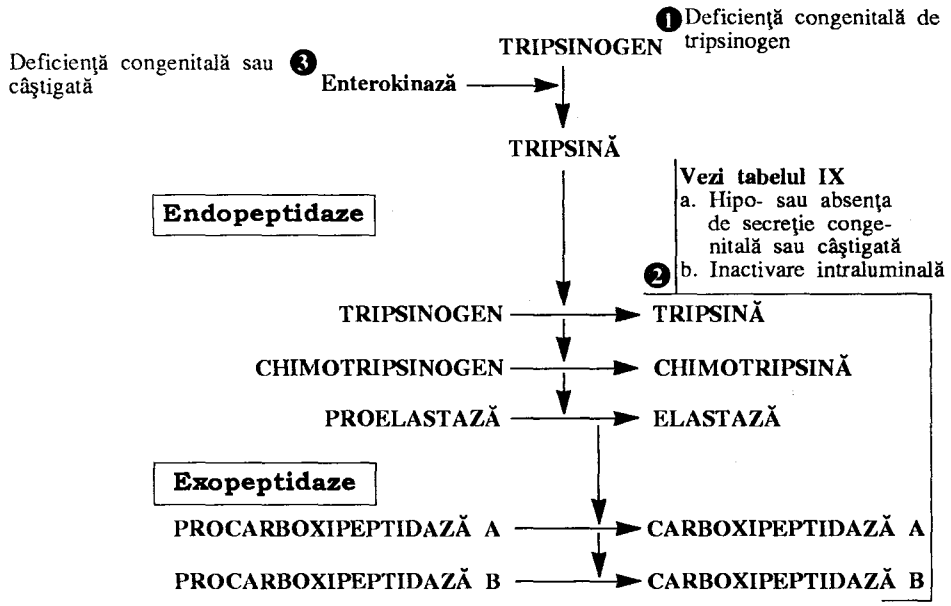


Fig. 7 – Activarea intraluminală a proenzimelor proteolitice pancreatice şi mecanismele deficienţelor congenitale şi câştigate.

genului de către o enteropeptidază. Tripsina va activa restul tripsinogenului şi va transforma toate proendopeptidazele şi proectopeptidazele în forme active.

Digestia luminală a proteinelor de către proteazele pancreatice (fig. 8). Proteazele pancreatice au o acţiune complementară pe substrate specifice. Atacul enzimatic al moleculelor proteice în care combinaţiile celor 21 de aminoacizi ating cifre posibile formidabil de mari (400 dipeptide, 8 000 tripeptide, 160 000 tetrapeptide) începe cu endopeptidazele şi continuă cu exopeptidazele.

Endopeptidazele clivează legăturile din interiorul moleculelor proteice. Tripsina clivează legăturile care se găsesc adiacente argininei şi lizinei astfel încât peptidele care rezultă au arginina şi lizina în poziţie terminală. Chemotripsina clivează legăturile din apropierea aminoacizilor neutri aromatici (fenil-alanina, tirozina, triptofanul). Elastaza desface legăturile adiacente aminoacizilor neutri (glicina, leucina).

Exopeptidazele desfac aminoacizii terminali: carboxipeptidaza B lizează peptidele care au arginina şi lizina situate terminal, carboxipeptidaza A, proteinele care au aminoacizi aromatici, glicină şi leucină în poziţie terminală (fig. 8).

Prin digestia intraluminală a proteinelor rezultă 30% aminoacizi şi 70% oligopeptide compuse din 2-6 aminoacizi.

Proteazele pancreatice au însă şi alte efecte care au implicaţii clinice (tabelul VII). Astfel proteazele pancreatice au acţiune litică asupra dizaha-

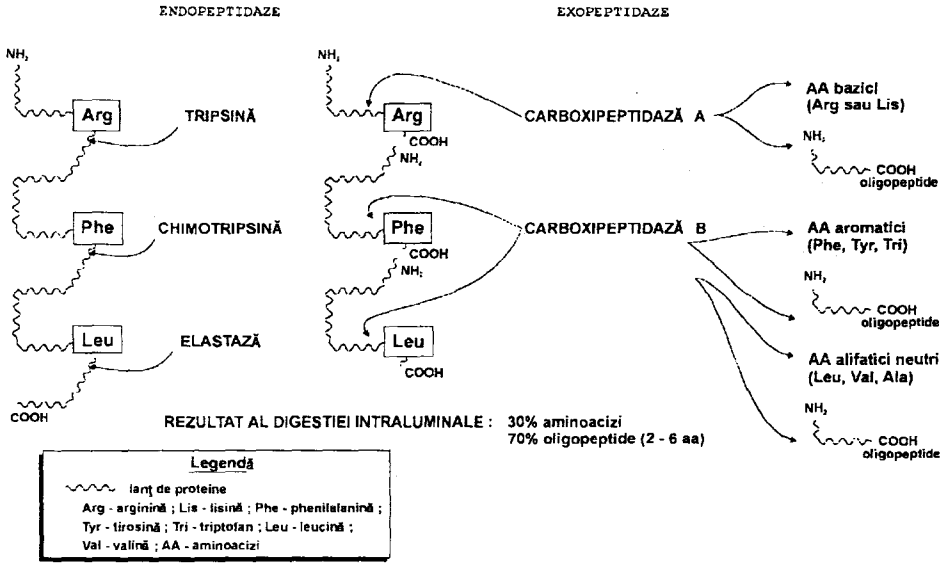


Fig. 8 – Digestia intraluminală a proteinelor de către endopeptidazele şi exopeptidazele pancreatice.

ridelor. Cobalamina (vit. B_{12}) este legată în mediul acid al stomacului cu un non-factor intrinsec (non FI). Acest non FI este desfăcut de vitamina B_{12} de către proteaze şi face astfel posibilă legătura cu factorul intrinsec. În infecţia cu rotavirusuri tripsina, prin distrugerea învelişului virusului, face posibilă ataşarea acestuia de enterocit. Degradarea păturii protective de mucus în sindromul de ansă oarbă este un alt efect al proteazelor care favorizează leziunile mucoasei.

Digestia în marginea în perie (digestia mucosală). La marginea în perie ajung deci produse rezultate din digestia intraluminală (aminoacizi, dipeptide, tripeptide şi oligopeptide) (fig. 9).

În complexul membrană microvilară-glicocalix se găsesc foarte multe peptidaze care pot hidroliza numeroasele tipuri de legături peptidice (tabelul VIII). Una dintre cele mai importante este enterokinaza care transformă tripsinogenul inactiv în tripsină activă. Peptidele cu mai mult de trei aminoacizi se hidrolizează extracelular de către tripeptidaze. Tripeptidazele pot cliva un aminoacid de la NH_2 terminal. Dipeptidil-aminopeptidaza IV separă însă doi aminoacizi dând naştere la dipeptide atunci când penultimul aminoacid este prolina sau alanina.

ABSORBŢIA ŞI TRANSPORTUL AMINOACIZILOR ŞI ALE DI- ŞI TRIPEPTIDELOR

Din digestia intraluminală şi mucosală a proteinelor, rezultă aminoacizi, di- şi tripeptide. Absorbţia aminoacizilor se face la nivelul membranei

TABELUL VII

EFECTELE INTRALUMINALE NONNUTRITIVE ALE ENDOPROTEAZELOR PANCREATICE*

Efectul	*Consecinţa clinică*	*Proteaza implicată*
Transferul cobalaminei de la nonFI la FI	În insuficienţa pancreatică malabsorbţia vitaminei B_{12}	Toate endoproteazele
Distrugerea învelişului exterior al rotavirusului pe care îl face apt de a se fixa pe enterocit	Infecţia cu rotavirus	Tripsina
Turnover-ul dizaharidelor	Creşte activitatea dizaharidazelor în insuficienţa pancreatică	Elastaza
Procesarea sucrazei-izomaltazei	În insuficienţa pancreatică sucraza-izomaltaza poate rămâne activă	Elastaza
Degradarea stratului de mucus	Leziuni ale mucoasei în sindromul de ansă oarbă	Toate endoproteazele

* Modificat după *Alpers H.D.:* "Digestion and absorbtion of carbohydrates and proteins" în *Johnson R.L.* (ed).: Physiology of the gastrointestinal tract, II[nd] ed., Raven Press, New York 1987;

TABELUL VIII

PRINCIPALELE PEPTIDAZE DIN COMPLEXUL MEMBRANAR MICROVILAR-GLICOCALIX

	Peptidaze	*Substratul*	*Produsele*
OLIGOPEPTIDAZE	Oligopeptidaza N (aminooligopeptidaza)	Clivează N-terminal din oligopeptidele cu 3-8 AA, în special Phe, Ala	AA neutri, di- şi tripeptide
	Aminodipeptidaza A	Clivează oligopeptide Asp, Glu terminal	AA, di- şi tripeptide
	Dipeptidil	Oligopeptide care conţin termino X-Pro, X-Ala	Dipeptide
	Endopeptidaze	Clivează legăturile interne peptidice din molecula mare de proteine	Oligopeptide cu 3-8 AA care constituie substrat pentru oligopeptidaza N
	Dipeptidil carboxipeptidaza	Dipeptidele care au prolina terminal	Dipeptide şi oligopeptide
	Gamma-glutamil traspeptidaza	Peptidele cu legătură gamma-glutamil	Peptide, gamma-glutamil aminoacid
DIPEPTIDAZE	Asp-Lys peptidaza	Peptide Asp - Lys	Asp + Lys
	Gly - Leu dipeptidaza de membrană	Dipeptide Gly - Leu	AA componenţi
	Glutathion-dipeptidaza	Glutathion cis-dipeptide	AA
	Folat conjugază	Poliglutamil folat	Ac. ptoroilglutamic

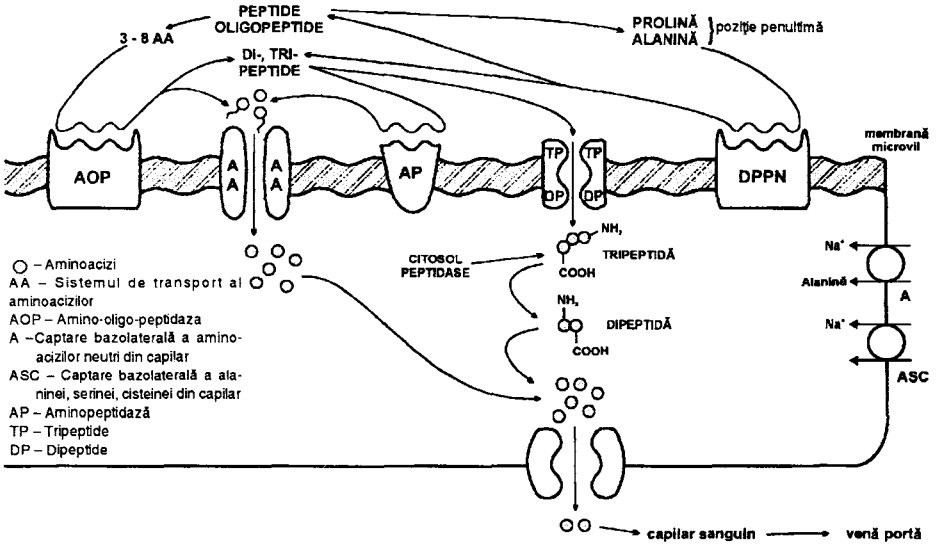


Fig. 9 – Schema digestiei proteinelor în marginea în perie.

apicale a enterocitelor prin mai multe mecanisme: mecanism mediat prin transportor, (de regulă Na^+), difuziune facilitată, difuziune simplă (fig. 10).

Transportorii cuplaţi cu Na^+ sunt în număr de cinci şi sunt foarte specializaţi. Transportorii neutri pentru aminoacizii neutrii (NBB: Neutral Brush Border) efectuează transportul a 76% din aminoacizii neutri, alanina, glicina etc. Transportorul PHE transportă phenilalanina şi metionina, iar transportorul IMINO transportă iminoacizii, prolina şi hidroxiprolina. Aceşti transportori sunt eficienţi când concentraţia intraluminală a AA este foarte mare. Funcţionarea lor consumă multă energie, care provine din acţiunea Na^+/K^+-ATP-azei localizată pe membrana laterobazală. Acidul glutamic şi acidul aspartic sunt captate tot prin transportor cuplat cu Na^+ care se notează X_{GA}. Pentru acest transportor sistemul asigură cotransportul cu K^+ sau H^+.

Aminoacizii bazici (lizina) şi cisteina au sistem dublu de transport: natrium dependent (Y^+) şi natrium independent (Y^-) prin difuziune facilitată.

Aminoacizii neutrii se pot absorbi şi prin difuziune facilitată, folosind sistemul de transport L (leucina). Prin acest sistem se absorb 20% din AA neutri. Restul de 10% se absorb prin difuziune simplă.

Absorbţia di- şi tripeptidelor se face printr-un transportor specializat pentru di- şi tripeptide. Transportorul di- şi tripeptidelor este cuplat cu transportul H^+. Absorbţia di- şi tripeptidelor are o semnificaţie clinică importantă deoarece în malabsorbţia congenitală a aminoacizilor nu apare malnutriţie proteică.

În timpul ingestiei de alimente, necesităţile în aminoacizi ale enterocitului sunt asigurate de aminoacizi, di-, tripeptide.

Transportori

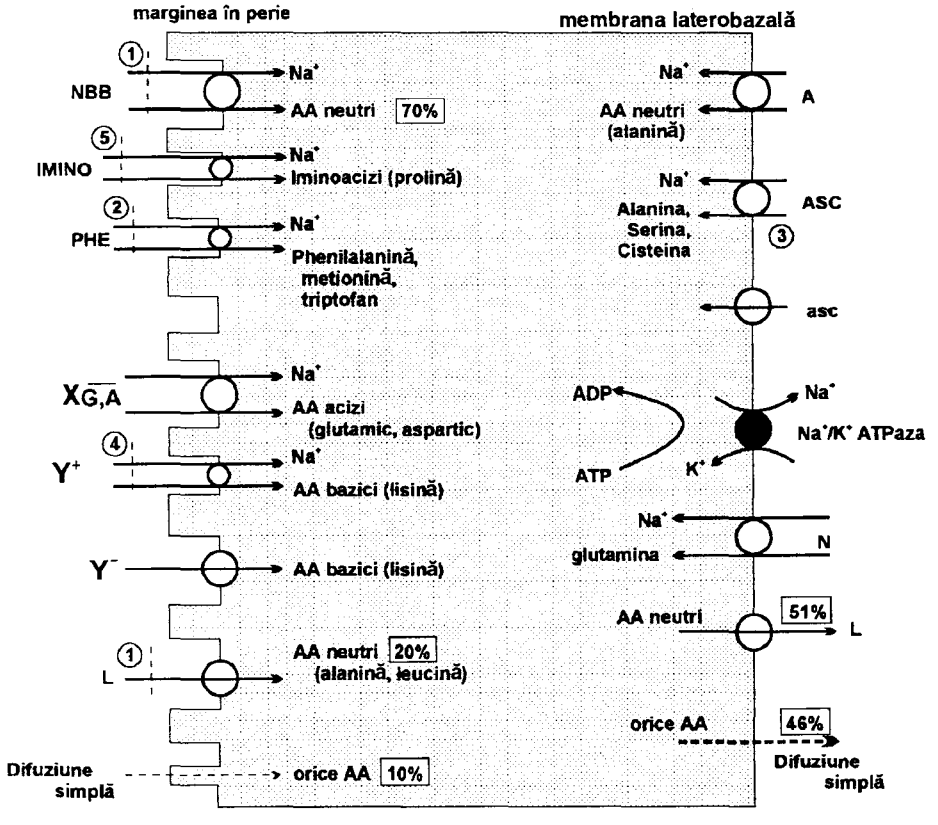


Fig. 10 – Absorbţia aminoacizilor şi tipurile de malabsorbţie congenitală.

Legendă:
Locul blocării congenitale a absorbţiei aminoacizilor şi afecţiunile corespondente:
1) Boala Hartnup (blocarea absorbţiei aminoacizilor neutri); 2) Boala scutecelor albastre (blocarea absorbţiei triptofanului); 3) Cistinuria; 4) Aminoaciduria aminoacizilor alifatici (lisinuria); 5) Iminoglicinuria.

Metabolismul intracelular al di- şi tripeptidelor şi al aminoacizilor şi eliberarea AA în circulaţia generală.

Di- şi tripeptidele captate în enterocit sunt supuse hidrolizei în spaţiul citosolic.

Există o tripeptidază şi două dipeptidaze. Tripeptidaza scindează dipeptidul într-un aminoacid şi un dipeptid (fig. 9). Aminodipeptidaza hidrolizează dipeptidele, eliberând cei doi aminoacizi. Cealaltă dipeptidază este o prolipeptidază sau prolidază care hidrolizează dipeptidele ce conţin prolină.

Hidroliza enterocitară a di- şi tripeptidelor desăvârşeşte digestia proteinelor transformându-le în mare parte în aminoacizi.

O parte din peptide scapă digestiei peptidazelor citosolice şi intră în circulaţia portală ca peptide intacte. Ficatul şi muşchii scheletici hidrolizează peptidele prin peptid-hidrolaze ce se găsesc în membrana lor celulară dar nu au sistem de transport intracelular. Rinichiul are însă un sistem activ pentru captarea dipeptidelor şi hidroliza intracelulară de către dipeptidazele proprii. Aminoacizii sunt apoi eliberaţi în circulaţia sistemică.

Aminoacizii absorbiţi în enterocit şi cei proveniţi din hidroliza intraenterocitară a di- şi tripeptidelor sunt fie eliberaţi în afara enterocitului, şi prin capilarele din corionul mucoasei intestinale ajung în circulaţia portală, fie sunt utilizaţi pentru sinteze de proteine şi sursă de energie pentru enterocit.

Ieşirea aminoacizilor din enterocit (fig. 10) se face prin membrana laterobazală. Aminoacizii neutri, cisteina şi glutamina ies din celulă prin difuziune facilitată prin sistemul de transport L (leucina). Toţi aminoacizii, inclusiv cei ce folosesc transportorul L, pot părăsi însă enterocitul şi prin difuziune.

Enterocitul are posibilitatea să folosească aminoacizii absorbiţi şi pe cei hidrolizaţi din di- şi tripeptide pentru sinteza de proteine şi pentru consumul energetic. În perioada digestivă aceste nevoi se satisfac din aminoacizi absorbiţi. În perioadele interdigestive enterocitul captează însă din sângele capilar aminoacizii necesari care au transportori specifici ce se găsesc în membrana laterobazală şi care sunt cuplaţi cu Na^+. Transportorul A este pentru alanină şi pentru aminoacizii neutri cu lanţuri scurte, iar transportorul ASC pentru alanină, serină şi cisteină.

Principala sursă de energie pentru enterocit este dată însă de glutamina care este captată de enterocit în cantităţi mari. Glutamina constituie aminoacidul folosit ca sursă de energie de toate ţesuturile care au proliferarea rapidă cum sunt enterocitul şi limfocitele. În perioadele interdigestive este captată pe membrana bazolaterală de un transportor N cuplat cu Na^+ (fig. 10).

ETIOPATOGENIA ŞI ASPECTELE CLINICE ALE MALDIGESTIEI PROTEINELOR

Deşi structura proteinelor este foarte complexă, totuşi eficienţa digestiei proteinelor este foarte mare. Din totalul proteinelor existente în lumen (70-100 g ingerate + 30 g din secreţiile digestive + 30 g din celulele descuamate) aproape 95% sunt digerate şi absorbite astfel încât numai 7-10 g ajung în colon. În jumătatea superioară a duodenului şi jejunului sunt digerate şi absorbite aproximativ jumătate din cantitatea de proteine, în ileon nefiind digerate mai mult de 50%.

Maldigestia proteinelor apare în multiple condiţii congenitale sau câştigate (tabelul IX)

Diminuarea, absenţa sau inactivarea enzimelor pancreatice proteolitice (fig. 7).

1. **Cauzele congenitale** ale insuficienţei enzimelor pancreatice proteolitice.

Sindromul Johanson-Blizzard (descris în 1971). Transmiterea se face autosomal recesiv. Lipseşte secreţia de proteaze şi lipază. Se manifestă prin

TABELUL IX

CLASIFICAREA MALDIGESTIEI PROTEINELOR

1. Diminuarea sau absenţa secreţiei enzimelor pancreatice proteolitice:
   - *A. Congenitale:*
     - a. Sindrom Johnson-Blizzard
     - b. Sindrom Schwachman
     - c. Deficienţa congenitală de tripsinogen
     - d. Mucoviscidoza
     - e. Absenţa izolată de secreţie de enzime proteolitice
       - deficienţa de tripsinogen
   - *B. Câştigate:*
     - a. Scăderea cantitativă a enzimelor pancreasului endocrin
       - pancreatite cronice
       - pancreatectomii totale sau subtotale
     - b. Lipsa stimulului pancreozimino-secretină
       - Enteropatia glutenică
       - B. Crohn de intestin subţire superior
       - Rezecţii jujenale
2. Inactivarea luminală a enzimelor proteolitice:
   - Sindromul Zöllinger-Ellisson
3. Diminuarea proteazelor din marginea în perie şi a peptidazelor din enterocit:
   - *A. Congenitale:*
     - a. Deficienţa de enterokinază
     - b. Deficienţa de prolidază (iminopeptidază)
   - *B. Câştigate:*
     - a. Enterite bacteriene, virale
     - b. B. Crohn jejunală
     - c. Rezecţii intestinale

malabsorbţie şi steatoree, aplazia aripilor nasului, hipotiroidism, dismorfism şi absenţa dinţilor permanenţi. Se asociază cu anomalii urinare, anorectale şi cardiace. Anatomo-patologic se descriu leziuni pancreatice caracterizate prin înlocuirea parenchimului pancreatic cu grăsimi.

Sindromul Schwachman are transmitere autosomal recesivă şi o incidenţă de 1 la 20 000 naşteri vii. Se caracterizează prin insuficienţa pancreatică exocrină totală, neutropenie, disostoză metafizară, statură mică şi eczemă. Se asociază frecvent cu pancitopenie, boala Hirschprung. Se manifestă în timpul copilăriei cu insuficienţă de creştere, eliminări de scaune voluminoase şi grase.

Fibroza chistică pancreatică cu transmitere tot autosomal recesivă cu simptomatologie polimorfă care interesează toate sistemele şi aparatele, iar insuficienţa pancreatică exocrină este multiplă.

Absenţa izolată de enzime proteolitice cunoaşte o singură entitate: deficienţa de tripsinogen (descrisă în 1965). În lipsa tripsinogenului nu se mai formează tripsina şi nu se mai declanşează cascada activării proenzimelor proteolitice. Se realizează anularea digestiei intraluminale a proteinelor. Simptomatologia constă în insuficienţă de creştere, hipoproteinemie, edeme şi anemie. Adăugarea de tripsină în conţinutul duodenal va duce la apariţia chimotripsinei şi carboxipeptidazelor. Absenţa congenitală a secreţiei de tripsinogen, fiind diferenţiată de absenţa sau diminuarea producerii de enterochinază de

către enterocite are drept efect imposibilitatea activării tripsinogenului secretat normal de pancreas şi deci imposibilitatea apariţiei tripsinei şi a activării celorlalte proenzime proteolitice. Apar simptomele generale ale lipsei de proteine: întârzierea creşterii, hipoproteinemie, creatoree, edeme.

2. **Afecţiunile câştigate** însoţite de insuficienţa enzimelor proteolitice

Pancreatite cronice. Deficienţa enzimelor pancreatice proteolitice se întâlneşte în toate tipurile de pancreatită cronică. Maldigestia proteinelor apare şi se manifestă în momentul în care debitul de enzime scade sub 10-15%, deci când parenchimul pancreatic funcţional este mult redus.

Lipsa stimulului hormonal al secreţiei exocrine pancreatice. Insuficienţa secretorie de proteaze pancreatice se poate produce şi prin lipsa de stimul hormonal. În leziunile enterale inflamatorii severe şi în enteropatia glutenică mucoasa intestinală nu mai secretă secretină şi pancreozimină, hormonii stimulanţi ai secreţiei exocrine pancreatice.

Inactivarea intraluminală a enzimelor proteolitice

Sindromul Zollinger-Ellison este cea mai cunoscută situaţie în care proteazele pancreatice sunt inactivate de către pH-ul acid indus de secreţia acidă în exces.

Diminuarea proteazelor din marginea în perie.

Diminuarea sau absenţa oligo- şi dipeptidazelor din marginea în perie apare în condiţii câştigate.

Afecţiunile câştigate care se însoţesc de diminuarea peptidazelor din marginea în perie sunt toate afecţiunile inflamatorii acute şi cronice ale intestinului subţire, sindromul de intestin scurt. Enteropatia glutenică, prin leziunile severe care o caracterizează, produce un deficit marcat de enterokinază.

Deficienţele peptidazelor citoplasmatice. Aşa cum s-a văzut o parte din di- şi tripeptide sunt hidrolizate de dipeptidazele şi tripeptidazele din citosolul enterocitelor, după ce au fost absorbite.

A fost individualizată deficienţa prolidazei, una din cele două dipeptidaze din enterocit, care hidrolizează dipeptidele ce conţin prolină. Se produce iminopeptidurie cu imposibilitatea folosirii prolinei. Clinic se traduce prin rashuri cutanate, demineralizare osoasă şi tulburări marcate ale sintezei de colagen.

ETIOPATOGENIA ŞI ASPECTELE CLINICE ALE MALABSORBŢIEI AMINOACIZILOR

Aminoacizii sunt ultimii produşi ai digestiei proteinelor şi sunt transportaţi prin mecanisme diferite şi complexe prin membrana apicală a enterocitului (fig. 10). Tulburările de absorbţie sunt congenitale sau câştigate. De obicei nu dau denutriţie deoarece aminoacizii au diverse căi de absorbţie iar absorbţia di- şi tripeptidelor şi hidroliza lor enterocitară furnizează cantitatea de aminoacizi necesari.

Afecţiunile congenitale ale malabsorbţiei izolate de aminoacizi sunt următoarele:

Boala Hartnup constă în blocarea absorbţiei aminoacizilor neutri: alanina, serina, threonina, asparagina, glutamina, valina, leucina, isoleucina, phenil-alanina, tirosina, triptofanul, histidina, citrulina. Absorbţia acestor aminoacizi se face atât la nivelul intestinului subţire cât şi la nivelul celulelor tubulare renale. Existenţa malabsorbţiei se traduce prin aminoacidurie marcată, leziuni cutanate asemănătoare pelagrei, datorită lipsei triptofanului, encefalopatie datorită absorbţiei produşilor de digestie microbiană a aminoacizilor neabsorbiţi.

Boala scutecelor albastre secundare malabsorbţiei triptofanului se caracterizează prin întârziere de creştere, colorare în albastru a scutecelor, hipercalcemie.

"Ousthouse urine disease" apare ca urmare a malabsorbţiei metioninei şi se manifestă clinic prin convulsii.

Cistinuria se datorează blocării absorbţiei cistinei, lisinei, argininei şi ornitinei prin membrana apicală a enterocitului şi celulelor tubulare renale. Se caracterizează prin apariţia de calculi renali.

Aminoaciduria aminoacizilor dibazici sau lisinuria este tulburarea de absorbţie în care se blochează ieşirea lisinei, argininei, ornitinei prin membrana bazolaterală. Se manifestă prin aminoacidurie dibazică, creştere deficitară, retardare mintală.

Iminoglicinuria constă în blocarea captării prolinei şi hidroxiprolinei. Apare numai iminoglicinurie, fără alte simptome.

MALABSORBŢIA LIPIDELOR

DATE GENERALE PRIVIND FIZIOLOGIA DIGESTIEI LIPIDELOR

Lipidele alimentare. În regimul alimentar european şi Nord-american, lipidele alimentare constituie 40-50% din ingesta calorică zilnică, şi sunt reprezentate în special de trigliceride, fosfolipide 4-6 g, colesterol 0,4-0,6 g, vitamine liposolubile, steroli vegetali de tipul sitosterolilor (în special beta-sitosterol) (tabel X). În cantităţi infime se găsesc compuşi nonpolari hidrofobi de tipul insecticidelor, ierbicidelor, fungicidelor. La aceste lipide alimentare se adaugă substanţele lipidice din secreţia biliară formate din acizi biliari 20-30 g, lecitină 10-15 g şi colesterol 1-2 g precum şi lipidele provenite din celulele intestinale descuamate. În figura 11 se redau formulele lipidelor şi reprezentarea lor schematică folosită în figurile din acest subcapitol.

Digestia normală

Digestia lipidelor se face intraluminal începând din cavitatea bucală şi continuând în stomac, duoden şi jejun. Scindarea moleculelor lipidice, care sunt hidrofobe, necesită transformări fizico-chimice urmate de atacul enzimatic. Transformările fizico-chimice luminale ale lipidelor sunt *emulsionarea* şi *micelizarea*. Prin *emulsionare* lipidele se transformă în picături foarte mici

TABELUL X

BILANŢUL GRĂSIMILOR

Intrări	(1) Exogene	**Grăsimi alimentare** *Trigliceride* (92-96 g) *Fosfolipide* (4-6 g) *Colesterol* (0,5 g)
	(2) Endogene	1. *Lipide biliare:* a. Acizi biliari (~ 30 g) b. Lecitine (10-15 g) c. Colesterol (1-2 g)
		2. *Celule descuamate* (2-6 g)
		3. *Bacterii moarte* (10 g)
Ieşiri		**Grăsimi fecale** *(până la 4 g/24 ore)*

dar care au o suprafaţă totală extrem de mare şi sunt susceptibile la atacul enzimelor lipolitice; acesta se face pe stratul de grăsimi care delimitează picătura de grăsime de mediul apos. Prin acţiunea lipolitică iau naştere produşi intermediari care se micelizează. Prin micelizare lipidele devin relativ mai solubile în apă şi sunt şi mai uşor supuse lipolizei.

Digestia are drept scop să transforme trigliceridele în forme intermediare din ce în ce mai solubile în apă cum sunt digliceridele şi monogliceridele şi apoi în compuşii ultimi de digestie care sunt acizii graşi şi glicerolul.

Digestia lipidelor în cavitatea bucală (fig. 12). Lipidele intră în cavitatea bucală în aşa zisa fază uleioasă, în care trigliceridele nu sunt deloc organizate sau se găsesc sub forma unor picături mari nonemulsionate. Prin masticaţie şi amestecul cu saliva se realizează picăturile de grăsime emulsionate. O picătură de grăsime emulsionată este formată dintr-un strat monolamelar situat la interfaţa cu mediul apos în constituţia căruia este multă lecitină şi molecule de colesterol inserate printre moleculele de lecitină. În interiorul veziculei există trigliceridele.

Atacul enzimatic se face de către lipaza lingual (LL) secretată de glandele seroase von Ebner. Spre deosebire de lipaza pancreatică, LL este activă şi în mediul acid ceea ce înseamnă că ea îşi exercită acţiunea lipolitică şi după ce bolul alimentar a ajuns în stomac. LL hidrolizează trigliceridele cu lanţ mediu şi le transformă în digliceride şi acizii graşi care intră în compoziţia picăturilor emulsionate. Ea nu are specificitate de acţiune.

Valoarea funcţională şi semnificaţia clinică a LL este minimă la adult, lipsa sa nu poate da maldigestie. Valoarea funcţională este mare la nou-născut unde realizează digestia a 40-50% din grăsimile ingerate, deoarece în primul an de viaţă lipaza pancreatică nu este încă matură.

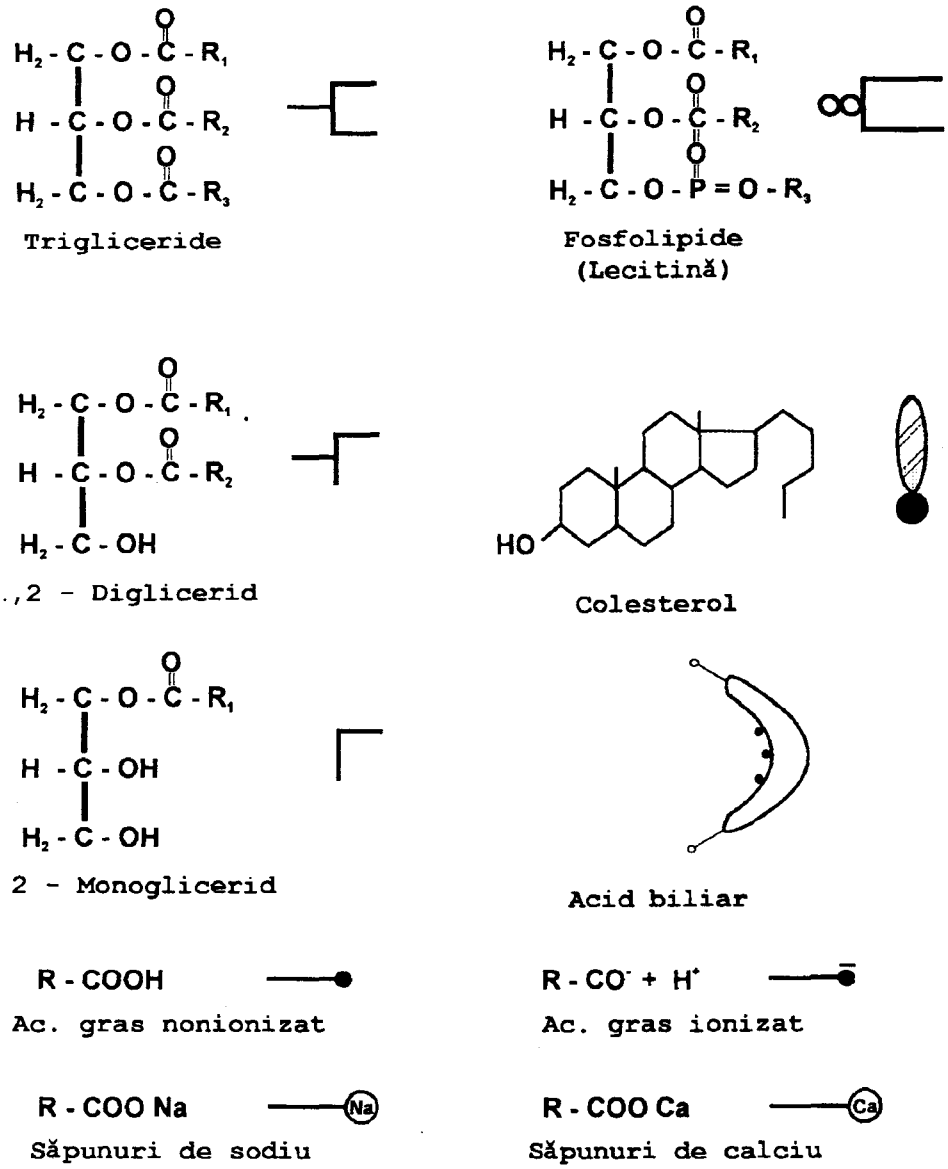


Fig. 11 – Formulele principalelor lipide şi simbolurile lor simplificate.

Digestia lipidelor în cavitatea gastrică (fig. 13). În cavitatea gastrică contracţiile antrului duc la formarea unor picături de grăsime şi mai mici care pot ajunge la diametrul de 0,5 microni. Interfaţa picăturilor de grăsime cu mediul apos are o structură asemănătoare cu cea din cavitatea bucală, cu

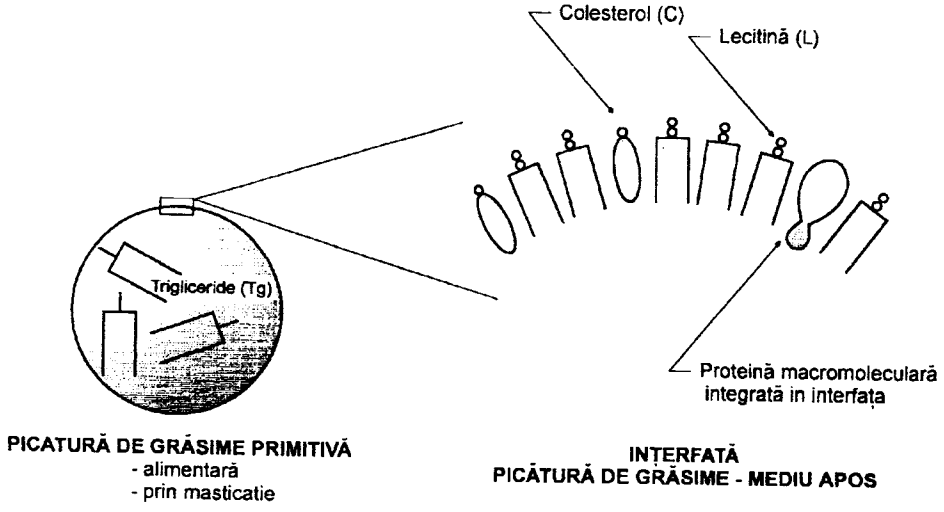


Fig. 12 – Digestia lipidelor în cavitatea bucală.

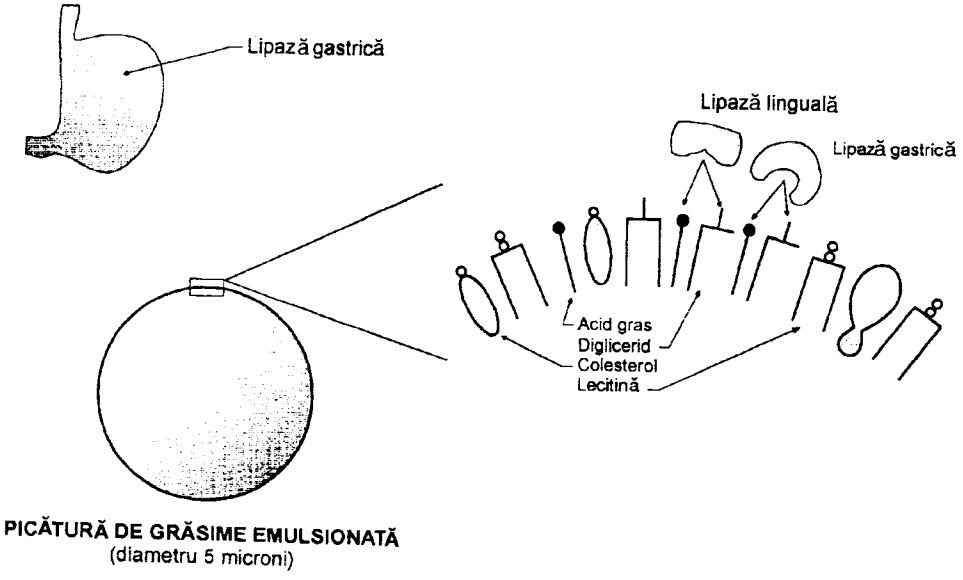


Fig. 13 – Digestia lipidelor în lumenul gastric.

deosebirea că sunt mai multe digliceride datorită acţiunii în continuare a lipazei linguale.

Atacul enzimatic se face de către lipaza gastrică care are aceeaşi proprietate ca şi lipaza lingual㠂. Este secretată în regiunea fundică de către celulele principale.

În stomac se hidrolizează trigliceridele, eliberându-se din fiecare moleculă de trigliceridă o moleculă de acid gras neionizat şi o moleculă de diglicerid. Acestea vor intra în structura interfeţei picăturii de grăsime cu mediul apos.

Valoarea funcţională şi semnificaţia clinică a digestiei intragastrice este nesemnificativă la adult. Are însă valoare mare la nou-născut.

Digestia lipidelor în duoden şi intestinul subţire. Din punct de vedere fizico-chimic digestia lipidelor în duoden este determinată de acizii biliari şi enzimele lipolitice pancreatice. Tulburările acestui moment al digestiei lipidelor determină cele mai frecvente situaţii de maldigestie. Momentele digestiei intestinale a lipidelor sunt următoarele:

1. *Amestecul cu secreţia biliară.* Picăturile de grăsime formate în stomac ajung în duoden unde întâlnesc componentele lipidice din secreţia biliară. Acestea sunt constituite din acizi biliari, sub formă de săruri biliare, lecitină şi colesterol (fig. 14). Din punct de vedere fizic, aceste lipide se prezintă sub formă de vezicule, micele simple şi micele compuse. Veziculele unilamelare sunt structuri sferice de 400-1000 Å care conţin colesterol şi fosfolipide şi sunt secretate ca atare de către hepatocite. Micelele simple sunt formate din mai multe molecule de acizi biliari care se agregă prin alăturarea spinărilor hidrofobe (nucleul ciclopentanoperhidrofenantrenic) lăsând moleculele hidrofile (grupările OH şi COOH) în mediul apos. Micelele complexe sunt micele formate din acizi biliari şi lecitină. Acizii graşi hidrofobi din lecitină sunt incluşi între părţile hidrofobe ale acizilor biliari iar partea hidrofilă (acidul fosforic) în mediul apos.

În canalul comun componentele lipidice ale bilei se amestecă cu sucul pancreatic care conţine enzimele lipolitice şi bicarbonat de sodiu. Enzimele lipolitice se fixează prin absorbţie pe micelele simple, pe micelele compuse şi pe vezicule.

Complexele astfel formate, interacţionează cu picăturile de grăsime din chimul gastric ajuns în duoden şi produc următoarele modificări:

– creşterea presiunii superficiale în picăturile de grăsime şi deplasarea în mediul apos a moleculelor proteice captate în interfaţa acestora. În locul moleculelor proteice se plasează produşii de digestie a lipidelor: acizi graşi, monogliceride;

– translocarea în micelele complexe a unor molecule de lecitină ce se aflau în interfaţa grăsime-mediu apos.

– plasarea în această interfaţă a acizilor biliari, ionizarea acizilor graşi în mediul alcalin, şi fixarea lor pe interfaţa sau în micele complexe.

– deplasarea şi poziţionarea în interfaţă a trigliceridelor din interiorul picăturii de grăsime.

2. *Amestecul cu enzimele lipolitice pancreatice* (fig. 15). Pancreasul secretă patru enzime lipolitice: lipaza şi carboxil-esteraza ca enzime secretate în stare activă şi două proenzime: procolipaza şi profosfolipaza A care devin active numai în lumenul intestinal sub acţiunea tripsinei.

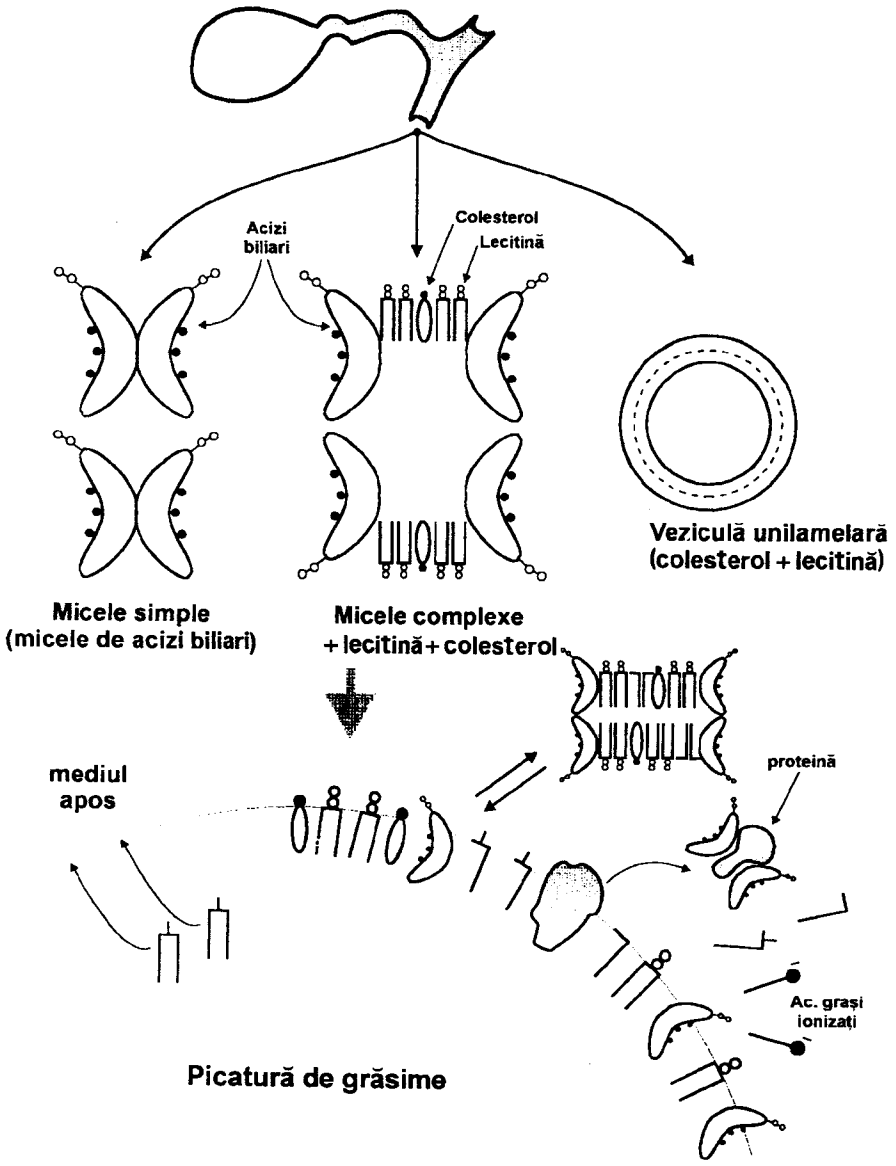


Fig. 14 – Conţinutul duodenal (acizi biliari şi lipide).

Lipaza pancreatică este secretată de celule acinoase pancreatice. Are un pH optim de acţiune 8,0 care poate deveni 6,0 în prezenţa acizilor biliari şi a colipazei. Lipaza este definitiv denaturată la un pH mai mic de 4. Lipaza nu poate hidroliza singură trigliceridele pentru a le transforma în acizi graşi şi digliceride.

Colipaza pancreatică este secretată sub formă de proenzimă şi devine activă sub influenţa tripsinei care clivează pentapeptida terminală – NH_2. Colipaza se leagă de lipază şi îi schimbă configuraţia spaţială astfel încât lipaza poate acţiona asupra trigliceridelor.

Fosfolipaza A_2 este şi ea secretată ca proenzimă, devine activă sub influenţa tripsinei care clivează o heptapeptidă terminală NH_2 din profosfolipaza A_2. Necesită prezenţa de Ca^{++} pentru a putea fi activă. Acţionează asupra lecitinei pe care o transformă în lisolectitină şi acizi graşi.

Carboxil-esteraza, care se găseşte descrisă sub numeroase sinonime cum ar fi lipaza stimulată de sărurile biliare, colesterol-ester-hidrolaza, monoglicerid lipaza, lipaza din lapte sau colesterol esteraza pancreatică. La adulţi este secretată de celulele acinoase pancreatice, dar se găseşte şi în laptele de mamă. Hidrolizează diferite tipuri de trigliceride şi eliberează acizii graşi şi glicerolul. Hidrolizează esterii de colesterol şi esterii vitaminelor liposolubile. Activitatea sa enzimatică este dependentă de prezenţa de acizi biliari. Se găseşte în laptele de mamă şi digeră trigliceridele având o valoare vitală la prematuri.

Aceste enzime absorbite pe micelele simple, pe micelele complexe şi pe veziculele unilamelare ale lipidelor biliare acţionează pe interfaţa particulelor de grăsime emulsionată în mediul apos şi hidrolizează trigliceride, digliceridele, esterii de colesterol care ajung la interfaţă migrând din centrul particulei de grăsime emulsionată. Pe măsură ce produşii de digestie (acizi graşi sub formă de săpun de sodiu, monogliceride, lisolecitină) se acumulează, interfaţa se cudează in interior protruzând vezicule multilamelare cristal-lichide (fig. 15) care cu acizii biliari formează din nou vezicule unilamelare.

Lipoliza trigliceridelor cu lanţ mediu (TgLM). Trigliceridele cu lanţ mediu sunt trigliceridele în care acizii graşi au un număr de 6-12 atomi de carbon. Acest tip de trigliceride se emulsionează foarte uşor, fără să aibă nevoie de prezenţa de AB; din această cauză lipoliza lor devine eficientă chiar din cavitatea gastrică. Acizii graşi cu lanţ mediu eliberaţi în urma lipolizei pot fi absorbiţi direct de enterocit dar şi de mucoasa gastrică.

ETIOPATOGENIA ŞI ASPECTELE CLINICE ALE MALDIGESTIEI LIPIDELOR

Maldigestia lipidelor apare când elementele care concură la digestia intraluminală din duoden sau intestinul subţire superior sunt insuficiente (tabelul XI).

Insuficienţa secreţiei şi circulaţiei acizilor biliari. (tulburarea ciclului enterohepatic)

Circulaţia AB este considerată ca un flux de molecule care se deplasează continuu de la hepatocit (prin captare sinusoidală şi secreţie "de novo") prin căile biliare intra- şi extrahepatice la vezicula biliară unde sunt stocaţi. Stocul de acizi biliari este de 4 000-6 000 mg, iar secreţia de acizi biliari este limitată la maximum 600 mg/24 ore. Din vezicula biliară acizii biliari sunt eliminaţi prin cistic şi coledoc în duoden, în momentul ingestiei

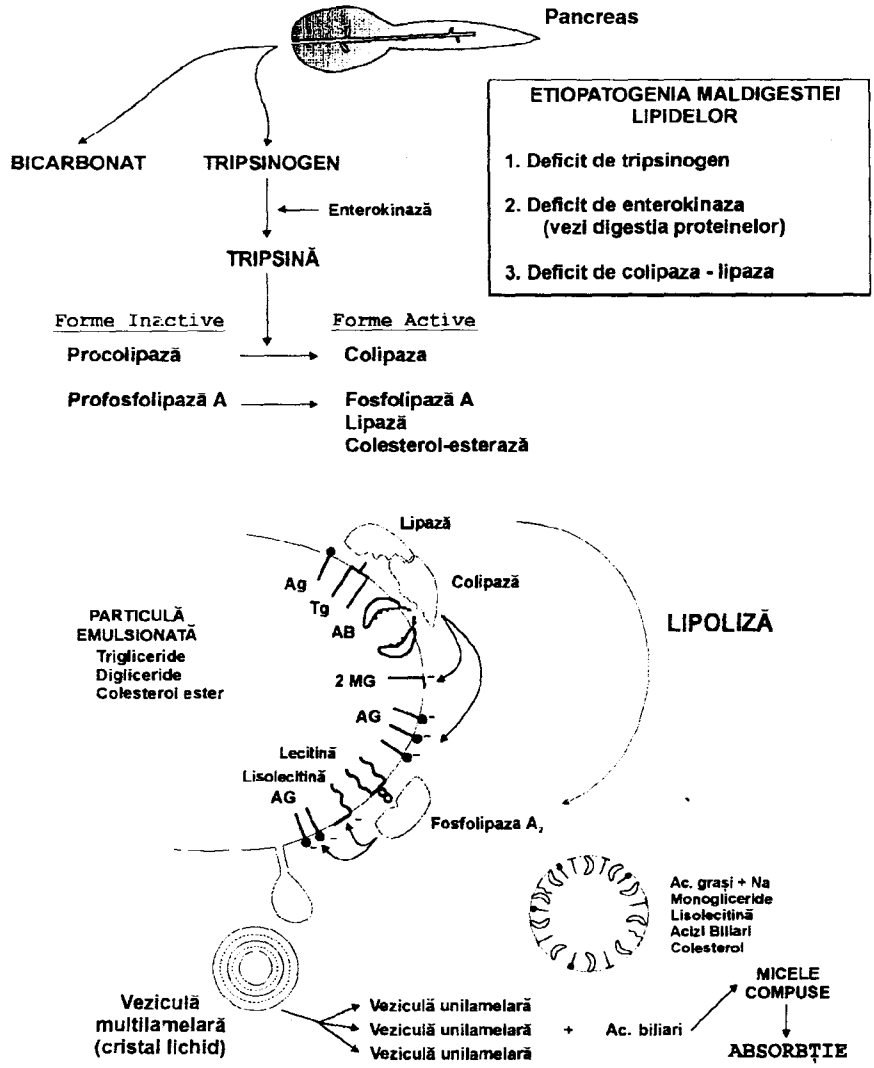


Fig. 15 – Acţiunea enzimelor lipolitice pancreatice şi etiopatogenia maldigestiei lipidelor.

de alimente. În duoden şi jejun, AB facilitează digestia lipidelor alimentare prin emulsionarea şi prezentarea acestora enzimelor lipolitice. După eliberarea lor de produşii de digestie ai lipidelor, AB sunt absorbiţi în ileonul terminal în procent de 95% şi ajung prin circulaţia portă în sinusoidul hepatic unde sunt captaţi la polul apical al hepatocitelor. Absorbţia la nivelul ileonului se face prin transport activ Na^+ dependent. AB care ajung în colon se absorb în parte, aproximativ 4,5%. La fiecare ciclu enterohepatic se pierde 0,5% din stocul de acizi biliari, adică 20-30 mg. În timpul unui prânz se

TABELUL XI

CLASIFICAREA ETIOPATOGENICĂ A MALDIGESTIEI LIPIDELOR

1. **Insuficienţa secreţiei şi circulaţiei acizilor biliari (tulburarea ciclului enterohepatic)**
   A. *Sinteza hepatocitară scăzută de acizi biliari*
      a. Congenitală
         – Xantomatoza cerebrotendinoasă (scade sinteza acidului chenodeoxicolic)
         – Sindromul Zellweger
      b. Câştigată
         – Ciroza hepatică
   B. *Tulburarea circulaţiei intra- şi extrahepatice a acizilor biliari*
      1) Cholestaza intrahepatică
      2) Cholestaza extrahepatică: coledocolitiaza, carcinom pancreatic şi periampular, stricturi biliare, pancreatite
      3) Alterarea pompei colecistice
         – Reducerea colecistokininei (stimulul veziculei biliare): enteropatia glutenică
         – Inhibiţia stimulului colecistokinetic: somatostatinom
   C. *Defecte în circulaţia intestinală a acizilor biliari* (pierderi excesive de acizi biliari)
      a. Inactivarea intraluminală a acizilor biliari
         1) Sindromul Zollinger-Ellison: precipitarea intraluminală a acizilor biliari şi lipsa de ionizare a acizilor graşi
         2) Insuficienţa pancreatică exogenă
         3) Poluare bacteriană: desaturarea acizilor biliari (sindrom de ansă oarbă, stenoze, fistule)
         4) Inactivarea medicamentoasă a acizilor biliari (colestiramina)
      b. Malabsorbţia acizilor biliari
         1) Congenitală (malabsorbţia congenitală de acizi biliari)
         2) Câştigată:
            – B. Crohn ileală
            – Afecţiuni inflamatorii cronice bacteriene cu localizare ileală
            – Rezecţii ileale
            – By-pass ileal
      c. Tranzit rapid
2. **Insuficienţa enzimelor lipolitice pancreatice**
   A. *Lipsa stimulului hormonal* (deficit de pancreozimină-secretină)
      – Enteropatia glutenică
      – Rezecţii gastrice parţiale cu anastomoză Péan-Billroth II
      – Rezecţii jejunale
   B. *Deficienţa sintezei de enzime lipolitice pancreatice*
      – Congenitale: - Sindrom Schwachmann
                     - Deficienţă izolată de enzime (lipază - colipază)
      – Câştigate (pancreatite cronice)
   C. *Lipsa activării proenzimelor lipolitice*
      – Deficienţa congenitală sau câştigată de enterokinază
   D. *Lipsa de drenaj a sucului pancreatic*
      – Obstrucţia canalului Wirsung (litiază pancreatică, cancer pancreatic, ampulom)
   E. *Inactivarea intraluminală a enzimelor lipolitice*
      – Sindrom Zollinger-Ellison

produc 2-3 cicluri enterohepatice, ceea ce înseamnă că se pierd 60-90 mg de AB la fiecare ingestă semnificativă de alimente. Deci, la trei prânzuri pe zi, se pierd până la 300 mg de AB. Există un echilibru aproape perfect între capacitatea de sinteză de AB de către hepatocit şi pierderile fiziologice de AB prin materiile fecale.

În tabelul X şi fig. 16 sunt redate toate momentele şi condiţiile în care ciclul enterohepatic poate fi tulburat.

Sinteza hepatocitară scăzută de AB apare în condiţii congenitale şi câştigate. *Afecţiunile congenitale* în care sinteza de AB este mult diminuată sunt xantomatoza osteotendinoasă şi sindromul Zellweger. În xantomatoza osteondinoasă scade sinteza acidului chenodeoxicolic. În sindromul Zellweger, care are transmisie autosomal recesivă, este deficitară betaoxidarea acizilor biliari şi a acizilor graşi cu lanţ lung. *Afecţiunile câştigate* care se însoţesc de regulă de scăderea sintezei de AB sunt diferitele tipuri de ciroze. În ciroza hepatică populaţia de hepatocite este mult diminuată, iar hepatocitele restante sunt funcţional deficitare, astfel încât stocul AB se poate reduce cu peste 50%.

Tulburarea circulaţiei intra- şi extrahepatice a AB. Cholestaza se prezintă sub două forme. *Forma intrahepatică* constă în defectul de formare şi transport al bilei în hepatocit, care poate fi produs de alterări ale membranei apicale, ale organizării şi funcţiei componentelor citoscheletice, permeabilităţii joncţiunilor intercelulare şi leziuni ale membranei canaliculare. *Forma extrahepatică* constă în obstrucţia parţială sau completă a fluxului biliar prin căile extrahepatice care poate fi întâlnită la litiaza coledociană, tumori de căi biliare, neoplasm de cap de pancreas, ampulom. În ambele forme de cholestază, excreţia AB în duoden scade sub nivelul minim necesar digestiei lipidelor alimentare.

Alterarea pompei colecistice. Colecistul şi intestinul subţire constituie pompele mecanice ale ciclului enterohepatic. Funcţia motorie a colecistului poate fi diminuată sau abolită prin scăderea stimulului neuroendocrin, aşa cum se întâmplă în enteropatia glutenică sau rezecţiile jejunale. În aceste situaţii lipsa sau diminuarea celulelor endocrine secretante de colecistokinină induce neevacuarea colecistului şi oprirea ciclului enterohepatic. Somatostatina produsă în exces de tumorile cu celule secretante de somatostatină (somatostatinoame) inhibă acţiunea colecistokininei.

Alterarea circulaţiei intestinale a AB (pierderea excesivă AB). Condiţiile care inactivează fizic şi chimic AB şi îi transformă în derivaţi nonabsorbabili sau care împiedică reabsorbţia lor creează pierderi excesive de AB. Aceste pierderi depăşesc cantitatea de AB care poate fi sintetizată de hepatocite şi care este limitată la maximum 600 mg/zi. Se produce o scădere continuă a stocului de AB care poate ajunge sub o limită cronică inducând maldigestia.

Inactivarea intraluminală a AB se produce în trei condiţii distincte: *Scăderea marcată a pH-ului intraduodenal* se realizează în sindromul Zollinger-Ellison precum şi în pancreatitele cronice în care secreţia de bicarbonat de sodiu scade. Mediul intens acid din duoden şi jejun, ca urmare a secreţiei excesive de acid clorhidric, induce precipitarea AB sub formă de cristale şi creşte rata de absorbţie prin difuziune pasivă a AB. În acest fel concentraţia AB devine foarte scăzută apărând maldigestia lipidelor menifestată prin steatoree.

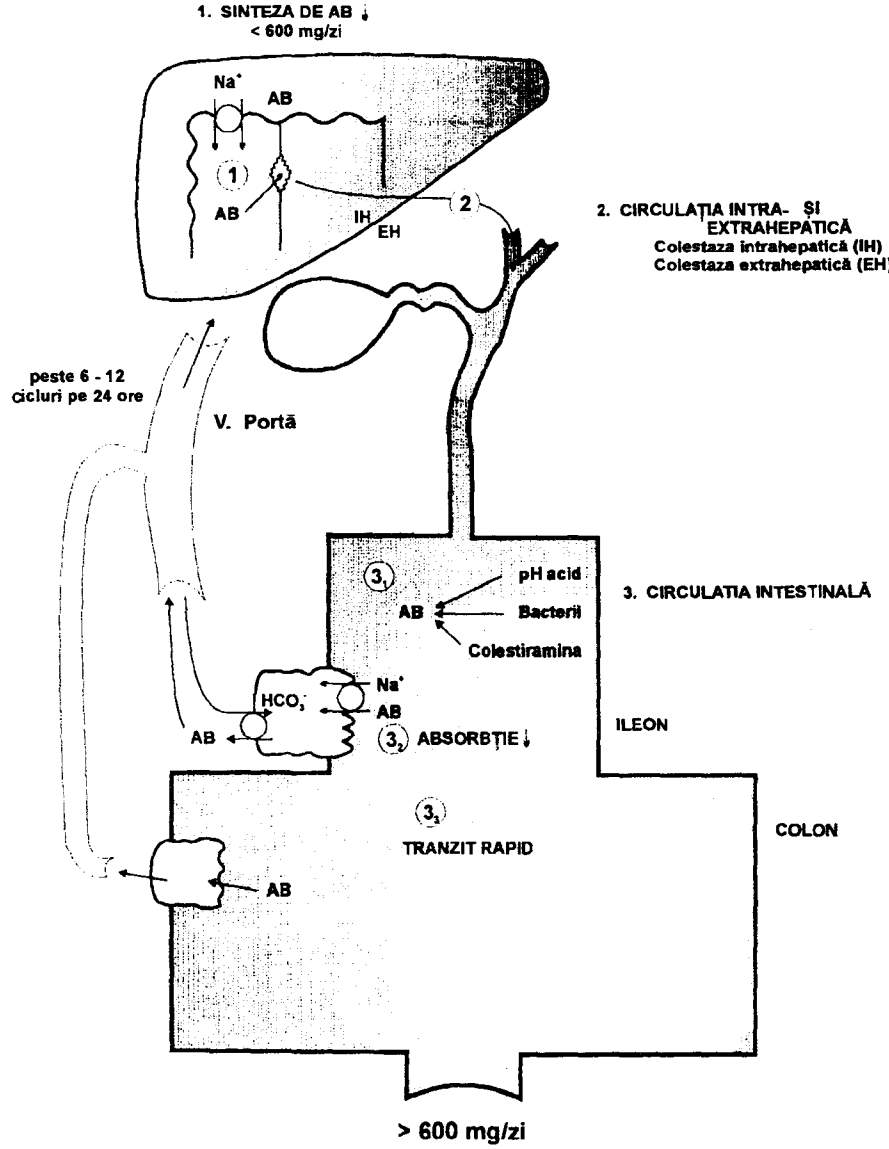


Fig. 16 – Tulburarea circuitului enterohepatic. Patogenia maldigestiei lipidelor.

Poluarea bacteriană a intestinului subțire (sindrom de ansă oarbă, stenoze, fistule) scurtcircuitează ciclul enterohepatic. Mecanismul constă în deconjugarea şi dehidrolizarea AB de către enzimele bacteriene şi transformarea lor în forme neconjugate care difuzează pasiv epiteliul intestinal. Scăderea concentrației luminale de AB induce maldigestia lipidelor şi steatoree.

Inactivarea medicamentoasă a AB din lumen se face de către cholestiramină.

Malabsorbţia acizilor biliari. Absorbţia deficitară a AB se poate găsi în trei situaţii:

Malabsorbţia congenitală a AB la nivelul ileonului a fost documentată în unele cazuri rare, care au prezentat diaree, steatoree şi întârzierea creşterii.

Malabsorbţia câştigată de AB este produsă de rezecţiile ileale sau de afecţiunile inflamatorii cronice nespecifice (boala Crohn) sau de etiologie cunoscută (tuberculoza ileală). În aceste situaţii, AB ajung în colon unde au efect catarctic (diaree cholerică). În rezecţii ileale mari (peste 100 cm) sau în boala Crohn, care cuprinde întregul ileon, scăderea stocului de AB este dramatică, producându-se o masivă steatoree cu diaree hidroxiacidă (vezi capitolul "Diareea cronică").

Circulaţia rapidă intestinală. Tranzitul rapid realizează scurtarea timpului de contact între AB şi mucoasa ileală şi diaree marcată.

Insuficienţa enzimelor lipolitice

Cea mai frecventă cauză de maldigestie lipidică este scăderea sau absenţa secreţiei enzimelor lipolitice pancreatice (tabelul XI).

Cantitatea de lipază sintetizată şi eliberată în duoden este foarte mare, depăşind cu mult cantitatea necesară pentru asigurarea lipolizei. În cei 2 000 ml suc pancreatic care sunt secretaţi în 24 ore, se găsesc 200 mg lipază într-o concentraţie de 0,1 mg/ml. Această cantitate este capabilă să transforme în digliceride 540 g de trigliceride într-un minut.

Cantitatea de trigliceride dintr-un prânz obişnuit nu depăşeşte 30 g, ceea ce înseamnă că maldigestia trigliceridelor se manifestă numai dacă debitul de lipază scade sub 10%, adică sub 20 mg lipază/24 ore.

Lipsa stimulului hormonal al secreţiei pancreatice exocrine. Secreţia exocrină pancreatică enzimatică şi de bicarbonat este stimulată de către pancreozimină şi secretină, hormoni ce sunt sintetizaţi şi secretaţi de către celulele endocrine din mucoasa enterală. Declanşarea secreţiei se face în momentul în care chimul gastric acid ajunge în duoden. Diminuarea sau absenţa secreţiei de pancreozimină – secretină se produce în toate afecţiunile inflamatorii ale jejunului (boala Crohn) în care celulele endocrine sunt distruse de procesul inflamator, precum şi de rezecţiile duodeno-jejunale. În rezecţiile gastrice cu anastomoza de tip Péan-Billroth lipsa stimulului acid poate duce la deficienţe de secretină-pancreozimină.

Deficienţele sintezei de enzime lipolitice pancreatice pot fi congenitale şi câştigate. În afară de Sindromul Schwachman, care este un deficit complex atât de enzime lipolitice cât şi proteolitice, s-au descris următoarele deficienţe izolate de lipază şi colipază:

– *Deficitul congenital izolat de lipază* se manifestă foarte devreme şi se traduce prin steatoree, fără creatoree şi amiloree, pentru că proteazele şi amilaza sunt secretate în cantităţi normale. Lipaza lingual şi gastrică nu compensează decât în mică măsură deficitul de lipază pancreatică.

– *Deficitul izolat de colipază este foarte rar.* Pacienţii au o secreţie normală de tripsină, amilază, lipază. Steatoreea apare la scurt timp după naştere.

– *Deficitul combinat de lipază şi colipază* se întâlneşte extrem de rar.

– *Insuficienţa pancreatică exocrină din pancreatita cronică* se însoţeşte şi de diminuarea debitului de lipază alături de scăderea secreţiei celorlalte enzime, realizându-se cele mai mari valori se steatoree şi creatoree.

Lipsa de activare a proenzimelor lipolitice este congenitală şi câştigată şi apare atunci când este absentă enterokinaza. Din această cauză nu se mai activează tripsinogenul în tripsină, deci nu se declanşează cascada activării proenzimelor lipolitice şi proteolitice.

Lipsa de drenaj a sucului pancreatic reprezintă o altă cauză de maldigestie şi se găseşte în toate afecţiunile în care secreţia exocrină pancreatică nu poate ajunge în duoden: litiază pancreatică, cancer de canal Wirsung, ampulom Vaterian, cancer de cap de pancreas.

Inactivarea luminală a enzimelor lipolitice se întâlneşte ca un mecanism asociat al maldigestiei lipidelor în sindromul Zollinger-Ellison, alături de consecinţele pH-ului acid asupra acizilor biliari.

ABSORBŢIA ŞI ETIOPATOGENIA MALABSORBŢIEI LIPIDELOR

Digestia luminală a lipidelor realizează următoarele produse finale care sunt prezentate celulelor absorbtive enterale: *acizii graşi cu lanţ lung* (peste 12 atomi de carbon), acizii graşi cu lanţ mediu proveniţi din digestia trigliceridelor cu lanţ lung şi respectiv TGLM şi lecitinei; 2-monogliceridele ce survin din digestia incompletă a trigliceridelor; lisolecitina provenită din digestia lecitinei; colesterolul provenit din deesterificarea esterului de colesterol.

Pentru lipide nu există digestie la nivelul complexului glicocalix-membrană microvilară. Cei trei timpi ai absorbţiei produşilor de digestie intraluminală prin a căror disfuncţionalitate se poate iniţia malabsorbţia sunt următorii:

a) *captarea produşilor de digestie lipidică din lumen* de către membrana apicală a enterocitelor şi intrarea acestora în interiorul celulei;

b) *timpul intracelular:* resinteza trigliceridelor, lecitinei şi esterificarea colesterolului.

c) *asamblarea lipoproteinelor şi livrarea lor în circulaţie.*

Captarea produşilor digestiei luminale a lipidelor de către membrana apicală a enterocitelor

Produşii digestiei lipidelor sunt de fapt lipide nonpolare practic insolubile în apă. Forţa care se opune captării acestora de către membrana apicală este pătura fixă (neclintită) de apă şi mucus, care acoperă membrana apicală a enterocitului şi care are o grosime de 40 microni (fig. 17). Captarea produşilor de lipoliză se face în două etape.

O primă etapă este forţarea păturii neclintite de apă şi mucus care are un pH uşor acid, urmată de a doua etapă care constă în captarea produşilor de lipoliză şi includerea lor în interiorul enterocitului. Traversarea membranei apicale de către produşii de lipoliză nu se face sub formă de micele cu struc-

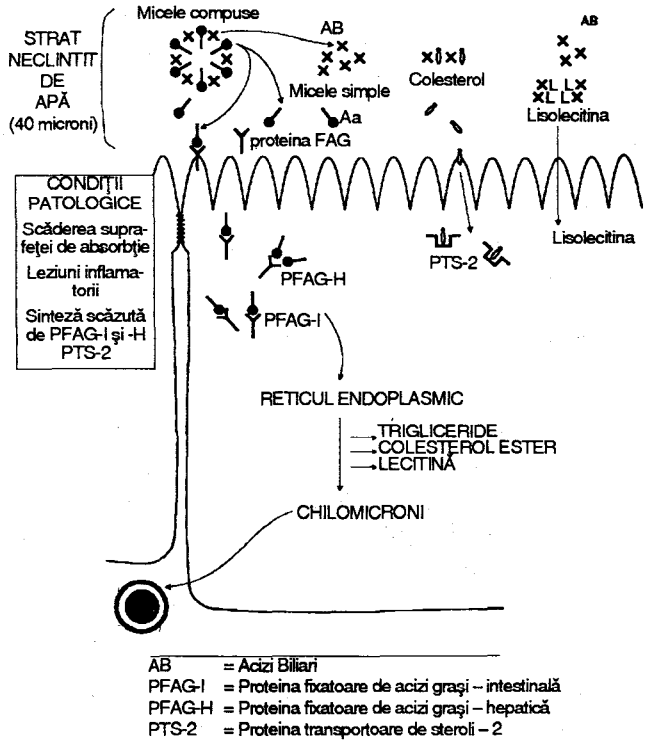


Fig. 17 – Captarea, absorbţia şi traficul intraenterocitar al acizilor graşi, lecitinei şi colesterolului în condiţii normale şi patologice.

turi intacte. Forţarea păturei neclintite de apă se face de către micelele complexe formate din AB, lecitină, colesterol, acizi graşi, lisolecitină, 2-monogliceride. Micelele complexe ajung în mediul apos împreună cu acizii graşi liberi, existând un echilibru între numărul micelelor şi al moleculelor de acizi graşi liberi. Acizii graşi liberi sunt captaţi de membrana apicală a enterocitului, ceea ce distruge echilibrul dintre micele şi acizii graşi. Pentru reechilibrare va avea loc o deplasare a acizilor graşi liberi din micele, astfel încât micelele compuse vor dispărea. Acizii biliari vor rămâne agregaţi în micele simple şi se vor absorbi în ileonul terminal.

Dispersarea micelelor fixe este favorizată de un strat extrem de subţire de pH acid (între 5,1-6,3) în care eliberarea produşilor de lipoliză din micele este şi mai mult accelerată.

Captarea propriu-zisă se face pentru acizii graşi cu lanţ lung cu ajutorul unor liganzi, adevăraţi receptori care au primit numele de proteină din membrana micovilară care leagă acizii graşi. Există date, încă insuficient verificate, după care colesterolul şi monogliceridele se fixează şi ele pe receptori liganzi.

Colesterolul din lumenul intestinal provine din două surse: colesterolul alimentar şi colesterolul sintetizat în hepatocit şi excretat prin bilă. Cantitatea totală de colesterol este de 1 000-2 000 mg/zi. Colesterolul biliar şi 80% din colesterolul alimentar este colesterolul liber nonesterificat. Numai 20% din colesterolul alimentar se prezintă sub formă de ester de colesterol. Colesterolul se absoarbe dependent de acizii biliari care nu pot fi înlocuiţi de alte substanţe detergente.

Sitosterolul, care este un sterol vegetal cu formula puţin deosebită de a colesterolului, se absoarbe în cantitate mult mai mică, nedepăşind 10% din absorbţia colesterolului. Absorbţia exagerată a sitosterolului este o anomalie congenitală şi induce betasitosterolemie şi xantomatoză.

Produsul de digestie al lecitinei, lisolecitina, se absoarbe prin difuziune, prin membrana apicală. O concentraţie mai mare de fosfolipide alimentare în lumenul intestinal scade absorbţia colesterolului.

Anomaliile captării produşilor de lipoliză nu sunt specifice absorbţiei lipidelor. Malabsorbţia lipidelor generată de insuficienţa captării produşilor de lipoliză se produce în toate situaţiile care scad suprafaţa de absorbţie şi în care structura apicală a enterocitului este alterată.

Timpul enterocitar

După traversarea membranei apicale de către acizii graşi cu lanţ scurt, cu lanţ mediu, colesterol şi lisolecitină, începe faza enterocitară care se desfăşoară în trei etape: transportul intracitoplasmatic al produselor de lipoliză, resinteza trigliceridelor, lecitinei, esterificarea colesterolului şi asamblarea lipoproteinelor şi livrarea lor în circulaţia limfatică.

Transportul intracitoplasmatic se face separat pentru fiecare produs de lipoliză.

Acizii graşi cu lanţ lung sunt transportaţi în citosol de către proteina care fixează acizii graşi (PFAG) şi care este identică cu proteina din marginea în perie. Ea se găseşte în concentraţie mare în enterocitele jejunale şi mai puţin ileale, de asemenea în celulele din vârful vilozităţilor se găseşte o concentraţie semnificativ mai mare decât la baza criptelor. PFAG se găseşte sub două forme secretate de două gene diferite: PFAG intestinală (PFAG-I) în cromozomul 4 şi PFAG hepatică (PFAG-H) în cromozomul 2. PFAG-I poate lega o moleculă de acizi graşi, în timp ce PFAG-H are o capacitate dublă (fig. 18).

Traficul intraenterocitar al colesterolului se face după ce acesta se leagă de un transportor specific, care este proteina transportoare de steroli-2 (PTS-2). Transportorul specific preia colesterolul care difuzează prin membrana microvilară şi îl duce până la reticulul endoplasmatic neted în vederea esterificării.

Resinteza enterocitară a trigliceridelor, lecitinei şi reesterificarea colesterolului (fig. 18). Acizii graşi ajunşi în enterocit sunt transportaţi de cărăuşi specifici (PFAG-I şi PFAG-H) la reticulul endoplasmatic neted.

La acest nivel trei sferturi din acizii graşi absorbiţi (75%) sunt folosiţi pentru resinteza trigliceridelor, iar un sfert (25%) pentru resinteza lecitinei

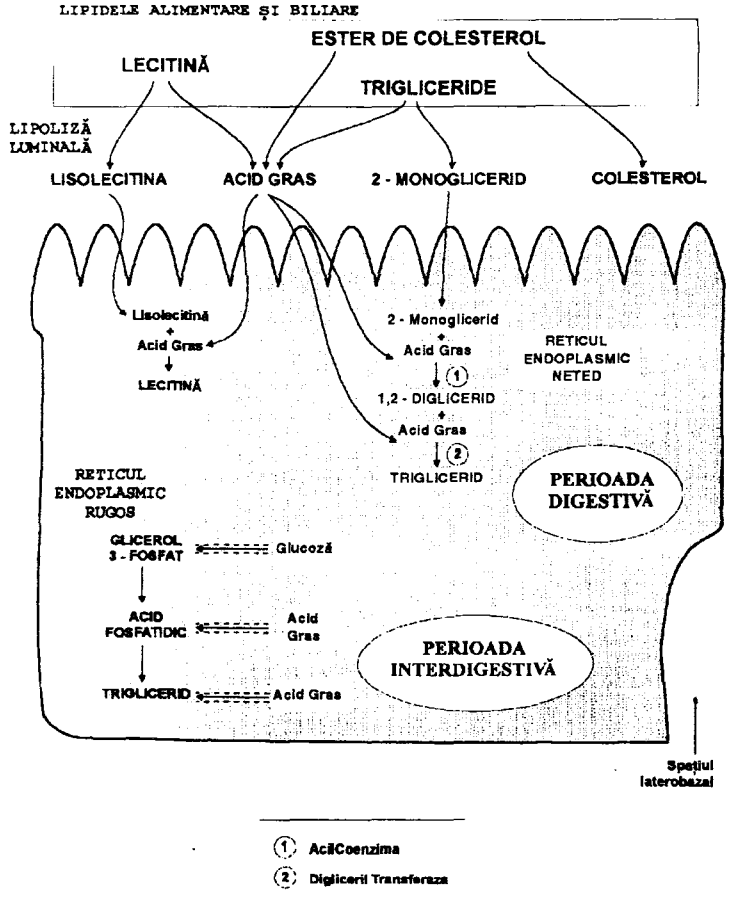


Fig. 18 – Resinteza trigliceridelor.

sau a altor lipide intracelulare. Sinteza trigliceridelor este diferită în timpul absorbţiei şi în perioadele interdigestive.

În perioadele digestive resinteza trigliceridelor în enterocit se face din acizii graşi şi 2-monogliceridele absorbite pe calea mono-acil-glicerol. Enzimele care reglează această sinteză localizate în reticulul endoplasmatic neted sunt acil coenzima-A monoglicerid şi diglicerid transferazele. Se sintetizează întâi digliceridele şi apoi trigliceridele.

În timpul perioadelor interdigestive, după ce digestia luminală şi absorbţia s-au terminat, sinteza trigliceridelor se face pe calea glicerofosfatului care provine din metabolismul glucozei şi fructozei. Acizii graşi necesari cuplării cu glicerofosfatul provin din plasmă şi sunt captaţi de enterocit la nivelul membranei laterobazale.

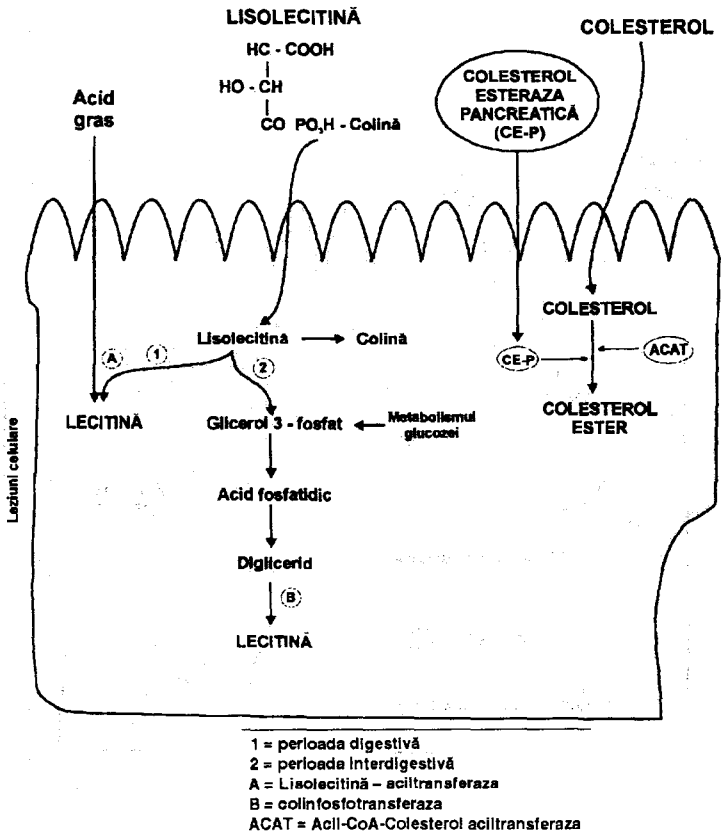


Fig. 19 – Resinteza lecitinei şi esterificarea colesterolului în enterocit în condiţii normale şi patologice.

Resinteza lecitinei se face pe două căi (fig. 19):

Prima cale se desfăşoară în perioada digestivă. Lecitina se reface din lisolecitina care cu acizii graşi absorbiţi recompune molecula de fosfatidil colină. Enzima care catalizează resinteza lecitinei este lisolecitin-acil transferaza (LLT) care transferă acidul gras pe lisolecitină şi care se găseşte în cantitate mare în enterocitele din vârful vilozităţilor de la nivelul jejunului. Activitatea lor scade înspre criptă şi progresiv spre ileon.

A doua cale are loc în perioadele interdigestive şi are ca substrat glicerol 3-fosfatul derivat din metabolismul glucozei, lisolecitinei şi colinei.

Enzima care catalizează resinteza lecitinei pe a doua cale este colinfosfotransferaza.

Reesterificarea colesterolului se face în enterocit şi este catalizată de două enzime: colesterolesteraza pancreatică şi acil-CoA-colesterol acil-transferaza. Colesterol-esteraza pancreatică se internalizează de către enterocit, şi

la pH-ul intraenterocitar îşi inversează acţiunea catalizând esterificarea colesterolului pe care la pH-ul din lumenul intestinal l-a hidrolizat. Colesterol acil transferaza este extrem de activă şi esterifică majoritatea colesterolului absorbit.

Asamblarea lipoproteinelor şi livrarea lor circulaţiei limfatice (fig. 20). În enterocit lipidele resintetizate şi colesterolul esterificat sunt combinate cu apoproteinele şi transformate în lipoproteine, compuşi hidrosolubili.

Apoproteinele sunt componentele proteice sintetizate în reticulul endoplasmatic rugos de unde sunt transferate pentru a se combina cu lipidele resintetizate în enterocit: trigliceridele, lecitina, esterii de colesterol. Din această combinaţie se formează lipoproteinele. Sunt cunoscute şase apoproteine a căror sinteză este reglată de şase gene. În enterocit cea mai mare expresie o are apo A-1, apo A-IV, apo-B, localizate în cromozomii 11 şi care secretă apoproteinele corespunzătoare apo A-1, apo A-IV şi 2 (apo B). Apo A-I este componenta majoră a HDL (High Density Lypoproteins – lipoproteinele cu densitate înaltă) şi cofactorul principal al enzimei lecitin-colesterol-acil transferaza (LCAT) care esterifică colesterolul plasmatic. Este factorul protector împotriva aterosclerozei. Se sintetizează în cantitate maximă în intestinul superior. Nu depinde de ingesta de trigliceride, dar este influenţată de nivelul hormonilor tiroidieni.

Apo A-IV circulă în plasmă sub formă liberă si sub formă asociată cu HDL. Sintea sa este reglată însă de ingesta de trigliceride. Concentraţia bazală se dublează în 4-6 ore de la ingesta bogată în grăsimi.

Apo-B este sintetizată în enterocite şi hepatocite şi intră în constituţia lipoproteinelor bogate în trigliceride cum sunt chilomicronii şi lipoproteinele cu densitate foarte joasă (VLDL = Very Low Density Lypoproteins). Aceeaşi genă reglează sinteza apo-B 48 în intestinul subţire, care este o proteină cu 2152 aminoacizi, şi a B 100 în hepatocit care are 4536 aminoacizi.

Apoproteinele C (II-III) sunt apoproteine intestinale minore.

Lipoproteinele reprezintă rezultatul agregării multimoleculare a lipidelor resintetizate în enterocit cu apoproteinele sintetizate de reticulul endoplasmatic neted. Lipidele devin astfel transportabile în mediul apos al citosolului şi al plasmei. Lipoproteinele (fig. 21) sunt formate dintr-un miez în compoziţia căruia intră lipidele nonpolare ca trigliceridele şi esterii de colesterol şi un înveliş format din apoproteine şi lipide polare (cu radicali solubili în mediul apos, cum sunt fosfolipidele şi colesterolul liber).

Asamblarea lipoproteinelor se face în organele Golgi. În aceste organite celulare, ele apar ca lipoproteine în continuă formare sub următoarele tipuri: chilomicroni, lipoproteine cu densitate foarte mică (Very Low Density Lypoproteins – VLDL), lipoproteine cu densitate intermediară, lipoproteine cu densitate mică (Low Density Lypoproteins: LDL), lipoproteine cu densitate mare (High Density Lypoproteins: HDL).

Chilomicronii au 80-500 nm, au fost izolaţi din aparatul Golgi, şi sunt în întregime asamblaţi la acest nivel în timpul digestiei. Ei sunt formaţi din 13-25% proteine şi 75-80% lipide, dintre care 2/3 sunt trigliceride. Chilomicronii sunt acoperiţi la suprafaţă de apoproteinele B-48, A-I, A-IV.

VLDL sunt particule de 25-80 nm şi sunt asamblate în enterocit în timpul perioadelor digestive şi interdigestive. Apoproteinele reprezintă în 15% din compoziţia lor şi sunt formate din B-48, apo A-I, apo A-IV.

LDL au fost găsite în enterocit şi sunt formate din 41% fosfolipide, 31% trigliceride. Apoproteinele sunt B-48 şi apo A-IV cu mici cantităţi de A-I.

HDL au dimensiuni de 6-12 nm. Ele sunt formate din două tipuri de particule în ceea ce priveşte compoziţia de apoproteine de suprafaţă: unele sferice cu apo B-46 şi altele discoidale cu A-I şi A-IV. În compoziţia HDL intră 70% proteine, 15% alte lipide.

Rezultatul asamblării lipoproteinelor în sistemul Golgi îl reprezintă veziculele secretorii care conţin chilomicroni, VLDL şi HDL, LDL. Veziculele secretorii fuzionează cu membrana bazolaterală şi eliberează lipoproteinele în spaţiul intracelular şi ulterior sunt vehiculate în limfa mezenterică (fig. 20).

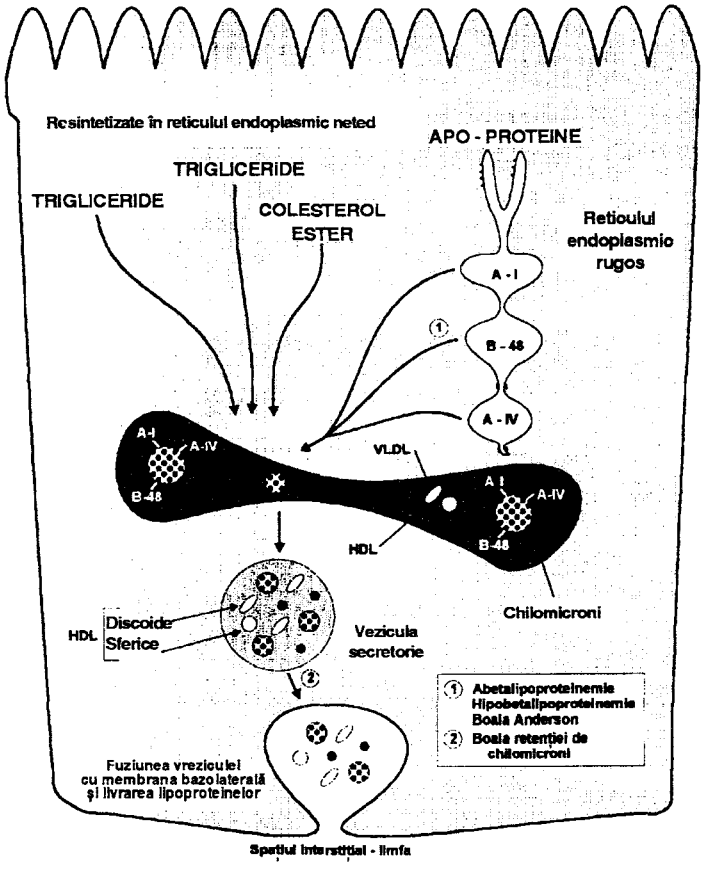


Fig. 20 – Mecanismele normale şi patologice ale asamblării lipoproteinelor şi livrării lor în circulaţia limfatică.

TABELUL XII

CLASIFICAREA FIZIOPATOLOGICĂ A TULBURĂRILOR ETAPEI INTRAENTEROCITARE A ABSORBŢIEI LIPIDELOR

1. **Tulburări în traficul enterocitar al produşilor lipolizei**
   a. Deficienţa în proteinele fixatoare de acizi graşi (?)
   b. Deficienţa proteinei-2 fixatoare de steroli (?)
2. **Tulburări în resinteza trigliceridelor, fosfolipidelor şi reesterificării colesterolului**
3. **Deficienţe în asamblarea şi secreţia lipoproteinelor**
   a. Defect în sinteza apoproteinei B
      Abetalipoproteinemia
      Hipobetalipoproteinemia
      Abetalipoproteinemia normotrigliceridemică
      Deficienţa în apo-B_{100}
   b. Boala Anderson
   c. Boala retenţiei de chilomicroni
   d. Blocarea livrării apolipoproteinelor în circulaţia limfatică
      Tumori ileale
      Metastaze peritoneale
      Limfom primitiv
      Tuberculoză
      Fibroză retroperitoneală

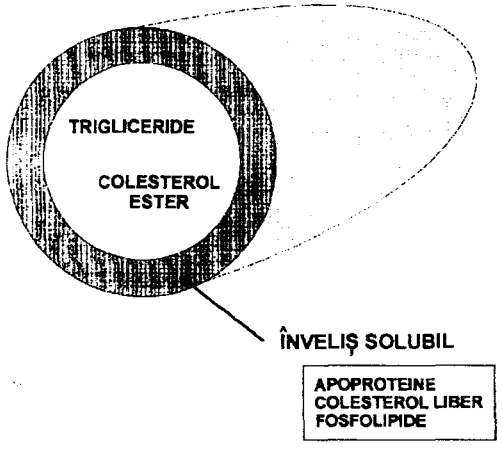


Fig. 21 – Reprezentarea schematică a unei lipoproteine.
Modificat după *Ginsberg H.N.:* Lipoprotein physiology and its relationship to atherogenesis (Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 1990; 19; 211).

Mecanismele etiopatogenice ale malabsorbţiei prin tulburarea fazei enterocitare

Transportul produşilor de lipoliză de la faţa internă a membranei apicale la reticulul endoplasmatic neted pentru resinteza trigliceridelor şi a lecitinei şi esterificarea colesterolului ar putea fi oprit sau diminuat în condiţiile în care transportorii proteici nu există sau sunt insuficienţi. Până în prezent nu s-au descris tulburări ale PFAG-I şi PFAG-H şi a PTS-2 de natură congenitală. Este posibil ca în condiţiile inflamaţiilor difuze de diferite etiologii să se producă şi aceste deficienţe. De asemenea nu s-au descris deficienţe izolate de resinteză a lipidelor în reticulul endoplasmatic rugos.

Etiopatogenia tulburărilor de asamblare a lipoproteinelor

Cele mai mari dereglări ale etapei enterocitare de absorbţie a lipidelor se produc în procesul de asamblare al lipoproteinelor (tabelul XII). Malabsorbţia lipidelor cu prezenţa unor valori mari de steatoree reprezintă semnele comune ale acestei tulburări.

a. *Defectul de sinteză al apo-B 48 se manifestă prin patru entităţi:*

– *Abetalipoproteinemia* (ABL) cu transmitere autosomală recesivă, are aspecte diferite la homozigoţi şi heterozigoţi. Defectul molecular, recent descoperit constă de fapt în expresia anormală a proteinei microsomale de transport a trigliceridelor resintetizate prin membrane. Lipsa apo- B 48 şi a proteinei de transport are drept rezultat încarcerarea lipidelor în enterocit. Clinic abetalipoproteinemia se manifestă prin acantocitoză, retinită pigmentară, simptomatologie neurologică, prin deficienţa de vitamina E, malabsorbţie de lipide. În formele homozigotice concentraţiile serice ale colesterolului şi trigliceridelor sunt normale.

– *Hipobetalipoproteinemia* este transmisă dominant şi se caracterizează de asemenea prin enterocite pline cu lipide. Se deosebeşte de ABL prin simtomatologia mai blândă şi prin debut tardiv. Trigliceridele şi colesterolul plasmatic sunt scăzute şi în formele homo- şi heterozigote.

– *Abetalipoproteinemia cu normotrigliceridemie* se prezintă fără stocare de trigliceride în enterocite, dar cu valori serice normale de trigliceride. Trigliceridemia creşte de peste 10 ori după prânzurile grase. Clinic se manifestă prin ataxie. Acantocitoza este prezentă numai la 1% dintre bolnavi. Defectul molecular constă în lipsa de sinteză a apo-100 în hepatocite.

– *Deficienţa apo B-100* constă în lipsa producerii şi secreţiei apo proteinei B-100 la nivelul hepatocitului. Hipocolesterolemia şi hipotrigliceridemia sunt prezente, enterocitele sunt pline cu trigliceride. Steatoreea este prezentă. Simptomatologia constă în acantocitoză şi semne neurologice. Nu apare retinita pigmentară.

b. **Boala Anderson** se manifestă prin steatoree, hipotrigliceridemie şi hipocolesterolemie. Enterocitele sunt burate de trigliceride. Nu există simptomatologie clinică.

c. **Boala retenţiei de chilomicroni** are transmitere recesivă. Trigliceridemia este normală, dar colesterolemia este cu 40% mai mică. Steatoza macroglobulară hepatocitară şi enterocitele pline cu lipide sunt leziunile tipice. Simptomele neurologice se găsesc la toate cazurile, acantocitoza apare la 5% din cazuri.

Etiopatogenia tulburărilor de livrare a lipidelor în circulaţia limfatică

În circulaţia limfatică sunt livrate toate formele de apolipoproteine asamblate în sistemul Golgi. Chilomicronii şi celelalte tipuri de lipoproteine sunt livrate sub formă de vezicule. Stânjenirea sau blocarea eliberării lor în circulaţia limfatică duce la steatoree marcată.

MALABSORBŢIA VITAMINELOR HIDROSOLUBILE

MALABSORBŢIA ACIDULUI FOLIC (ACIDUL-PTEROIL-GLUTAMIC)

Sursele alimentare. Acidul pteroil-glutamic (Pte-Glu) se găseşte în vegetale şi fructe al căror consum obişnuit asigură necesarul zilnic de 180-200 μg

pe zi (3 μg/kg corp/zi). Acidul folic alimentar se prezintă sub formă de pteroil-poliglutamat (75%) şi ca pteroil-monoglutamat (25%).

Alimentele cele mai bogate în folaţi sunt legumele cu frunze verzi (salata, spanacul, asparagus şi brocoli, care conţin 1,25 mg la 100 g), lămâile, pepenii, bananele şi ciupercile. În produsele de carne folaţii se găsesc în special în viscere (ficat, rinichi).

Digestia. Pteroil-poliglutamatul alimentar este hidrolizat în marginea în perie a enterocitelor jejunale şi transformat în acid pteroil-glutamic sau forma monoglutamică de către enzima pteroil-poliglutamat hidrolaza.

Maldigestia Pte-Glu se produce prin inhibiţia acestei enzime din marginea în perie de către salazopirină, contraceptive şi alcool (fig. 22).

Absorbţia acidului monoglutamic este localizată numai în jejun şi se face la un pH periapical de 5,5-6,0 care este inferior pH-ului alcalin de 6,8 din citoplasma enterocitelor. Acest gradient de pH asigură absorbţia pteroil-monoglutamatului prin schimb cu OH^-. Absorbţia se opreşte când pH-ul din mediul apical ajunge la 6,9.

Absorbţia pasivă a folatului se face numai când folatul este administrat în doze farmacologice.

Absorbţia la nivelul jejunului este diminuată sau stopată de către anticonvulsivante de tipul Phenytoin (Dilantin), primidona şi carbamazepina, care inhibă absorbţia pteroil-glutamatului prin alcalinizarea fluidului de la suprafaţa membranei microvilozitare şi anularea gradientului dintre pH-ul intracelular şi cel luminal. Şi alte condiţii care duc la creşterea pH-ului luminal pot opri absorbţia acidului pteroil-monoglutamic, cum ar fi: gastrita atrofică, insuficienţa pancreatică (scăderea secreţiei de bicarbonat).

În afecţiunile inflamatorii jejunale ca boala Crohn, enteropatia glutenică, ca şi în rezecţiile jejunale şi operaţiile de scurtare a duodenului, absorbţia acidului folic nu se mai face sau se face în cantităţi reduse, în funcţie de extinderea leziunilor sau rezecţiei.

Malabsorbţia congenitală de acid folic este extrem de rară, apare în primele 2-3 luni de viaţă şi se manifestă prin megaloblastoză, anemie, întârziere de dezvoltare mentală şi somatică şi simptomatologie neurologică tradusă prinataxie, atetoză, convulsii.

Procesarea enterocitară şi livrarea în circulaţie. În citoplasma Pte-Glu este redus şi metilat sub influenţa dihidrofalat reductazei. Rezultă acidul 5-metiltetrahidrofolatic (CH_3-H_9 Pte-Glu), care este forma ce traversează membrana bazolaterală pentru a ajunge în circulaţia portă. O mică parte iese din celulă ca acid pteroil-monoglutamic. Ieşirea din enterocit prin membrana laterobazală se face printr-un cărăuş specific.

Procesarea enterocitară reprezintă altă verigă a cărei alterare produce malabsorbţie. Malabsorbţia rezultă prin inhibiţia parţială sau totală a enzimei dihidrofalat reductaza astfel încât nu se mai formează acid 5-metil-tetrahidrofolic care reprezintă forma biologic activă. Inhibiţia acestei enzime se face de medicamentele antifolice de tipul ametopterinei (metotrexat), pirimetaminei (antimalaric), trimetroprim şi triamteren. Administrarea leucovorinului (formil-tetrahidrofolic) suplineşte blocarea sintezei acidului metiltetrahidrofolic.

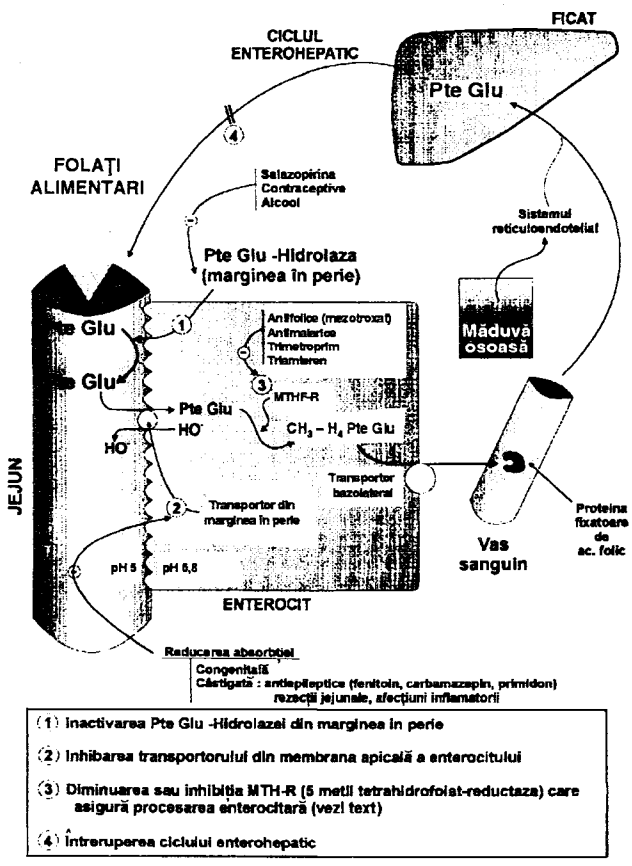


Fig. 22 – Mecanismele maldigestiei şi malabsorbţiei acidului folic.

Transportul sanguin şi stocarea în ţesuturi. Acidul 5-metil tetrahidrofolic circulă fie liber (33%), fie legat. Transportorul este o albumină cu afinitate mică dar capacitate mare sau o proteină cu afinitate mare şi capacitate mică. Acest ultim transportor leagă în special acidul pteroil-monoglutamic.

Forma redusă şi metilată este folosită de ţesuturi, iar Pte-Glu este redus şi metilat de ficat, eliminat prin bilă şi reabsorbit la nivelul intestinului, ceea ce constituie ciclul enterohepatic al acidului folic (fig. 22).

La ficat mai soseşte şi Pte-Glu care provine din hematiile senescente şi care este redus şi metilat în sistemul reticuloendotelial.

Toate cauzele care duc la întreruperea ciclului enterohepatic sunt urmate de scăderea concentraţiei serice de acid folic.

MALABSORBŢIA VITAMINEI B_{12} (CIANOCOBALAMINA)

Terminologie. Vitamina B_{12} este a 12-a vitamină din grupul B. Molecula sa este constituită dintr-un atom de Cobalt plasat în centrul unui inel

plan şi legat de un grup cian, ceea ce îi dă numele de cianocobalamină (Cbl). Vitamerele sunt substanţe care au acţiunea vitaminei B_{12} dar la care în locul grupului cian este subtituit un grup hidroxil sau un grup nitro. Vitamina B_{12} nu este sintetizată de organismul uman. Este sintetizată numai de bacterii şi protozoare.

Vitamina B_{12} alimentară care ajunge în stomac se găseşte numai în ouă (gălbenuş) şi produsele de lapte. Cele mai bogate produse în vitamina B_{12} sunt organele parenchimatoase: ficatul şi rinichiul, precum moluştele şi fructele de mare.

Raţia recomandată este de 0,5-1 micrograme zilnic, consumul este de 1 microgram/zi, iar stocul de vitamină B_{12} din organismul uman este de 3-5 mg. Pentru producerea semnelor clinice de avitaminoză B_{12} este nevoie de lipsa ingestiei pe o perioadă de 4-5 ani.

Tipurile de malabsorbţie. Malabsorbţia vitaminei B_{12} se poate produce atunci când apar anomalii în cei trei timpi secvenţiali care asigură absorbţia sa: timpul gastric, timpul duodeno-jejunal, timpul ileal (fig. 23, tabelul XIV).

1. *Anomalii în timpul gastric.* Cobalamina este eliberată din alimente sub influenţa mediului acid gastric sub două forme: metilcobalamina legată nespecific de o proteină şi deoxiadenosil-cobalamina, care este o coenzimă.

Aceste două forme se combină cu proteina R, secretată în salivă şi în sucul gastric şi care are o migrare electroforetică rapidă (de unde vine simbolul R). Proteinele R sunt glicoproteine în greutate moleculară de 60 000 şi au afinitate mai mare pentru cobalamină decât factorul intrinsec (Fi). Fi este sintetizat de celulele parietale sub stimulul histaminic, colinergic şi pentagastrinic, şi este tot o proteină, cu greutate moleculară de 44 000 foarte rezistentă la enzimele proteolitice.

Malabsorbţia produsă prin tulburările fazei gastrice a absorbţiei vitaminei B_{12} se poate datora unor cauze multiple:

– *Eliberarea insuficientă* a cobalaminei fixate de alimente atunci când pH-ul intragastric nu mai este acid, cum se întâlneşte în stomacul operat, gastrita atrofică, tratamentul de lungă durată cu H_2-blocanţi.

– *Absenţa Fi biologic activ.* Lipsa Fi poate fi congenitală sau câştigată. Absenţa congenitală a Fi este rar întâlnită. Situaţia patologică în care lipseşte complet Fi survine în gastrectomia totală.

În anemia pernicioasă, absenţa secreţiei de Fi este însoţită de anticorpi anti Fi care se prezintă sub două forme (fig. 24): tipul 1, anticorpii blocanţi care sunt imunoglobuline G care blochează fixarea Cbl pe Fi şi tipul 2 care sunt tot IgG dar care blochează fixarea complexului Fi – cobalamina pe receptorul specific al enterocitului. În cazuri rare s-au pus în evidenţă molecule de Fi care nu rezistă la fermenţi proteolitici.

2. *Anomalii în timpul duodeno-jujenal.* În duoden cianocobalamina ajunge legată de proteinele R împreună cu surplusul de proteină R şi întreaga cantitate de Fi. Aici enzimele pancreatice proteolitice hidrolizează atât proteina R legată de cianocobalamina cât şi proteina R liberă dar nu au acţiune

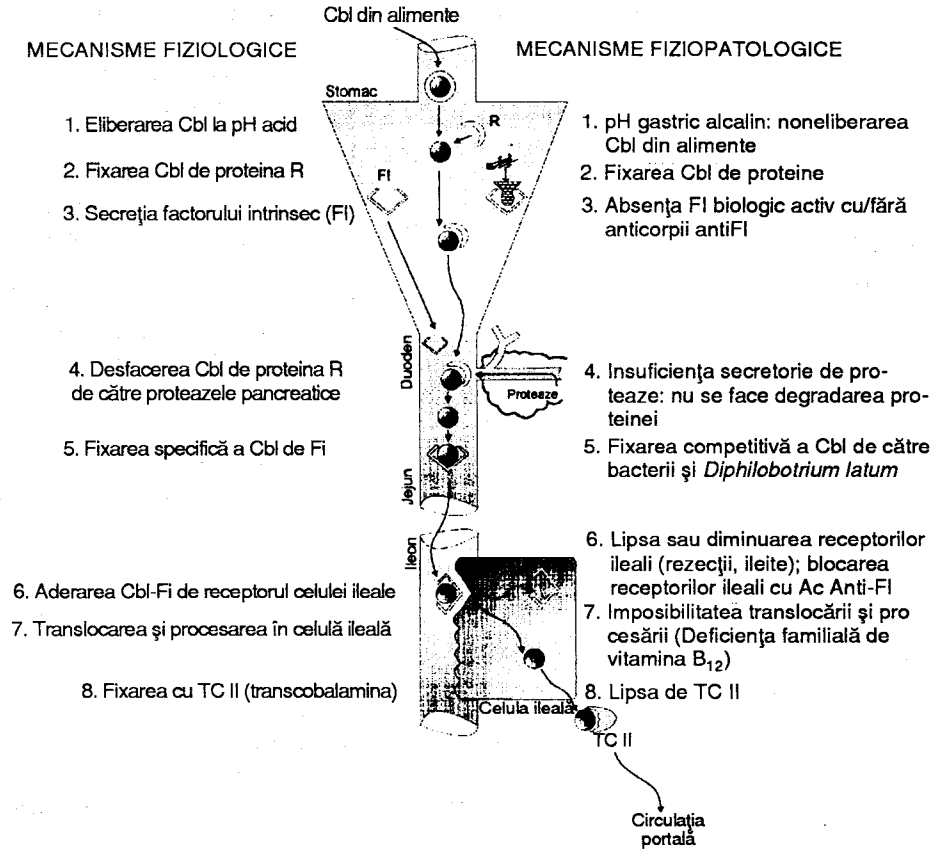


Fig. 23 – Mecanismele malabsorbţiei vitaminei B_{12} (Cbl).

asupra Fi. La pH-ul duodenal şi jejunal de 8 Fi are o afinitate de legare de cianocobalamina de 150 ori mai mare decât proteina R. Întreaga cantitate de cianocobalamină este legată de Fi formând un complex extrem de rezistent la acţiunea proteazelor.

În timpul duodeno-jejunal malabsorbţia vitaminei B_{12} se produce prin următoarele mecanisme:

– Degradarea insuficientă a proteinei R datorită insuficienţei pancreatice exocrine sau sindromului Zollinger-Ellison care, prin pH-ul foarte acid pe care îl realizează, incativează proteazele pancreatice.

– Competiţia pentru captarea Cbl din lumen. Captarea Cbl de către Fi poate fi în competiţie cu germeni microbieni sau parazitari. Sindromul de poluare bacteriană produs de staza enterală duce la proliferarea unor bacterii printre care şi E. Coli şi Bacteroides fragilis care sunt capabile să consume nu numai vitamina B_{12} liberă dar şi cea fixată de Fi. Diphyllobotrium latum fixează de asemenea vitamina B_{12}.

TABELUL XIV

CLASIFICAREA ETIPATOGENICĂ A MALABSORBŢIEI VITAMINEI B_{12}

Tipul şi localizarea anomaliei	*Vârsta de debut*	*Mecanism*	*Manifestări clinice*
1. Stadiul gastric			
1. **Anomalii congenitale**			
a. Absenţa congenitală a Fi	6 luni	Lipsa izolată a secreţiei Fi	– Anemie megaloblastică
b. Fi inert	13 ani	Complexul Cbl-Fi nu se fixează pe receptorii ileali	– Anemie, anorexie, limbă prăjită
c. Fi degradabil	?	Fi degradabil prin proteze	– Anemie megaloblastică
2. **Anomalii câştigate**			
a. Anemie pernicioasă			
– juvenilă	10-20 ani	Absenţa Fi	– Aclorhidrie, anticorpi antiFi
– la adult	> 20 ani	Absenţa Fi	– Anemie megaloblastică
b. Gastrectomie totală	orice vârstă	Absenţa Fi	– Anemie megaloblastică
c. Gastrită atrofică	> 40 ani	Lipsa Fi + neeliberarea Cbl din alimente	– Anemie megaloblastică
d. Trat. cu H_2-blocanţi	orice vârstă	Lipsa Fi + neeliberarea Cbl din alimente	– Anemie megaloblastică
2. Stadiul duodeno-jejunal			
1. **Insuficienţa pancreatică exocrină**	orice vârstă	Nu se elib. Cbl din complexul cu proteina R din lipsa proteazelor	– Anemie megaloblastică
2. **Sindr. Zollinger-Ellison**	orice vârstă	Inactivarea proteazelor de către acid (efect ca mai sus)	– Anemie megaloblastică
3. **Poluare bacteriană în exces**	orice vârstă	Fixarea Cbl de către bacterii	– Anemie megaloblastică
4. **Paraziţi competitivi**	orice vârstă	Fixarea Cbl de către Diphilobotrium latum	– Anemie megaloblastică
3. Stadiul ileal			
1. **Anomalii congenitale**			
a. Deficienţa TC II	6 săptămâni	– Lipsa transportului de la celula ileală în circulaţia portă	– Anemie megaloblastică, trombocitemie, retard mental
b. Sindr. Immerslund-Grästeck (deficit congenit, de vit. B_{12})	< 10 ani	– Deficit al transportului în celula ileală	– Asociat cu cosangvinitate, dezvoltare întârziată proteinurie
2. **Anomalii câştigate**			
a. Scăderea suprafeţei de absorbţie (rezecţii	orice vârstă	– Diminuarea numărului de receptori pentru fixarea Fi-Cbl	– Anemie megaloblastică
chirurgicale, bypass)	orice vârstă	– Diminuarea numărului de receptori pentru fixarea Fi-Cbl	– Anemie megaloblastică
b. Leziuni ale mucoasei ileale (b. Crohn, enteropatie glutenică, sprue tropical, deficit major de Cbl, infecţie HIV)			
c. Translocarea Cbl prin celula ileală blocată (medicamente: ac. paraaminosalicilic, biguanide)	orice vârstă	– Diminuarea numărului de receptori pentru fixarea Fi-Cbl	– Anemie megaloblastică

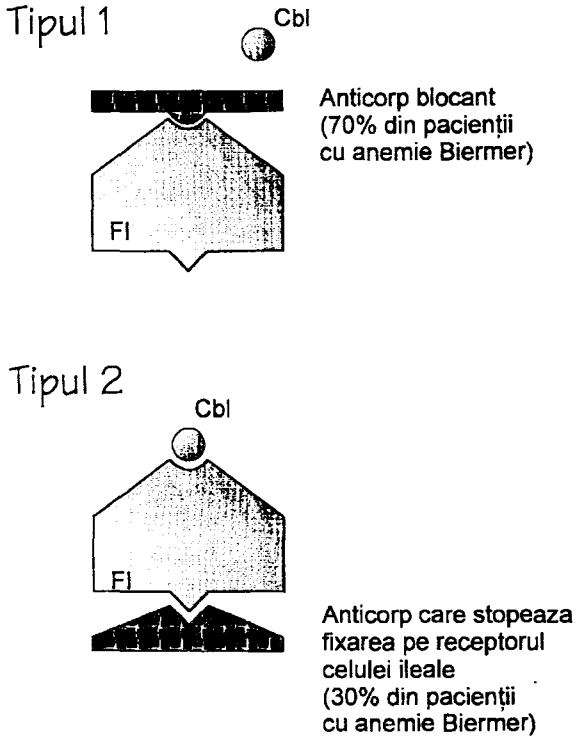


Fig. 24 – Anticorpi anti-factor intrinsec.

3. Anomalii în timpul ileal. Absorbţia vitaminei B_{12} se face în ileon unde celulele absorbtive au receptori pentru complexul Fi – cianocobalamina. Capacitatea de absorbţie nu depăşeşte 1-2 micrograme/zi deoarece numărul receptorilor este limitat la 1 receptor pe un microvil, sau 300-400 receptori pentru o celulă. Captarea complexului Fi-cianocobalamina pe receptorii celulelor ileale necesită prezenţa Ca^{++} şi Mg^{++} şi nu are nevoie de energie metabolică.

În celula ileală cianocobalamina este desfăcută de Fi şi legată de o altă proteină denumită transcobalamină II (TC II) care este un rest polipetidic cu 347 aminoacizi. Acest proces durează 4 ore. Complexul cianocobalamina-TC II constituie forma care se găseşte în circulaţia portală şi sub care vitamina B_{12} este livrată ţesuturilor. Celulele diferitelor ţesuturi au receptori specifici care captează aceste complexe şi le introduce în interiorul celulei prin pinocitoză urmând ca TC II să fie degradată în lizozom.

Transportul cianocobalaminei libere şi altor analogi de cianocobalamină se face prin trancobalamina I şi III (TC I, TC III) care sunt proteine R. TC I formează complexe Cbl sau cu analogii de Cbl constituind singura posibilitate de fixare a analogilor de Cbl.

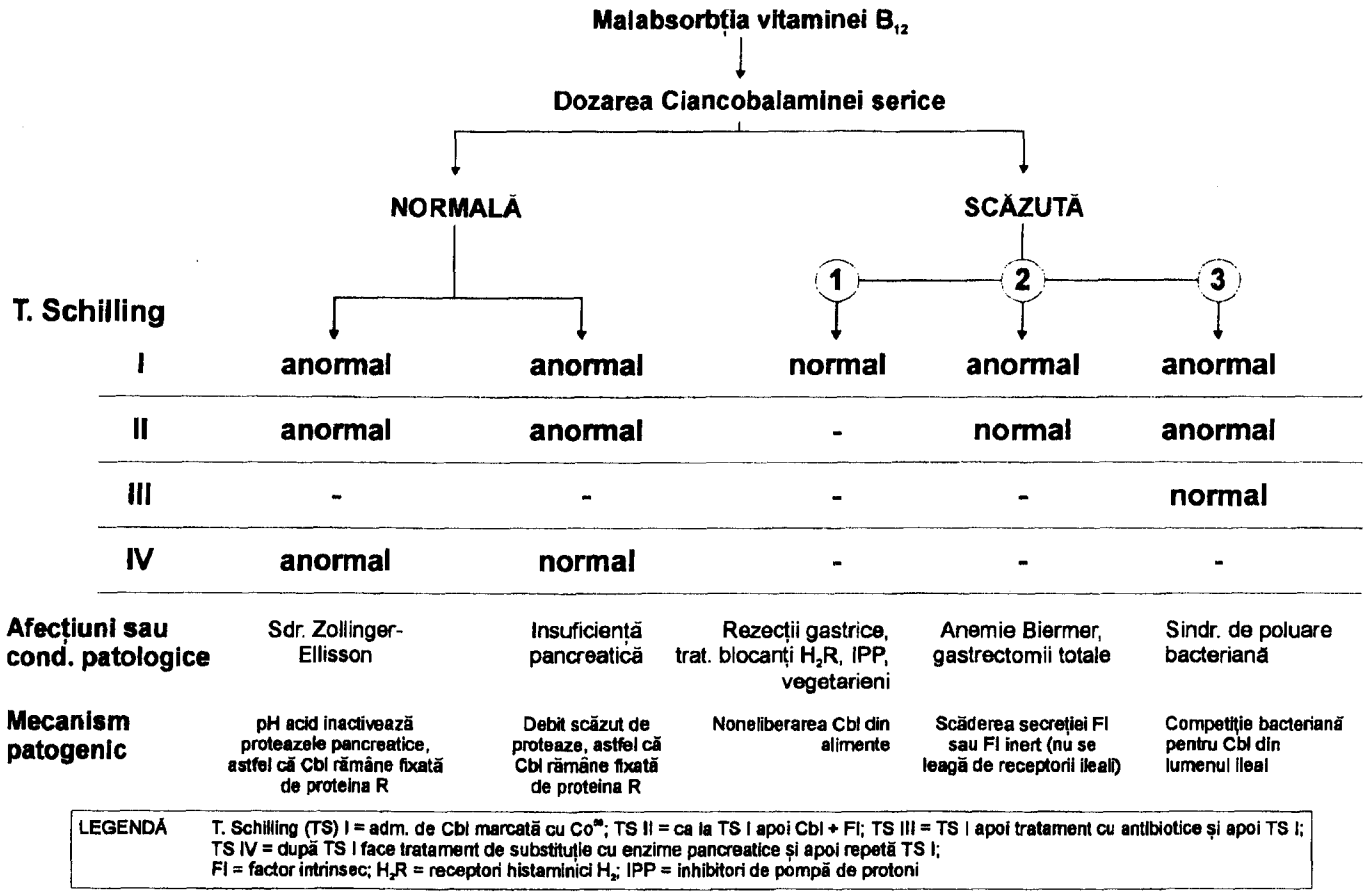


Fig. 25 – Testul Schilling în diagnosticul malabsorbției vitaminei B_{12}.

Complexele TC I - analogi Cbl sunt fixaţi de ficat şi apoi analogii CBI sunt eliminaţi prin bilă în duoden. Deoarece analogii de CBI nu sunt fixaţi de Fi ei se vor elimina prin materiile fecale.

TC-III este sintetizată de granulocite şi eliberată în timpul coagulării şi fixează de asemenea analogii de cobalamină. Aceştia vor fi eliberaţi la nivelul hepatocitelor, secretaţi în bilă şi eliminaţi în materiile fecale.

Mecanismele de producere ale malabsorbţiei vitaminei B_{12} în timpul ileal sunt următoarele:

– *Diminuarea sau absenţa receptorilor ileali.* Scurtarea ileonului cu mai mult de 50 cm duce în mod sigur la deficitul de cobalamină. În afară de rezecţiile chirurgicale şi şunturile ileonului terminal suprafaţa de absorbţie a vitaminei B_{12} scade foarte mult în localizările ideale ale bolii Crohn şi în leziunile difuze care se întâlnesc la acest nivel în afecţiuni ca sprue tropical, enteropatia glutenică şi infecţiile HIV.

– *Anomaliile în translocarea Cbl prin enterocitul ileal.* Anomalia congenitală de transport şi procesare intraenterocitară a vitaminei B_{12} este foarte rară şi constituie sindromul Immerslund-Grosberg. Apare mai frecvent în consangvinitate şi se manifestă clinic sub vârsta de 10 ani prin dezvoltare şi proteinurie. Procesarea în celulele ileale este blocată de acidul para-aminosalicilic şi de biguanide.

Deficitul congenital sau câştigat de TC-II duce la malabsorbţie de vitamină B_{12} prin lipsa de transportori. Deficitul congenital se manifestă în primele 6 săptămâni prin anemie megaloblastică, trombocitopenie, întârziere mintală.

Testarea absorbţiei cianocobalaminei. Se determină concentraţia serică a Cbl care nu se corelează cu stocul corporeal. Rezultatele fals negative se întâlnesc în deficienţele de folaţi în care apare o scădere a Cbl serice în condiţiile unui stoc corporeal normal. În malnutriţia proteică apar de asemenea rezultate fals negative deoarece stocul de Cbl este normal dar transportorii sunt deficienţi.

Rezultatele fals pozitive se întâlnesc în leucemii în care leucocitele produc în exces TC-III.

Testarea absorbţiei se face prin testul Schilling care foloseşte cobalamina marcată administrată oral după ce în prealabil se saturează toţi receptorii tisulari prin administrarea parenterală de vitamina B_{12}.

Absorbţia normală a vitaminei B_{12} se face atunci când există Fi şi este dovedită de o eliminare a cianocobalaminei marcate care nu depăşeşte 8%. O eliminare mai mare de 8% atestă malabsorbţiei prin lipsa de Fi.

În figura 25 se pot vedea diferitele stadii în care se execută testul Schilling şi care permite diferenţierea anemiei Biermer prin lipsa de Fi de malabsorbţia produsă de deficitul de proteaze sau prin poluarea bacteriană.

MALABSORBŢIA VITAMINELOR HIDROSOLUBILE DIN COMPLEXUL B ŞI A VITAMINEI C

Vitaminele hidrosolubile din complexul B sunt vitamina B_1 (tiamina), vitamina B_2 (riboflavina), vitamina B_6 (piridoxina), biotina, biocina. Vitamina C (acidul ascorbic) se adaugă la grupul vitaminelor hidrosolubile.

Caracterele generale ale malabsorbţiei vitaminelor hidrosolubile din grupul B şi al vitaminei C.

Vitaminele hidrosolubile din grupul de mai sus au mecanisme şi etape generatoare de malabsorbţie similare cu acidul folic şi vitamina B_{12}, şi anume:

- Tulburarea eliminării intraluminale a vitaminelor din alimente;
- Tulburarea absorbţiei vitaminelor prin membrana apicală a enterocitelor;
- Anomalii în transportul intracelular al principiilor absorbite;
- Tulburarea eliberării lor în circulaţia portală.

Eliberarea intraluminală a vitaminelor poate fi modificată de mulţi factori cum ar fi felul alimentelor, modul de stocare şi de preparare al lor.

Absorbţia prin membrana apicală a enterocitelor se face prin trei mecanisme: 1. Cotransportat cu Na^+, cum se face pentru acidul ascorbic, biotina, riboflavina, acidul pantotenic; 2. Difuziune pasivă, când există gradient între concentraţia intraluminală mai mare, şi cea intracelulară mai mică; 3. Difuziune "facilitată", ce reprezintă transportul mediat prin transportori sau cărăuşi. Difuziunea facilitată nu necesită consum de energie dar nu duce la cumularea vitaminelor şi realizarea unei hiperconcentraţii în enterocit. Difuziunea facilitată se face pentru acidul dehidroascorbic şi thiamină.

Malabsorbţia se produce ca urmare a tuturor condiţiilor care scad suprafaţa de absorbţie sau care sunt însoţite de leziuni mucosale la nivelul jejunului.

Tranzitul intracelular al principiilor absorbite. Intracelular unele vitamine pot suferi transformări, care depind şi de tipul de absorbţie. Astfel vitaminele care se absorb prin difuziune pot fi transformate în compuşi care concentrându-se în citoplasmă limitează absorbţia (exemplu tiamina care intracelular este transformată în pirofosfat de tiamină).

Malabsorbţia vitaminelor din complexul B şi vitaminei C

a. *Malabsorbţia vitaminei* B_1 *(tiamina).* Vitamina B_1 este absorbită prin difuziune şi este fosforilată intracelular sub influenţa tiaminopirofosforilazei. Formarea tiaminopirofosfatului menţine în permanenţă gradientul necesar absorbţiei vitaminei B_1 din lumen şi este secvenţa care limitează absorbţia. Orice leziune intracelulară care diminuă fosforilarea celulară a vitaminei B_1, limitează absorbţia. Eliberarea în plasmă la nivelul membranei bazale se face însă sub formă de thiamină monofosfat sau tiamină. Ieşirea din enterocitul jejunal se face prin cotransport cu Na^+, prin implicarea directă a ATP-azei Na^+-K^+.

Transportul seros al tiaminei este inhibat de către alcool, ceea ce face ca tiamina să se acumuleze intraenterocitar şi absorbţia pe membrana apicală să înceteze.

Rolul fiziologic al tiaminei este degradarea oxidativă a alfa cetoacizilor cu formarea alfacetonelor.

Lipsa vitaminei B_1 din alimentaţie sau malabsorbţia sa duce la apariţia avitaminozei B_1, sau boala beri-beri, care constă în ataxie, paralizii periferice, oftalmoplegie, edeme, insuficienţă cardiacă şi tulburări psihice.

b. *Malabsorbţia vitaminei B_2 (Riboflavina).* Riboflavina alimentară se găseşte sub formă de flavin-mononucleotide (FMN) şi flavin-adenin-dinucleotide (FAD). Digestia acestor forme se face de către două hidrolaze, probabil şi de către fosfataze alcaline care se găsesc în marginea în perie şi care eliberează riboflavina liberă, care se absoarbe.

Toate leziunile marginii în perie împiedică digestia FMN şi FAD.

Absorbţia se face sub influenţa sărurilor biliare şi s-a observat o severă malabsorbţie de vitamina B_2 la copiii cu obstrucţie biliară. Trecerea în enterocit se face prin cotransport cu Na.

În enterocitul jejunal se reface FMN şi FAD sub influenţa alcalin fosfomonoesterazei şi intră în circulaţie sub aceste forme.

Riboflavina intervine în numeroase reacţii de oxidoreducere (dehidrogenare-hidrogenare).

Malabsorbţia de vitamina B_2 se observă rar, dar poate apărea în afecţiunile jejunale severe cum sunt enteropatia glutenică, sprue tropical, sindromul de intestin scurt, tranzit rapid.

Manifestările clinice ale malabsorbţiei de vitamina B_2 sunt: întârziere mintală, leziuni neurologice degenerative, leziuni cutanate şi ale fanerelor.

c. Malabsorbţia vitaminei B_6 (Piridoxina). Piridoxina se găseşte ca atare numai în alimentele vegetale în timp ce în produsele de carne se găseşte sub forma a două vitamere: pirodoxamină şi piridoxal. În lumenul intestinal cele două vitamere se pot găsi şi fosforilate; fosfataza alcalină din lumen hidrolizează formele fosforilate. Absorbţia se face prin difuziune. În enterocitul jejunal piridoxal kinaza refosforilează moleculele absorbite. În circulaţie este livrată însă piridoxina fosforilată. Malabsorbţia se produce numai rareori în condiţiile reducerii masive a suprafeţei de absorbţie.

d. Malabsorbţia vitaminei PP (niacina). Vitamina PP (pelagra preventiv factor) este acidul nicotinic. În alimente se găseşte sub forma coenzimei-nicotinamidă-nucleotid. În lumen este transformată în nicotinamidă mononucleotid, nicotinamidă nucleotid şi nicotinamidă. Se absoarbe prin difuziune pasivă şi se transformă rapid intracelular în nicotinamidă dinucleotid. Niacina intră în compoziţia a numeroase coenzime implicate în reacţii redox de hidrogenare-dehidrogenare. Malabsorbţia niacinei se produce în toate situaţiile în care se realizează micşorarea suprafeţei de absorbţie.

e. Malabsorbţia acidului pantotenic. Acidul pantotenic se găseşte atât în alimentele vegetale cât şi cele animale. Acidul pantotenic alimentar se găseşte sub formă de coenzimă A. Digestia intraluminală se face de către pirofosfatază şi fosfatază rezultând panteteina şi pantotenatul.

Absorbţia activă se face prin marginea în perie prin cotransport cu Na^+. În circulaţia portă este livrat în formă absorbită. Malabsorbţia apare cu totul excepţional în toate situaţiile care scad suprafaţa de absorbţie.

Efectele malabsorbţiei sunt rar întâlnite.

f. Malabsorbţia biotinei. Biotina se găseşte în alimente dar poate fi sintetizată şi de flora microbiană. În lumen nu suferă procese de digestie dar poate fi fixată de ovidină care se găseşte în albuşul de ou crud. Absorbţia

sa este activă şi Na^+ dependentă. Transportul său intracelular este esenţial pentru realizarea absorbţiei. Intră în structura carboxilazelor în calitate de coenzimă. Este descrisă o afecţiune în care este demonstrat un fenotip de deficienţă multiplă de carboxiloză biotin responsivă, în care se pare că transportul intraepitelial este diminuat.

g. Malabsorbţia vitaminei C (Acidul ascorbic). Vitamina C este absorbită în jejun prin cotransport activ cu Na în proporţie 1:1. Nu este modificată în enterocit şi este eliberată prin difuziune în circulaţia portală. Forma oxidată este acidul dehidro-ascorbic care are aceeaşi activitate antiscorbutică ca şi acidul ascorbic şi care nu are absorbţie Na^+-dependentă.

Vitamina C se găseşte în foarte multe alimente astfel încât avitaminoza C nu se mai întâlneşte. Malabsorbţia de vitamina C se poate produce numai în condiţiile în care există leziuni inflamatorii jejuno-ileale extinse sau rezecţii jejuno-ileale.

MALABSORBŢIA VITAMINELOR LIPOSOLUBILE

Vitaminele liposolubile A, D, E, K sunt vitamine a căror malabsorbţie se manifestă printr-o simptomatologie specifică fiecărei vitamine.

Absorbţia vitaminelor liposolubile necesită eliberarea lor din alimente, solubilizarea micelară şi absorbţia prin membrana apicală a enterocitelor, procesarea intracitoplasmatică şi livrarea în circulaţia limfatică.

MALABSORBŢIA VITAMINEI A

Denumirea de vitamina A se dă mai multor compuşi chimici (vitamere) cu denumire globală de retinoizi, care au activitatea vitaminei A, dintre care unul are denumirea de retinol. Retinolul este un alcool înrudit cu substanţa retinol care intră în compoziţia bastonaşelor din retină.

Vitamina A din alimente se prezintă sub trei forme: retinoizi, vitamina A şi provitamina A (carotenul alfa, beta şi gamma).

Retinoizii şi vitamina A se găsesc numai în alimentele de origine animală cum sunt ficatul, ouăle, laptele integral. Provitaminele A se găsesc în alimentele de origine vegetală şi în principal în morcovi, salată verde, roşii, spanac, portocale.

Digestia intraluminală. Eliberarea retinoizilor din alimente se face sub acţiunea proteazelor din sucul gastric. Fiind puternic hidrofobe ele se agregă cu lipidele formând împreună cu sărurile biliare micele complexe. Esterazele pancreatice eliberează retinolul.

Maldigestia se produce atunci când din diferite cauze concentraţia de acizi biliari din lumen este mult diminuată. Lipsa esterazelor pancreatice sub minimul necesar eliberării retinolului se întâlneşte numai în fibroza chistică.

Absorbţia retinolului se face prin membrana apicală după ce este legat specific de proteina fixatoare de retinol (PFR). Absorbţia carotenilor se face

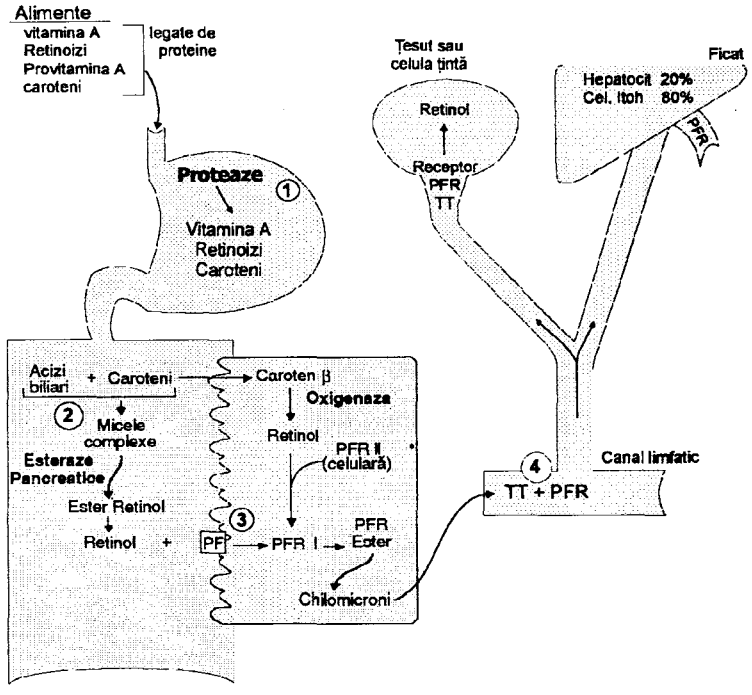


Fig. 26 – Mecanismele malabsorbției vitaminei A.

Legendă:
1. Eliberarea intragastrică a retinoizilor și provitaminelor sub influența proteazelor gastrice. Proteazele gastrice nu sunt strict necesare deoarece ele sunt înlocuite de proteazele pancreatice și enterale.
2. Malabsorbția se poate produce prin scăderea concentrației de săruri biliare și/sau scăderea esterazei pancreatice.
3. Malabsorbția este generată de afecțiuni ce scad suprafața de absorbție (rezecțiile intestinale, enteropatia glutenică, boala Crohn).
4. Condițiile patologice care produc staza limfatică.

PFR: proteina fixatoare de retinol
TT: transtirenina

ca atare direct prin membrana enterocitară. Malabsorbția poate fi generată de rezecțiile intestinale mari, boala Crohn, enteropatie glutenică, sprue tropical.

Tranzitul intraenterocitar se desfășoară diferit pentru retinol și caroteni.

Proteina fixatoare de retinol pătrunde în citoplasmă unde retinolul este din nou esterificat formând retinilester. Ulterior el este inclus în chilomicroni și apoi eliberat în limfatice.

Carotenii sunt clivați de oxigenaza din citoplasma enterocitară eliberând două molecule de retinol care se esterifică și se combină cu proteina fixatoare specifică urmând includerea în chilomicroni și eliberarea în circulația limfatică.

În acest stadiu mecanismul malabsorbției este identic cu cel din stadiul precedent.

Eliberarea în circulaţie limfatică şi fixarea în ţesuturi. Chilomicronii care conţin esteri de retinol sunt livraţi circulaţiei limfatice şi de aici la ţesuturi. În circulaţie complexul proteină fixatoare-retinol este legat de o prealbumină transportoare care este transtiretina (TT). Acest complex PFR-TT se fixează pe receptorii specifici pentru PFR după citoplasma celulelor ţintă.

În acest stadiu toate afecţiunile care produc staza limfatică pot genera şi malabsorbţie de vitamina A.

Simptomele malabsorbţiei de vitamina A sunt specifice şi nonspecifice. Simptomatologia specifică constă în pierderea puterii de acomodare nocturnă şi keratomalacie. Simptomatologia dermatologică nu este specifică şi constă în xerosis şi keratoză foliculară.

MALABSORBŢIA VITAMINEI D

Vitamina D se prezintă sub mai multe vitamine şi provitamine. Provitaminele cele mai importante sunt ergosterolul (provenit din plante) şi 7-dehidrocolesterolul provenit din animale. Ergosterolul se transformă prin fotoliză în vitamina D_2 (ergocalciferol) iar 7-dehidrocolesterolul în vitamina D_3 (colecalciferol). Este suficient să se expună la soare faţa şi mâinile timp de 15 minute pentru ca să se sintetizeze 10 micrograme de vitamina D care asigură necesarul pe o zi.

Vitamina D alimentară se găseşte în produsele lactate care sunt îmbogăţite cu vitamina D. Sursele animale sunt untura de peşte şi în general peştele şi produsele de peşte.

Digestia intraluminală. După eliberarea din alimente provitaminele D_2 şi D_3 sunt încorporate în micele compuse din acizi biliari, acizi graşi şi colesterol, formă sub care sunt prezentate la nivelul enterocitului.

Absorbţia se face în jejun şi ileon, provitaminele D fiind eliberate din micelele compuse.

Transportul intracelular este similar cu al lipidelor, provitaminele D_2 şi D_3 fiind încorporate în chilomicroni. Din enterocit sunt captate în circulaţia hepatică şi ajung la nivelul ficatului.

Metabolismul vitaminei D. În ficat vitamina D_3 este hidroxilată în poziţia 25 şi devine biologic inactivă. Sub formă de 25 (OH) D_3 ea circulă în sânge şi la nivelul rinichiului poate fi transformată în forma activă 1.25 $(OH)_2$ D_3 sau inactivă 24.25 (OH) D_3. Sinteza formei active în rinichi se face sub influenţa 1.25 vitamina D_3 hidroxilazei care este reglată de calcitonină, parathormon şi fosforemie. Forma circulantă activă se fixează pe receptorii intracelulari din ţesuturile ţintă, inclusiv intestin. În intestin stimulează transportul calciului (vezi absorbţia Ca_2). În insuficienţa renală cronică apare un deficit major de 1.25 $(OH)_2$ D3 care reduce şi absorbţia Ca_2.

Mecanismele malabsorbţiei sunt similare cu ale malabsorbţiei vitaminei A. Dat fiind sinteza endogenă de vitamina D_3 activă, tulburările malabsorbţiei apar mult mai rar. Ele constau în rahitism (la copii) şi osteomalacie (la adulţi).

MALABSORBŢIA VITAMINEI E

Vitamina E se prezintă sub forma a două grupe de vitamere: patru tocoferoli (denumiţi de la alfa la delta) şi patru toco-trienoli. Vitamina E naturală este alfa-tocoferol şi se găseşte în cereale şi unele vegetale.

Vitamina E din alimente este eliberată în stomac sau duodenul superior.

Intraluminal intră în compoziţia micelelor formate de acizii biliari. Se absoarbe odată cu lipidele.

Intraenterocitar este înglobată în chilomicroni şi livrată la polul laterobazal al enterocitului circulaţiei limfatice.

Se stochează în ficat şi alte organe iar intracelular se fixează pe fosfolipidele din membranele mitochondriale, ale reticulului endoplasmatic şi membranei plasmatice, care au afinitate crescută pentru vitamina E.

Malabsorbţia vitaminei E se întâlneşte în toate condiţiile în care se găseşte insuficienţă de acizi biliari (obstrucţie intrahepatică sau extrahepatică de căi biliare) sau reducerea suprafeţei de absorbţie (sindrom de intestin scurt, enterită radică, boala Crohn).

Acţiunea vitaminei E este în principal antioxidantă fixând radicalii liberi de oxigen. La copiii cu colestază cronică se manifestă cu retinopatie şi tulburări neurologice progresive.

MALABSORBŢIA VITAMINEI K

Vitamina K se găseşte sub mai multe vitamere: vitamina K_1 izolată din vegetale, vitamina K_2 izolată din ţesuturi animale şi sintetizată şi de bacteriile intestinale, ftiocolul, componentă a membranelor lipidice din bacilul Koch. Menadiona este produsul farmaceutic de sinteză cu acţiune asemănătoare cu vitamina K.

Sursele alimentare de vitamină K1 se găsesc în vegetale, carne şi produse lactate.

Digestia şi absorbţia vitaminei K urmează toate secvenţele digestiei şi absorbţiei lipidelor. Absorbţia se face preponderent în ileon şi este eficientă, reprezentând 40-70% din cele 300-500 micrograme care se găsesc în alimentele ingerate zilnic.

În enterocit este inclusă în compoziţia chilomicronilor şi sub această formă se livrează circulaţiei limfatice.

Stocarea vitaminei K se face în ficat (vitaminele K sintetice nu se stochează) şi reprezintă cofactorul necesar pentru gama carboxilarea acidului glutamic al proenzimelor de coagulare vitamina K dependente: factorii II, VII, IX şi X.

Malabsorbţia de vitamina K apare în special în sindromul de intestin scurt, boala Crohn, enteropatie glutenică, terapie cu antibiotice orale de lungă durată, obstrucţii biliare inclusiv ciroză biliară primitivă.

MALABSORBŢIA UNOR METALE BIVALENTE

MALABSORBŢIA FIERULUI

Fierul alimentar se prezintă sub două forme: fierul hemic (din carne şi produsele de carne) şi fierul nonhemic sau vegetal. Cantitatea fierului nonhemic este cu mult mai mare decât a fierului hemic.

Ingesta zilnică este apreciată la 6 mg pentru 1 000 kcal, ceea ce revine la 8-18 mg pe 24 ore, în funcţie de totalul de calorii ingerat.

Distribuţia fierului în organism se face în două compartimente: fierul care intră în compoziţia hemoglobinei, mioglobinei şi metaloenzimelor care conţin fier şi fierul de depozit (tabelul XIV). Există diferenţe mari între cantitatea de fier stocată la femei şi cea stocată la bărbaţi. O particularitate a metabolismului Fe de care trebuie ţinut seamă este aceea că fierul în exces nu este excretat el fiind în totalitate depozitat.

Pierderile fiziologice de fier se produc odată cu descuamarea celulelor cutanate şi enterocitelor precum şi în secreţiile digestive şi totalizează 1 mg/zi. Sângerarea menstruală produce pierderi de 3-60 mg/lună, iar sarcina 500 mg. Ingestia zilnică de fier şi absorbţia fierului sunt astfel reglate încât compensează perfect pierderile (tabelul XV).

TABELUL XV

DISTRIBUŢIA FIERULUI ÎN ORGANISMUL UMAN

		Mg/kgcorp	
		Bărbaţi	*Femei*
Fierul esenţial	Hemoglobina	30	28
	Mioglobina-enzime	6	5
Fierul depozitat		14	4
Total		50	37

Biovalabilitatea şi digestia intraluminală (fig. 27). Biovalabilitatea fierului este diferită. Fierul hemic are cea mai mare biovalabilitate fiind absorbit cu o eficienţă de 30% fără să fie influenţat de conţinutul luminal. Fierul nonhemic are biovalabilitate mai redusă decât fierul hemic, rata de absorbţie nedepăşind 6%. El se găseşte sub formă de ion feric trivalent (Fe^{3+}) care este solubil numai la pH foarte acid, de regulă sub 2 şi devine total insolubil la pH peste 2. Ionul feros bivalent (Fe^{2+}) este solubil până la pH 8 şi foarte rapid absorbabil. Absorbţia este şi mai rapidă când se formează un complex între Fe_2 şi mucină. Gastroferina este o glicoproteină care se produce în stomac din degradarea păturii de mucus şi îşi menţine afinitatea pentru Fe^{2+} chiar la pH-ul alcalin din intestin.

Factorii luminali care cresc biovalabilitatea fierului nonhemic sunt: acidul clorhidric din stomac care previne formarea de compuşi insolubili de către Fe^{3+} nonabsorbabili, vitamina C din alimentaţie şi din bilă, zaharuri, aminoacizi (histidină, lizină), acidul citric. Ele acţionează prin reducerea Fe_3 în Fe^{2+} şi formarea de compuşi care menţin solubilitatea şi promovarea

TABELUL XVI

NECESARUL DE FIER ÎN DIFERITE CONDIŢII FIZIOLOGICE ŞI PREZENŢA FIERULUI ÎN DIFERITE REGIMURI ALIMENTARE*

Situaţia fiziologică	*Necesarul de Fier Micrograme/kg corp*	*Cantitatea de Fier alimentar Micrograme/kg corp*	
		Regim sărac	*Regim bun*
Nou-născut	67	33	66
Copil	22	48	96
Adolescent			
– bărbat	21	30	60
– femeie	20	30	60
Adult			
– bărbat	13	26	52
– femeie	21	18	36
Sarcină luna 5a-9a	80	18	36

* Modificat după *R.S. Hillman* (1996)

absorbţiei. Factorii luminali care împiedică absorbţia Fe nonhemic sunt sărurile acidului fosforic, fitaţii şi fosfoproteinele. Aceste substanţe formează cu Fe complexe insolubile. Compuşii alimentari care împreună cu Fe generează complexe nonabsorbabile sunt celuloza, hemiceluloza, lignina şi pectina. Următoarele medicamente care neutralizează sau scad secreţia de hidrogen interferează intraluminal absorbţia Fe: antiacide, blocantele de H_2 receptori şi inhibitorii pompei de protoni.

Absorbţia fierului se face în duoden şi în jejunul proximal prin *trei mecanisme* (fig. 27):

Primul mecanism pentru sărurile de Fe_2 solubile, care sunt absorbite în duoden în celulele de la vârful vilozităţilor printr-un sistem de transport la nivelul microvililor. Acest sistem de transport este saturabil şi foarte sensibil la temperatură.

Al doilea mecanism de absorbţie este al Fe fixat de transferină. Transferina este secretată în bilă şi ajunge în duoden unde fixează Fe. Complexul Fe_2-transferină este captat de receptorii specifici pentru transferină care sunt situaţi pe microvilii celulelor absorbtive din duoden şi jejun proximal.

Printr-un *al treilea mecanism* se absoarbe numai fierul hemic. Complexul Fe-porfirină (Fe-P) rezultat din clivarea hemoglobinei şi mioglobinei este fixat de receptori specifici situaţi tot pe microvilii celulelor absorbtive duodenale şi jejunale.

Absorbţia fierului se produce în *două viteze:* 1. *Faza rapidă* care începe la câteva secunde după ce fierul luminal intră în contact cu celulele absorbtive şi care durează 30-60 minute, timp în care 2/3 din fier este absorbit; 2. *Faza lentă* cu o durată de 12-24 ore.

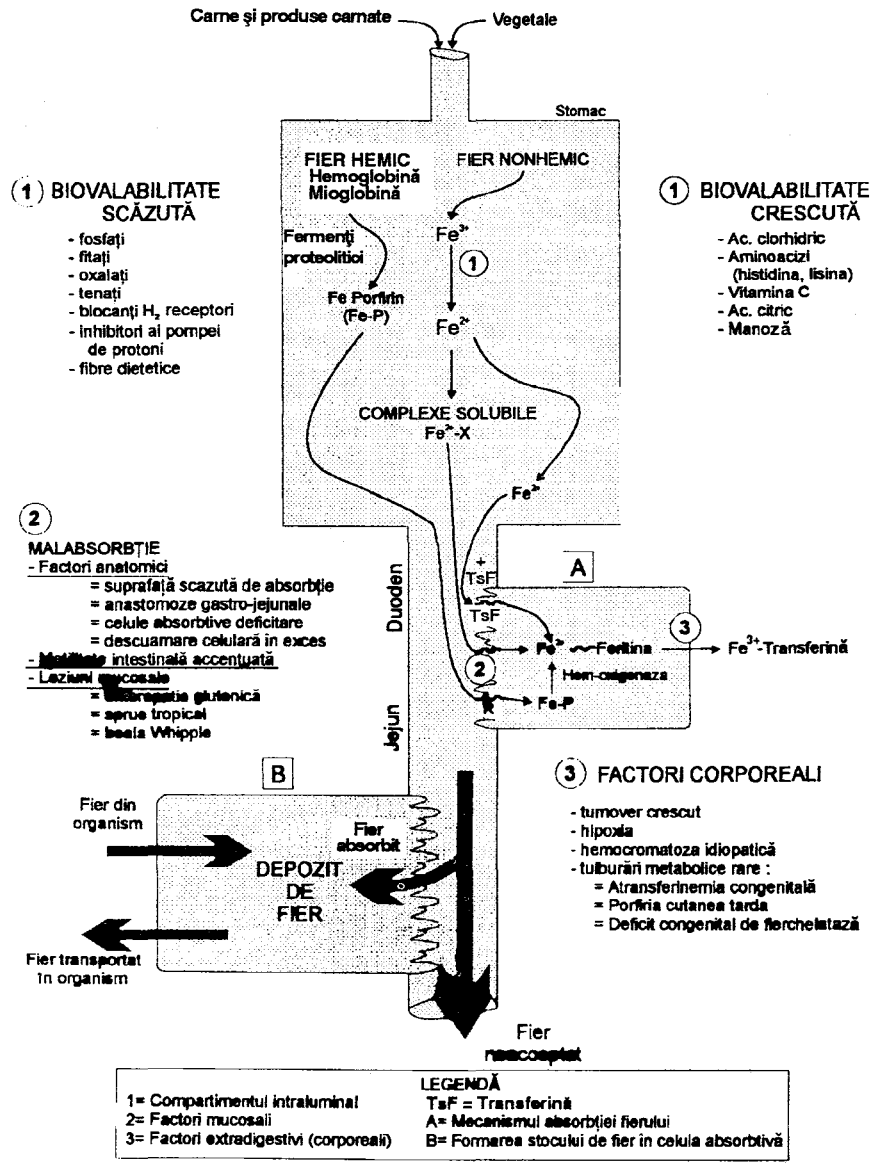
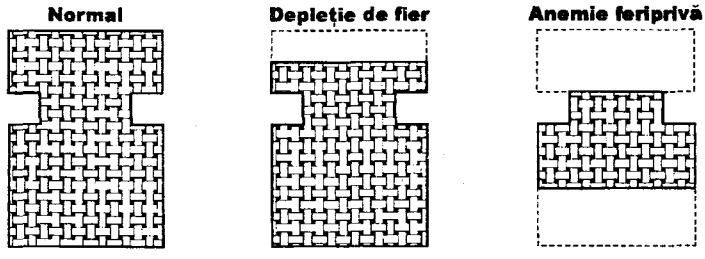


Fig. 27 – Mecanismele maldigestiei şi malabsorbţiei fierului.

Reglarea absorbţiei reprezintă momentul cel mai important din metabolismul Fe, deoarece nu există nici un mecanism de excreţie al Fe în exces. Fierul absorbit acoperă necesităţile şi compensează pierderile fiziologice. Fierul în exces care se află în lumenul intestinal, chiar dacă se prezintă sub formă absorbabilă, nu este însă absorbit.

Reglarea cantităţii de Fe absorbite depinde de cantitatea de fier din celulele enterale care sunt înzestrate cu receptorii de absorbţie ai fierului şi care sunt singurele capabile să absoarbă fierul. Celulele prevăzute cu receptori pentru absorbţia fierului sunt în număr fix şi sunt distribuite randomizat pe suprafaţa vililor. Fierul depozitat în celulele absorbtive provin din fierul absorbit din lumen dar şi din fierul care este cedat din stocul de fier al organismului. Când stocul de fier al organismului este scăzut atunci fierul depozitat este în cantitate mică, un număr mare de receptori pentru absorbţia fierului sunt liberi şi cantitatea de fier care se absoarbe va fi mai mare. Deficitul de fier care însoţeşte accelerarea eritropoeziei şi hipoxia, creşte absorbţia de fier şi în acest fel cantitatea fierului nonhemic din lumenul intestinal va fi mai redusă (fig. 27, 28).



	Normal	Depleţie de fier	Anemie feriprivă
Absorbţia Fe (%)	5-10%	10-15%	15-20%
Feritina plasmatică	100+/-60	20	<10
Fier plasmatic	115+/-50	115	<40
µg/100 ml	21+/-9	21	<7
Hemosiderină în RE medular	2-3 +	0-1 +	0
Eritrocite	normal	normal	anemie microcitară hipocromă

Fig. 28 – Absorbţia fierului în diferite forme de modificare a compartimentelor de distribuţie corporeală.

*Modificat după Hilman S.R.

Absorbţia exagerată de Fe^{2+} continuă după revenirea la normal a concentraţiei de hemoglobină până când depozitele de Fe sunt refăcute.

Sistemul de reglare al absorbţiei fierului previne absorbţia în exces şi depozitarea fierului în celule.

Dereglarea sistemului duce la hiperabsorbţia de fier şi se poate produce prin diferite mecanisme extradigestive, corporeale. În ciroza hepatică şi în anemia sideroblastică declanşarea unei hiperabsorbţii de Fe se face prin creşterea turnoverului de Fe. În hemocromatoza idiopatică se absorb 3 mg Fe pe zi în plus faţă de normal.

Malabsorbţia propriu-zisă a fierului se produce atunci când suprafaţa de absorbţie este scăzută. Această situaţie se întâlneşte în rezecţiile duodenale şi ale jejunului precum şi în derivaţiile gastrojejunale. Afecţiunile inflamatorii însoţite de atrofii parţiale sau totale ale mucoasei duodeno-jejunale se însoţesc de malabsorbţia de fier: enteropatia glutenică, sprue tropical, boala

Whipple, tuberculoza jejunală, amiloidoza. Tranzitul intestinal accelerat produce malabsorbţie prin scăderea timpului de contact între conţinutul duodeno-jejunal şi suprafaţa absorbtivă.

Etapa enterocitară şi livrarea fierului în circulaţie. Fierul absorbit de celulele duodenale şi jejunale proximale este fixat imediat de feritină. În celulele absorbtive se găseşte forma monomoleculară de feritină care se numeşte apoferitină şi are o greutate moleculară de 450 000 fiind formată din 24 de unităţi polipeptidice. Apoferitina formează învelişul extern al unei sfere în interiorul căreia se stochează 2 000 atomi de fier în 4 300 molecule de oxihidroxid feric (FeOOH) împreună cu mici cantităţi de fosfaţi. Funcţiile principale ale apoferitinei sunt stocarea fierului şi prevenirea leziunilor oxidative celulare care ar putea fi produse de fierul liber şi eliberarea fierului în circulaţie ori de câte ori este nevoie.

În mucoasa intestinală s-au mai găsit şi alte proteine capabile să fixeze fierul absorbit: 1). Acetat feroproteină; 2). Isotransferină; 3). Proteina intestinală fixatoare de fier, care este un dimer distinctă din punct de vedere imunologic dar care transferă mai lent fierul către transferină; 4). Proteina fixatoare de calciu vitamina D dependentă care se asociază şi creşterii absorbţiei de fier; 5). Proteina mucosală fixatoare de metale care este o proteină cu greutate moleculară de 370 000 şi care fixează rapid fierul şi plumbul şi mai puţin calciul şi cadmiul.

Existenţa acestor proteine explică de ce în deficienţele de fier există absorbţia exagerată şi a altor metale.

Livrarea fierului stocat în apoferitină se face la polul bazal al celulei absorbtive. La acest nivel ceruloplasmina acţionează ca o oxidază care transformă iodul feros bivalent (Fe^{2+}) în ion feric trivalent (Fe^{3+}) care este imediat legat de transferină. Transferina transportă fierul în plasmă preluându-l de la celula absorbtivă până la celulele din întregul organism. Transferina este o glicoproteină plasmatică în greutatea moleculară 76 000 care este prevăzută cu două "locusuri" de fixare a fierului.

Sinteza transferinei se face preponderent în ficat dar există şi situsuri extrahepatice de sinteză cum sunt ţesutul limfatic, macrofagele, glandele salivare, glanda mamară, ovarele, testiculele. Durata de viaţă a transferinei este de 10 zile şi numai 30% din transferina circulantă este folosită în condiţii normale pentru fixarea fierului.

Complexul Fe^{3+}-transferină din plasmă este captat de receptorii de transferină din celulele organismului şi înglobat în celule prin proces de endocitoză. În mediul acid din endosomi fierul este eliberat iar transferina se va deplasa la suprafaţa celulei şi va reintra în circulaţie.

MALABSORBŢIA CALCIULUI (Ca)

Calciul din alimente. Alimentele cele mai bogate în calciu sunt laptele şi produsele lactate, cerealele şi ouăle. Necesarul de calciu este de aprox. 1 000 mg/zi. Aceste necesităţi se acoperă în funcţie de regimul şi obiceiurile alimentare astfel: din lapte 60-80%, din cereale 5-12%, din ouă 1-2%.

Biovalabilitatea calciului din vegetale şi cereale este foarte redusă din cauza compuşilor insolubili care se formează între calciu şi acizii folic, oxalic, alginic, uronic din constituţia acestor elemente. În laptele de vacă calciul se găseşte sub formă de citrat de calciu (25%) şi sub formă de fosfat de calciu. Starea fizică a Ca din lapte este sub formă de suspensie de micele. Calciul din alte produse animale este legat de proteine şi desfacerea sa necesită acţiunea unor proteaze.

Digestia luminală. Momentul principal îl constituie ionizarea calciului care se face în mediul acid gastric. Forma ionizată Ca_2 este rapid absorbabilă. Scăderea aciditătii gastrice ca urmare a gastritei atrofice sau medicaţiei antisecretorii (H_2 blocanţi sau inhibitori ai pompei de protoni) face ca ionizarea Ca să fie deficitară şi o parte din Ca alimentar să nu fie absorbit.

TABELUL XVII

FACTORII INTRALUMINALI CARE INFLUENŢEAZĂ ABSORBŢIA CALCIULUI*

Diminuă absorbţia	*Exagerează absorbţia*	*Nu influenţează absorbţia*
Hipo- şi anaclorhidria – Gastrita atrofică – Medicaţie antisecretorie – Rezecţii gastrice cu şunturi gastro-jejunale *Componente alimentare* – Celuloză-hemiceluloză – Ac. fitic – Ac. oxalic – Ac. uronic – Deficit de magneziu *Acizi graşi cu lanţ lung* – Steatoree de diferite etiologii – Colestază intra- şi extrahepatică – Rezecţie ileală (malabsorbţie de acizi biliari) *Alcool* *Medicamente* – Colestiramină – Antiacide – Tetraciclină – Phenitoin – Glucocorticoizi *Afecţiuni renale* – Acidoză renală tubulară – Sindromul nefrotic	– Lactoză – Trigliceride cu lanţ mediu Aminoacizi: – Arginină – Lisină – Triptofan Medicamente: – Penicilină – Cloramphenicol – Neomicină	Componente alimentare: – Vitamina C – Pectină – Ac. citric – Regim hipoproteic – Fosfaţi

* Modificat după *Schron M. Ch.:* "Vitamins and minerals" în *Yamaha T.* (ed).: Textbook of Gastroenterology, vol. I, Lippincott Co. ,Philadelphia, 1991, pp. 392-409.

În lumenul duodenului şi jejunului proximal pot acţiona factori care să scadă absorbţia Ca^{2+} (tabel XVII) sau să crească rata de absorbţie. Scăderea absorbţiei Ca este urmarea formării intraluminale de compuşi de Ca nonsolubili şi nonabsorbabili. Astfel pe lângă substanţele din elementele vegetale citate, absorbţia Ca este mult influenţată de acizii graşi cu lanţ lung cu care formează săpunul de Ca. În steatoreea de diferite etiologii se elimină sub formă de săpunuri 400-600 mg Ca/zi în plus faţă de pierderile fiziologice. Aceasta se întâmplă atunci când scade concentraţia de săruri biliare ca urmare a colestazei intra– sau extrahepatice sau rezecţii ileale cu malabsorbţie secundară de acizi biliari şi scăderea stocului acestora.

Dintre medicamentele care acţionează în lumen şi reduc biodisponibilitatea calciului sunt cunoscute antiacidele (pot forma complexe cu calciu), colestiramina, tetraciclina, fenitoina, glucocorticoizii.

Acidoza tubulară renală duce la o malabsorbţie de Ca^{2+} care se reduce prin tratament alcalinizant, fiind rezistentă la administrarea de vitamina D în sindromul nefrotic.

Absorbţia Calciului. Absorbţia calciului are loc în duoden şi în jejunul superior. În aceste segmente viteza de absorbţie este foarte mare şi este vitamin D_2-dependentă. Jejunul distal şi ileonul contribuie în măsură mai mică la absorbţia calciului. La om nu s-a pus în evidenţă absorbţia la nivelul cecului şi colonului. Absorbţia Ca se face prin marginea în perie la nivelul glicocalixului sau prin spaţiul intercelular (fig. 29).

Trecerea calciului prin marginea în perie se face prin următoarele mecanisme:

– *Pinocitoză:* în vezicule ce protrud în marginea în perie este inclus materialul din lumen care conţine Ca^{2+}, pentru ca după ce traversează membrana aceste vezicule să fie eliberate în citoplasmă. Se pare că acest tip de absorbţie se produce în special la nou-născuţi.

– *Absorbţia prin canale conducătoare de ioni* – se pare că o celulă duodenală are aproximativ 900 de canale prin care Ca^{2+} poate fi vehiculat din lumen în enterocit.

– *Absorbţia prin difuziune facilitată* adică prin folosirea unor cărăuşi pentru transportul Ca^{2+}, folosind un gradient electrochimic favorabil.

Absorbţia Ca prin spaţiul intracelular pe care îl traversează constituie transportul nonsaturabil al calciului şi are loc în special în ileon. Se produce la concentraţii mari intraluminale de Ca^{2+} şi nu este reglată de vitamina D_2.

Malabsorbţia Ca^{2+} apare în condiţii patologice care realizează micşorarea suprafeţei de absorbţie: boala Crohn, boala Whipple, sprue tropical, sindromul de intestin scurt. Dintre medicamente glucocorticoizii şi phenitoina (anticonvulsivant) inhibă absorbţia Ca^{2+} la nivelul marginii în perie.

Circulaţia transcelulară a Ca^{2+}. Calciul care intră în celula absorbtivă circulă de la suprafaţa internă a membranei celulei către polul bazal. Pentru protecţia celulei de efectul toxic al unor concentraţii crescute de Ca^{2+}, acesta este legat de calbindin D o proteină fixatoare de Ca^{2+} care circulă în celula absorbtivă ca o navetă şi este vitamina D-dependentă. Calbindina fi-

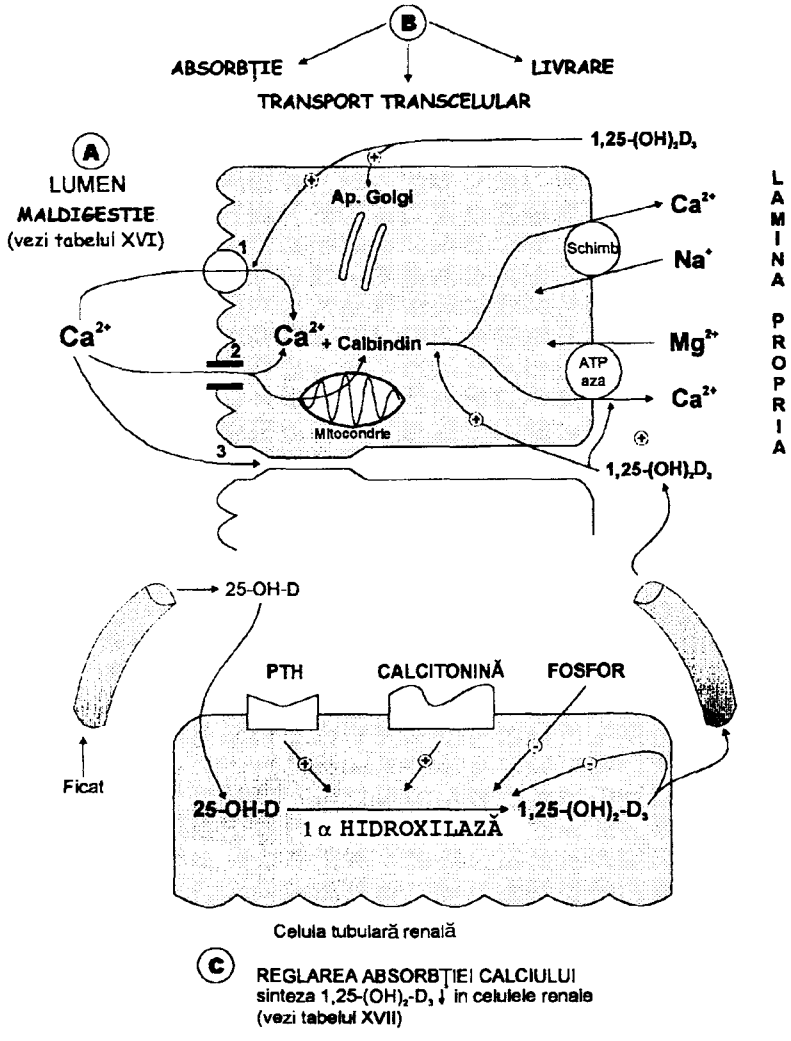


Fig. 29 – Mecanismele malabsorbţiei calciului.

xează Ca^{2+} la nivelul polului apical al celulei, îl transportă la membrana latero-bazală unde îl eliberează şi revine la membrana apicală pentru a fixa din nou calciul.

Calmodulina este o altă proteină transportoare de Ca^{2+} dar care nu preia decât 10% din calciul absorbit pentru a-l vehicula la membrana laterobazală.

Livrarea Ca^{2+} în circulaţie se face prin mare consum de energie deoarece concentraţia intracelulară este mai mare decât concentraţia din circulaţia generală. Astfel Ca^{2+} trebuie să se "mişte" în celulă împotriva aces-

tui gradient. Această mişcare a Ca^{2+} către polul bazal se realizează prin două mecanisme: acumularea de Ca^{2+} în organitele celulare (mitochondrii şi reticul endoplasmatic) şi extruzia prin activitatea pompei de ATP-ază Ca-Mg sau prin schimburile Na-Ca.

Mitochondria şi reticulul endoplasmatic depozitează Ca^{2+} care depăşeşte capacitatea transportoare a calbindinei D şi calmodulinei şi îl cedează când proteinele transportoare devin libere. Prin această depozitare se evită realizarea unei concentraţii intracelulare prea mari care să îngreuneze livrarea calciului în circulaţie.

ATP-aza Ca^{2+}-Mg^{2+} este localizată numai pe membrana laterobazală a celulei absorbtive şi pompează Ca^{2+} în afara celulei absorbtive. Hipomagnezemia poate constitui o cauză de nefuncţionare a pompei. Schimbul Na-Ca^{2+} la nivelul membranei laterobazale nu este încă dovedit.

Reglarea absorbţiei de Ca^{2+}. Absorbţia Ca^{2+}, transportul în celulele absorbtive şi livrarea sa în circulaţie sunt reglate de metabolitul activ al vitaminei D care este 1,25-dihidroxi vitamina D_3; (1,25-$(OH)_2$-D_3). Vitamina D în această formă stimulează:

– Absorbţia prin difuziunea facilitată a Ca la nivelul complexului glicocalix-microvil pe care o creşte cu 20-30% şi apariţia unor situsuri imobile de fixare a Ca^{2+}.

– Stimulează sinteza proteinei transportoare Calbindin D.

– Stimulează activitatea pompei ATP-ază Ca^{2+}/Mg^{2+}. În deficienţele de vitamina D activitatea ATP-azei – Ca_2/Mg_2 scade cu 60-66%.

Nivelul seric normal al 1,25 (OH) D_3 este deci strict necesar pentru absorbţia calciului, transportul transmucosal şi livrarea calciului către circulaţie.

Malabsorbţia Ca^{2+} prin tulburarea mecanismului de reglare se produce în toate condiţiile patologice care duc la scăderea concentraţiei de 1,25 (OH) D_3 (fig. 29). Această situaţie se întâlneşte în numeroase condiţii (tabelul XVIII):

– Ingesta scăzută de provitamine D şi vitamine D_3, mecanism prin care se produce rahitismul nutriţional şi osteomolacia.

– Scăderea absorbţiei de vitamina D se întâlneşte în sindromul de intestin scurt, enteropatia glutenică, sprue tropical, boala Whipple, poluarea bacteriană în exces, by-pass jejuno-ileal, terapie anticonvulsivantă.

– Sinteza scăzută de 1,25 (OH) D_3 la nivelul rinichiului care reprezintă locul în care se produce sinteza formei active, sub stimulul parathormonului şi calcitoninei.

Astfel în insuficienţa paratiroidiană sinteza 1,25 (OH_2) D_3 din 25 $(OH)_2$ D_3 este mult diminuată şi astfel scade absorbţia Ca^{2+}. În hipertiroidism malabsorbţia Ca^{2+} se produce printr-un mecanism mai complicat. Hormonii tiroidieni în exces mobilizează calciul din oase rezultând o inhibiţie a secreţiei parathormonului şi în consecinţă o scădere a sintezei 1,25 $(OH)_2$ D_3.

La vârste înaintate, după 60-65 ani, secreţia parathormonului scade, şi consecutiv scade rata de sinteză 1,25 $(OH)_2$ D_3.

În insuficienţa renală cronică se produce malabsorbţie de Ca^{2+} prin mecanisme multiple şi insuficient înţelese.

TABELUL XVIII

CAUZELE MALABSORBŢIEI DE Ca^{2+} PRIN TULBURAREA MECANISMELOR DE REGLARE A HOMEOSTAZIEI CALCIULUI

1. **Aport scăzut de vitamina D**
2. **Absorbţie deficitară de vitamina D**
   a) Şunt chirurgical ileo-jejunal
   b) Sindrom de intestin scurt
   c) Enteropatie glutenică
   d) Sprue tropical
   e) Boala Whipple
   f) Sindrom de colestază intra- sau extrahepatică
   g) Steatoree de orice etiologie
3. **Sinteză redusă de 1,25 $(OH)_2$ D_3**
   a. Afecţiuni endocrine: hipoparatiroidism, hipertiroidism
   b. Afecţiuni renale: insuficienţă renală cronică
   c. Vârstă înaintată
4. **Hipomagneziemie**
5. **Medicamente**
   Hidroclorotiazida
   Difosfonat

Medicaţia cu hidroclorotiazidă duce la o malabsorbţie de Ca mediată de scăderea sintezei de 1,25 $(OH)_2$ D_3 care apare ca urmare a stimulării reabsorbţiei de calciu în nefronul distal cu inhibiţia parathormonului.

MALABSORBŢIA MAGNEZIULUI

Sursele de magneziu. Magneziul provine din surse alimentare, exogene şi surse endogene. Sursele alimentare principale sunt constituite de carne şi derivate de carne. Mg este constituentul tuturor celulelor animale. În alimentele vegetale Mg este constituentul clorofilei. Mg endogen provine din secreţia biliară, pancreatică şi gastrică şi este în cantitate redusă (maximum 35 mg/zi).

Necesarul de magneziu este între 200-400 mg/zi fiind mai mare la populaţia în vârstă peste 60 de ani. La fiecare prânz se poate ingera o cantitate aproximativ de 30 mg Mg.

Digestia intraluminală, biovalabilitatea şi maldigestia Mg. Pentru a deveni absorbabil Mg are nevoie de secreţia clorhidropeptică gastrică. Proteazele gastrice îl eliberează din proteine iar pH-ul acid îl transformă în Mg^{2+}.

Biovalabilitatea este maximă pentru Mg^{2+} endogen dar este între 20-70% pentru Mg^{2+} alimentar.

Maldigestia Mg^{2+} apare în hipo- şi ana-clorhidrie de diferite etiologii. Precipitarea intraluminală a Mg^{2+} apare în steatoreea de diferite cauze.

Absorbţia şi malabsorbţia magneziului. *Absorbţia* se face în jejun dar cea mai mare parte în ileon. Mecanismul de absorbţie este difuziunea

pasivă şi difuziunea facilitată prin transportori saturabili. Difuziunea pasivă apare numai când se realizează concentraţii intraluminale mari de magneziu.

Malabsorbţia Mg^{2+} este congenitală şi câştigată. Malabsorbţia congenitală este foarte rară şi are drept cauză deficitul de transportor specific de Mg^{2+} în enterocit. Malabsorbţia câştigată se întâlneşte în scăderea suprafeţei de absorbţie: sindromul de intestin scurt, boala Crohn, enteropatie glutenică etc.

Livrarea Mg^{2+} în circulaţie se face la polul bazal. În plasmă circulă legat de proteine.

Reglarea absorbţiei de Mg^{2+}. După absorbţie Mg intră în constituţia celulelor fiind al doilea cation intracelular după potasiu. Excreţia Mg^{2+} se face pe cale renală şi constă în aproape 2/3 din magneziul absorbit. Reabsorbţia tubulară a Mg^{2+} se face sub influenţa parathormonului şi calcitoninei. În hipomagnezemiile severe secreţia de parathormon scade şi astfel se induce hipocalcemia.

Există hipomagnezemii produse de excreţia urinară crescută de Mg^{2+} prin diminuarea reabsorbţiei, aşa cum se întâlneşte în cetoacidoza diabetică, afecţiuni renale, administrarea de diuretice de ansă, alcoolism.

MALABSORBŢIA ZINCULUI

Sursele alimentare de zinc sunt constituite în special de carne şi produse lactate. Fructele de mare sunt cele mai bogate alimente în Zn. În vegetale, Zn este legat de o serie de anioni în special fitaţii.

Necesarul de zinc este de 10-15 mg/zi.

Digestia luminală şi maldigestia Zn^{2+}. Zn este eliberat în timpul digestiei din proteine şi vegetale. În lumenul gastric şi intestinal există compuşi alimentari care favorizează absorbţia cum sunt lactoferina din laptele de mamă, aminoacizii, lizina, cisteina şi glicina. Dintre medicamente Phenitoin şi alfa-penicilamină exagerează absorbţia Zn^{2+}. Raportul 1:1 între Fe şi Zn favorizează absorbţia Zn^{2+}. Creşterea însă a fierului luminal împiedică absorbţia Zn^{2+}. Factorii alimentari care scad biovalabilitatea Zn^{2+} sunt fitaţii din fasole şi porumb, proteinele de soia, cafeaua, ceaiul, calciul.

Absorbţia Zn^{2+} se face în jejunul proximal prin difuziune pasivă şi difuziune facilitată prin transportor. Difuziunea facilitată este stimulată de glucoză. Absorbţia Zn^{2+} inhibă absorbţia Na^+ şi K^+. Rata de absorbţie este între 20-50% din zincul luminal.

Malabsorbţia Zn^{2+} se prezintă sub formă congenitală şi câştigată. Forma congenitală este transmisă autosomal recesiv şi se prezintă clinic ca Acrodermatitis enterohepatica, caracterizată prin leziuni veziculo-buloase care cuprind faţa, pielea capului, mâinile, picioarele şi regiunea perianală. Forma câştigată de malabsorbţie de Zn^{2+} se produce în sindromul de intestin scurt şi în toate afecţiunile inflamatorii care scad suprafaţa de absorbţie: boala Crohn, enteropatie glutenică, sindrom de ansă oarbă.

Transportul intracelular şi livrarea în circulaţie. După absorbţie Zn^{2+} este fixat de proteine intracelulare specializate pentru chelarea metalelor

bivalente cum sunt metalotioneinele şi o proteină extrem de bogată în cisteină.

Aceşti agenţi chelanţi transportă rapid Zn^{2+} în enterocit eliberându-l la polul bazal în circulaţie sanghină. Traversarea membranei laterobazale este mediată de cărăuşi specifici. În sânge 80% din totalul zincului circulă legat de albumină şi 20% legat de o alfa-2-macroglobulină. Hiposerinemiile se însoţesc de scăderea Zn^{2+} circulant.

Reglarea absorbţici Zn^{2+}. Absorbţia Zn^{2+} depinde de stocul de Zn^{2+} al organismului, fiind foarte mare în deficienţele de Zn. Homeostazia Zn^{2+} se produce prin reglarea absorbţiei şi secreţia sa în lumenul intestinal precum şi în urină.

Prin materiile fecale se pierd zilnic 2-3 mg iar prin urină aproximativ 0,5 mg.

Absorbţia Zn^{2+} devine exagerată depăşind valorile normale, atunci când pierderile sunt mari şi apare deficienţa de zinc. Aceasta se întâlneşte în diareele cronice sau acute, când se elimină prin materiile fecale o cantitate mare de zinc direct proporţională cu severitatea diareei şi care poate depăşi 11-12 mg pe 24 ore. Creşterea eliminării urinare a Zn se întâlneşte în ciroza hepatică, sindromul nefrotic, anemia cu celule "sickle".

SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ A SINDROMULUI DE MALABSORBŢIE

Manifestările clinice ale SM sunt polimorfe şi depind de severitatea malabsorbţiei şi de durata sa.

Din punct de vedere didactic ele se pot clasifica în trei mari categorii: 1. Simptome digestive; 2. Simptome generale nespecifice; 3. Simptome sistemice nondigestive sau extradigestive (tabelul XIX).

SIMPTOMELE DIGESTIVE

Simptomele digestive atrag atenţia asupra prezenţei unei malabsorbţii atunci când sunt prezente şi semnele generale şi extradigestive.

Diareea în SM de diferite etiologii este într-un prim timp datorată inhibiţiei absorbţiei secundare maldigestiei sau leziunilor suprafeţei mucosale. Într-un al doilea timp intervine mecanismul osmotic prin acumularea principiilor malabsorbite în lumen. În afecţiunile inflamatorii difuze hipersecreţia de apă, electroliţi şi eventual mucus reprezintă cauza diareei (vezi capitolul „Diareea cronică")

Numărul de scaune variază în funcţie de mecanismul fiziopatologic. Când predomină factorul secretor cantitatea de materii fecale poate fi extrem de mare (10-15 scaune în 24 de ore cu o cantitate totală de 10-12 litri). De obicei însă numărul de scaune nu depăşeşte 4-8 pe zi, sunt semiconsistente şi nu au produse patologice (mucus, puroi, sânge).

TABELUL XIX

CLASIFICAREA SIMPTOMELOR MALABSORBŢIEI

Simptome	*Mecanism fiziopatologic*
1. **Simptome digestive**	
❑ Diaree	– Creşterea secreţiei, scăderea absorbţiei prin mecanism secretor şi/sau osmotic
❑ Flatulenţă, borborisme, distensie abdominală	– Fermentaţia bacteriană a dizaharidelor în deficit de dizaharidaze
❑ Materii fecale păstoase, grase	– Steatoree
❑ Dureri abdominale difuze, crampe	– Tulburări de motilitate, stenoze sau stricturi
2. **Simptome generale nonspecifice**	
• Scădere în greutate, hiperfagie	– Malabsorbţia proteinelor, glucidelor şi lipidelor
• Anorexie, astenie marcată, îngreunarea creşterii, scăderea libido-ului	– Malabsorbţia vitaminelor hidro- şi liposolubile, precum şi a Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}
3. **Simptome extradigestive**	
a) Hematologice	
• Anemie de diferite tipuri	– Malabsorbţie de Fe, vit. B_{12}, ac. folic, vit. B_6
• Sindrom hemoragipar	– Malabsorbţia de vit. K
b) Endocrine	
• Hiperparatiroidism	– Malabsorbţia Ca^{2+} şi a vit. D
• Hipotiroidism	– Malabsorbţia de proteine
• Amenoree, infertilitate	– Malabsorbţia de proteine
c) Musculo-osoase	
• Tetanie	– Malabsorbţia de Ca^{2+}, Mg^{2+}
• Osteoporoză, osteomalacie	– Malabsorbţia Ca^{2+} şi a vit. D
d) Cutanate	
• Dermatită herpetiformă	– Enteropatie glutenică
• Cheiloză, glosită, coilonichie	– Malabsorbţia de Fe, ac. folic, vit. B_{12}
• Purpură, echimoze	– Malabsorbţia de vit. K
• Acrodermită enteropatică	– Malabsorbţia de Zn^{2+}
• Dermatită hiperpigmentată	– Deficit de Niacină
• Hiperkeratoză	– Malabsorbţia de vit. A
e) Neurologice	
• Polinevrite, diminuarea acomodării vederii nocturne	– Malabsorbţia de vit. A

Flatulenţa, borborismele şi distensia abdominală apar cu o frecvenţă mare în SM şi au patogenie complexă. Sunt generate de acţiunea enzimelor bacteriene din intestinul subţire sau colon asupra principiilor alimentare nehidrolizate. Se întâlnesc în malabsorbţia de dizaharide. Distensia abdominală fără borborisme este un simptom frecvent al enteropatiei glutenice.

Materiile fecale păstoase, grase cu miros rânced reprezintă un semn clinic al steatoreei, mai ales din insuficienţa pancreatică (vezi capitolul „Diareea cronică").

Durerile abdominale difuze sunt mai rar întâlnite. Ele se datorează în special stenozelor sau stricturilor. Durerea abdominală localizată în epigastrul inferior şi hipocondrul stâng pledează pentru existenţa unei pancreatite.

SIMPTOMELE GENERALE NONSPECIFICE

Simptomele generale nonspecifice acompaniază de obicei simptomatologia digestivă şi severitatea lor, se corelează cu gravitatea malabsorbţiei.

Scăderea în greutate se datorează malabsorbţiei de proteine, hidrocarbonate şi lipide. Evoluează progresiv spre adevărata caşexie dacă nu se instituie tratamentul de substituţie şi tratamentul etiologic al SM. Uneori scăderea în greutate este însoţită de semne de deshidratare.

Senzaţia de foame şi hiperfagia consecutivă sunt simptome care apar mai târziu.

Anemia, astenia, întârzierile de creştere se explică prin absorbţia deficitară a proteinelor, glucidelor şi lipidelor dar şi a vitaminelor şi metalelor bivalente.

SIMPTOMELE EXTRADIGESTIVE

Simptomele extradigestive sunt prezente în stadiile mai tardive ale malabsorbţiei şi sunt specifice deficienţelor de vitamine şi elemente minerale care nu se absorb. Ele sunt sintetizate în tabelul XIX.

DIAGNOSTICUL PARACLINIC AL SINDROMULUI DE MALABSORBŢIE

Etapa paraclinică a SM cuprinde mai multe grupe de investigaţii (tabelul XX):

1. *Testele de "screening"* care pun în evidenţă efectele indirecte ale malabsorbţiei diferitelor principii alimentare. Acestea constau în special în precizarea concentraţiei plasmatice a diferiţilor compuşi, concentraţie care indirect poate evidenţia stadiul absorbţiei acestora.
2. *Investigaţiile necesare localizării* eventuale a leziunilor care produc malabsorbţia.
3. *Investigaţii care au ca scop determinarea fiziopatologiei* SM.

Multe dintre aceste tipuri de investigaţii se suprapun deoarece unele dintre ele pot facilita determinarea tuturor scopurilor investigaţiei.

TESTE SCREENING PENTRU SM

Screeningul SM începe prin determinarea concentraţiei plasmatice a albuminei serice, colesterolului, fierului, acidului folic, vitaminei B_{12}, carotenului, timpului de protrombină.

Inconvenientul acestor teste este slaba lor specificitate deoarece nivelul seric al parametrilor sanghini enumeraţi nu este determinat exclusiv de prezenţa maldigestiei, malabsorbţiei sau transportului deficitar. Mulţi dintre aceşti parametri pot fi găsiţi sub valorile normale şi datorită altor cauze dintre care principalele sunt lipsa de aport şi/sau pierderile excesive.

TABELUL XX

TESTELE PARACLINICE FOLOSITE ÎN DIAGNOSTICUL MALABSORBŢIEI

1. Teste Screening

1. *Albumina serică sub 3,5 g/dl*
2. *Colesterolemia*
3. *Sideremia*
4. *Acidul folic seric*
5. *Vitamina B_{12} serică*
6. *Carotenemia*
7. *Timp de protrombină*
8. *Steatoree*

2. Teste pentru determinarea topografiei leziunilor

1. *Examen radiologic*
   - Examenul radiologic al intestinului subţire
   - Examenul radiologic al ileonului terminal prin clismă baritată
   - Examenul computer-tomografic
2. *Enteroscopia şi ileoscopia retrogradă*
3. *Histopatologia*
   - Biopsie enterală oarbă
   - Biopsia endoscopică

3. Teste pentru stabilirea fiziopatologiei şi etiopatogeniei malabsorbţiei

1. *Investigaţii pentru diagnosticul unor entităţi nosologice*
   - Endobiopsie oarbă sau dirijată endoscopic: enteropatie glutenică, sprue tropical, boala Whipple
   - Examenul radiologic al intestinului subţire: boala Crohn, jejunoileite ulcerative, tumori intestinale
   - Enteroscopie şi ileoscopie retrogradă: boala Crohn, jejunoileite ulcerative sau infecţioase, tumori
2. *Investigaţii pentru determinarea fiziopatologiei şi etiopatogeniei*
   - Malabsorbţia dizaharidelor
     a) Testul de toleranţă la lactoză, toleranţă la scuroză şi maltoză
     b) Testul de respirometrie H_2 la lactoză, sucroză
     c) Determinări histochimice calitative şi cantitative de lactoză, sucroză, maltoză, etc.
   - Malabsorbţia aminoacizilor
     Dozarea concentraţiei urinare a aminoacizilor
   - Malabsorbţia acizilor biliari
     Absorbţia ^{75}Se HCAT (^{75} Se Acid Homocolic Conjugat cu Taurină)
   - Sindromul de poluare bacteriană (intestin contaminat)
     a. Jejunocultura protejată
     b. Testul radiorespirometric ^{14}C-Xiloză
     c. Testul radiorespirometric ^{14}C-Glicocolat

Semnificaţia lor creşte numai atunci când sunt cercetate în contextul prezumţiei de malabsorbţie.

Steatoreea reprezintă testul screening cu specificitate crescută pentru diagnosticul malabsorbţiei. Determinarea cantităţii de grăsimi eliminate prin materiile fecale constituie "standardul de aur" care serveşte pentru stabilirea

sensibilităţii şi specificităţii celorlalte teste. Determinarea steatoreei constă în dozarea prin metoda Van De Kamer a acizilor graşi eliminaţi prin materiile fecale colectate timp de trei zile consecutiv. Limita superioară a normalului este de 5-6 g acizi graşi eliminaţi în 24 de ore. În malabsorbţia globală întâlnită în afecţiunile mucosale eliminarea grăsimilor se situează între 6-9 g/zi iar în insuficienţele exocrine pancreatice ajunge la peste 9 g/zi.

INVESTIGAŢII PENTRU DETERMINAREA LOCALIZĂRII LEZIUNILOR GENERATOARE DE MALABSORBŢIE

Acest al doilea grup de teste are drept scop determinarea topografiei leziunilor. Acestea pot fi difuze, cuprinzând întregul intestin subţire, pot fi localizate la ileon, la jejun, sau pot avea determinări focale.

Topografia leziunilor se poate stabili prin metode indirecte sau prin metode directe.

Metodele indirecte constau în stabilirea deficitului de absorbţie al acestor substanţe a căror absorbţie se face exclusiv sau preponderent în jejun sau ileon (fig. 30).

Testul absorbţiei D-xilozei. Localizarea leziunilor în jejun se demonstrează în special prin testul absorbţiei D-xilozei.

Xiloza este o pentoză care se absoarbe aproape integral în jejun şi nu este metabolizantă în ficat, fiind eliminată prin urină. Deci cantitatea de D-xiloză recuperată în urină depinde de integritatea epiteliului mucoasei jejunale. Astfel testul este negativ dacă în 5 ore de la ingesta a 25 g alfa-xiloză se elimină mai mult de 5 g. Recuperarea a mai puţin de 5 g xiloză din urina excretată în primele 5 ore reprezintă testul pozitiv. Testul pozitiv asociat unei steatorei pledează pentru prezenţa de leziuni ale mucoasei jejunale şi o funcţie pancreatică exocrină normală, permiţând astfel diagnosticul diferenţial al steatoreei.

Testul fals pozitiv se obţine în sindromul de poluare microbiană. Testul fals negativ poate apărea atunci când leziunile mucoasei jejunale sunt focale.

Testul respirometriei H^+. Leziunile mucoasei jejunale fac imposibilă absorbţia monozelor şi dizaharidelor în jejun. Hidrocarbonatele ajung în colon unde, sub acţiunea florei microbiene vor genera H^+ care va fi absorbit şi eliminat prin aerul expirat.

Testul Schilling. Localizarea leziunilor în ileon se poate demonstra prin testul Schilling. Pacientul cu absorbţie normală de vitamina B_{12} şi funcţie renală normală elimină prin urină mai mult de 8% din doza de vitamină B_{12}, marcată cu Co^{58} sau Co^{57}. Eliminarea de radiocobalamină în cantităţi mai mici de 8% se întâlneşte în leziuni ileale (boala Crohn, tuberculoză) sau rezecţii ileale.

Leziunile difuze jejuno-ileale sunt atestate prin pozitivitatea ambelor tipuri de teste respectiv testul cu D-xiloză pozitiv şi testul Schilling pozitiv.

Metodele directe folosite în diagnosticul topografic al leziunilor sunt: radiologice, endoscopice (enteroscopia, ileoscopia) şi histopatologice.

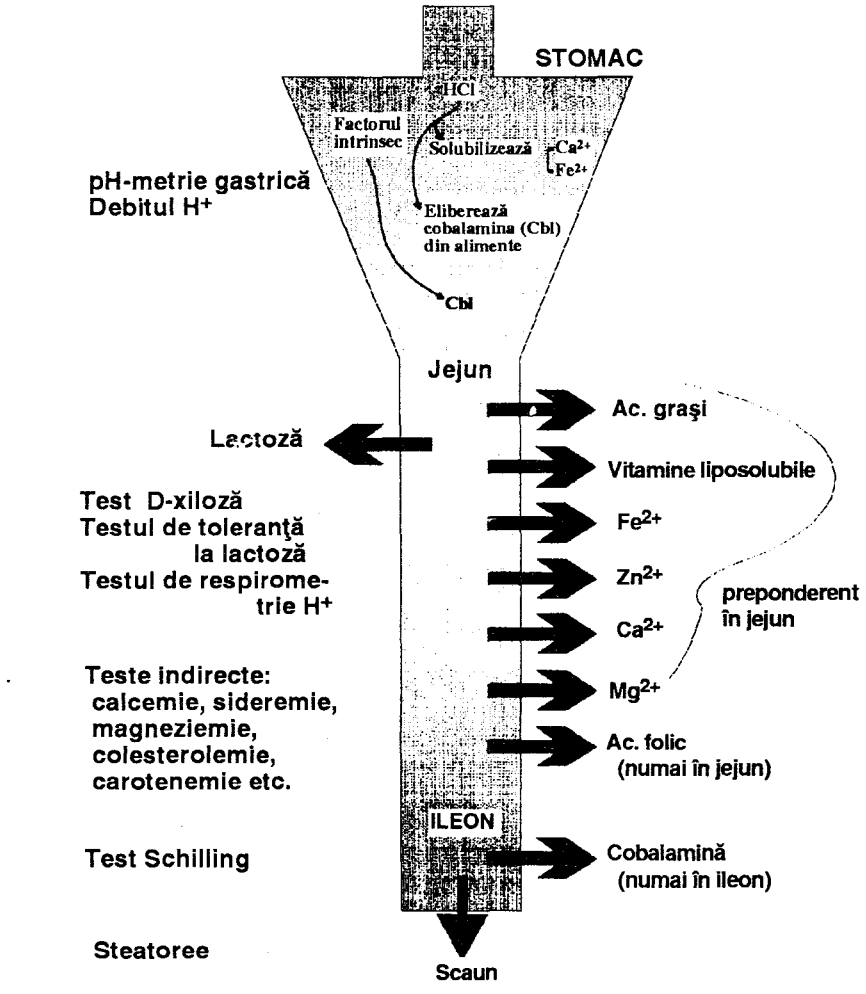


Fig. 30 – Testele folosite pentru determinarea localizării leziunilor generatoare de malabsorbţie.

Examenul radiologic al intestinului subţire are o valoare mai mult orientativă. El poate arăta:

– *Aspecte radiologice nespecifice:* hipomobilitate, dilatare minoră a anselor, floculareа bariului, tulburări de motilitate.

– *Aspecte radiologice specifice:* diminuarea numărului de pliuri şi a desenului mucoasei, ulceraţii, stenoze, fistule, diverticuli, îngroşarea peretelui intestinal (enterită radică).

Modificările radiologice enumerate pot fi localizate la un segment de intestin subţire, pot prinde diferite segmente "pe sărite" (boala Crohn) sau pot fi generalizate la întregul intestin subţire (enteropatia glutenică, boala Whipple). Examinarea ileonului terminal prin clismă baritată permite localizarea leziunilor ileale în boala Crohn, tuberculoză intestinală.

Tomografia computerizată nu este de mare importanţă în diagnosticul malabsorbţiei prin leziuni mucosale. Are importanţă în malabsorbţia produsă de leziuni pancreatice sau de limfoamele hodgkiniene sau nonhodgkiniene prin evidenţierea maselor ganglionare.

Elementele de morfometrie normală a intestinului subţire la prânzul baritat sunt următoarele: diametrul jejunal sub 40 mm, diametrul ileal sub 35 mm, înălţimea valvulelor conivente din jejun mai mare decât a celor ileon (2-6 mm). Grosimea jejunului este mai mare decât a ileonului (1-2 mm). Separarea dintre ansele adiacente este de sub 2 mm.

Enteroscopia se practică curent în diagnosticul malabsorbţiei prin folosirea enteroscopului ce poate fi împins din aproape în aproape fără a fi nevoie de control radiologic. Enteroscopia constituie cea mai bună metodă pentru localizarea leziunilor şi permite de asemenea prelevarea de biopsii ţintite.

Biopsia enterală se face fie prin capsula care permite prelevarea de biopsii multiple, fie prin enteroscop. În tabelul XXI sunt redate afecţiunile în care biopsia jejunală ajută diagnosticul.

TABELUL XXI

AFECŢIUNILE ÎN CARE BIOPSIA JEJUNALĂ PERMITE DIAGNOSTICUL

1. Boala celiacă; dermatita herpetiformă	– Mucoasă atrofică, plată, celule inflamatorii, jejunul mai afectat decât ileonul
2. Sprue tropical	– Leziuni ca în boala celiacă, dar mai puţin severe
3. Boala Whipple	– Infiltraţii cu celule spumoase, PAS pozitive şi structuri bacilare
4. Enterita parazitară	– Strongiloides şi Giardia
5. Limfangiectazia intestinală	– Limfatice dilatate, pe mucoasa normală
6. Limfom intestinal difuz primitiv	– Limfocite maligne ce infiltrează mucoasa
7. Gastroenteropatie alergică	– Infiltrat cu eozinofile
8. Abetalipoproteinemie	– Vacuole cu lipide în enterocite
9. Hipogammaglobulinemie	– Mucoasă cu diferite grade de atrofie, noduli cu limfocite
10. Amiloidoza	– Infiltrat perivascular cu amiloid

INVESTIGAŢII PENTRU STABILIREA ETIOPATOGENIEI ŞI FIZIOPATOLOGIEI MALABSORBŢIEI

Etiopatogenia şi fiziopatologia SM sunt stabilite prin investigaţii multiple dintre care unele fac parte din tipurile de investigaţii descrise mai sus. Orientativ investigaţiile din acest grup sunt sistematizate în tabelul XIX.

Primul grup de investigaţii cuprinde investigaţiile care servesc la diagnosticul etiologic al SM. În acest grup sunt investigaţii care au un grad mare de sensibilitate şi specificitate.

Endobiopsia oarbă sau dirijată permite diagnosticul enteropatiei glutenice, sprue tropical şi boala Whipple.

Examenul radiologic al intestinului subţire şi investigaţia radiologică retrogradă a ileonului terminal orientează diagnosticul către boala Crohn, jejunoileite infecţioase şi ulcerative, tumori intestinale.

Enteroscopia şi ileoscopia retrogradă au o acurateţe mai mare decât examenul radiologic în diagnosticul afecţiunilor inflamatorii ale intestinului subţire.

Al doilea grup de investigaţii se referă la diagnosticul mecanismelor fiziopatologice de malabsorbţie.

1. **Malabsorbţia dizaharidelor** care survine în deficitele câştigate sau congenitale de dizaharidaze se poate evidenţia prin testul de toleranţă la lactoză; el se efectuează prin ingestia unei soluţii de 50 g de lactoză în 180 ml apă cu urmărirea valorilor glicemiei. Creşterea glicemiei mai mult de 1,1 mmol/l infirmă diagnosticul de malabsorbţie de lactoză. Testul are însă mulţi factori de eroare care cresc rata rezultatelor fals negative sau fals pozitive.

Respirometria H_3 lactoză este un test cu acurateţe mai mare. Testul este pozitiv când valorile de bază cresc cu peste 20 ppm. Testul respirometric H_2 la sucroză are valoare diagnostică similară cu cel al lactozei.

Examenul histochimic calitativ efectuat pe biopsia jejunală pentru punerea în evidenţă a lactazei, sucrazei şi maltazei, dă informaţii orientative. Determinarea cantitativă a activităţii dizaharidazelor are o mai mare valoare diagnostică.

2. *Malabsorbţia aminoacizilor.* Cistinuria şi boala Hartnup se diagnostichează prin dozarea aminoacizilor în urină.

3. *Malabsorbţia acizilor biliari.* Se indică atunci când există rezecţii intestinale de diferite lungimi sau când sunt afecţiuni inflamatorii care stânjenesc absorbţia acizilor biliari. Se foloseşte absorbţia taurinei conjugate cu acid homocolic marcat cu Se^{75}. Valoarea absorbţiei normale este în medie de 41% în timp ce în rezecţiile intestinale absorbţia nu depăşeşte 2%.

4. *Sindromul de poluare bacteriană* (intestinul contaminat) se prezintă în numeroase condiţii clinice (fistule, stenoze etc.). Diagnosticul se poate face prin jejunoculturi protejate care permit recoltarea de suc jejunal şi efectuare de culturi din acest aspirat. În mod normal jejunul superior are o populaţie bacteriană de mai puţin de 10^4 microorganisme/ml/u.

Bibliografie

Adibi A.S.: Protein digestion and Absorption of its products in Hanbrich S.W., Schaffner F., Berk E.J. eds.: Bockus Gastroenterology 5th Ed., W.B. Saunders Co 1995: 941-962.

Barkin S.J., Wenger S.J: Malabsorbtion syndromes. Endoscopic feotures in Hanbrich S.W., Schaffner F., Berk E.J. eds.: Bockus Gastroenterology 5th Ed., W.B. Saunders Co.; 1995: 1 023-1 024.

Borgström B.; Fet assimilation in Hanbrich S.W., Schaffner F., Berk E.J. eds.: Bockus Gastroenterology 5th Ed., W.B. Saunders Co.; 1995: 968-974.

Lloys L.M., Olsen A.V.: Disorders of the epithelial transport in the small intestin. In Yamada T. ed.: Textbook of Gastroenterology, IIth Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia, Londra; 1995: 1 661-1 672.

Kalser H.M.: Malabsorption syndromes. Clinical features and evaluation. In Hanbrich S.W., Schaffner F., Berk E.J. eds.: Bockus Gastroenterology 5th Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, Londra; 1985: 996-999.

Marsh N.M., Riley A.S.: Digestion and absorption of nutrients and vitamins. In Feldman M., Scharschamidt F.B., Sleisenger H.M. eds.: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease 6th ed., w.b. Saunders Co., Philadelphia –, London, 1998: 1 471- 1500.

Marsh N.M., Riley A.S.: Maldigestion and Malabsorption, in *Feldman M., Scharschamidt F.B, Sleisenger H.M. eds.:* Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease 6th ed., w.b. Saunders Co., Philadelphia– London, 1998: 1501 1 520.

Olsen A.W., Loyd L.M.: Carbohydrate assimilation in Hanbrich S.W., Schaffner F., Berk E.J. eds.: Bockus Gastroenterology 5th Ed., W.B. Saunders Co.; 1995: 955-962.

Rubesin E.S., Laufer I.: Radiographic findings in small bowell diseases causing malabsoption in Hanbrich S.W., Schaffner F., Berk E.J. eds.: Bockus Gastroenterology 5th Ed., W.B. Saunders Co.; 1995: 1 013-1 022.

Selnb E.S.: Vater, Electrolyte andVitamine transport, in Hanbrich S.W., Schaffner F., Berk E.J. eds.: Bockus Gastroenterology 5th Ed., W.B. Saunders Co.; 1995: 941-962.

Shiner M.: Malabsorbtion syndromes; Morfologyc features in Hanbrich S.W., Schaffner F., Berk E.J. eds.: Bockus Gastroenterology 5th Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia– London; 1985: 996-999.

CAPITOLUL XVII

DIAREEA CRONICĂ

PROF. DR. **ALEXANDRU OPROIU**

Definiţie 381
FIZIOPATOLOGIA ŞI ETIOPATOGENIA DIAREILOR CRONICE 382
Dinamica absorbţiei şi secreţiei de apă şi electroliţi 382
Clasificarea fiziopatologică şi etiopatogenică a diareilor cronice 382
Diareea osmotică sau malabsorbtivă 384
Diareea secretorie 385
Diareea prin creşterea presiunii hidrostatice şi limfatice 391
Diareea prin tulburări de motilitate 391
Diareea prin leziuni inflamatorii intestinale 391
DIAGNOSTICUL CLINIC AL DIAREILOR CRONICE 392
Istoricul clinic 392
Manifestările clinice 393
Sindromul coprologic 394
Examenul obiectiv 395
DIAGNOSTICUL PARACLINIC 395
Examinarea materiilor fecale (microscopic, bacteriologic, parazitologic, chimic) 397
Examenul endoscopic 396
Investigaţiile hematologice şi biochimice 397
Examenul radiologic 398
Teste specifice pentru diagnosticul malabsorbţiei 398
ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC AL DIAREILOR CRONICE 398
TRATAMENTUL DIAREEI CRONICE 401
Corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic 401
Stoparea diareei şi asigurarea confortului pacientului 401
Tratamentul etiologic şi patogenic ale diareilor cronice 403
PARTICULARITĂŢI CLINICE ALE DIFERITELOR FORME ETIOPATOGENICE ALE DIAREILOR CRONICE 404
Diareea osmotică 404
Diareea secretorie 405
Diareea alergătorilor de cursă lungă ... 406
Diareea din afecţiunile inflamatorii 407
Diareea prin tulburări de motilitate 408

Definiţie

Diareea cronică este un sindrom caracterizat prin eliminarea zilnică de mai mult de trei scaune, cu un conţinut mai mare de apă şi în cantitate de peste 200 g, pe o perioadă şi care depăşeşte trei săptămâni la adulţi şi 4 săptămâni la copii. La această definiţie se adaugă disconfortul intestinal cu dureri şi/sau crampe intestinale şi senzaţia de urgenţă de defecaţie.

Diareea cronică trebuie deosebită de pseudodiaree şi incontinenţă. Pseudodiareea reprezintă mai multe eliminări de scaune pe zi, dar cantitatea lor nu depăşeşte în total 200 g, şi care apare în leziuni rectale şi în colonul

iritabil. Incontinenţa reprezintă pierderi involuntare de materii fecale, care au o frecvenţă mai mare când conţinutul colonic are consistenţă lichidă.

FIZIOPATOLOGIA ŞI ETIOPATOGENIA DIAREILOR CRONICE

Din punct de vedere fiziopatologic diareea reprezintă dezechilibrul dintre cantitatea absorbită de apă şi electroliţi şi cantitatea de apă şi electroliţi secretată.

DINAMICA NORMALĂ A ABSORBŢIEI ŞI SECREŢIEI DE APĂ ŞI ELECTROLIŢI (fig. 1)

Cantitatea de apă care este absorbită în 24 de ore de mucoasa absorbtivă a intestinului subţire şi gros este de 9 000 ml şi provine din apa ingerată, apa din alimente şi apa din secreţiile salivare, gastrice, biliare, pancreatice şi enterale. Jejunul absoarbe 8 000 ml de apă şi o cantitate apreciabilă de Na^+, K^+, Cl^-. În jejun în perioada extradigestivă se absorb 2 ml H_2O pe minut iar în perioada digestivă 6 ml/min. În ileon absorbţia este mai mică, nedepăşind 1 ml/min în perioada intradigestivă şi 3 ml/min în perioada digestivă.

În colon ajung 1 000-1 500 ml apă/24 ore din care se absorb 850-1 350 ml apă şi o cantitate extrem de mică de electroliţi. Se elimină astfel 100-200 ml apă şi 3 mmol Na^+, 8 mmol K^+ şi 2 mmol Cl^-. Capacitatea maximă de absorbţie a colonului este însă de 5 000-6 000 ml H_2O/24 ore, ceea ce denotă marea sa rezervă funcţională şi posibilitatea de a menţine homeostazia apei atunci când în intestinul subţire nu se poate absorbi întreaga cantitate de apă.

CLASIFICAREA FIZIOPATOLOGICĂ A DIAREILOR (tabelul I)

Diareea cronică se poate produce în următoarele condiţii fiziopatologice:

1. Diareea osmotică sau malabsorbtivă, care se produce prin diminuarea absorbţiei, din cauza creşterii presiunii osmotice intraluminale.

2. Diareea secretorie, în care cantitatea de apă şi electroliţi depăşeşte cu mult posibilitatea de absorbţie.

TABELUL I

CLASIFICAREA FIZIOPATOLOGICĂ ŞI CLINICĂ A DIAREILOR CRONICE

1. Diaree osmotică sau malabsorbtivă
2. Diaree secretorie
3. Diaree secundară creşterii presiunii hidrostatice în circulaţia mucosală
4. Diaree prin tulburări de motilitate
5. Diaree prin leziuni inflamatorii ale mucoasei

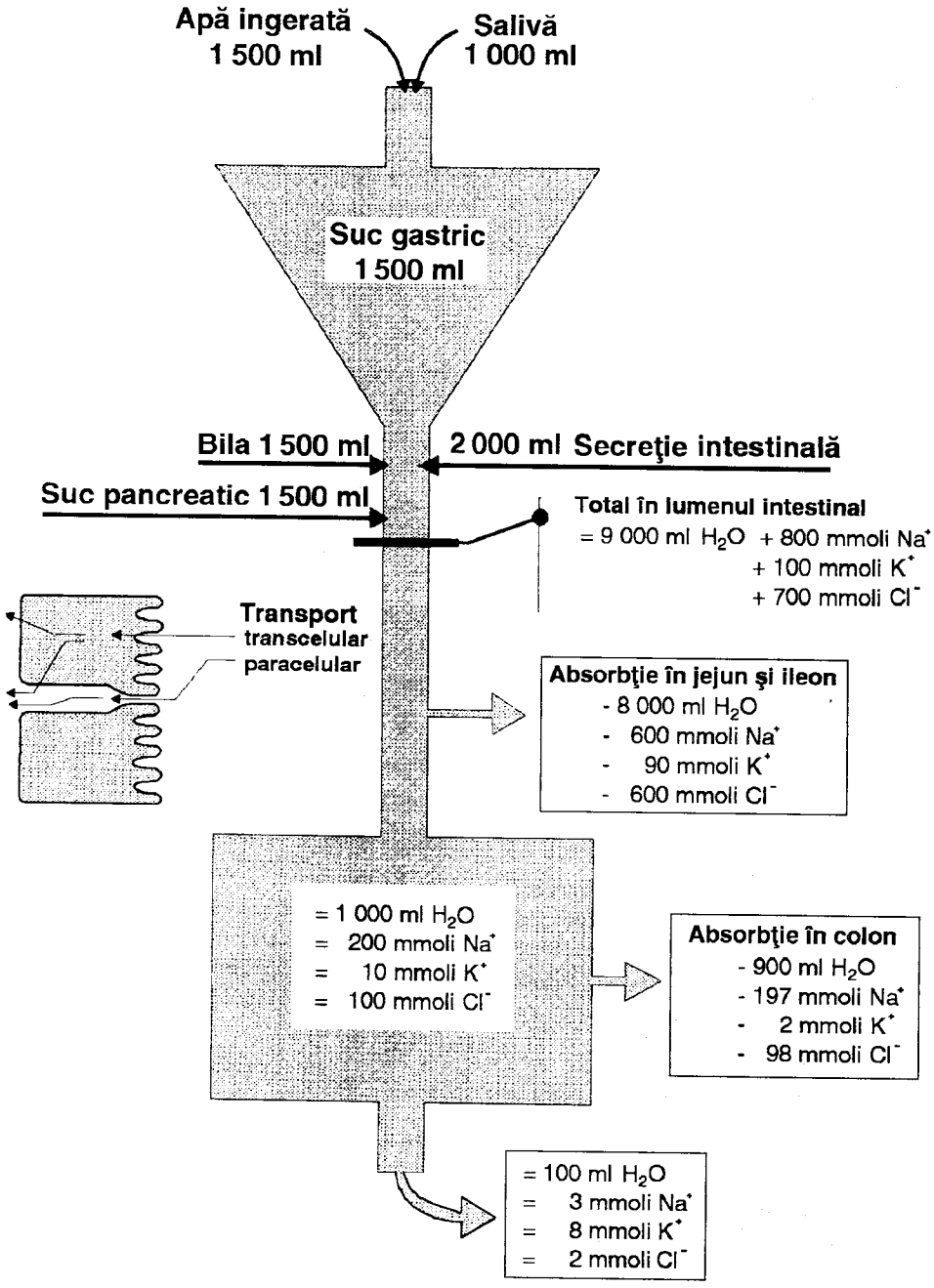


Fig. 1 – Secreţia şi absorbţia de apă şi electroliţi în intestinul subţire şi gros, în 24 ore.

3. Diareea secundară creşterii presiunii hidrostatice în circulaţia mucosală şi/sau stazei limfatice.

4. Diareea secundară tulburărilor de motilitate.

5. Diareea secundară leziunilor inflamatorii.

DIAREEA OSMOTICĂ SAU MALABSORBTIVĂ

În diareea osmotică se concentrează în lumen un număr mare de molecule care nu pot difuza prin mucoasa enterală, cu producerea secundară a unei presiuni osmotice crescute. Are loc o mişcare "pasivă" a apei din sectorul vascular în lumen pentru echilibrarea presiunii osmotice intraluminale. Excesul de apă şi electroliţi din lumen induce diareea osmotică.

Cauzele diareei osmotice (tabelul II)

Diareea osmotică este indusă de numeroase condiţii etiopatogenice. Ea are două cauze principale: 1. Ingestia unor compuşi anorganici sau organici care produc o mare concentraţie osmotică intraluminală. 2. Rămânerea în lumen a unor substanţe osmotic active datorită imposibilităţii absorbţiei lor din cauze congenitale sau câştigate.

TABELUL II

CAUZELE DIAREEI OSMOTICE

1. Ingesta în exces de produşi anorganici sau organici osmotic activi

a) Laxative: hidroxid de magneziu, sulfat de magneziu, sulfat de sodiu, fosfat neutru de sodiu, polietilen glicol
b) Produse care conţin sorbitol, xilitol sau manitol: guma de mestecat, produse dietetice fără zahăr
c) Medicamente: lactuloză, lactilol

2. Deficite de absorbţie, congenitale sau câştigate, ale unor produşi intermediari sau finali de digestie, care rămân în lumen şi sunt osmotic activi

a) Deficit de dizaharidaze (congenital sau câştigat): lactaza, sucraza, isomaltaza, trechalaza
b) Malabsorbţii congenitale de glucoză, fructoză, galactoză
c) Insuficienţă pancreatică congenitală (fibroză chistică, sindrom Schwachman) sau câştigată (pancreatita cronică alcoolică)
d) Deficit de enterokinază
e) Diminuarea suprafeţei de absorbţie: intestin scurt, afecţiuni inflamatorii, sindromul de suprapoluare bacteriană

Aspecte clinice ale diareei osmotice

Diareea osmotică se caracterizează prin răspunsul la post alimentar. Stoparea completă a ingestiei de alimente duce la oprirea diareei.

Particularitatea diareei cronice o constituie hiatusul osmotic. Acumularea de substanţe osmotic active nonabsorbabile, precum magneziul, lactuloza sau lactoza (la cei cu malabsorbţie de lactoză) face ca presiunea osmotică a conţinutului luminal să fie mult mai mare decât cea dată de dublul sumei în concentraţiile Na^+ şi K^+. Ecuaţia de calcul a hiatusului osmotic ar fi:

Osmolaritatea plasmei = 290 mosm/kg – 2 (Na K) mmol/l

Când hiatusul osmotic este mai mare de 100 mosm/kg, diagnosticul de diaree osmotică este sigur.

DIAREEA SECRETORIE

Diareea secretorie este tipul de diaree cronică sau acută care apare prin secreţia exagerată de apă şi electroliţi în lumenul intestinal.

Stimularea secreţiei de apă şi electroliţi se face fie prin produşi luminali, în special enterotoxine bacteriene, fie prin substanţe circulante care acţionează la nivelul membranei bazolaterale a enterocitului. Acestea din urmă sunt citokinele şi metaboliţi ai acidului arahidonic, care iau naştere în procesele inflamatorii precum şi peptide cu acţiune neurocrină, paracrină sau endocrină (fig. 2).

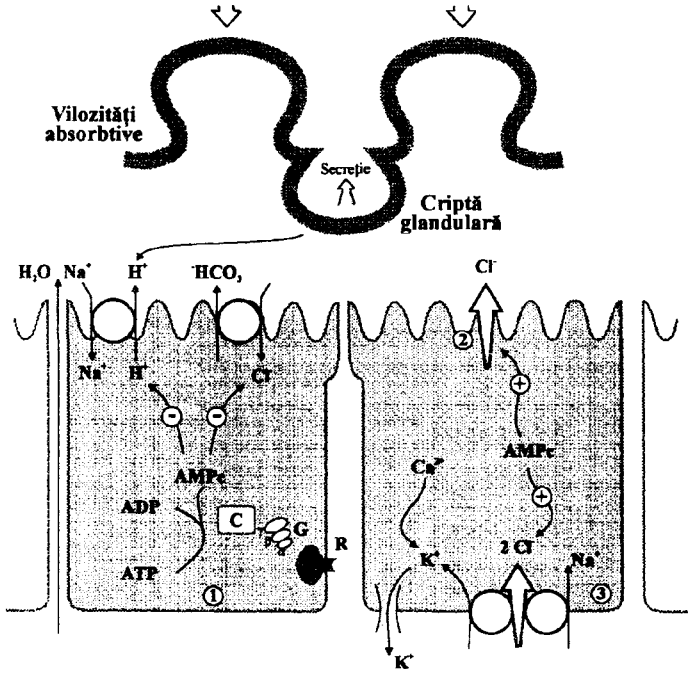


Fig. 2 – Fiziopatologia diareei secretorii.

1 – Inhibiţia absorbţiei de Na^+ şi Cl^- este realizată de toate condiţiile care produc creşterea AMPc
– Complexul adenilatciclază este format din:
R – receptor; G – proteina G; α, β, γ – componentele proteinei G; C – componenta catalitică
2 – Deschiderea canalului de Cl^-
3 – Captarea bazală a doi atomi de Cl^- şi un atom de Na^+

Mecanismele molecular-celulare ale diareei secretorii

Diareea secretorie se produce ca urmare a dereglării mecanismelor molecular-celulare care asigură şi reglează funcţia secretorie.

Secreţia ionilor şi apei se face în celulele criptelor şi este rezultatul unui lanţ de procese care se succed în timp (fig. 2): 1. Inhibiţia preluării Na^+ şi Cl^- din lumen în schimbul H^+ şi, respectiv, CO_3H^-. 2. Deschiderea canalului de Cl^- din membrana apicală a enterocitului care permite ieşirea Cl^- din enterocit în lumen. 3. Stimularea mecanismului de captare a doi ioni de Cl^- din membrana bazolaterală a enterocitului prin activarea absorbţiei cuplate cu Na^+ şi K^+. Potasiul iese din celulă prin deschiderea canalului de K^+ şi se intensifică absorbţia cuplată a Na^+.

Prin aceste trei mecanisme se secretă în lumen Cl^- şi HCO_3, iar Na^+ şi apa urmează pasiv secreţia acestor ioni prin spaţiul intercelular trecând în lumen.

Sistemul secreţiei active de Cl^- şi CO_3H^- urmat de difuziunea pasivă a Na^+ şi H_2O prin spaţiul intercelular este format din următoarele componente: 1. Stimulii din lumenul intestinal şi mesagerii primari din mediul bazolateral sanguin al enterocitelor. 2. Complexul format din receptorii situaţi pe membrana apicală sau pe membrana laterobazală a enterocitului pe de o parte şi sistemul catalitic care activează mesagerii secundari pe de altă parte. 3. Mesagerii secundari care stimulează toate cele trei mecanisme ale secreţiei care sunt AMP-ul ciclic (cAMP), GMP-ul ciclic (cGMP), prokinazele. Mecanismele de producere ale diareelor secretorii sunt extrem de polimorfe.

Formele etiopatogenice ale diareelor secretorii (tabelul III)

TABELUL III

CAUZELE DIAREEI SECRETORII

1. ***Toxine bacteriene din lumen***
   - *i) Acţiune prin stimularea AMPc*
     - a) Vibrio cholerae
     - b) E. coli enterotoxinogen (toxină termolabilă)
     - c) Campilobacter jejunii
   - *ii) Acţiune prin stimularea GMPc*
     - a) Yersinia enterocolitica
     - b) Klebsiela pneumoniae
     - c) Clostridium difficile
     - d) E. coli (toxină termostabilă)
2. ***Peptide neuro-, endo-, paracrine***
   - *i) Acţiune prin stimularea AMPc*
     - a) Polipeptidul intestinal vasoactiv (Vipom sau sindrom Werner-Morrison)
     - b) PHI
     - c) Secretină
     - d) Glucagon
   - *ii) Acţiune prin efectori dependenţi de Ca^{2+} (activarea fosfolipazei C)*
     - a) Serotonina (sindromul carcinoid)
     - b) Substanţa P
     - c) Neurotensina

3. Mediatori inflamatori

Acţiune prin stimularea *AMPc*

a) Prostaglandina E_2 şi $F_{2\alpha}$
b) Bradikinina
c) Radicali liberi de O_2 } prin stimularea producerii de prostaglandine
d) Factori de activare plachetari

4. Laxative

Fenolftaleina, antrachinonice, bisacodil, oxifenisatin, senna, aloe, ricin, dioctil-sodium sulfonat

5. Acizi biliari şi acizi graşi

i) Diaree colereică
ii) Diaree hidroxiacidă

---

1. **Diareea secretorie produsă de enterotoxinele bacteriene din lumenul intestinal.** Bacteriile care eliberează enterotoxine ce pun în mişcare întregul mecanism de secreţie de H_2O şi electroliţi sunt: Vibrio cholerae, Salmonella, Campilobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Klebsiella pneumoniae, Clostridium difficilae, E. coli enterotoxinogen. Enterotoxinele acestor bacterii activează sistemul secretor prin două modalităţi:

– Fixarea enterotoxinelor pe receptorii specifici ai membranei apicale, pătrunderea în citoplasmă şi activarea adenilciclazei din sistemul proteinei G. Tipic pentru acest tip de acţiune este enterotoxina eliberată de vibrionul holeric (fig. 3). Prin subunităţile B, această enterotoxină se ataşează de recep-

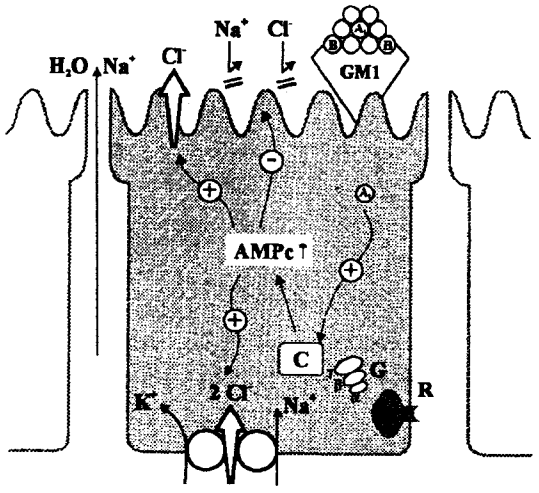


Fig. 3 – Mecanismul diareei secretorii produse de Vibria cholerae, Salmonella şi Campilobacter jejunii.

Enterotoxină (eliberat de V. cholerae, Salmonella sau Campilobacter jejunii)

torii GM 1 de pe membrana apicală, ceea ce permite subunităţilor A 1 să pătrundă în citoplasmă până la complexul adenilciclazei pe care o activează cu producerea de cAMP. Acesta deschide canalele de Cl^- de pe membrana apicală, stimulează cotransportul a Cl^-, Na^+ – K^+ şi inhibă absorbţia Na^+ şi Cl^- din lumen.

– *Fixarea enterotoxinelor termostabile pe receptorii specifici din familia STa* (fig. 4). Receptorii specifici STa pe care se fixează toxinele termostabile fac parte din sistemul guanilciclază, împreună cu proteina G şi o moleculă catalitică. Guanilciclaza se găseşte sub trei isoforme: A, B, C. Guanilciclazele A şi B se găsesc în intestinul subţire şi prima este stimulată şi de peptida atrială natriuretică (ANP). Guanilciclaza C se găseşte în colon şi concentraţia sa creşte progresiv de la cec către rect. Guanilciclaza formează acidul ciclic guanosinmonofosforic (cGMP) care stimulează proteinkinaza C care la rândul său deschide canalele de clor (fig. 4).

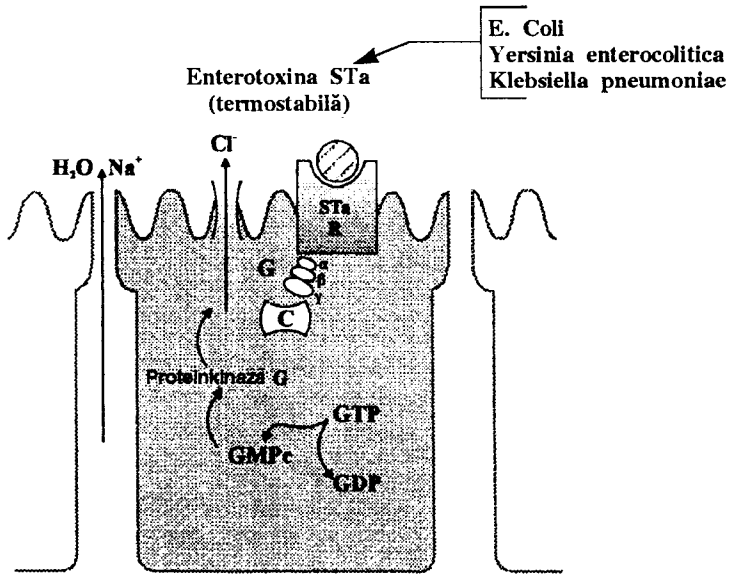


Fig. 4 – Mecanismul diareei secretorii produse de către enterotoxinele termostabile (STa).

- Complexul transmembranar guanil-ciclază este format din:
  - receptorii STa (STa-R); proteina G (G) şi unitatea catalitică C
- GTP = ac. guanozin trifosforic
- GDP = ac. guanozin difosforic
- GMPc = ac. ciclic guanozin monofosforic

Enterotoxinele termostabile care produc diareea prin acest mecanism sunt produse de E. coli, Yersinia enterocolitica şi Klebsiella pneumoniae.

2. **Diareea secretorie produsă de polipeptidele neurocrine, paracrine şi endocrine.** Diferitele polipeptide care constituie mesageri primari intervin

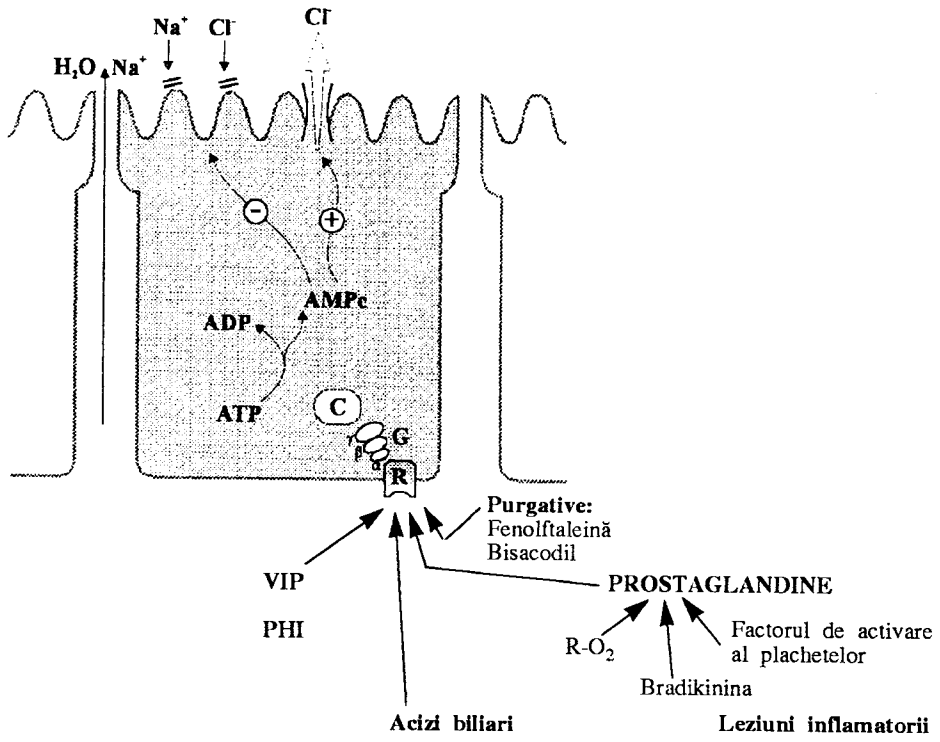


Fig. 5 – Mecanismul diareei secretorii produse de peptide neuro-, para- şi endocrine, mediatorii leziunilor inflamatorii; purgative, acizi biliari.

Stimularea secreţiei se face prin PLC (fosfolipaza C) care acţionează prin PI2P (fosfatidilinozitoldifosfat), producând IP3 (inozitoltrifosfat) şi DG (diacilglicerol). IP3 eliberează Ca^{2+} din RE (reticulul endoplasmic), care activează proteinkinaza ce deschide canalele de Cl^-. DG activează proteinkinaza C, cu deschiderea canalelor de Cl^-.

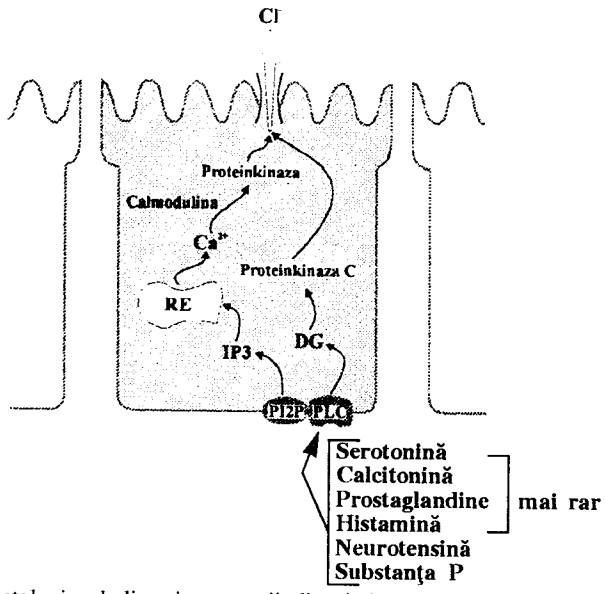


Fig. 6 – Mecanismul fiziopatologic al diareei secretorii din sindromul carcinoid.

în producerea diareei secretorii prin două mecanisme. Mecanismul mai frecvent utilizat îl reprezintă activarea complexului adenilciclazei care se găseşte localizată pe faţa laterobazală a celulelor din criptele glandulare (fig. 5). Al doilea mecanism pune în acţiune fosfolipaza C din membrana laterobazală (fig. 6).

Activarea complexului adenilciclazei cu formarea cAMP şi stimularea secreţiei de Cl^- cu oprirea absorbţiei Na^+ şi Cl^- (fig. 5). Stimularea receptorilor se face de către polipeptida intestinală vasoactiv (VIP), peptida histidin-isoleucina (PHI), prostaglandina E_2 şi F_2, polipeptida pancreatică (PP).

Receptorii care fixează mesagerii primari din complexul transmembranar al adenilciclazei prin intermediul proteinei G, activează unitatea catalitică în producerea de cAMP. Acesta stimulează cotransportul $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ şi secreţia de Cl^- prin membrana apicală inhibând absorbţia Na^+ şi Cl^- din lumen.

Entitatea nosologică cea mai cunoscută este Vipomul, cunoscut şi sub alte două denumiri: sindromul de holeră pancreatică şi sindromul Werner Morrison. Vipoamele au localizări pancreatice, dar şi extrapancreatice cu structura de ganglioneurinom, ganglioblastom sau feocromocitom.

Stimularea turnover-ului fosfolipidic prin intermediul proteinei G (fig. 5), se activează fosfolipaza C (PLC) care scindează fosfatidil-inositol-bifosfat-ul ce se găseşte legat de membrana celulară. Se formează inositol-trifosfat (IP3) şi diacilglicerol. IP3 intră în citoplasmă şi eliberează din reticulul endoplasmatic CA_2 care se leagă de calmodulină şi activează proteinkinaza C. Diacilglicerolul activează proteinkinaza C care stimulează secreţia.

Formele clinice care au acest mecanism de diaree secretorie sunt sindromul carcinoid şi carcinomul medular de tiroidă.

3. **Diareea secretorie produsă de citokine şi produşi inflamatori.** Diareea care se produce în inflamaţiile cronice ale intestinului are mecanisme multiple. Dintre acestea, componenta secretorie are un rol important. Stimularea secreţiei se produce de către prostaglandina E_2 şi F_2. Prostaglandinele iau naştere prin activarea bradikininei, factorului de activare plachetară (PAF) şi radicalilor liberi de oxigen generaţi de procesul inflamator.

Diareea secretorie produsă de laxative este mediată de activarea adenilciclazei şi are drept mesager secundar cAMP (tabelul II). Acţiunea de stimulare a secreţiei de către fenolftaleină este mai complexă. Fenolftaleina se absoarbe în jejunul superior, se conjugă cu acidul glicuronic şi se excretă sub această formă în bilă. Ea acţionează la nivelul colonului numai după ce este deconjugată de către flora bacteriană. Bisacodilul stimulează secreţia după deacetilarea intraluminală. Glicozizii de Senna sunt convertiţi de către flora microbiană în agliconi care vor stimula secreţia.

Marea majoritate a acestor laxative stimulează motilitatea concomitent cu secreţia.

Diareea secretorie produsă de acizii biliari şi acizii graşi. Acizii biliari stimulează puternic secreţia de Na^+ şi Cl^- prin activarea adenilciclazei, în special la nivelul colonocitelor. Diareea colereică apare în malabsorbţia de

acizi biliari secundară rezecţiilor ileale mici (sub 80 cm) sau boala Crohn localizată la ileon. Acizii biliari neabsorbiţi ajung în cantitate mare la nivelul colonului unde flora bacteriană anaerobă îi deconjugă prin îndepărtarea glicinei şi a taurinei şi prin 7-alfa-dehidroxilare îi transformă în acizi biliari secundari (acidul deoxicolic şi litocolic). După colecistectomie şi vagotomie poate apărea diaree colereică.

Acizii graşi neabsorbiţi la nivelul ileonului în rezecţii intestinale întinse, peste 100 cm sau în afecţiuni inflamatorii extinse, ajung la nivelul colonului unde stimulează secreţia. Flora bacteriană anaerobă din colon transformă acizii graşi în hidroxiacizi care au efect secretagog producând diareea hidroxiacidă.

DIAREEA PRIN CREŞTEREA PRESIUNII HIDROSTATICE ŞI LIMFATICE

Creşterea presiunii în capilarele sau vasele limfatice parietale duce la filtrarea apei şi electroliţilor, respectiv a limfei în lumen.

În hipertensiunea portală apare o diaree uşoară. În obstrucţiile limfatice se pierd cantităţi mari de limfă.

DIAREEA PRIN TULBURĂRI DE MOTILITATE

Hipermotilitatea şi hipomotilitatea produc diaree prin mecanisme diferite.

Hipermotilitatea scurtează timpul de tranzit prin micşorarea timpului necesar absorbţiei, ceea ce face să se elimine o cantitate sporită de materii fecale cu un conţinut mare de apă şi electroliţi. Diareea prin hipermotilitate se întâlneşte în hipertiroidie şi în tumorile carcinoide (fără ca să existe o relaţie semnificativă între concentraţia de serotonină şi severitatea diareei). În cancerul medular de tiroidă se secretă calcitonina în cantitate mare, care stimulează motilitatea concomitent cu secreţia.

Hipomotilitatea generează diaree prin mecanisme complexe în care un rol important îl are staza conţinutului intestinal cu poluare bacteriană şi inducerea de leziuni inflamatorii.

DIAREEA PRIN LEZIUNI INFLAMATORII INTESTINALE

Leziunile inflamatorii şi ulcerative ale mucoasei produc diaree prin exsudarea plasmei, leucocitelor şi a sângelui. Acest tip de diaree se întâlneşte în infecţiile cu protozoare enteroinvazive (Entamoeba histolitica) sau cu germeni enteroinvazivi Shigella, Salmonella, Campilobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, E. coli enteropatogen. Diareea din afecţiunile inflamatorii cronice nespecifice ale intestinului cum sunt rectocolita ulcero-hemoragică şi boala Crohn este explicată prin mecanisme asemănătoare.

La acest mecanism fiziopatologic se adaugă însă şi alte mecanisme care produc stimularea secreţiei şi diminuarea absorbţiei, stimularea motilităţii astfel încât diareea din afecţiunile inflamatorii are mecanisme fiziopatologice multiple.

DIAGNOSTICUL CLINIC AL DIAREILOR CRONICE

Diagnosticul etiologic al diareei cronice (DCr) se bazează în mare măsură pe un atent studiu clinic al pacientului şi mai puţin pe explorări mai mult sau mai puţin sofisticate. Din această cauză diagnosticul pozitiv al DCr constituie încă un criteriu de competenţă al gastroenterologului. În tabelul IV sunt redate principalele criterii clinice necesare diagnosticului DCr.

TABELUL IV

CRITERIILE CLINICE UTILE PENTRU DIAGNOSTICUL DIAREEI CRONICE

1. **Istoricul clinic** (date anamnestice)
   a) Modul de debut
   b) Aspecte epidemiologice
   c) Antecedente chirurgicale: stomac operat, vagotomie, colecistectomie, fistule ileale, şunturi jejunoileale sau jejunocolice, etc.
   d) Consum de medicamente: antiacide cu săruri de magneziu; abuz de laxative, antibiotice, antihipertensive (guanetidina), derivate sintetice de prostaglandine, acid chenodeoxicolic, diuretice; medicaţia imunosupresivă, radioterapia
   e) Obiceiuri alimentare
   f) Habitus-ul sexual

2. **Simptome clinice asociate**
   a) Febra
   b) Scăderea în greutate
   c) Congestia facială ("flush")
   d) Manifestări articulare
   e) Dureri abdominale

ISTORICUL CLINIC

Istoricul clinic trebuie să evidenţieze mai mulţi parametri necesari diagnosticului; dintre aceştia mai importanţi sunt:

Modul de debut poate pune în evidenţă un debut insidios sau instalarea diareei în continuarea unui debut acut. Debutul insidios cu diaree uşoară, de lungă durată, pledează în special pentru o diaree de cauză noninfecţioasă. Instalarea diareei cronice în continuarea unei diarei acute pledează pentru cronicizarea unei diarei infecţioase sau parazitare.

Aspectele epidemiologice. Pentru etiologia infecţioasă sau parazitară are importanţă apariţia diareei la mai mulţi sau toţi membrii unei familii, la membrii unei colectivităţi care au mâncat acelaşi fel de mâncare sau la cei care au călătorit sau au locuit în zone cunoscute ca endemice de amoebiază sau cu infestarea cu Giardia lamblia.

Pentru diagnosticul DCr anamneza are o importanţă covârşitoare în evidenţierea deficitului de dizaharide, prin legătura care există între diaree şi consumul de lapte, de ciuperci etc. Consumul exagerat de gumă de mestecat produce diaree prin abundenţă de sorbitol.

Antecedentele chirurgicale pot explica o DCr dacă pacientul a suferit rezecţii gastrice, mai mult sau mai puţin întinse, vagotomie, colecistectomie, rezecţii intestinale sau şunturi jejuno-ileale.

Consumul de medicamente. Anamneza trebuie să inventarieze cât mai precis medicaţia pe care o primeşte pacientul, deoarece sunt foarte multe medicamente care pot produce diaree. Dintre acestea abuzul de laxative trebuie căutat în mod special. Antiacidele pe bază de hidroxid de magneziu, siropurile cu sorbitol produc DCr atunci când sunt luate timp îndelungat. Laxativele de tipul phenolphtaleinei, bisacodilului produc diaree apoasă de lungă durată.

Antibioticele pot produce diaree prin selectarea de tulpini microbiene rezistente sau micoze digestive care persistă uneori câteva luni după întreruperea tratamentului. Medicaţia antihipertensivă, cum este guanetidina, diureticele, digitala, derivaţii sintetici de prostaglandine folosiţi în tratamentul ulcerului reprezintă factori cauzatori de DCr. Tratamentul cu acizi biliari, în special cu acidul chenodeoxicolic, duce de asemenea la producerea de DCr.

Medicaţia imunosupresivă, corticosteroizii, citostaticele, imuranul pot induce diarei cronice prin exacerbarea germenilor oportunişti.

Obiceiuri alimentare. Anamneza trebuie să evidenţieze obiceiurile alimentare ale pacienţilor cu diaree cronică. Diareea se întâlneşte frecvent la pacienţii cu deficite parţiale sau totale de dizaharide, cel mai frecvent lactază; acestea devin manifeste în special după antibioterapie. Flora bacteriană colonică transformă hidrocarbonatele nedigerate în acizi graşi cu lanţ scurt absorbabili. Antibioticele distrug flora microbiană, şi acumularea hidrocarbonatelor în lumenul intestinal declanşează o diaree osmotică. În ultimul timp au apărut şi în România diarei cronice care se datorează aditivelor alimentare, cafeinei şi alcoolului şi care în ţările vestice constituie 6% din totalul diareelor cronice. În alimente dietetice se foloseşte sorbitolul ca îndulcitor nonabsorbabil. În 4-5 gume de mestecat mentolate care au pe etichetă menţionarea fără zahăr se găsesc 10 g de sorbitol care poate provoca o diaree însoţită de dureri abdominale, borborisme, balonări.

Habitusul sexual. Întrucât una din manifestările sindromului de imunodeficienţă câştigată (SIDA, AIDS) este diareea cronică, anamneza va cuprinde şi date privind habitusul vieţii sexuale al pacientului. Practicile homosexuale sau o viaţă heterosexuală multipartenerială cresc posibilitatea unei infecţii HIV.

MANIFESTĂRILE CLINICE

Febra atunci când este prezentă, denotă o diaree de etiologie infecţioasă sau complicaţii colonice ale bolii Crohn, rectocolitei ulcerohemoragice, cancerului rectocolonic. Prezenţa febrei la un pacient cu DCr exclude posibilitatea unei diarei funcţionale.

Scăderea în greutate are semnificaţia unei afecţiuni organice însoţită de malabsorbţie sau a unui neoplasm intestinal. Scăderea în greutate asociată cu febră reprezintă argumente înalt semnificative împotriva posibilităţii unei tulburări funcţionale.

Congestia facială (flash) apare în diareea sindromului carcinoid şi rareori în vipoame (sindromul de cholera pancreatică).

Durerea abdominală reprezintă un simptom cu relevanţă mică pentru stabilirea diagnosticului. Astfel, dureri abdominale difuze de intensitate moderată sau slabă se întâlnesc în boala Crohn şi colitele bacteriene. În afecţiunile organice severe însoţite de diaree, cum sunt enteropatia glutenică, rectocolita ulcerohemoragică, durerea poate lipsi complet. În schimb în colonul iritabil sau intoleranţa la lactoză pot apărea dureri de intensitate colicativă.

Manifestările articulare se pot asocia cu afecţiuni intestinale care se manifestă cu diaree. În boala Crohn leziunile de spondilită anchilozantă se întâlnesc frecvent, iar în colita ulcerohemoragică pot apărea numeroase manifestări articulare de la simple artralgii până la artrite tipice cu diferite localizări. Boala Whipple este frecvent asociată cu leziuni articulare.

SINDROMUL COPROLOGIC

Particularităţile materiilor fecale eliminate de pacienţii cu DC ajută într-o măsură foarte mare la punerea diagnosticului etiologic. Parametrii care trebuie individualizaţi anamnestic sunt multipli:

Volumul şi consistenţa scaunului. Cantitatea de materii fecale foarte mare (peste 600-800 ml/zi) şi de consistenţă apoasă pledează pentru diaree secretorie. Scaune explozive, ce apar după ingesta de lapte sau dulciuri concentrate sunt caracteristice pentru deficitul de lactază şi/sau sucrază. Cantităţi mai mici de materii fecale (200-500 g) se întâlnesc la pacienţii cu afecţiuni inflamatorii intestinale sau cu diferite tipuri de malabsorbţie.

Numărul de emisiuni de materii fecale este mai puţin important. Emisiunile frecvente şi în cantităţi mari se întâlnesc în diareea secretorie şi formele severe de RCUH. Numărul mic de emisiuni de materii fecale în cantitate mică apar în afecţiunile inflamatorii rectosigmoidiene.

Aspectul scaunului. Caracteristici importante ale aspectului materiilor fecale eliminate sunt date de prezenţa de produse patologice şi de grăsimi. Materiile fecale de consistenţă redusă, amestecate cu mucus, puroi şi sânge, pot sugera rectocolita ulcero-hemoragică sau afecţiuni inflamatorii bacteriene sau parazitare subacute şi cronice. Scaunele foarte grase se întâlnesc în steatoreele produse de insuficienţa pancreatică.

Repartizarea orară a emisiunilor de materii fecale, are specificitate diagnostică. Eliminările de materii fecale care se produc în egală măsură ziua şi noaptea, pledează pentru o diaree de cauză organică. Emisiunile de scaun care se produc numai în timpul zilei sau numai dimineaţa pledează pentru diagnosticul de colon iritabil.

Răspunsul la oprirea ingestiei de alimente. Modul în care oprirea ingestiei de alimente influenţează emisiunile de scaune diareice are, de asemenea, o specificitate înaltă. Postul de 48-72 ore normalizează emisiunea de materii fecale în diareele osmotice şi nu are nici o influenţă nesemnificativă în diareile secretorii (tabelul V). Există situaţii în care răspunsul la post este neconcludent obţinându-se numai scăderea numărului de scaune şi nu dispariţia diareei.

TABELUL V

FORMELE ETIOLOGICE DE DIAREE ÎN FUNCŢIE DE RĂSPUNSUL LA PROBA DE POST ALIMENTAR

1. Cauzele diareei care nu răspunde la post (adevărata diaree secretorie)
a) Sindromul carcinoid
b) Vipomul (diaree apoasă, hipopotasemie, aclorhidrie)
c) Carcinomul medular de tiroidă
d) Adenomul vilos
e) Diareea alergătorilor

2. Cauzele diareei care răspunde la post
a) Malabsorbţia de monoze (glucoză, fructoză)
b) Deficit de dizaharidaze
c) Diareea postvagotomie

3. Cauzele diareei care are răspuns nedeterminat (echivoc)
a) Colonul iritabil
b) Alergia alimentară
c) Colita microscopică şi colagenozică
d) Diareea indusă de acizii biliari prin malabsorbţia de acizi biliari (tip 1, tip 2 şi tip 3)

EXAMENUL OBIECTIV

Deshidratarea însoţeşte diareele cronice care sunt neglijate sau insuficient tratate. Deshidratarea severă se manifestă prin puternică senzaţie de sete, hipotensiune, pliu cutanat persistent.

Leziunile cutanate care pot ajuta orientarea către diagnostic sunt leziunile de dermatită herpetiformă (sugerează diagnosticul de enteropatie glutenică), de sclerodermie (sugerează posibilitatea tulburărilor de intestin subţire), pigmentarea cutanată care se poate întâlni în insuficienţa corticosuprarenală şi în boala Whipple.

Exoftalmia face posibil diagnosticul de hipertiroidie în care diareea poate constitui unicul simptom al acestor endocrinopatii.

Examinarea abdomenului. Palparea abdomenului poate evidenţia arii împăstate, fistule cutanate – care pledează pentru boala Crohn sau tuberculoza intestinală. Existenţa hepatosplenomegaliei sugerează sindromul de hipertensiune portală. Formaţiile tumorale abdominale fixe sau mobile sunt sugestive pentru tumori intestinale sau limfoame şi dau "cheia" diagnosticului unei diarei cronice.

Semne clinice de malabsorbţie specifice. Semnele clinice de malabsorbţie selectivă apar în diareele cronice de lungă durată şi sunt datorate deficitelor de vitamine hidrosolubile, liposolubile şi de minerale (în special calciu, magneziu, fier). (Vezi capitolul "Malabsorbţia").

DIAGNOSTICUL PARACLINIC

Diagnosticul paraclinic este extrem de laborios şi necesită numeroase teste pentru stabilirea diagnosticului final. Din această cauză recomandarea-

explorărilor de laborator trebuie să se facă în funcţie de datele obţinute prin anamneză şi examen obiectiv.

EXAMINAREA MATERIILOR FECALE

Studiul microscopic al materiilor fecale diferenţiază diareile din enterocolitele bacteriene şi afecţiunile inflamatorii cronice de cele din diareile secretorii şi osmotice pure. Astfel, leucocitele la examenul microscopic al materiilor fecale se întâlnesc în special în diareele cronice produse de infecţii cu germeni enteroinvazivi, precum şi în diareele cronice produse de rectocolita ulcerohemoragică şi boala Crohn (fig. 7).

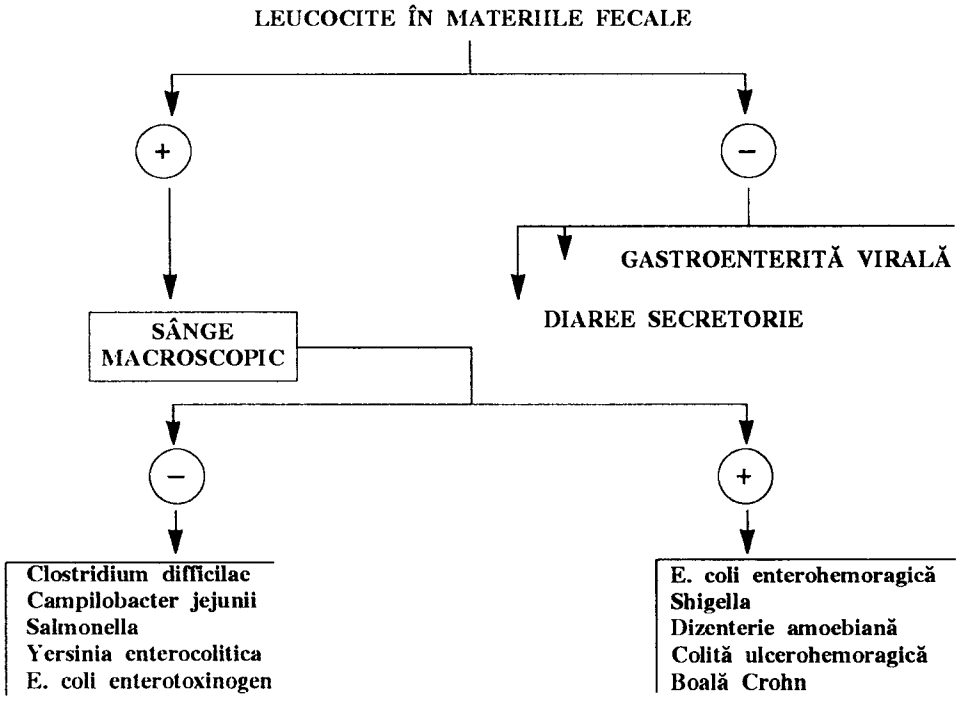


Fig. 7 – Interpretarea examenului microscopic al materiilor fecale.

Examenul parazitologic al materiilor fecale este extrem de important deoarece în mediul rural parazitozele digestive sunt destul de frecvente. Examenul coproparazitologic trebuie să se facă de minimum 2-3 ori, deoarece eliminarea de ouă de paraziţi poate fi intermitentă. Este obligatoriu ca testele coproparazitologice să se efectueze înaintea examenului radiologic.

Examenul bacteriologic al materiilor fecale. Efectuarea coproculturilor este de asemenea obligatorie. Ele trebuie făcute înaintea oricărei alte exami-

nări şi în special înaintea oricărui tratament cu antibiotice sau dezinfectante intestinale. Se cercetează bacteriile care produc enterocolite acute şi care se pot croniciza B. dizenteric E. coli, Shigella dar şi diferite tipuri de Campylobacter, Yersinia enterocolitica şi pseudotuberculosis. În ultimul timp a crescut incidenţa tuberculozei intestinale şi este necesară căutarea bacteriologică a B. Koch.

Determinarea steatoreei este indicată în diareele cronice însoţite de scădere în greutate şi denotă un sindrom de malabsorbţie. Semnificaţia sa este discutată în capitolul de malabsorbţie. Cantitatea de acizi graşi eliminaţi în mod normal la o ingestie de 75-100 g grăsimi pe zi este până la 6 g/24 ore. Aproximativ 60% dintre pacienţii cu steatoree au diaree apoasă indusă de acizii graşi şi hidroxiacizii graşi care inhibă absorbţia şi stimulează secreţia de apă şi electroliţi.

EXAMENUL ENDOSCOPIC

Rectosigmoidoscopia, colonoscopia, enteroscopia sunt indicate în funcţie de datele clinice.

Examenul rectosigmoidoscopic este indicat în toate diareile cronice, indiferent dacă în materiile fecale există sau nu există produse patologice. Se practică înaintea examenului radiologic iar prepararea bolnavului trebuie să se facă fără purgative osmotice. Are valoare diagnostică în colita ulcero-hemoragică, boala Crohn şi mai puţin colita postantibioterapie şi colitele bacteriene. Evidenţierea aspectului de melanosis coli constituie markerul abuzului de laxative.

Colonoscopia are indicaţii mai restrânse în diagnosticul diareei cronice. Colonoscopia permite aprecierea extinderii leziunilor în boala Crohn şi colita ulcero-hemoragică şi face posibilă prelevarea de fragmente biopsice. Colonoscopia normală la pacienţii cu diaree fără produse patologice în materiile fecale permite diagnosticul de colită microscopică (limfatică) sau colagenică, dacă se prelevează biopsii multiple, etajate.

INVESTIGAŢIILE HEMATOLOGICE ŞI BIOCHIMICE

Hemograma completă şi viteza de sedimentare a hematiilor trebuie făcute la orice pacient cu diaree cronică având importanţă în diagnosticul diareelor patogene şi furnizând informaţii pentru multe alte cauze.

Determinările biochimice sanguine presupun în special dozarea electroliţilor, ureea, glicemia, eventual imunoglobulinele. În diareele secretorii severe se întâlneşte hipopotasemie. Hipopotasemia asociată cu hiponatremia pledează pentru insuficienţă corticosuprarenală. Evidenţierea unei hipoproteinemii pledează pentru o cauză organică a diareei. Hiposideremia, hipocalcemia sugerează existenţa unei malabsorbţii.

EXAMENUL RADIOLOGIC

Indicaţia examenului radiologic se face atunci când se bănuiesc afecţiuni organice care pot fi diagnosticate prin această metodă.

Examenul radiologic pe gol poate evidenţia prezenţa unor stenoze cu acumulare de lichid şi gaze în ansele intestinale şi/sau colonice suprastenotice, sau calcificări pancreatice.

Examenul radiologic al intestinului subţire are indicaţii pentru diagnosticul bolii Crohn sau a tumorilor localizate la intestinul subţire.

Examenul radiologic al colonului (irigoscopia) are de asemenea indicaţii foarte restrânse pentru extinderea leziunilor în colita ulcero-hemoragică sau boala Crohn localizată la colon, atunci când colonoscopia totală nu s-a putut executa.

TESTE SPECIFICE PENTRU DIAGNOSTICUL MALABSORBŢIEI
(vezi cap. "Malabsorbţia")

Testul cu D-xiloza pune în evidenţă malabsorbţia prin leziuni în jejunul superior şi poate sugera poluarea microbiană în exces. Testul Shilling sugerează leziunile ileonului terminal atunci când este pozitiv.

ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC AL DIAREILOR CRONICE

Diagnosticul etiologic al diareei cronice este foarte laborios şi se abordează în două etape clinico-paraclinice:

1. **Etapa ambulatorie** în care pacientul este studiat şi investigat în policlinică, de către medicul de medicină generală şi/sau internist şi/sau gastroenterolog (fig. 8).

2. **Etapa de spitalizare,** pacientul fiind internat în spital şi investigat în aceste condiţii (fig. 9).

1. Etapa ambulatorie

Anamneza atentă şi studiul epidemiologic, inclusiv investigarea habitusului sexual şi profesional, permite diagnosticul orientativ în aproximativ 60-70% din cazuri. În funcţie de diagnosticul orientativ, investigaţiile specifice se pot continua în condiţii de ambulator sau de spitalizare.

Prin anamneză, examen coprobacteriologic şi coproparazitologic corect, diagnosticul se poate orienta către enterocolitele bacteriene, abuzul de medicamente şi de laxative. Pacienţii cu neoplasme care au primit tratament cu radiaţii înalte sau cu citostatice şi au diaree formează un grup care poate fi diagnosticat în acest stadiu şi amănunţit ulterior.

Diareile care apar la pacienţii care au suferit intervenţii chirurgicale – rezecţii gastrice, vagotomie, rezecţii intestinale, colectomii parţiale sau totale, colecistectomii – formează un alt lot care poate fi elucidat din prima etapă.

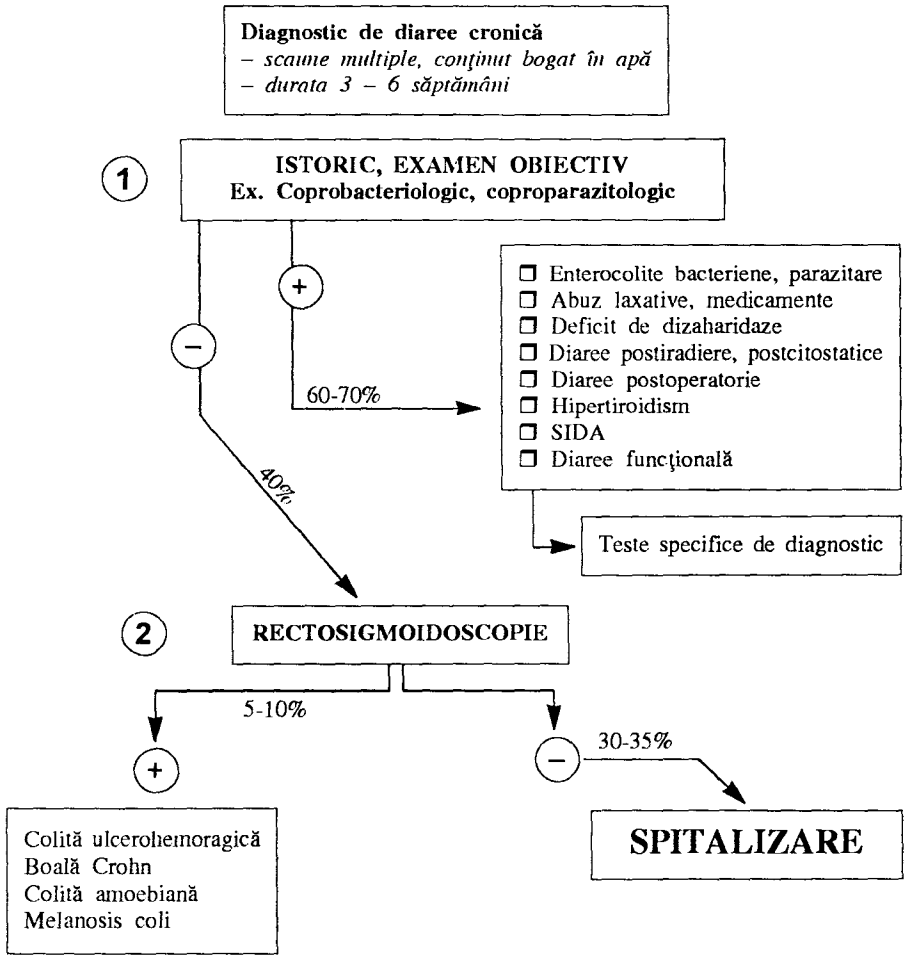


Fig. 8 – Diareea cronică. Algoritm de diagnostic – Stadiul ambulator.

Mulţi pacienţi cu hipertiroidism prezintă un sindrom diareic care poate domina tabloul clinic şi care pot fi diagnosticaţi în această fază, prin anamneză şi examen obiectiv corect.

Foarte mulţi pacienţi cu SIDA prezintă ca simptom dominant diareea, produsă în special de infecţii cu germeni oportunişti.

Diareea funcţională din intestinul iritabil, poate fi individualizată pornind de la criterii anamnestice: scaunele diareice se produc numai ziua, au legătură cu starea emotivă, nu apare scădere în greutate, febră.

În condiţii de ambulator se poate executa rectosigmoidoscopia, aceasta confirmând afecţiunile inflamatorii cronice nespecifice sau colite amoebiene. Vizualizarea la rectosigmoidoscopie a unui aspect de melanosis coli permite diagnosticul de pseudodiaree produsă de abuzul de laxative.

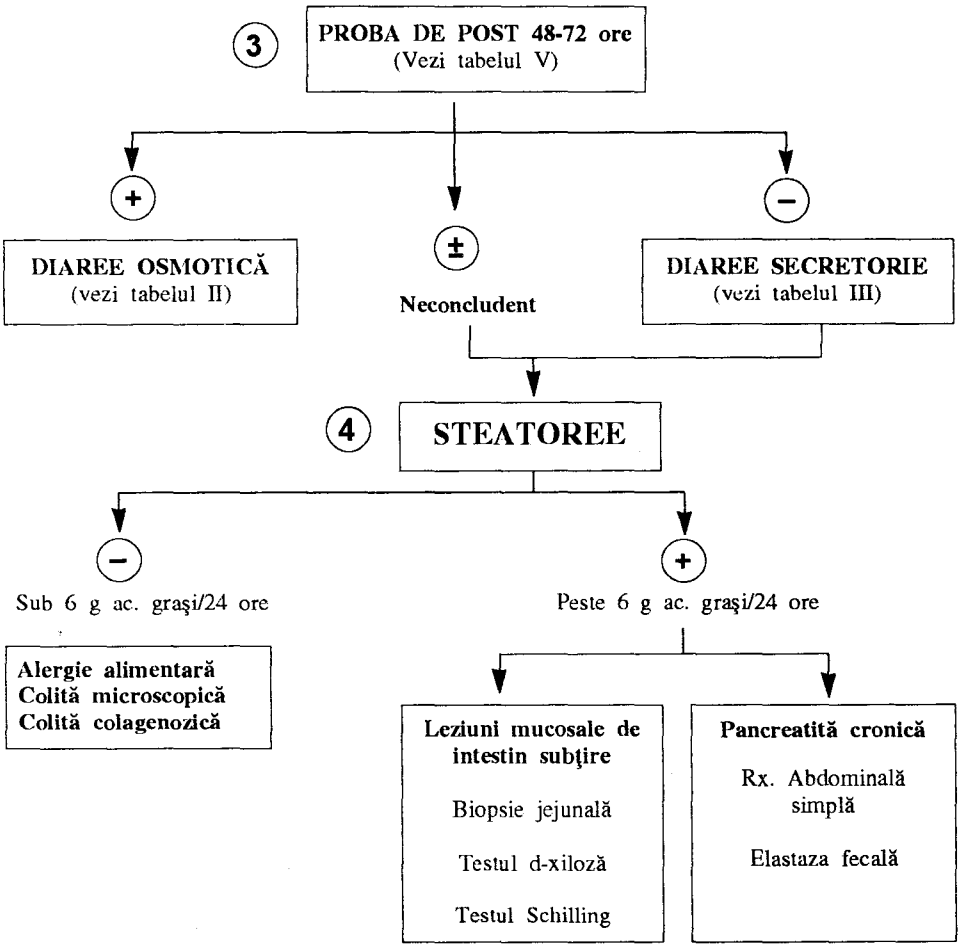


Fig. 9 – Diareea cronică. Algoritm de diagnostic – Stadiul de spitalizare.

2. Etapa de spitalizare

În condiţiile actuale, spitalizarea este necesară pentru maximum 30-35% din pacienţii cu diaree cronică, dar este posibil ca acest procent să scadă pe măsură ce se vor dezvolta performanţele medicului de medicină generală.

După evaluarea rezultatelor obţinute în condiţii de policlinică şi completarea anamnezei şi monitorizarea greutăţii materiilor fecale, este necesară impunerea unei stări de post de 48-72 ore, asigurându-se hidratarea pe cale intravenoasă. Dacă diareea se opreşte după primele 24 ore, nu mai trebuie continuat postul.

Modul de răspuns al diareei după starea de post permite diferenţierea diareilor osmotice (tabelul II) şi secretorii (tabelul III). Diareea osmotică dispare după primele 24-48 ore de post, în timp ce diareea secretorie nu este influenţată. În unele cazuri de diaree secretorie se poate obţine o oarecare

scădere a numărului de scaune, dar totdeauna cantitatea lor depăşeşte 200 g/24 ore.

Un aspect deosebit îl au diareile secretorii care au scădere mare în greutate şi cele de care testul de post nu este concludent. La aceştia este indicată cercetarea steatoreei. În caz că valorile steatoreei sunt normale se va lua în consideraţie posibilitatea unei alergii alimentare sau a colitei microscopice sau colagenice. În caz că steatoreea este moderată se va suspiciona o leziune mucosală (vezi cap. "Sindromul de malabsorbţie") şi se vor indica biopsii jejunale şi teste de absorbţie. Valori mari ale steatoreei (peste 15 g/24 ore) pledează mai mult pentru o insuficienţă pancreatică (investigaţie specială pentru pancreatita cronică).

TRATAMENTUL DIAREEI CRONICE

Tratamentul diareei cronice are următoarele obiective importante: *corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic; oprirea diareei şi asigurarea confortului pacientului (tratament simptomatic); tratamentul etiologic şi patogenic al diareei cronice.*

CORECTAREA DEZECHILIBRULUI HIDROELECTROLITIC ŞI ACIDOBAZIC

Reprezintă obiectivul principal atunci când clinic se constată semne de deshidratare şi constituie indicaţie de urgenţă la copii şi la persoanele în vârstă şi care pierd mai mult de 1000 ml în 24 ore.

Rehidratarea intravenoasă se face cu soluţie Ringer care cuprinde la 1000 ml o cantitate de 4 mEq K^+ şi 28 mEq bicarbonat de sodiu. Rehidratarea orală constă în aplicarea formulei Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii care, pentru 1000 ml are următoarele cantităţi de electroliţi şi glucoză: Na^+ 90 mmol, potasiu 20 mmol, bicarbonat de sodiu 30 mmol, clor 80 mmol, glucoză 111 mmol, realizându-se o osmolaritate de 331 mOsm/kg. Prezenţa glucozei favorizează absorbţia natriului. Administrarea orală a soluţiei glucoză-sodiu corectează rapid balanţa hidroelectrolitică asigurând o bună hidratare pacientului. Formula OMS a fost modificată şi în prezent există mai multe formule folosite.

STOPAREA DIAREEI ŞI ASIGURAREA CONFORTULUI BOLNAVULUI

Obiectivele tratamentului simptomatic sunt: scăderea numărului de scaune; creşterea consistenţei materiilor fecale, cu sau fără inhibarea secreţiei şi stimularea absorbţiei.

Scăderea numărului de scaune se realizează prin administrarea de substanţe care diminuă motilitatea intestinală: opiaceele şi anticolinergicele.

Opiaceele acţionează în sindroamele diareice prin mai multe mecanisme: inhibă motilitatea gastrică şi contracţiile propulsive ale intestinului subţire

şi în special ale colonului; stimulează absorbţia de apă şi electroliţi şi inhibă secreţia gastrică, pancreatică şi biliară.

Indicaţia principală a opiaceelor o constituie diareea cronică, fiind evitată administrarea lor în diareile acute deoarece favorizează stagnarea materiilor fecale şi concentraţia populaţiei bacteriene.

În prezent sunt folosite mai multe preparate:

Derivaţi de pethidină (mialgin) dintre care cei mai folosiţi sunt loperamida (imodium) şi diphenoxilatul (lomotil). În ultimii ani s-a renunţat la folosirea soluţiilor alcoolice de opiu şi la codeină, din cauza efectelor adverse cauzate de acţiunea opiaceelor asupra sistemului nervos central.

Loperamida (imodium, dissenten), este un produs sintetic care are structura asemănătoare cu meperidina şi este un antagonist dopaminergic. Are parametrii farmacokinetici favorabili: concentraţia plasmatică maximă este atinsă după 2 1/2 ore (forma lichidă) sau 5 ore (capsule), nu traversează bariera hematoencefalică şi nu are efecte asupra sistemului nervos central, are o lungă perioadă de înjumătăţire în plasmă (7-15 ore) ceea ce conferă cea mai lungă durată de acţiune.

Posologia este de 2-4 capsule a 2 mg pe zi luate dimineaţa sau de două ori pe zi. Nu trebuie să se depăşească 14-16 mg/zi. Loperamida are cel mai mare potenţial antidiareic: 2 mg loperamide = 5 mg diphenoxilate = 30-45 mg fosfat de codeină.

Diphenoxilatul este ca şi loperamida un derivat de piperidină cu o structură asemănătoare meperidinei. Diphenoxilatul este un prodrog deoarece acţiunea sa se exercită după ce se absoarbe şi este transformat prin deesterificare în diphenoxin care este metabolitul activ. Diphenoxinul acţionează asupra receptorilor opioizi de subtip gama. Este foarte rapid absorbabil iar în doze antidiareice eficiente nu dă reacţii adverse. Dozele folosite pentru diminuarea sau oprirea diareei sunt între 5-20 mg. Preparatele comerciale de diphenoxilat (Lomotil) şi dihpenoxin (Motofen) conţin şi 25 micrograme atropină care amplifică efectul reducerii motilităţii şi secreţiei.

Reacţiile adverse ale imodiului, lomotilului şi motofenului se produc la doze mai mari decât cele obişnuite. Reacţiile adverse sunt digestive şi neurologice. Reacţiile adverse apar la supradoze sau la administrarea de lungă durată şi constau în constipaţie sau megacolon toxic. În colitele ulcero-hemoragice, tratamentul cu doze mari de imodium pe o durată mai mare de 3-4 zile favorizează apariţia megacolonului toxic.

Anticolinergicele au acţiune antidiareică în doze mari, ceea ce generează şi efecte adverse. Atropina, scobutilul, probanthina, propantelina nu mai sunt folosite decât rareori în tratamentul diareei cronice.

Creşterea consistenţei materiilor fecale se obţine prin administrarea unor medicamente ale căror proprietăţi antidiareice nu au fost bine studiate şi clar documentate prin metode de farmacologie clinică.

Diosmectita (SMECTA) reprezintă preparatul medicamentos cel mai bine studiat din punct de vedere farmacologic. Preparatul comercial Smecta conţine 3 g de diosmectită în forma laminară pe doză. Acţiunea sa constă în stimularea secreţiei de mucus şi creşterea puterii de apărare a mucoasei intestinale, precum şi în capacitatea de absorbţie a gazelor. Administrarea

diosmectitei este indicată în special în diareile uşoare şi medii, în diareea turiştilor. Nu înlocuieşte rehidratarea şi nu trebuie dată concomitent cu alte droguri deoarece le diminuează sau le împiedică absorbţia.

Bismut subsalicilat (Peptobismol) are un mod de acţiune complex: stimulează secreţia de mucus; absoarbe toxinele bacteriene; are efect antiinflamator datorită salicilatului care intră în structura sa. Se administrează în doze de 540 mg (care corespund la 30 ml de suspensie sau două tablete) la fiecare 30 minute timp de 3-4 ore. Este indicat în diareile de severitate medie sau uşoară.

TRATAMENTUL ETIOLOGIC ŞI PATOGENIC AL DIAREILOR CRONICE

Tratamentul etiologic depinde de agentul cauzal al diareei şi se va expune la principalele tipuri de diarei. În principal sunt luate în discuţie următoarele tratamente:

Tratamentul diareilor infecţioase. Tratamentul cu antibiotice este indicat atunci când există suspiciunea clinică a unei infecţii cu germeni enteroinvazivi şi care este sugerată de stare toxică, frisoane, febră, scaune cu sânge, mucus şi puroi. Se începe tratamentul în mod empiric cu medicamente din familia chinolonice de tipul norfloxacinei şi ciprofloxacinei înainte de a se obţine rezultatul coproculturilor. După ce se obţine rezultatul coproculturilor şi antibiogramei se administrează antibioticul corespunzător.

Tratamentul diareilor secretorii utilizează droguri care inhibă sinteza şi/sau eliberarea peptidelor şi/sau produşilor care duc la inducerea diareilor secretorii (tabelul VI).

TABELUL VI

TRATAMENTUL DIAREILOR CRONICE SECRETORII

Medicamentul	*Mod de acţiune*	*Indicaţia clinică principală*
Octreotide (Sandostatin)	Suprimă secreţia peptidelor şi hormonilor sintetizaţi de celulele neuroendocrine: VIP, calcitonină, serotonină	Tumori carcinoide, VIPom, carcinom medular de tiroidă
Indometacină, acid acetilsalicilic	Inhibă sinteza de prostaglandine	Carcinom medular de tiroidă, adenom vilos, VIPom
Phenotiazină	Inhibă calmodulina şi transportul calciului; inhibă adenilatciclaza	Holera, VIPom, diareea indusă de alte tumori neuroendocrine
Blocanţi ai canalelor de calciu	Efect antisecretor moderat	Tumori neuroendocrine: VIPom
Clonidină, lidominidină, lithium	Agonist α_2-adrenergic: creşte absorbţia de Na şi Cl^-	Diareea, diareea secretorie neexplicată
Inhibitori ai pompei de protoni (Omeprazol), ATPaza H^+/K^+	Scăderea secreţiei acide gastrice	Gastrinom (sindrom Zollinger-Ellisson)
Cromoglicat	Inhibă eliberarea histaminei	Mastocitoză sistemică
Methisergidă, Ketanserină, Ciproheptadină	Antagonişti ai serotoninei Scăderea "flush"-ului	Sindromul carcinoid Sindromul carcinoid

Octreotidul (Sandostatin), prin diminuarea sintezei şi eliberării de neuropeptide care produc diarei secretorii, constituie medicamentul de elecţie în sindromul carcinoid, vipom, carcinomul medular de tiroidă.

Indometacina şi acidul acetilsalicilic sunt indicate, în special, în diareile secretorii în care intervine secreţia de prostaglandine, cum ar fi adenomul vilos, vipomul, carcinomul medular al tiroidei.

Medicaţia care inhibă transportul intracelular de calciu şi activarea pe această cale a secreţiei de clor include phenotiazin (inhibă formarea calmodulinei) şi toate medicamentele care blochează canalele de calciu (verapamil, nifedipină, diltiazem). Efectul acestor medicamente în diminuarea diareilor secretorii este mult mai redus comparativ cu al octreotidului.

Medicaţia care inhibă secreţia de serotonină cuprinde antagonişti de serotonină cum sunt metisergida şi ketanserinul, şi sunt indicaţi în sindromul carcinoid. Ciproheptadina are ca efect principal diminuarea "flush-ului" din sindromul carcinoid.

PARTICULARITĂŢI CLINICE ALE DIFERITELOR FORME ETIOPATOGENICE ALE DIAREILOR CRONICE

DIAREEA OSMOTICĂ

Reprezintă diareea care răspunde la post şi care are numeroase forme etiopatogenice (tabelul II).

Cauzele principale le reprezintă ingesta de produşi anorganici sau organici care nu sunt absorbabili cum ar fi laxativele din grupul sărurilor de magneziu (hidroxidul de magneziu, sulfatul de magneziu) sau de sodiu (fosfatul neutru de sodiu) precum şi macromolecula neabsorbabilă a polietilenglicolului.

Produsele alimentare care conţin sorbitol, xilitol sau manitol, cum sunt guma de mestecat, produsele dietetice pentru diabetici, induc diarei de tip osmotic.

În sindromul de malabsorbţie de diferite etiologii nu se absorb substanţele care din cauza deficitelor congenitale sau câştigate ale leziunilor din marginea în perie rămân în lumen unde contribuie la creşterea presiunii osmotice. Este cazul tipic exemplificat de lipsa parţială sau congenitală de lactază sau alte dizaharide (vezi malabsorbţia lactozei). Malabsorbţia monozaharidelor (glucoză, galactoză, fructoză) este însoţită de diaree osmotică.

În maldigestia proteinelor şi lipidelor diareea se produce de asemenea prin creşterea presiunii osmotice intraluminale datorită acumulării principiilor alimentare nedigerate. Mecanismul este similar în sindromul de intestin scurt, sindromul de poluare bacteriană etc.

Diareile nonosmotice care pot răspunde la post. Există posibilitatea ca unele diarei cronice să răspundă parţial sau chiar total la regimul de post,

deşi ele nu au mecanism osmotic. Dintre acestea fac parte diareea indusă de acizii biliari, colonul iritabil (care poate uneori să răspundă la post, dar pe perioade de timp foarte reduse), alergia alimentară, precum şi colita microscopică şi colagenică.

Diareea indusă de acizii biliari are un mecanism special: stimularea secreţiei şi diminuarea absorbţiei. Deşi este inclusă în lista diareilor secretorii ea răspunde totuşi parţial la post.

Diareile induse de acizii biliari sunt de trei tipuri:

Tipul 1 care se întâlneşte în rezecţiile de ileon terminal sau afecţiunile inflamatorii specifice sau nespecifice localizate la acest nivel. Acizii biliari neabsorbiţi ajunşi în colon stimulează secreţia de apă şi electroliţi şi diminuă absorbţia. În timpul postului nu se mai contractă vezicula biliară astfel încât se previne excreţia unor mari cantităţi de bilă în intestin şi în acest fel efectul acizilor biliari la nivelul colonului nu se mai produce.

Tipul 2 de diaree indusă de acizii biliari apare în cadrul malabsorbţiei primare de acizi biliari în care există lipsa congenitală a receptorilor ileali pentru acizii biliari. Răspunsul la post al acestui tip de diaree este explicat de acelaşi mecanism ca la tipul 1.

Tipul 3 este diareea care apare după colecistectomie sau după vagotomia tronculară. Postul reduce şi colereza şi astfel la pacienţii colecistectomizaţi bila secretată este în cantitate mică.

În unele forme de colon iritabil poate exista un răspuns pozitiv la post deoarece este posibil ca în colonul iritabil să existe o malabsorbţie primară de acizi biliari. Diareea din colonul iritabil se manifestă prin senzaţia de defecaţie de urgenţă, urmată de scaune explozive apărând postprandial tardiv. Această simptomatologie era explicată de acţiunea chatarctică a acizilor biliari în momentul în care ajung în colon. În perioada de post, lipsa contracţiei veziculei biliare duce la îndepărtarea acestui tip de diaree.

Diareea produsă prin sensibilitate alergică la unele tipuri de alimente dispare de asemenea în condiţii de post. Cele mai cunoscute alergii alimentare sunt la lapte şi unele produse de lapte, ouă, ciocolată, fructe de mare, căpşuni, zmeură.

DIAREEA SECRETORIE

Din punct de vedere clinic diareea secretorie se caracterizează prin cinci particularităţi: 1. Cantitatea de emisiuni fecale depăşeşte 1000 ml pe zi; 2. Emisiunile fecale sunt apoase; 3. În materiile fecale nu sunt produse patologice: sânge, puroi, mucus; 4. În condiţii de post de 24-48 ore diareea continuă nemodificată, 9de la această regulă fac excepţie diareea indusă de purgative şi diareea hidroxiacidă din malabsorbţiile severe de grăsimi); 5. Osmolaritatea materiilor fecale este identică cu osmolaritatea plasmei, fără existenţa hiatusului osmotic.

Există numeroase forme etiopatogenice de diaree secretorie (tabelul III). În afara enterocolitelor bacteriene din care diareea rezultă prin stimularea cAMP şi cGMP de către enterotoxinele microbiene respective există forme

etiopatogenice mai rare produse de peptide neurocrine, paracrine sau endocrine secretate în cantităţi patologice.

VIPOMUL. Sindromul WDHA – denumire formată din iniţialele cuvintelor Watery Diarheea Hypokaliemia Anaclorhidria. Sub denumirea de vipom sunt grupate tumorile care secretă polipetida intestinală vasoactivă şi care are ca simptom principal diareea apoasă severă (vezi cap. "Tumorile pancreasului").

SINDROMUL CARCINOID. Sindromul carcinoid se traduce clinic prin diaree apoasă însoţită de fenomene cutanate episodice cu înroşirea tegumentelor feţei (vezi capitolul "Tumorile intestinului subţire").

GLUCAGONOMUL. Glucagonomul reprezintă tumora pancreatică formată din celule alfa din pancreas. Diareea este prezentă numai la 25% dintre pacienţii cu glucagonom şi este de obicei blândă. Simptomul dominant îl constituie leziunea cutanată de eritem necrolitic migrator.

MASTOCITOZA SISTEMICĂ. Mastocitoza sistemică produce diaree secretorie prin hiperhistaminemie. Celulele secretante de histamină pot fi localizate în piele (urticaria pigmentară) dar şi extracutanat: ficat, splină, ganglioni limfatici, tract gastrointestinal. Secreţia de histamină duce la hipersecreţie de acid clorhidric, diareea având o patogenie asemănătoare cu a sindromului Zollinger-Ellisson. Infiltrarea cu mastocite a peretelui intestinal creează condiţiile de malabsorbţie şi atrofie vilozitară şi consecutiv steatoree.

ADENOMUL VILOS. Adenomul vilos localizat la nivelul rectosigmoidului produce o diaree secretorie cu eliminări de apă şi potasiu între 500-4000 ml/24 ore. Mecanismul se pare că se datorează prezenţei în mari cantităţi a prostaglandinei.

ABUZUL DE LAXATIVE. Diareea produsă de abuzul de laxative. Incidenţa diareei cronice induse de abuzul de laxative (falsa diaree) se ridică până la 10% din tabloul diareilor cronice. Laxativele care produc diaree de tip secretor sunt difenolice sau antrachinonice. Laxativele difenolice conţin fenolftaleină (Ciocolax), bisacodil (Dulcolax) şi oxifenisatine (Fenisan). Purgativele antrachinonice sunt de natură vegetală şi se găsesc sub forma a numeroase extracte (frangula sau cruşin, aloe, senna).

Diareea secretorie produsă de aceste purgative se prezintă ca o diaree apoasă în cantitate de 500-3000 ml pe 24 ore, exteriorizată într-un număr de 10-15 emisiuni. Persistenţa acestei diarei induce hipopotasemie şi deshidratare severă.

DIAREEA ALERGĂTORILOR DE CURSĂ LUNGĂ

Diareea alergătorilor de cursă lungă este diareea secretorie care apare la 10-25% dintre alergătorii de cursă lungă (maratonişti). Mecanismul de producere pare a fi eliberarea de hormoni şi peptide care stimulează secreţia de apă şi electroliţi cum ar fi gastrina, polipeptida vasoactivă intestinală, motilina. Se pare că ischemia mezenterică secundară redistribuţiei sângelui din circulaţia splanchnică în circulaţia periferică poate constitui un factor adjuvant. Clinic se manifestă cu aspect de diaree apoasă, urgenţa de defecaţie, senzaţie de vomă şi vărsături, crampe abdominale difuze.

DIAREEA DIN AFECŢIUNILE INFLAMATORII

Afecţiunile inflamatorii enterale şi colonice se însoţesc de cele mai multe ori de diaree cronică. Mecanismele fiziopatologice implicate sunt multiple şi intricate. (tabelul VII)

TABELUL VII

PRINCIPALELE CAUZE ALE DIAREILOR INFLAMATORII

Afecţiuni inflamatorii cronice nespecifice
Colita ulcerohemoragică
Boala Crohn
Afecţiuni inflamatorii de etiologie cunoscută
a) Infestări parazitare
b) Afecţiuni bacteriene
Colita microscopică (limfocitară) şi colagenică
Colita prin agenţi fizici (iradiere)
Colita prin leziuni vasculare
a) Colita ischemică
b) Vasculite

Afecţiunile inflamatorii cronice nespecifice prezintă diaree cu un număr variat de scaune în funcţie de forma clinică. În formele severe, numărul de scaune ajunge la 15-20/24 ore. Diareea are componentă patogenică exudativă, secretorie şi de hipermotilitate. Din această cauză starea de post nu influenţează sau influenţează numai parţial numărul de scaune şi consistenţa lor.

Enterocolite bacteriene, parazitare, fungice. Afecţiunile parazitare, bacteriene dau inflamaţii marcate ale colonului şi/sau intestinului subţire cu extindere variată de leziuni ulcerative. Dintre afecţiunile parazitare infestarea cu Entamoeba hystolitica şi cu Strongiloides sau diaree cronică însoţită de scădere importantă în greutate. Germenii enteroinvazivi care pot produce diarei cronice sunt: Shigella, Salmonella, Campylobacter jejuni şi enterocolitica, Yersinia, tuberculoza intestinală.

Colita microscopică şi colita colagenozică sunt entităţi descrise mai recent, caracterizate prin eliminarea de materii fecale apoase în cantităţi moderate şi mari (300-1700 g/24 ore), fără modificări endoscopice şi radiologice dar cu leziuni histopatologice. În colita microscopică sau limfocitară starea de post poate reduce cu 50% cantitatea scaunelor şi numărul lor, fără să le normalizeze. Histopatologic se pune în evidenţă pe biopsiile colonice seriate un infiltrat inflamator uşor, moderat sau sever, leziuni de criptită şi depleţie de mucus. Limfocitele intraepiteliale sunt de regulă mai numeroase (20-25 limfocite/100 celule epiteliale) ceea ce a făcut pe unii autori să propună schimbarea denumirii în colită limfocitară.

Colita colagenozică are un tablou clinic asemănător cu al colitei limfocitare. Histopatologic pe lângă leziunile descrise în colita limfocitară, se

găseşte un strat linear subepitelial de ţesut colagen cu o grosime de 100 m. Ambele entităţi se pot asocia cu enteropatia glutenică.

Leziunile inflamatorii includ diareea din aceste afecţiuni în cadrul diareilor inflamatorii, deşi s-au pus în evidenţă anomalii de absorbţie al Na^+ şi K^+ şi nu s-au demonstrat pierderi de apă şi electroliţi prin peretele colonic.

Tratamentul constă în administrarea de salazopirină, acid 5-aminosalicilic (mesalazina) şi/sau corticosteroizi.

Colita ischemică se poate asocia cu diaree cronică şi scădere în greutate. Leziunile ischemice se complică prin suprainfectarea lor cu flora microbiană colonică, ceea ce face ca leziunile inflamatorii să fie severe. Leziunile vasculare din cadrul colagenozelor sau a diferitelor tipuri de vasculite produc diaree cronică.

Enterocolita de iradiere se manifestă prin diaree cronică cu patogenie multiplă (vezi capitolul „Afecţiunile inflamatorii enterocolonice de cauză cunoscută").

DIAREEA PRIN TULBURĂRI DE MOTILITATE (TABELUL VIII)

TABELUL VIII

CAUZELE DIAREILOR PRIN TULBURĂRI DE MOTILITATE

Hipermotilitate
Sindromul carcinoid (substanţa stimulatoare: serotonină)
Hipertiroidismul (substanţa stimulatoare: tiroxină)
Carcinomul medular de tiroidă (substanţa stimulatoare: calcitonină)
în cadrul Neoplaziei Endocrine Multiple (NEM):
→ NEM IIa (Sindrom Sipple)
= asociat cu adenom de suprarenală şi adenom de paratiroidă
→ NEM IIb (Sindrom Shimke)
= asociat cu feocromocitom şi neurofibromatoză
Sindrom dumping post-gastrectomie
Hipomotilitate
Diabet
Hipotiroidism
Sclerodermie
Amiloidoză

Hipermotilitatea intestinală

În cadrul diareilor produse de hipermotilitatea intestinului subţire şi/sau colonului sunt descrise ca entităţi ce ridică probleme particulare, sindromul carcinoid (vezi "Tumorile intestinului subţire"), hipertiroidismul, carcinomul medular de tiroidă.

Carcinomul medular de tiroidă secretă calcitonină care induce o diaree severă prin stimularea motilităţii întregului tub digestiv. Carcinomul medular de tiroidă se găseşte în forma sporadică sau în cadrul sindromului de neoplazie endocrină multiplă (MEN) tip IIa (Sindromul Sipple) alături de feocromocitom şi adenomul de paratiroidă şi în sindromul MEN IIb (Sindromul Shimke) alături de feocromocitom şi neurofibromatoză. În sin-

dromul Sipple carcinomul medular de tiroidă este prezent în toate cazurile, în timp ce în sindromul Shimke este prezent în aproximativ 90% din cazuri.

Hipomotilitatea intestinală induce diaree cronică în unele entităţi clinice bine cunoscute cum este diareea diabetică. La pacienţii cu diabet neglijat la care au apărut complicaţii majore, cum ar fi neuropatia şi retinopatia, poate apare o diaree cronică. Diareea diabetică se manifestă prin numeroase scaune apoase, în cantitate mare ce apar atât ziua cât şi noaptea şi care contribuie la scăderea progresivă în greutate.

Multiplicarea excesivă a bacteriilor în intestinul superior, ca urmare a stazei induse de hipomotilitate, este cauza principală a diareei. La unii diabetici însă se adaugă existenţa unei insuficienţe pancreatice cu steatoree secundară care accentuează diareea.

Tratamentul este complex. Administrarea de antibiotice diminuă poluarea microbiană. Tratamentul patogenic constă în administrarea drogurilor prokinetice de tipul cisapridului care pot stimula motilitatea enterală.

Bibliografie

Ammon V.H.: Diarrhoea and Constipation în Haubrich S.W., Schaffner F. eds: Bockus Gastroenterology, 5th ed., W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1995; 87-112.

Donowitz M., Kokket F., Saidi R.: Evaluation of patients with chronic diarrhoea. New Engl. J. Med., 1995, 332: 725-729.

Eastwood L.G., Avunduk C: Manual of Gastroenterology IInd Ed., Lille-Brown, Boston, 1994.

Fontana U., Zuin G., Massironi E., et colab.: Antibiotic and cholestyramine treatment of chronic diarrhoea in HIV – infected children, Ital. J. Gastroent. Hepatol. 1997, vol. 20: 22-24.

Fortains M.J.G.: Intestinal infection în J.P. Galmiche: Update Gastroenterology 1996; Ed. John Librey Eurotext, Paris, 1996: 13-32.

Gazzaro G.B.: HIV – related diarrhoea: were do we stand? Ital. J. of Gastroenterology and Hepatology 1997, 29: 10-12.

Kingham C.G.J.: Microscope colitis, Gut 1991; 32, 234.

Powell W.D.: Approach to the patient with diarrhoea în Yamada T., ed. Textbook of Gastroenterology, IInd Ed., J.B. Lippincott Co, Philadelphia, 1995, p. 813-863.

Sartor B.F., Murphy E.M., Rydzak E.: Miscellaneous Inflammatory and structural disorders of the colon. În Yamada T., Alpers N.D., Owyang Ch., Powell W.D., Silverstein E.F. eds.: Textbook of Gastroenterology, IInd, Ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1995, p. 1806-1832.

Schappler A., Braun J., Penz U.: Ghid clinic, Ed. Medicală, Bucureşti, 1995.

Stroescu Valentin: Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed. V-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1997.

Vallot T., Bonfils S., Mignon M., Lewin M.: Endocrinologie digestive practique, Ed. Fournier, Dijon, 1992.

CAPITOLUL XVIII

SINDROMUL DE INTESTIN SCURT

DR. **LIANA-SIMONA GHEORGHE**

Definiţie 410
Etiologie şi epidemiologie 410
FIZIOPATOLOGIE 411
Factori care influenţează consecinţele metabolice ale rezecţiei ... 412
MANIFESTĂRI CLINICE 413
DIAGNOSTIC 414
TRATAMENT 415
Tratament dietetic 415
Terapia medicamentoasă 418
Tratament chirurgical 418
Alte metode terapeutice 419

Definiţie

Sindromul de intestin scurt (SIS) reprezintă consecinţele fiziopatologice şi clinice ale malabsorbţiei care rezultă din excluderea chirurgicală şi/sau suntarea spontană sau chirurgicală a unui segement de intestin subţire.

Etiologie şi epidemiologie

Cauzele SIS la adult sunt multiple (tabelul I). Rezecţia intestinală pentru afecţiuni care compromit vascularizaţia intestinală şi boala Crohn localizată la intestinul subţire, impunând rezecţii intestinale succesive, reprezintă cele mai frecvente condiţii etiologice. Factorii de risc pentru afecţiunile vasculare intestinale sunt reprezentaţi de vârstă, ateroscleroză, insuficienţa cardiacă congestivă afecţiuni vasculare, statusul hipercoagulant şi consumul de contraceptive.

TABELUL I

ETIOLOGIA SINDROMULUI DE INTESTIN SCURT LA ADULT

Rezecţii pentru afecţiuni vasculare (mezenterice)
Infarct intestinal (tromb sau embouls) interesând artera sau/şi vena mezenterică superioară
Volvulus intestinal
Hernia strangulată
Rezecţii pentru boala Crohn cu interesarea intestinului subţire
Rezecţii pentru traumatisme abdominale
Condiţii post-operatorii rare
By-pass jejuno-ileal pentru obezitatea morbidă
Anastomoze eronate gastro-ileale în chirurgia ulcerului gastric sau duodenal

Cauze rare ce compromit funcţional intestinul
Neoplasme extinse intestinale (primitive/secundare)
Enteropatia radică

Chiar dacă datele epidemiologice cu privire la prevalenţa SIS sunt greu de estimat, progresele în tehnica chirurgicală, anestezică şi perfecţionarea metodelor de nutriţie enterală şi parenterală permit îmbunătăţirea ratei de supravieţuire a pacienţilor cu rezecţii intestinale extinse. Incidenţa SIS sever, necesitând suport nutriţional continuu cu formule dietetice combinate enterale/ parenterale, a fost estimată recent la $2/10^7$/an.

FIZIOPATOLOGIE

Fiziopatologia SIS este dominată de malabsorbţia globală a nutrienţilor, apei şi electroliţilor, de malabsorbţii selective precum şi de pierderea funcţiei endocrine a intestinului subţire.

Malabsorbţia generală a nutrienţilor, apei şi electroliţilor

Rezecţia intestinală extinsă determină reducerea suprafeţei absorbtive pentru principiile nutritive, apă, vitamine hidrosolubile şi electroliţi şi concomitent dispariţia echipamentului enzimatic necesar digestiei finale din „marginea în perie" (peptidaze, dizaharidaze). Rezultă o maldigestie şi malabsorbţie a cărui severitate este în funcţie de lungimea segmentului de intestin exclus.

Malabsorbţia selectivă a anumitor principii nutritive

Absorbţia intestinală a anumitor principii nutritive este localizată în segmente intestinale specifice, înzestrate cu sisteme (proteine) de transport specifice.

Calciul, magneziul, fosforul, fierul şi folaţii se absorb specific în duoden şi jejunul proximal; rezecţia acestor segmente conduce la apariţia manifestărilor clinico-biologice ale deficitelor selective (parestezii, tetanie, dureri osoase, fracturi patologice, anemie hipocromă/macrocitară, hipo-sideremie, hipo-folatemie). Malabsorbţia calciului, magneziului poate apărea şi secundar malabsorbţiei globale a lipidelor prin malabsorbţia vitaminei D (liposolubilă) şi precipitarea intraluminală cu acizii graşi malabsorbiţi în săpunuri insolubile.

Vitamina B_{12} şi acizii biliari se absorb specific la nivelul ileonului terminal (ultimii 100 cm). Rezecţia ileală determină anemie megaloblastică în cazul malabsorbţiei vitaminei B_{12} (demonstrată prin testul Schilling) şi diaree în cazul pierderii sistemului transportor al acizilor biliari. Diareea prin malabsorbţia acizilor biliari se corelează cu lungimea segmentului ileal rezecat. În rezecţiile ileale ce nu depăşesc 100 cm diareea este de tip colereic iar în rezecţiile intestinale extinse de tip hidroxiacid (vezi capitolul malab-

sorbţie şi diaree cronică). În rezecţiile intestinale extinse apare malabsorbţia vitaminelor hidrosolubile şi consecinţele clinice ale acesteia.

Sinteza deficitară a hormonilor gastrointestinali

Intestinul proximal reprezintă segmentul în care se sintetizează colecistokinina şi secretina, peptide intestinale în absenţa cărora eliberarea secreţiilor biliară şi pancreatică este compromisă, cu compromiterea suplimentară a absorbţiei şi timpului de tranzit intestinal. Enteroglucagonul şi peptidul inhibitor YY se sintetizează în ileon şi colonul proximal, iar acţiunea lor (ileal brake/„frâna ileală") reprezintă factorul reglator al golirii gastrice şi timpului de tranzit intestinal; pierderea acestui complex determină golirea gastrică precoce şi scăderea timpului de tranzit intestinal cu compromiterea suplimentară a absorbţiei. Aproximativ 50% dintre pacienţii cu rezecţii extinse intestinale dezvoltă precoce hipergastrinemie şi hipersecreţie acidă gastrică, probabil prin scăderea catabolismului intestinal al gastrinei.

FACTORI CARE INFLUENŢEAZĂ CONSECINŢELE METABOLICE ALE REZECŢIEI

Consecinţele metabolice ale rezecţiei sunt determinate de numeroşi factori anatomofuncţionali precum şi de integritatea procesului de adaptare a intestinului restant.

Extensia rezecţiei. Consecinţele metabolice ale rezecţiei intestinale se corelează direct proporţional cu mărimea segmentului intestinal rezecat. Deşi acest principiu pare evident, deoarece lungimea intestinului variază individual, mai importantă este lungimea intestinului rezidual şi capacitatea funcţională a acestuia. Rezecţiile intestinale de până la 40-50% din lungime sunt bine tolerate, fără consecinţe nutriţionale semnificative, cu condiţia prezervării segmentelor nutriţional-specifice (duoden şi jejun proximal, ileon terminal) şi valvei ileocecale. Rezecţiile intestinale extinse la peste 70-75% din lungime determină o panmalabsorbţie severă, greu de corectat.

Sediul rezecţiei. Topografia segmentului intestinal rezecat este de maximă importanţă pentru consecinţele nutriţionale/metabolice ale rezecţiei. Proteinele, lipidele, carbohidraţii, majoritatea vitaminelor liposolubile şi mineralelor se absorb în proporţie de peste 80% în primii 10 cm de jejun; sinteza şi eliberarea colecistokininei are loc, de asemenea, la nivelul jejunului proximal. Duodenul şi jejunul proximal conţin mecanisme de transport specifice pentru fier, folaţi, calciu. De aceea, conservarea unui segment intestinal proximal de minimum 100 cm este esenţială pentru prevenirea dezvoltării SIS. Ileonul distal reprezintă un alt segment metabolic important, deoarece la nivelul său sunt absorbiţi specific acizii biliari şi complexul vitamina B_{12}-factor intrinsec.

Conservarea colonului. Colonul reprezintă un segment metabolic cu funcţie de absorbţie a apei, electroliţilor, acizilor graşi cu lanţ scurt. Rezecţiile colonice asociate rezecţiilor extinse intestinale determină o diaree severă,

lichidiană, cu deshidratare şi diselectrolitemie (depleţie de sodiu, potasiu) prin abolirea acestei funcţii colonice.

Conservarea valvei ileo-cecale. Îndepărtarea valvei ileo-cecale în cursul rezecţiilor colonice determină abolirea funcţiei mecanice şi de barieră bacteriologică a acesteia, având drept consecinţe: scăderea timpului de tranzit intestinal şi colonizarea bacteriană a intestinului subţire. Poluarea bacteriană determină deconjugarea sărurilor biliare şi, consecutiv, malabsorbţia lipidelor şi vitaminelor liposolubile, prezenţa acizilor biliari în exces în colon cu stimularea secreţiei de apă şi electroliţi, precum şi consumul bacterian al unor principii nutritive (folaţi, vitamina B_{12}).

Condiţia funcţională a intestinului rezidual. Funcţia intestinului rezidual post-rezecţie este critică pentru dezvoltarea SIS. Afectarea intestinului rezidual (prin boală Crohn, limfom intestinal, enterită radică) compromite capacitatea absorbtivă şi sporeşte dificultăţile terapeutice.

Procesul de adaptare intestinală. Rezecţiile intestinale sunt urmate de modificări adaptative morfologice şi funcţionale la nivelul epiteliului intestinal restant, expus nutrienţilor şi secreţiilor intestinale. Creşterea taliei vilozitare (hipertrofie vilozitară adaptativă), expansiunea populaţiei enterocitare (hiperplazie epitelială), alungirea criptelor glandulare, accelerarea ratei de proliferare şi migrarea vilozitară a enterocitelor conduc la amplificarea funcţiei absorbtive/unitatea de lungime cu aproximativ 50%. Aceste fenomene adaptative pot dura de la câteva luni la un an şi sunt mai evidente la nivel ileal. Adaptarea intestinală după rezecţie este controlată de o serie de stimuli: expunerea intestinului rezidual la nutrienţii din dietă, secreţia bilio-pancreatică, hormoni şi factori trofici (gastrina, enteroglucagon, peptidul YY, prostaglandine, *epidermal growth factor*/EGF, poliamine.

MANIFESTĂRI CLINICE

Consecinţele clinice ale rezecţiilor intestinale variază amplu, de la forme asimptomatice până la pan-malabsorbţie severă. Manifestările clinice întâlnite în SIS fac parte din tabloul clinic al sindromului de malabsorbţie. Tabloul clinic şi severitatea manifestărilor depind de extensia şi topografia rezecţiei (vezi mai sus).

Manifestările clinice caracteristice SIS sunt reprezentate de: diareea post-rezecţie intestinală; hipersecreţia acidă gastrică şi ulcerul gastric şi duodenal; manifestările sechelelor nutriţionale; litiaza biliară, litiaza renală oxalică.

Diareea este întâlnită în toate rezecţiile intestinale extinse. Mecanismele de producere sunt multiple, impunând o evaluare atentă în fiecare caz: scăderea timpului de tranzit intestinal prin reducerea lungimii şi afectarea funcţiei motorii; creşterea osmolarităţii conţinutului intestinal datorită malabsorbţiei; stimularea secreţiei de apă şi electroliţi la nivel colonic prin mal-

absorbţia acizilor biliari (rezecţii ileale) sau deconjugarea bacteriană a sărurilor biliare (colonizare bacteriană); malabsorbţia lipidelor în rezecţiile ileale extinse (steatoree); scăderea capacităţii de absorbţie a apei şi electroliţilor la nivel colonic (rezecţii colonice asociate).

Hipersecreţia gastrică este un fenomen care apare în rezecţiile intestinale extinse. Ea poate determina ulcer gastric sau/şi duodenal şi poate accentua malabsorbţia în cadrul SIS prin injurie epitelială, inactivarea enzimelor pancreatice în mediul acid, împiedicarea formării de micelii şi malabsorbţia lipidelor. Mecanismul cert al hipersecreţiei gastrice nu este elucidat, dar fenomenul se corelează cu nivelul crescut al gastrinei serice.

Rezecţiile intestinale extinse determină, virtual, malabsorbţia tuturor nutrienţilor (proteine, lipide, hidraţi de carbon, minerale, vitamine) conducând la scădere ponderală, fatigabilitate, astenie fizică, psihică, hipotrofie/hipotonie musculară, edeme hipoproteinemice. Perioada precoce post-rezecţie şi rezecţiile colonice asociate determină pierderi mari de apă şi electroliţi cu hipovolemie, hipokaliemie, hiponatremie, accentuând astenia, fatigabilitatea. Cu timpul, se instalează manifestările clinice caracteristice deficitelor specifice (calciu, magneziu, vitamine liposolubile, fier, folaţi).

Incidenţa litiazei biliare asociată rezecţiilor ileale este superioară celei întâlnite în populaţia generală. Mecanismul litogenezei colesterolice este complex şi constă în întreruperea circuitului entero-hepatic al acizilor biliari, scăderea stocului acizilor biliari şi suprasaturarea în colesterol a bilei (bilă litogenă).

Creşterea incidenţei nefrolitiazei oxalice la pacienţii cu rezecţii ileale se datorează creşterii absorbţiei pasive a oxalaţilor din dietă prin: creşterea permeabilităţii mucoasei intestinale mediată de acizii graşi şi biliari şi prin eliberarea oxalaţilor din complexele insolubile cu calciul datorită formării de săpunuri între calciu şi acizii graşi malabsorbiţi.

Evoluţia naturală a SIS se desfăşoară în trei etape: precoce, intermediară şi tardivă. La pacienţii cu rezecţii intestinale extinse (>50%), diareea, deshidratarea şi diselectrolitemia (hiponatremie, hipokaliemie, hipocalcemie, hipomagneziemie) reprezintă manifestările clinice dominante în perioada precoce. În perioada intermediară, domină malabsorbţia globală/selectivă a nutrienţilor, cu instalarea declinului ponderal şi deficitelor nutriţionale. În perioada tardivă, deşi pacienţii continuă să prezinte diaree/steatoree, aceasta se atenuează, curba ponderală se stabilizează (la un nivel inferior celui anterior rezecţiei), iar deficitele nutriţionale sunt mai puţin evidente (prin adaptare intestinală).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul SIS se face în context anamnestic (rezecţie intestinală, radioterapie abdomino-pelvină). Lungimea intestinului restant poate fi apreci-

ată prin examenul radiologic al intestinului subţire (enteroclismă/examenul Pansdorf). Manifestările clinice evocatoare pot fi completate prin teste biochimice şi hematologice de prima linie, care reflectă sechelele biologice ale malabsorbţiei globale/selective a nutrienţilor şi care sunt expuse la capitolul de malabsorbţie. Extensia/consecinţele rezecţiilor proximale pot fi evaluate prin testul la d-xyloză şi testul de toleranţă orală la lactoză, iar îndepărtarea ileonului distal prin testul Schilling, steatoree, teste respiratorii cu acizi biliari.

O problemă de diagnostic cu importante implicaţii terapeutice şi prognostice o constituie identificarea unor factori agravanţi dar controlabili ai malabsorbţiei: hipersecreţia acidă ce inactivează enzimele pancreatice, deficitul de lactază, accelerarea timpului de tranzit intestinal, poluarea bacteriană prin stază şi multiplicare bacteriană în segmente by-pass-ate sau colonizare bacteriană intestinală în absenţa valvei ileocecale.

Diagnostic diferenţial se face cu alte afecţiuni determinând pan-malabsorbţie (enteropatia glutenică, boala Whipple, boala Crohn, enterite infecţioase, limfom, insuficienţa pancreatică etc.) sau deficite selective (osteoporoza/osteomalacia, sindrom anemic, sindroame hemoragipare) în toate aceste condiţii, contextul anamnestic este esenţial.

TRATAMENT

Tratamentul are ca scop controlul sindromului diareic şi corecţia deficitelor nutriţionale. Principiile de tratament derivă logic din fiziopatologia SIS (tabelul II). Mijloacele terapeutice sunt reprezentate de manipulări dietetice, terapie medicamentoasă, tratament chirurgical şi alte mijloace terapeutice. Atitudinea terapeutică în SIS diferă în raport cu stadiul post-rezecţie, extensia şi topografia acesteia, fenomenul de adaptare intestinală.

TRATAMENT DIETETIC

În perioada precoce a SIS, pacienţii necesită nutriţie totală parenterală (NTP) pentru controlul sindromului diareic şi prevenirea deshidratării, dis-electrolitemiei şi dezechilibrului acido-bazic. Aceasta trebuie condusă în echipă de către un specialist în terapie intensivă, gastroenterolog, dietetician şi farmacist cu experienţă în domeniu; în asociere, un nursing adecvat al pacienţilor sub NTP este esenţial pentru eficienţa procedurii şi profilaxia complicaţiilor. NTP necesită o evaluare nutriţională corectă, periodică, pentru stabilirea/ajustarea necesarului energetic şi în principii alimentare, evitând administrarea sub/peste necesarul pacientului. Perioada în care este necesară NTP variază în funcţie de extensia rezecţiei şi adaptarea intestinală (săptămâni/luni).

Nutriţia enterală trebuie iniţiată cât mai precoce posibil, de regulă la 7-10 zile post-rezecţie; prezenţa nutrienţilor intraluminal este necesară pentru

TABELUL II

TRATAMENTUL SINDROMULUI DE INTESTIN SCURT

Tratament dietetic	*Tratament medicamentos*	*Tratament chirurgical şi alte metode*
NTP (perioada postoperatorie precoce)	*Agenţi antidiareici*	*Terapie chirurgicală*
Nutriţie enterală Formule dietetice definite, conţinând TLM	Loperamide 4-16 mg/zi în doze divizate	Interpoziţie de segmente în sens antiperistaltic
	Difenoxilat 5-20 mg/zi, în doze divizate	Anse de recirculaţie intestinală
Dietă săracă în trigliceride saturate/aport „liberal" al lipidelor saturate?	Codeină sulfat 30-60 mg/zi	Enteroplastie cu alungirea intestinului restant
Hipo-oxalică	Tinctură opium dezodorizată 10 pic × 2-3/zi	Interpoziţie de colon
Hipo-lactozică (este indicat iaurt) şi hipo-sucrozică cu creşterea amidonului în dietă	*Anticolinergice*	Transplant intestinal
Suplimente vitaminice	Propantelina 30 mg, în 2-3 prize	*Alte metode terapeutice*
Vitamine liposolubile	*H_2 blocante*	Nutriţie parenterală/enterală permanentă
Vitamina A 25 000-50 000UI/zi putând ajunge la 5 000-200 000 UI/zi în deficitele severe	Cimetidină, Ranitidină, Omeprazol	Tratamentul afecţiunii cauzale (boală Crohn, enterită radică etc.)
Vitamina D 30 000-50 000 U/zi, în raport cu deficitul	*Răşini chelatoare ale acizilor biliari şi oxalaţilor* (Cholestyramină 8-12 g/zi)	
Vitamina K (Menadion) 4-12 g/zi	Antibiotice cu spectru larg (7-14 zile, în doze repetate)	
Vitamine hidrosolubile	Tetraciclină 1 g/zi	
Complex vitaminic B 2-3 dj/zi	Ampicilină 2-4 g/zi	
Vitamina C 500 mg/zi	Kanamicină 2-4 g/zi	
Acid folic 5-10 mg/zi	Neomicină 1-3 g/zi	
Vitamina B_{12} inj. 100-1000 µg/zi	*Supliment enzime pancreatice* (3-4 capsule în cursul meselor)	
Suplimente minerale	*Somatostatina şi analogi*	
Calciu gluconic 3-15 g/zi	Ocreotide 50 µg × 3/zi subcutanat	
Sulfat de magneziu 1-6 g/zi		
Fer gluconat/sulfat 1,8 g/zi	NTP: nutriţie parenterală totală	
Sulfat de zinc 110-220 mg/zi	TLM: trigliceride cu lanţ mediu	

stimularea procesului de adaptare intestinală. În formulele dietetice enterale elementale/semielementale (Fresubin, Flexical, Vivonex), aportul caloric este adus de o mixtură de aminoacizi, peptide cu lanţ scurt, hidraţi de carbon (polimeri, sucroză, glucoză), glutamină (principala sursă energetică intestinală), vitamine, electroliţi şi alte principii; trigliceridele cu lanţ lung sunt înlocuite cu trigliceride cu lanţ mediu (MCT), rapid şi uşor absorbabile, fără a necesita micelizare prealabilă, dependentă de sărurile biliare. Formulele dietetice elementale se absorb rapid, la nivelul primilor 100 cm de jejun şi induc fenomenul de adaptare intestinală. Deoarece aceste formule dietetice sunt hiperosmolare şi organoleptic greu acceptabile (fiind hipolipidice), determinând greaţă sau diaree, este preferată administrarea lentă, continuă, pe sondă nasoenterală. Aceste dezavantaje sunt anulate în formulele dietetice polimerice (Ensure, Isocal) care conţin ~30% calorii sub formă de lipide, surse proteice naturale, sunt gustoase, hipo-osmolare şi semnificativ mai ieftine. Aportul paralel parenteral şi cu formule dietetice enterale se impune continuat câteva săptămâni/luni, până când calea luminală poate prelua întreaga sarcină energetică.

În perioada intermediară a SIS, când manifestările malabsorbţiei domină, scopul tratamentului dietetic este controlul sindromului diareic, crampelor abdominale, balonării şi acoperirea deficitelor. Dieta hipo-lipidică (<40 g/zi) este recomandată pentru controlul steatoreei/diareei colereice, deşi tot mai numeroşi nutriţionişti recomandă o dietă „liberală", în raport cu toleranţa, în ceea ce priveşte conţinutul de lipide saturate. MCT (Portagen, uleiuri MCT) constituie o sursă calorică suplimentară larg utilizată la pacienţii cu SIS deoarece nu necesită micelizare, sunt rapid hidrolizate intestinal în acizi graşi cu lanţ mediu ce nu refac trigliceridele în enterocite şi sunt absorbiţi rapid prin intermediul circulaţiei portale de unde sunt extraşi de ficat şi alte ţesuturi ca sursă energetică rapidă.

Pacienţii cu steatoree pierd excesiv în fecale vitamine liposolubile şi cationi bivalenţi (ce se leagă de acizii graşi malabsorbiţi formând săpunuri); de aceea, un principiu dietetic este suplimentarea dietei în vitamine liposolubile şi minerale (tabelul II). Suplimente dietetice de vitamine hidrosolubile sunt necesare numai în cazul pacienţilor cu rezecţii extinse intestinale (ele se absorb adecvat în ileonul restant). Rezecţiile ileale distale peste 60-100 cm determină malabsorbţia vitaminei B_{12} şi necesită suplimentarea aportului pe rută parenterală (tabelul II). Rezecţiile intestinale extinse determină deficitul de lactază şi alte dizaharidaze impunând dieta hipolactozică (restricţie de lactate, utilizarea preparatelor în care lactoza este pre-digerată: iaurt), hipo-sucrozică (fiind permis, în schimb, un aport variat şi liber al amidonului). Pacienţii cu SIS, steatoree şi colon intact dezvoltă hiperoxalurie şi litiază renală oxalică; în aceste condiţii, instituirea dietei hipo-oxalice reprezintă o consecinţă logică. Suplimentele orale de calciu reduc absorbţia de oxalaţi şi hiperoxaluria.

Deoarece prânzurile abundente depăşesc capacitatea absorbtivă a intestinului restant, indiferent de restricţiile dietetice, se recomandă prânzuri frecvente, reduse cantitativ.

TERAPIA MEDICAMENTOASĂ

Opiaceele şi derivaţii lor reprezintă cei mai eficienţi agenţi antidiareici. Ele acţionează pe fibra musculară netedă intestinală prelungind timpul de tranzit şi expunerea mucoasei intestinale la nutrienţi. Tratamentul este iniţiat cu loperamide 4-16 mg/zi sau difenoxilat 5-20 mg/zi, deşi unii pacienţi necesită codeină sulfat sau tinctură de opium pentru controlul simptomatologiei. Formulele lichidiene sunt preferate tabletelor datorită absorbţiei eficiente. Un efect similar au anticolinergicele (propantelina etc.). Somatostatina şi analogul său sintetic, octreotid, în doză de 50 μg × 3/zi subcutanat controlează eficient sindromul diareic în SIS prin efect anti-secretor şi inhibiţia motilităţii intestinale. Răşinile chelatoare ale acizilor biliari (cholestyramine 8-12 g/zi) sunt eficiente pentru controlul diareei induse de acizii biliari (colereică) întâlnită în rezecţiile ileale limitate (<100 cm); în diareea steatoreică, caracterizată prin pierderi fecale mari de acizi biliari şi malabsorbţia lipidelor (rezecţii ileale extinse >100 cm), cholestyramina are efect nefast, accentuând diareea. Cholestyramina leagă, de asemenea, oxalaţii, având efect favorabil asupra hiperoxaluriei asociate rezecţiilor ileale extinse cu conservarea colonului. Hipersecreţia acidă gastrică tranzitorie care apare precoce post-rezecţie beneficiază de tratament antisecretor cu H_2-blocante sau omeprazol. Colonizarea bacteriană a intestinului restant (apărută atunci când valva ileocecală este îndepărtată, în prezenţa fistulelor sau segementelor by-pass-ate) accentuează diareea, malabsorbţia şi deficitele nutriţionale; antibioterapia 7-14 zile (tetraciclină, neomicină, bacitracină, ampicilină) poate avea rezultate spectaculare. Suplimente enzimatice conţinând lipază pancreatică, administrate la mese, ameliorează steatoreea; pacienţii cu SIS prezintă un deficit relativ de enzime pancreatice prin inactivare acidă/diluţie, acces/mixaj deficitar al acestora cu substratul, stimulare deficitară prin scăderea sintezei de secretină/colecistokină.

În faza cronică a SIS, intervenţia fenomenului de adaptare intestinală determină un aport caloric şi proteic adecvat şi controlul simptomelor gastrointestinale. Principala problemă de management în această fază este reprezentată de deficitele nutriţionale cronice care necesită suplimentele vitaminice şi minerale (tabelul II).

TRATAMENT CHIRURGICAL

În cazul eşecului terapiei medicamentoase şi manipulărilor dietetice, o serie de proceduri chirurgicale destinate prelungirii timpului de tranzit intestinal şi amplificării absorbţiei pot fi eficiente. Ele includ: crearea unor segmente antiperistaltice, interpoziţie colonică în sens peristaltic/antiperistaltic, construcţia unor valve intestinale prin invaginarea submucoasei, crearea unor

anse de recirculaţie, enteroplastia cu alungirea intestinului restant. Aceste proceduri favorizează staza şi poluarea bacteriană (ce compromit suplimentar absorbţia), iar manipularea chirurgicală a intestinului restant poate compromite vascularizaţia impunând rezecţii suplimentare şi o reducere suplimentară a suprafeţei absorbtive. Transplantul intestinal a condus la ameliorarea funcţiei intestinale în cazuri selecţionate.

ALTE METODE TERAPEUTICE

Un număr redus de pacienţi cu SIS sever nu pot fi controlaţi (status nutriţional, manifestări clinice) prin management dietetic clasic sau farmacologic. Progresele în managementul dietetic (nutriţia parenterală/intraluminală permanentă ciclică/nocturnă de lungă durată, la domiciliu) au permis reabilitarea nutriţională şi socială a numeroşi pacienţi cu SIS sever; pacienţii sunt antrenaţi şi dispun de toate facilităţile necesare administrării nutriţiei parenterale/enterale la domiciliu, de preferat noctum, ceea ce permite o bună integrare socio-profesională a acestora.

Bibliografie

1. **Brasitus TA, Sitrin MD.** – Short bowel syndrome. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE, eds. Textbook of Gastroenterology. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1995: 1 643-1 661.
2. **Kumar D, Hagger R** – Surgery of the small bowel. Curr. Opinion Gastroenterol, 1997; 13: 128-133.
3. **Lennard-Jones JE** – Indication and need for long-term parenteral nutrition: implications for intestinal transplantation. Transplant Proc, 1990; 30: 943-945.
4. **Nightingale JMD, Lennard-Jones JE** – The short bowel syndrome. Dig Dis Sci, 1993; 11: 12-31.
5. **Levin MS** – Diagnosis and management of small intestinal disease. Curr Opinion Gastroenterol, 1994; 10: 143-148.
6. **Weser E, Urban E.** – Short-bowel syndrome. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. – Bockus Gastroenterology, Philadelphia: WB Saunders Company, 1995; 1 063-1 071.
7. **Westergaard H.** – Short bowel syndrome. In: Fedman M., Scharschmidt F.B., Sleissenger MH eds. – Gastrointestinal and liver diseases: pathophysiology/diagnosis/management. Philadelphia: WB Saunders Co., 1998, 1 548-1 556.

CAPITOLUL XIX

ENTEROPATIA GLUTENICĂ

DR. **LIANA SIMONA GHEORGHE**, PROF. DR. **AL. OPROIU**

Definiţie 420
Epidemiologie şi istoric natural 421
ETIOPATOGENIE 422
Factori de mediu: glutenul şi prolaminele 422
Factori genetici: markeri de susceptibilitate HLA şi non-HLA 422
Factori imunologici 424
Mecanismul patogenic al EG 425
ANATOMIE PATOLOGICĂ 427
MANIFESTĂRI CLINICE 429
Simptome digestive 429
Simptome extraintestinale 430
Condiţii şi afecţiuni asociate 430
DIAGNOSTIC PARACLINIC 431
Teste biochimice şi paraclinice de primă linie 431
Examenul radiologic 432
Explorarea absorbţiei intestinale 432
Examenul materiilor fecale 433
Biopsia intestinală şi enteroscopia 433
Teste imunologice (de screening) 433
FORME CLINICE DE EG 434
DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL 436
COMPLICAŢII 437
TRATAMENT 438

Definiţie

Enteropatia glutenică (EG) reprezintă o afecţiune enterală cronică produsă de intoleranţa la gluten caracterizată prin următoarele aspecte: 1. Leziuni mucosale caracteristice dar nespecifice reprezentate de atrofia mucosală; 2. Simptome determinate de malabsorbţia globală sau selectivă a principiilor alimentare; 3. Ameliorare clinică promptă şi spectaculoasă la regimul alimentar fără gluten.

EG se mai găseşte descrisă sub următoarele denumiri: enteropatia gluten indusă, boala celiacă a adultului, sprue celiac, sprue nontropical, steatoree idiopatică.

EG face parte dintre enteropatiile alimentare induse sau alimentar sensibile alături de enteropatiile care sunt induse de consumul de lapte, ouă şi soia. Mecanismul lor patogenic este comun şi are la bază susceptibilitatea genetică de a exprima şi etala pe limfocitele T şi celulele prezentatoare de antigen glicoproteine HLA din clasa a II-a a complexului major de histocompatibilitate capabile de a fixa peptide alimentare şi a declanşa liza enterocitelor.

EG nu este o boală autoimună deoarece îndepărtarea peptidelor alimentare duce la ameliorarea şi controlul afecţiunii ceea ce nu se petrece în patologia autoimună.

Alergia alimentară se deosebeşte de EG deoarece este mediată de IgE ca răspuns la alergeni bine individualizaţi.

Intoleranţa alimentară spre deosebire de EG, constă în reacţii adverse non psihologice şi non imunologice la alimente şi care sunt declanşate de mecanisme toxice sau metabolice.

Epidemiologie şi istoric natural

EG este o afecţiune ubicuitară. Incidenţa şi prevalenţa raportată a EG au crescut începând din 1960, odată cu introducerea biopsiei mucosale intestinale ca metodă de diagnostic. Incidenţa şi prevalenţa reală a EG nu sunt încă bine stabilite datorită numeroaselor forme clinice blânde şi formelor asimptomatice care rămân nediagnosticate. Prevalenţa EG diagnosticate prezintă o mare variabilitate geografică fiind descrise arii geografice cu prevalenţă mare de 0,2% şi arii geografice cu prevalenţă redusă de până la 0,05%. O prevalenţă ridicată de 1 la 300 adulţi se întâlneşte în Irlanda de Vest. Varibilitatea geografică este guvernată de factori etnici şi rasiali care sunt determinaţi de anumiţi factori genetici (tabelul I).

TABELUL I

ARGUMENTE CLINICE ŞI EPIDEMIOLOGICE PRIVIND INTERVENŢIA FACTORILOR GENETICI ÎN EG

Variaţii rasiale ale incidenţei
Albi > negrii şi asiatici
Frecvenţă crescută la populaţia albă din nord-vestul Europei sau cu ascendenţă nord-vest u peritone*ale saRla gemeni*
Concordanţa pentru gemeni monozigoţi – aproximativ 75%
Variaţii etnice
Evrei > non-evrei; Aslıkenazi > Sepharzi
Agregarea familială
Rudele de gradul I frecvent afectate (forme simptomatice, asimptomatice sau latente)
Istoric familial pozitiv 10-20%
Markeri genetici subclinici
Anomalii ale permeabilităţii intestinale la pacienţii cu EG şi rudele de gradul I ale acestora, haplotipuri HLA de susceptibilitate

În raport cu vârsta EG reprezintă un pattern bimodal de distribuţie. Un vârf iniţial al incidenţei este reprezentat de EG diagnosticată în copilărie (sub vârsta de 5 ani), de regulă după înţărcare şi introducerea cerealelor în dietă. În cursul adolescenţei se remarcă o remisiune clinică, chiar în absenţa dietei fără gluten. Un al doilea vârf al incidenţei apare în decadele 3-4. Debutul EG a adultului, fără istoric de EG în copilărie se situează în decadele 3-4, deşi afecţiunea poate fi diagnosticată şi la vârstnici (decadele 7-8). Alimentaţia îndelungată la sân şi întârzierea introducerii cerealelor în dietă a determinat o scădere a incidenţei EG la copil în anumite zone din nord-vestul Europei (Marea Britanie, Irlanda, Finlanda), fără a influenţa frecvenţa EG a adultului.

Istoria naturală a EG se caracterizează prin exacerbări şi relative remisiuni, manifestările clinice având forme variate. Există forme cu manifestări

simptomatice nespecifice şi forme de malabsorbţie globală devastatoare care, nerecunoscută şi netratată, poate avea risc vital prin apariţia complicaţiilor nutriţionale şi maligne care grevează evoluţia pe termen lung.

ETIOPATOGENIE

Mecanismele etiopatogenice ale EG recunosc o intricare a factorilor de mediu cu factori genetici, care determină o anumită susceptibilitate la boală şi cu mecanisme imune tisulare şi humorale.

FACTORI DE MEDIU: GLUTENUL ŞI PROLAMINELE

La indivizii cu susceptibilitate genetică, EG este indusă de proteine (gluten) conţinute în grâu, secară, orz, ovăz (fig. 1). Fracţiunile proteice toxice sunt prolaminele care sunt reprezentate de gliadina din grâu, secalina din secară, ordeina din orz, avenina din ovăz. Gliadinele sunt alcătuite dintr-un lanţ polipeptidic unic, bogat în prolină şi glutamină, cu greutate moleculară cuprinsă între 30 000 şi 70 000 daltoni. Epitopii toxici din gliadine sunt Pro-Ser-Gln-Gln şi GLn-Gln-Gln-Pro. Electroforetic au fost identificate 4 subtipuri de gliadine (α, β, γ şi δ), toate cu potenţial toxic pentru subiecţi celiaci. Fracţiunea prolaminică din ovăz nu s-a dovedit toxică.

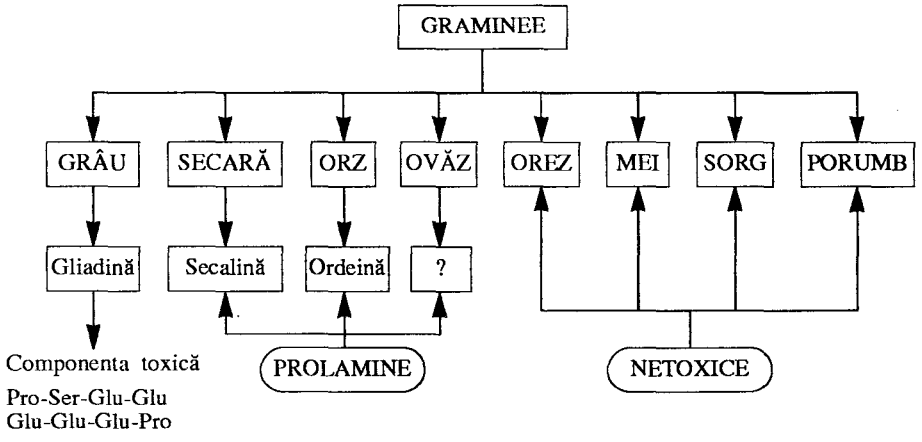


Fig. 1 – Peptidele toxice care intervin în boala celiacă.

FACTORI GENETICI: MARKERI DE SUSCEPTIBILITATE HLA ŞI non-HLA

Există numeroase argumente clinice şi epidemiologice care pledează pentru intervenţia unor mecanisme genetice în producerea sensibilităţii la gliadină şi la celelalte prolamine (tabelul 2).

TABELUL 2

CONDIŢII ŞI AFECŢIUNI ASOCIATE ENTEROPATIEI GLUTENICE

Asociere fermă (raportări frecvente)	*Asociere probabilă (raportări intermediare)*	*Asociere posibilă (raportări rare)*
Dermatita herpetiformă	Tiroidita autoimună	Boala Addison
Diabet zaharat tip I	Astm bronşic	Demenţă
Deficit selectiv IgA	Glomerulonefrita cu IgA	Schizofrenie
Artrita reumatoidă	Sindrom Sjögren	Sarcoidoză
Limfom intestinal primitiv	Ulceraţii orale recurente	Boli inflamatorii intestinale idiopatice
	Calcificări cerebrale, epilepsie	Colită colagenă
		Ciroză biliară primitivă
		Alte afecţiuni ale ţesutului conjunctiv
		Insuficienţă pancreatică

Susceptibilitatea genetică depinde de particularităţi relativ bine cunoscute în prezent, ale complexului major de histocompatibilitate (Major Histocompatibility Complex – MHC) localizat pe braţul scurt al cromozomului 6 şi care este format din numeroase gene. Aceste gene codifică producerea unor glicoproteine care sunt exprimate pe suprafaţa celulelor somatice de diferite tipuri inclusiv pe leucocite de unde numele Human Leucocyte Antigen (HLA). Genele sistemului de HC produc molecule de clasa I, II şi III şi sunt dispuse în trei regiuni (fig. 2).

Produsele de clasa I sunt codificate în regiunile A, B, C, E iar cele de clasa II-a în regiunea D. Fiecare regiune este divizată în mai multe subregiuni. Regiunea D, care este implicată mai mult în susceptibilitatea genetică a EG are următoarele subregiuni: DP, DZ, DQ, DX şi DR. În fiecare subregiune pot exista unul sau mai multe locusuri. Fiecare locus este format

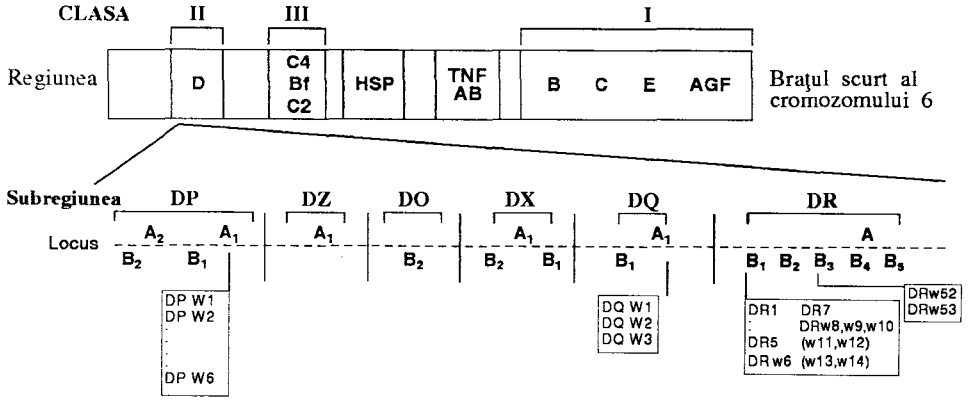


Fig. 2 – Complexul Major de histocompatibilitate (Major Histocompatibility Complex – MHC) pe braţul scurt al cromozomului 6.

din gene A şi B care codifică glicoproteinele etalate pe suprafaţa celulară sub formă de lanţ alfa şi lanţ beta.

La fiecare subiect există o combinaţie de antigene codificate de sistemul MHC şi care formează o unitate care se transmite ereditar şi care constituie haplotipul HLA.

S-a demonstrat asocierea EG cu moleculele din clasa 1 HLA şi anume HLA-A1 şi HLA-B8.

Asocierea cea mai frecvent întâlnită este cu moleculele din clasa a II-a codificate în regiunea D, subregiunea DQ şi DR. Glicoproteina DQ2 este codificată de alelele $DQA1^{x}$ 0501 şi $DQB1^{x}$ 0201 în poziţia cis în haplotipul HLA-DR7 şi în poziţia trans în haplotipurile HLA DR II/HLADR7 sau DRI2/DR7. DQ2 este prezentă la 96% dintre pacienţii cu EG dar nu este suficientă pentru producerea bolii deoarece numai 0,1% din populaţia DQ2 pozitivă dezvoltă boala.

Pacienţii DQ2 negativ prezintă alte haplotipuri ca de exemplu DR4-DQ8 codificate de $DQ1^{x}$ 0301 şi $DQB1^{x}$ 0301 şi $DQB1^{x}$ 0302.

Susceptibilitatea la EG la pacienţii cu haplotipurile HLA de mai sus constă în faptul că numai glicoproteinele de tipul DQ2 sau DQ8 care se găsesc la suprafaţa enterocitului sunt capabile să fixeze gliadina. Gliadina este captată în "crăpătura" care există în porţiunea fixatoare de antigeni dintre lanţul $\alpha 1$ sau $\beta 1$ al proteinei DQ2 etalată pe membrana enterocitului şi macrofagelor din lamina propria.

O parte din gliadina din lumen poate pătrunde prin spaţiul intercelular în lamina propria unde sunt înglobate şi procesate de macrofage. Acestea etalează antigenele HLA clasa II-a din tipul DQ2 combinate cu gliadina procesată. Macrofagul devine astfel celula prezentatoare a complexului antigenic format din gliadina procesată şi molecula HLA clasa II-a DQ2.

Mecanismul genetic non-HLA în crearea susceptibilităţii la EG este reprezentat de genele care codifică lanţul greu al imunoglobulinelor G.

FACTORI IMUNOLOGICI

În patogenia EG intervin atât mecanismele de imunitate humorală cât şi cele tisulare.

Răspunsul imun umoral. Anticorpii antigliadină de tip IgA şi IgG se detectează în serul şi conţinutul luminal intestinal al pacienţilor cu EG activă, EG asimptomatică şi la pacienţii cu EG tratată. Aceste teste sunt utilizate pentru detectarea persoanelor susceptibile, îndeosebi în cadrul screening-ului familial pentru EG. Peste 60% din anticorpii antigliadină tip IgA sunt dimerici, sugerând originea în mucoasa intestinală bolnavă. Anticorpii antigliadină pot persista lungi perioade de timp (peste 20 de ani) în serul pacienţilor cu EG sub tratament (dieta fără gluten). Anticorpii antigliadină nu sunt specifici EG, ei putând fi detectaţi şi la pacienţii cu alte afecţiuni intestinale, cu leziuni mucosale, în glomerulonefrita mesangială cu IgA, artrita reumatoidă, sarcoidoza. Anticorpii antigliadină intervin în patogenia EG, activând meca-

nismele efectorii ale injuriei intestinale prin formare de complexe imune cu fixarea complementului sau prin citotoxicitate mediată celular. Studii imunohistochimice au evidenţiat în lamina propria intestinală la pacienţii cu EG creşterea numărului limfocitelor secretante de IgA, IgM şi IgG.

În serul pacienţilor celiaci au fost evidenţiaţi anticorpi tip IgA ce interacţionează cu ţesuturi murine (anti-reticulină) de la primate (anti-endomisium) sau umane (anti-jejun uman). Aceşti anticorpi au o specificitate şi semnificaţie pentru EG (100%). Ulterior au fost identificate în mucoasa intestinală o serie de peptide umane non-colagenice produse de fibroblastul intestinal subepitelial care determină apariţia acestor anticorpi. Teoria autoimună asupra patogenezei EG postulează că, în prezenţa gliadinei, aceste peptide se comportă ca autoantigene, iar injuria mucoasei intestinale apare prin mecanism autoimun.

Răspunsul imun celular. Mecanismele imune celulare joacă un rol important în patogeneza EG. Limfocitele intraepiteliale (IEL) intervin în realizarea răspunsului imunocelular. IEL sunt limfocite din subsetul supresor/citotoxic CD8+, prezente la nivelul tuturor mucoaselor. În intestin sunt localizate în lamina propria fiind implicate în fenomenul de toleranţă orală.

Numărul limfocitelor intraepiteliale, îndeosebi a celor înzestrate cu receptori γ/δ versus α/β, este crescut în cursul EG active şi asimptomatice, IEL reprezintă de asemenea markerul imunologic tisular. Rolul lor în patogenia EG este incomplet elucidat; se consideră că IEL sunt implicate în alterarea permeabilităţii mucosale, eveniment precoce în EG. În lamina propria limfocitele CD α/β 4+ reprezintă principala populaţie celulară activată în prezenţa gliadinei, contribuind la patogeneza EG prin eliberare de citokine ce determină injuria epitelială şi alterează caracteristicile arhitecturale epiteliale.

MECANISMUL PATOGENIC AL EG

Se consideră că factorii de mediu (gliadina şi celelalte prolamine) pentru a deveni nocivi au nevoie de o predispoziţie care să permită o reacţie imunologică aberantă prin care enterocitele să fie distruse.

Factorii declanşatori sunt produsele din lumen rezultate din digestia glutenului şi anume gliadina, secarina şi ordeina care pot pătrunde în lamina propria prin spaţiile intercelulare (fig. 3). Macrofagele din lamina propria înglobează gliadina şi o procesează şi devin astfel celule prezentatoare de antigen. Susceptibilitatea genetică intervine în acest moment deoarece subiecţii cu haplotipurile enunţate mai sus cuplează gliadina procesată cu antigenul HLA clasa II-a DQ2.

Proteinele DQ2 şi DQ8 sunt sintetizate în reticulul endoplasmatic al macrofagelor şi sunt cuplate cu gliadina procesată în interiorul macrofagelor. Complexul gliadină procesată plus antigenul HLA clasa II-a DQ2 sau DQ8 sunt etalate pe membrana exterioară a macrofagului. Macrofagele sunt astfel activate şi secretă IFN care augumentează etalarea complexului HLA DQ plus gliadină. Complexul membranar de pe suprafaţa macrofagelor este prezentat limfocitelor T helper CD 4+ care au pe suprafaţa lor receptori spe-

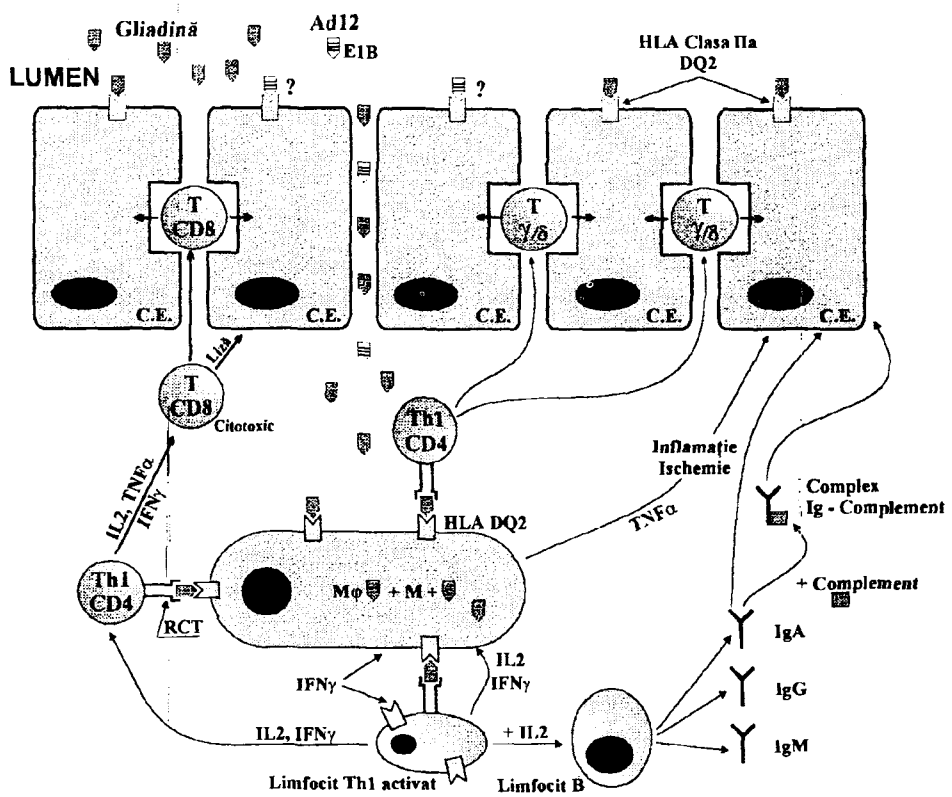


Fig. 3 – Mecanismul patogenic al bolii celiace. Factorii de mediu declanşaţi sunt gliadina şi proteina E1B din adenovirusul uman AD12. Mφ = macrofag din lamina propria care etalează complexul antigenic format din gliadina procesată şi glicoproteina HLA-DQ2. CD4 + limfocit Th1 care activează prin cuplarea receptorului celulei T (RCT) cu complexul antigenic gliadina + HLA clasa II-a DQ2; TNF-α: Tumor necrosis Factor α care induce inflamaţia; IL-2: Interleukin 2; IFN-γ: Interferon gama; Tγ/δ = limfocitele intraepiteliale; IgA; IgG; IgM: imunoglobuline A, G, M. T-CD8+ limfocit T citotoxic.

cializaţi (Receptor Tcell: RTC). Limfocitul T helper CD4+ secretă cantităţi mari de citokine şi anume interleukina 2 (IL2), Interferon şi TNFα (Tumor Necrosis Factor). IL 2 activează limfocitele B care produc anticorpi de tip IgM, IgG şi IgA antigliadină şi care prin cuplare cu complementul produc liza enterocitelor. În plus IL2 promovează leziunile inflamatorii şi ischemice din corionul mucoasei.

Interferonul acţionează direct pe limfocitele B în producerea de IgG şi activează limfocitele CD8+ citotoxice. Limfocitele intraepiteliale (IEL) cu receptori γ/δ au de asemenea funcţie citotoxică şi sunt stimulate de IFNγ sintetizat în limfocitele CD4+. Limfocitele CD 8+ citotoxice şi limfocitele intraepiteliale γ/δ cu funcţie citotoxică acţionează asupra enterocitelor pe care le lizează. Sunt date concludente care demonstrează etalarea glicoproteinelor DQ2 împreună cu gliadina procesată pe suprafaţa membranelor enterocitare.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

În EG, leziunile morfologice sunt cantonate numai la mucoasa intestinală, în timp ce submucoasa, stratul muscular şi seroasa nu sunt afectate. Deşi înalt caracteristice, trăsăturile morfologice ale EG nu sunt strict specifice afecţiunii. Extensia şi severitatea leziunilor sunt variabile, fiind prezente în intestinul proximal (duodenul şi jejunul proximal). În formele severe, leziunile pot interesa întreg intestinul, dar ele sunt mai severe proximal (afectarea mai blândă a intestinului distal este explicabilă prin faptul că proteinele "toxice" sunt în bună măsură digerate şi absorbite în intestinul proximal înainte de a fi expuse intestinului distal).

Modificările histopatologice caracteristice EG netratate interesează epiteliul de suprafaţă absorbtiv (vilozitar), epiteliul glandular (criptele glandulare) şi lamina propria (corionul mucoasei).

Epiteliul de suprafaţă se caracterizează prin pierderea arhitecturii vilozitare (atrofie vilozitară) şi înlocuirea ei cu o suprafaţă absorbtivă plată, ceea ce determină o reducere dramatică a suprafeţei absorbtive intestinale. Enterocitele columnare ale epiteliului absorbtiv sunt înlocuite cu celule cuboidale/ scuamoide, cu citoplasmă bazofilică şi pierderea polarităţii nucleare ("pseudostratificare"). "Marginea în perie" (brush border) de la polul apical al enterocitelor este aplatizată, iar enzimele implicate în digestia finală şi absorbţie conţinute la acest nivel sunt extrem de reduse. Epiteliul de suprafaţă este masiv infiltrat cu IEL, îndeosebi γ/δ IEL.

Epiteliul glandular se caracterizează prin alungirea criptelor glandulare care se deschid direct în epiteliul plat. Numărul mitozelor la nivelul epiteliului regenerativ criptal este semnificativ mai mare decât în mod normal.

Lamina propria este masiv infiltrată cu plasmocite, limfocite şi mastocite.

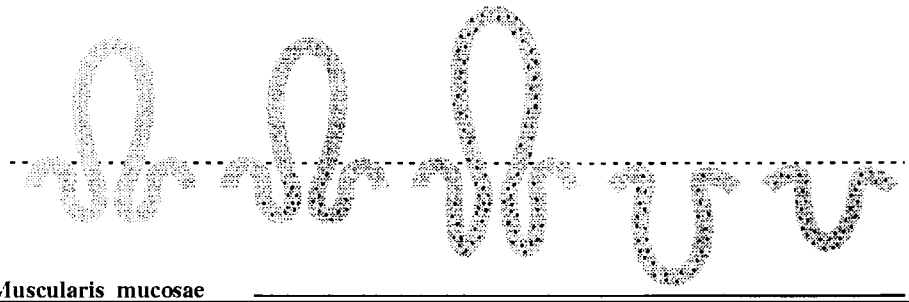
Triada histologică caracteristică EG netratate este reprezentată de atrofia vilozitară subtotală/totală, hiperplazia criptală şi infiltratul inflamator cronic din lamina propria. Atrofia vilozitară cu hipoplazie criptală se traduce prin diminuarea grosimii mucoasei (atrofia criptelor glandulare) şi apare şi în afecţiunile maligne (limfom), insuficienţa hipofizară, anemia pernicioasă netratată, precum şi cazurile de EG retractară la dieta fără gluten.

Gradarea leziunilor histopatologice se referă la severitatea atrofiei vilozitare şi cuprinde:

gradul 0 = mucoasă normală
gradul 1 = atrofie vilozitară uşoară
gradul 2 = atrofie vilozitară subtotală
gradul 3 = atrofie vilozitară totală

Evoluţia leziunilor microscopice se face în stadii care se constituie în aspecte histopatologice care definesc diferitele forme clinice din spectrul EG (fig. 4).

Stadiul preinfiltrativ (tip 0) prezintă numai un infiltrat inflamator extrem de obişnuit foarte greu de diferenţiat de aspectul normal. Se întâlneşte numai în dermatita herpetiformă.



Muscularis mucosae

	Preinfiltrativ (tip 0)	Infiltrativ (tip I)	Hiperplastic (tip II)	Destructiv (tip III)	Atrofic (tip IV)
1.	+	+	+	+	+
2.	+	+	+	+	
3.	+	+	+	+	
4.		+	+	+	
5.		+	+	+	

Legenda:
1. Enteropatie glutenică
2. Infecţios: giardioză, enterite cronice infecţioase, enteropatie tropicală
3. Diaree tropicală
4. Boala grefă contra gazdă
5. Hipersensibilitate la alimente: proteine din lapte, ouă, soia, pui, peşte

Fig. 4 – Stadiile histopatologice ale enteropatiei glutenice.

Stadiul infiltrativ (tip I) constă în existenţa în număr mic de limfocite intraepiteliale, vilozităţile de aspect normal. Acest stadiu se întâlneşte la 20% din rudele pacienţilor cu EG precum şi la unii pacienţi cu dermatită herpetiformă. Nu este însoţită de malabsorbţie.

Stadiul hiperplastic (tip II) prezintă cripte foarte largi cu infiltrat cu limfocite intraepiteliale. Este prezent la 20% dintre pacienţii cu dermatită herpetiformă înainte de a începe tratamentul şi în modelul reacţiei de grefă contra gazdă.

Stadiul destructiv (tip III). În acest stadiu vilozităţile dispar în totalitate mucoasa fiind plată. Se întâlneşte în toate formele simptomatice de EG dar şi la rudele de gradul I ale pacientului cu EG.

Stadiul hipoplastic sau atrofic (tip IV) constituie leziunile ireversibile care caracterizează EG refractară la tratament dar care a fost descrisă şi la pacienţii cu limfom cu celule T.

La iniţierea dietei fără gluten, leziunile epiteliului de suprafaţă sunt primele care se ameliorează. În primele zile de regim fără gluten se produce recuperarea taliei columnare a enterocitelor, orientarea bazală a nucleilor şi scăderea infiltrării intraepiteliale cu IEL. După câteva luni (3-6) se remarcă ameliorarea arhitecturii epiteliale (creşterea taliei vilozitare, scurtarea criptelor

glandulare), concomitent cu reducerea celularităţii din lamina propria. Leziunile intestinului distal se ameliorează mai rapid decât cele ale intestinului proximal. O recuperare completă a leziunilor sub dieta fără gluten are loc numai în aproximativ 50% din cazuri, adeseori infiltrarea epiteliului cu IEL şi anomaliile de permeabilitate mucosală persistând. La reintroducerea glutenului în alimentaţie, aplatizarea marginii în perie, infiltrarea cu IEL şi elongarea criptelor glandulare sunt primele modificări, atrofia vilozitară fiind un fenomen tardiv.

MANIFESTĂRI CLINICE

La adult, manifestările clinice ale EG sunt variabile şi complexe. Ele depind de gradul de atrofie vilozitară şi de extinderea leziunilor. La o extremitate a spectrului clinic se află manifestările clasice ale malabsorbţiei globale (diaree, steatoree, meteorism, flatulenţă, declin ponderal), manifestările clinice produse de malabsorbţia principiilor alimentare, vitaminelor şi electroliţilor. La cealaltă extremitate se găsesc pacienţii cu manifestări nespecifice (astenie, fatigabilitate, anemie cronică, deficit ponderal) sau adulţi asimptomatici. Din punct de vedere didactic simptomatologia clinică este digestivă şi non-digestivă. La această clasificare, simptomatologiei EG se adaugă însă şi o serie de boli asociate cu simptomatologia lor specifică.

SIMPTOME DIGESTIVE

Diareea este întâlnită la 30-70% din pacienţi. Frecvenţa scaunelor este variabilă (1-10/24 h), având, în general, alură moderată. Scaunele sunt voluminoase (peste 400-500 ml/24 h), semiconsistente, de culoare deschisă, cu miros fetid – rânced şi aspect "chitos", lucios sau spumos, aderente la pereţii vasului de toaletă. Datorită conţinutului mare de gaz şi lipide rezultate din malabsorbţie, scaunul pluteşte deasupra apei din vas. Mecanismul patogenic al diareei în EG este complex. Componenta osmotică se datorează malabsorbţiei globale a nutrienţilor şi creşterii încărcăturii osmotice a fluidului intestinal. Componenta secretorie are la bază excesul de lipide malabsorbite (steatoreea) care sunt transformate prin acţiune bacteriană în hidroxiacizi graşi cu efect de stimulare a secreţiei de apă şi electroliţi la nivel colonic, precum şi acţiunea de stimulare a secreţiei de apă şi electroliţi de către acizii biliari neresorbiţi. Maldigestia care intervine în patogenia diareei se datorează reducerii sintezei şi eliberării de hormoni intestinali (colecistokinina, secretina) care determină reducerea secreţiilor bilio-pancreatice. Meteorismul şi flatulenţa sunt simptome frecvente, întâlnite la peste 50% din pacienţi. Durerea abdominală este rareori întâlnită în EG; apariţia ei poate semnala o complicaţie, cel mai frecvent limfomul intestinal. Majoritatea pacienţilor cu EG au un apetit crescut, care tinde să acopere deficitele; anorexia este rară, fiind mai caracteristică complicaţiilor.

SIMPTOME EXTRAINTESTINALE

Majoritatea manifestărilor extraintestinale reprezintă consecinţe nutriţionale ale sindromului de malabsorbţie. Scăderea ponderală la adulţi sau întârzierea creşterii staturo-ponderale la copii sunt variabile, în raport cu extensia şi severitatea leziunilor şi posibilitatea pacienţilor de a compensa pierderile prin hiperfagie. Astenia fizică şi fatigabilitatea sunt simptome comune, datorate pierderii masei musculare, anemiei şi hipokaliemiei. Anemia este o manifestare clinică comună în EG, întâlnită cu o incidenţă de aproximativ 50%, este frecventă la femei şi la vârstnici şi este datorată malabsorbţiei fierului sau/şi vit. B_{12} şi acidului folic. Malabsorbţia calciului, magneziului şi vitaminei D (vitamină liposolubilă) apare la 40-54% din pacienţi determinând parestezii, crampe musculare, tetanie, dureri osoase sau fracturi patologice. Pacienţii cu EG severă pot dezvolta manifestări hemoragipare (echimoze, epistaxis, hematurie, hemoragii digestive) datorate malabsorbţiei vitaminei K. Au fost descrise variate manifestări neuropsihice asociate EG, datorate carenţelor severe, prelungite de tiamină, piridoxină sau ciancobalamină. Ele constau în neuropatie periferică, îndeosebi senzitivă, parestezii, astenie, anomalii de sensibilitate, ataxie, convulsii, iritabilitate/depresie, calcificări occipitale, epilepsie, modificări comportamentale, atrofia cerebrală, demenţă. Manifestările neuropsihice sunt detectate şi la pacienţii aflaţi sub dietă fără gluten şi nu răspund favorabil la excluderea glutenului din alimentaţie. Deficitul sever, prelungit al vitaminei A determină hiperkeratoză şi tulburări de acomodare la întuneric. Ulceraţiile aftoide recurente, glosita şi stomatita angulară sunt întâlnite la aproximativ 50% dintre pacienţii cu EG netratată şi răspund favorabil la excluderea glutenului din dietă. La femei, anomaliile menstruale (amenoree, întârzierea menarhei) şi infertilitatea au fost frecvent observate; ele se datorează malnutriţiei globale şi tulburărilor de reglare a funcţiei din alimentaţie. La bărbat se descriu impotenţă şi infertilitate, cauzate de malnutriţie şi anomalii hormonale. Pot fi prezente edeme periferice şi ascită secundare malabsorbţiei proteinelor. Adbomenul este destins, meteorizat, cu o consistenţă de "aluat" prezentând anse destinse care alternează cu anse pline cu lichid.

CONDIŢII ŞI AFECŢIUNI ASOCIATE

S-au descris 100 de afecţiuni asociate EG; ele pot fi clasificate în raport cu frecvenţa asocierii cu EG ca asocieri ferme, probabile sau posibile (tabelul III). Din punct de vedere patogenic, afecţiunile asociate EG pot fi clasificate în afecţiuni autoimune şi maligne.

Dermatita herpetiformă (DH) se caracterizează prin leziuni papulo-veziculare pruriginoase, de obicei simetrice, dispuse la faţă, scalp, gât, trunchi, coate, genunchi, fese, iar histologic prin depozite granulare/lineare de IgA la joncţiunea dermo-epidermică. Majoritatea subiecţilor cu DH prezintă leziuni celiac-like ale mucoasei intestinale; acestea sunt parcelare, de severitate variabilă (atrofie totală/subtotală), majoritatea pacienţilor fiind asimptomatici. Aproximativ 60% dintre pacienţii cu DH prezintă atrofie vilozitară la biopsia

duodenală, restul (~ 40%) dezvoltă atrofie numai după suplimentarea cu gluten a dietei (celiaci latenţi). Reciproc, numai 5-10% din pacienţii celiaci prezintă leziuni de DH. Asocierea celor două afecţiuni se corelează cu prezenţa haplotipului DR17. Rashul DH răspunde la instituirea dietei fără gluten şi tratament cu dapsone.

Un amplu spectru de afecţiuni autoimune se asociază cu EG. Asocierea cu diabetul zaharat tip I este bine documentată, incidenţa EG la subiecţii diabetici fiind de 50 de ori mai mare decât în populaţia generală. Debutul diabetului zaharat precede, de regulă, manifestările clinice sugestive pentru diagnosticul EG. Afecţiuni autoimune tiroidiene (boala Graves, tiroidita autoimună se întâlnesc la 5% dintre pacienţii cu EG preponderent însă la femei. Artrita reumatoidă şi deficitul IgA reprezintă afecţiuni asociate frecvent recunoscute. Boala Addison, purpura trombocitopenică şi anemia hemolitică autoimună, sindromul Sjögren, colita colagenică şi un grup substanţial de afecţiuni hepatice (hepatita cronică, colagenita sclerozantă primitivă, ciroza biliară primitivă) sunt mai rar întâlnite în asociere cu EG. Coexistenţa EG cu bolile inflamatorii intestinale idiopatice este de 5-10 ori mai frecventă decât incidenţa EG în populaţia generală. Insuficienţa pancreatică exocrină asociată EG netratate se datorează eliberării deficitare a factorilor hormonali stimulatori de către mucoasa intestinală. Afecţiunile degenerative ale SNC sunt frecvent raportate în asociere cu EG cu evoluţie îndelungată (~5%): demenţa presenilă, polimiozite, calcificări cerebrale cu epilepsie; carenţa vitaminei B_{12} sau acidului folic nu pare a fi esenţială în cazul acestor manifestări. Hiposplenismul şi atrofia splenică (afectarea funcţiei sistemului reticulo-endotelial splenic având drept consecinţă prelungirea duratei medii de viaţă a elementelor sanguine, cu apariţia trombocitozei şi "elementelor senescente" în frotiul periferic) au fost raportate la pacienţii celiaci cu expunere îndelungată la gluten.

Testarea pacienţilor cu afecţiuni asociate pentru diagnosticul de EG ar creşte numărul de pacienţi cu enteropatie glutenică cu forme blânde sau asimptomatice.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Diagnosticul EG la adult necesită demonstrarea criteriilor morfologice compatibile cu EG la biopsia intestinului subţire, precum şi ameliorarea clinică şi morfologică sub dieta fără gluten. O serie de teste screening sau noninvazive preced biopsia jejunală în algoritmul de diagnostic al pacienţilor simptomatici sau asimptomatici (fig. 3).

TESTE BIOCHIMICE ŞI HEMATOLOGICE DE PRIMĂ LINIE

Principalele teste biochimice şi hematologice întâlnite în EG reflectă sechelele biologice ale malabsorbţiei globale/selective a nutrienţilor care sunt acompaniate de manifestări clinice specifice (tabelul III).

TABELUL III

PRINCIPALELE CONSECINŢE BIOCHIMICE ŞI HEMATOLOGICE ALE MALABSORBŢIEI DIN EG

Principiu malabsorbit/mecanism	*Teste biologice anormale*	*Manifestări clinice*
Fier	anemie hipocromă, hipo-sideremie	paloare, astenie, vertij etc.
Folaţi	anemie macrocitară, hipo-folatemie	paloare, astenie, vertij etc.
Vitamina B_{12} (afectarea ileonului distal)	anemie megaloblastică, test Schiling anormal, hipo-vitaminemie B_{12}	paloare, astenie, vertij etc.
Calciu (prin deficit de vitamina D, formare de săpunuri insolubile cu acizi graşi malabsorbiţi)	hipocalcemie	crampe musculare, parestezii, semn Chvostek, tetanie, dureri osoase, fracturi patologice
Magneziu	hipomagnezemie	crampe musculare, tetanie, parestezii
Vitamina D	hipovitaminemie D, hipocalcemie, creşterea fosfatazei alcaline	crampe musculare, parestezii, tetanie, dureri oase, fracturi patologice
Vitamina A	hipo-carotenemie	hiperkeratoză, hemeralopie nocturnă
Vitamina A + B_2 (riboflavina)	hipo-carotenemie	hiperkeratoză, hemeralopie nocturnă, ulceraţii mucosale, recurente
Vitamina K	deficit complex protrombinic	sindrom hemoragipar
Vitamina B_1 (tiamina) + B_{12}	deficit tiamină, hipo-vitaminemie B_{12}	manifestări neurologice
Proteine	hipo-proteinemie, hipo-albuminemie	edeme, ascită, malnutriţie protein-calorică
Pan-malabsorbţie	deficite multiple	scădere ponderală (adult) întârziere staturo-ponderal (copil), astenie, fatigabilitate, atrofie musculară

EXAMENUL RADIOLOGIC

Examenul radiologic al intestinului subţire (enteroclisma/examenul Pansdorf) are o sensibilitate limitată în diagnosticul EG şi este nespecific. Criteriile radiologice care sugerează diagnosticul de EG sunt: dilatarea anselor intestinale, segmentarea, precipitarea şi diluţia coloanei baritate, timpul de tranzit prelungit, dispariţia desenului delicat mucosal având ca substrat vilozităţile intestinale ("penaj") şi înlocuirea lui cu falduri mucosale îngroşate, distorsionate.

EXPLORAREA ABSORBŢIEI INTESTINALE

Testele cele mai utilizate sunt testul la d-xiloză şi testul la toleranţă orală la lactoză. D-xiloza, monozaharid care se absoarbe preferenţial în intestinul proximal este excretată în urină în proporţie de peste 25% în primele

5 ore de la administrare; în EG absorbţia monozaharidelor în intestinul proximal este deficitară, astfel încât d-xiloza excretată în urină în primele 5 ore de la administrarea orală este scăzută (sub 1,3 g după administrarea orală a 5 g d-xiloză). Testul de toleranţă orală la lactoză şi testul respirator lactoză/hidrogen evaluează deficitul dizaharidic la pacienţii cu EG. Rezultatele sunt pozitive atunci când glicemia creşte cu mai puţin de 20 mg/dl, după administrarea per os a 50 g lactoză şi când hidrogenul în aerul expirat în decurs de 3 ore de la administrarea per os a lactozei nu este mai mare de 20 ppm (părţi per milion).

EXAMENUL MATERIILOR FECALE

Testul calitativ pentru determinarea grăsimilor fecale (coloraţia Sudan) este util în diagnosticul steatoreei moderate şi severe (excreţia a peste 10% din aportul zilnic de ~ 60 g lipide). La examenul microscopic, picăturile de acizi graşi liberi rezultate din hidroliza la cald cu acid acetic glacial a grăsimilor fecale apar colorate în roşu cu Sudan. Steatoreea moderată şi severă se recunoaşte prin prezenţa picăturilor lipidice în număr şi cu talie mai mare decât eritrocitele normal prezente în frotiul fecal.

Determinarea cantitativă a lipidelor fecale prin extracţia şi titrarea acizilor graşi cu NaOH (metoda titrimetrică van Kamer) detectează pierderile patologice, denumite steatoree (peste 6 g/24 h). În EG sunt frecvent întâlnite pierderi mari de lipide în fecale (10-20 g/24 h).

BIOPSIA INTESTINALĂ ŞI ENTEROSCOPIA

Introdusă în decada anilor '50 biopsia intestinală reprezintă metoda sigură de diagnostic a EG şi constituie pentru diagnostic "standardul de aur". Actualmente, fragmentul se obţine prin biopsie prelevată cât mai distal posibil faţă de bulbul duodenal (cât mai aproape de unghiul Treitz) în cursul endoscopiei digestive superioare. Prelevarea de endobiopsii multiple creşte acurateţea diagnosticului, inclusiv în formele asimptomatice şi latente (fig. 4).

Criteriile histopatologice de diagnostic au fost expuse la capitolul respectiv. În formele latente la pacienţi asimptomatici numărul şi calitatea limfocitelor intraepiteliale (IEL) sunt importante pentru diagnostic. În mod normal în intestinul subţire există 4 IEL pentru 5-8 celule epiteliale dintre care 90% cu receptorii α/β iar 10% cu receptori γ/δ. În formele latente asimptomatice numărul IEL este mult mai crescut iar rata celor cu receptori γ/δ ajunge la 25-30%.

Enteroscopia a fost introdusă mai recent în diagnosticul afecţiunilor intestinului subţire. Markerii endoscopici care sugerează atrofie vilozitară sunt următorii: absenţa valvulelor Kerckring în duodenul II, III, IV şi în jejunul superior, pliuri curbe paralele, aspect mozaicat al mucoasei şi vasele superficiale bine vizibile.

TESTE IMUNOLOGICE (DE SCREENING)

O serie de teste imunologice având ca substrat detecţia anticorpilor antigliadină reprezintă teste complementare biopsiei intestinale pentru dia-

gnosticul EG. Aceste teste sunt utile şi în screening-ul grupurilor populaţionale cu incidenţă crescut a EG făcând posibilă selecţia subiecţilor pentru biopsie duodenală, sau în urmărirea complianţei la dieta fără gluten. Anticorpii antigliadină, îndeosebi IgA antigliadină, sunt detectaţi la aproximativ 90% din pacienţii cu EG netratată şi la numeroşi subiecţi asimptomatici sau aflaţi sub dieta fără gluten. Anticorpii anti-endomisiali au o sensibilitate de 95% şi o specificitate de aproximativ 100% la pacienţii cu EG activă (în prezenţa atrofiei vilozitare totale/subtotale) (tabelul IV).

TABELUL IV

DIAGNOSTICUL IMUNOLOGIC ÎN ENTEROPATIA GLUTENICĂ*

	Endomissium IgA	*Antireticulin IgA*	*Antigliadin IgA*	*Antigliadin IgG*
Sensibilitate	100	91	91	76
Specificitate	90	99	85	88
Valoarea predictivă a testului pozitiv	91	91	45	46
Valoarea predictivă a testului negativ	100	99	99	97

* După Ferreira M, Davies SL, Buttler M, Scott D, Clark M, Kumar P: Endomysial antibody: is it the best screening test test for coeliac disease? GUT 1992, 33: 1633-1637.

Utilizarea acestor teste în studii populaţionale a dus la descoperirea a numeroase cazuri de EG confirmate ulterior prin biopsie jejunală şi au fundamentat concluzia că EG rămâne o afecţiune subdiagnosticată.

Algoritmul simplificat al diagnosticului EG simptomatic şi asimptomatic este redat în figura 5.

Pacienţii care au simptomatologie clinică tipică pot fi testaţi pentru steatoree. În caz că steatoreea este prezentă (peste 6 g acizi groşi în medie pe 24 ore) se indică testele biochimice pentru evidenţierea indirectă a malabsorbţiei fierului şi calciului. Concomitent se preactică biopsia de jejun. Testul cu d-xiloză nu este obligatoriu. Descrierea histopatologică compatibilă cu EG justifică indicaţia regimului fără gluten urmează posibilităţile de răspuns la regimul fără gluten. Rudele asimptomatice ale pacienţilor cu EG pot fi examinate prin testele imunologice de screening.

FORME CLINICE DE EG

EG se prezintă sub numeroase forme clinice care în prezent se individualizează după criteriile histopatologice şi clinice.

Forma clinică evidentă a EG este forma descrisă mai sus, în care pacienţii prezintă semne digestive şi extradigestive, înalt sugestive pentru EG asociate cu atrofia vilozităţilor intestinale.

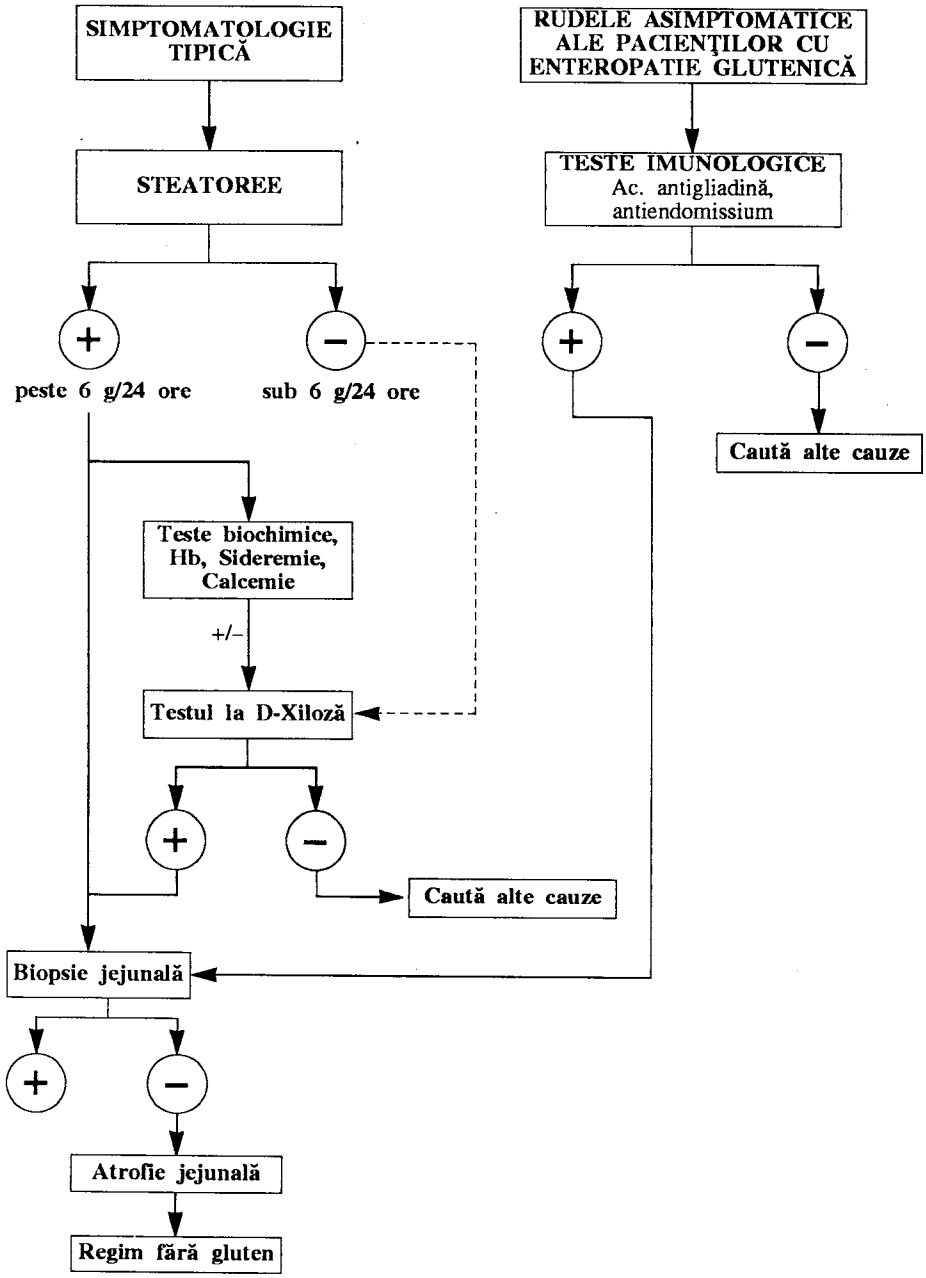


Fig. 5 – Algoritmul diagnosticului enteropatiei glutenice.

Forma latentă a EG este definită prin existenţa unei mucoase normale la pacienţii care au regim cu un conţinut normal de gluten dar care dezvoltă boala clinic evidentă tardiv.

Forma asimptomatică de EG cuprinde pacienţii care au leziuni de atrofie vilozitară dar care nu prezintă simptomatologie clinică. Se întâlneşte la 10% din rudele pacienţilor cu EG. Diagnosticul acestor subiecţi este util deoarece se poate preveni complicaţia malignă care apare în EG netratată.

Forma tranzitorie de EG este o formă destul de discutabilă – deoarece include pacienţi care au intoleranţă la gluten pe perioade scurte de timp după care revin la normal.

Forma monosimptomatică se prezintă numai cu un grup de simptome, unele dintre ele specifice pentru o malabsorbţie selectivă. Se întâlnesc astfel de cazuri în care singura manifestare o reprezintă tulburările hemoragice induse de malabsorbţia vitaminei K, sau cu leziuni difuze scheletice etc.

Forma de EG în care predomină afecţiunile asociate cum ar fi diabetul zaharat tip I, afecţiuni tiroidiene autoimune etc.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial se impune cu: 1) afecţiuni intestinale caracterizate prin leziuni anatomo-patologice celiac-like (atrofie vilozitară) şi 2) afecţiuni care determină sindrom de malabsorbţie dar sunt individualizate prin leziuni anatomo-patologice diferite sau specifice.

O serie de afecţiuni se caracterizează prin leziuni anatomo-patologice celiac-like (fig. 4). În acest prim grup de afecţiuni, atrofia vilozitară este, de regulă, subtotală; ea poate fi întâlnită în sindroamele de imunodeficienţă, sprue tropical, limfomul intestinal, infestări parazitare (Giardia lamblia, Strongyloides). Sindroamele de imunodeficienţă se asociază cu atrofie vilozitară subtotală; spre deosebire de EG, în aceste afecţiuni plasmocitele din lamina propria sunt absente, iar anticorpii antigliadină în aer sunt absenţi. În sprue tropical, anamneza relevă călătoria recentă sau rezidenţa în arii endemice. Infestarea parazitară poate determina modificări celiac-like ale arhitecturii vilozitare care se ameliorează după eradicarea parazitară. Diagnosticul diferenţial cu limfomul intestinal este dificil, având în vedere că acesta poate complica evoluţia EG. Limfomul intestinal difuz se asociază, de regulă, cu atrofie vilozitară subtotală; spre deosebire de EG, criptele glandulare sunt normale sau scurtate. La copil, în diagnosticul diferenţial se impun alte afecţiuni nutrient-induse (intoleranţa la laptele de vacă, la proteine din soia, peşte etc.), a căror rezoluţie spectaculoasă (clinică şi morfologică) este determinată de excluderea nutrientului activator din alimentaţie.

În grupul afecţiunilor care determină sindrom de malabsorbţie, dar sunt individualizate prin leziuni anatomo-patologice specifice, se încadrează boala Whipple, boala Crohn, pancreatita cronică, gastroenterita eozinofilică, sindromul de poluare bacteriană intestinală, sindrom Zollinger-Ellison (gastrinom cu hipersecreţie acidă gastrică). Insuficienţa pancreatică secundară pancreatitei cronice reprezintă o cauză comună de malabsorbţie. Spre deosebire de EG,

pancreatita cronică este însoţită de durere abdominală, explorările imagistice (radiografia abdominală simplă, ecografia standard, tomografia computerizată abdominală) relevă în majoritatea cazurilor calcificări pancreatice, iar biopsia intestinală este normală. Boala Whipple este o afecţiune sistemică caracterizată printr-un sindrom de malabsorbţie apărut ca urmare a infiltrării mucoasei intestinale cu Mycobacterium avium intracellulare prezent în macrofagele "spumoase" PAS-pozitive din lamina propria. Boala Crohn şi gastroenterita eozinofilică sunt uşor de diferenţiat de EG pe baza leziunilor anatomo-patologice caracteristice. În sindromul Zollinger-Ellison şi sindromul de poluare bacteriană intestinală, arhitectura mucoasei intestinale este indemnă, diagnosticul realizându-se prin jejunoculturi şi, respectiv dozarea gastrinemiei şi explorări imagistice. Tratamentul de eradicare bacteriană sau rezecţia chirurgicală a tumorii gastrin-secretoare determină rezoluţia sindromului de malabsorbţie.

Unii subiecţi care reclamă diaree apărută la ingestia de gluten prezintă la biopsia intestinală caractere morfologice normale sau minim infiltrat inflamator în lamina propria; această diaree gluten-sensibilă se ameliorează la excluderea glutenului din alimentaţie. Alţi subiecţi prezintă trăsături morfologice caracteristice. EG nu răspund favorabil la excluderea glutenului din alimentaţie, definind EG refractară.

COMPLICAŢII

Complicaţiile majore ale EG sunt reprezentate de afecţiuni maligne, jejuno-ileita ulcerativă nespecifică şi sprue refractar.

Incidenţa afecţiunilor maligne în EG este de două ori mai mare decât în populaţia generală. S-a stabilit că 10-15% din pacienţii cu EG, în special cei cu expunere îndelungată la gluten dezvoltă afecţiuni maligne. Incidenţa unor afecţiuni maligne gastrointestinale specifice (limfomul şi adenocarcinomul intestinului subţire) este considerabil crescută. Limfomul intestinal primitiv reprezintă aproximativ jumătate din afecţiunile maligne care complică EG. Este un limfom T difuz multifocal, având frecvent ca punct de plecare IEL. Manifestările clinice pot debuta insidios (apariţia durerii abdominale, scădere ponderală şi manifestări clinico-biologice ale malabsorbţiei la un vechi celiac, în pofida menţinerii dietei fără gluten). Mai rar, debutul este de tip acut manifestat prin ocluzie, perforaţie sau hemoragie digestivă. La majoritatea pacienţilor, limfomul intestinal apare în cursul evoluţiei unei EG cunoscute, dar la o mică parte din pacienţi, diagnosticul se face concomitent sau la scurt timp după diagnosticul EG. Rareori, limfomul intestinal este diagnosticat la celiaci latenţi asimptomatici şi nediagnosticaţi. Dificultatea diagnosticului de limfom intestinal care complică EG este bine cunoscută; ea se datorează caracterului superficial al biopsiei duodenale distale şi caracterului bine diferenţiat al infiltratului limfomatos. Adeseori, numai studii citogenetice şi imunohistochimice pot stabili diagnosticul. Cancerele solide (non-limfoma-

toase) diagnosticate la celiaci interesează tractul gastrointestinal. Cele mai frecvente sunt carcinomul esofagian scuamos, faringian şi adenocarcinomul intestinului subţire. Apar, de regulă, la peste 50 de ani şi se asociază cu manifestări clinice caracteristice localizării. Mecanismele responsabile de riscul crescut pentru afecţiuni maligne al pacienţilor cu EG sunt incomplet elucidate; au fost sugerate: activitatea mitotică crescută din criptele glandulare; leziunile epiteliului de suprafaţă, anomaliile sistemului imun mucosal, turn-over-ul crescut al limfocitelor mucosale, expunerea mucoasei intestinale lezate la carcinogeni sau virusuri oncogenice. Respectarea strictă a dietei fără gluten reduce riscul dezvoltării afecţiunilor maligne asociate EG până la riscul standard.

Jejuno-ileita ulcerativă (enterita ulcerativă cronică nongranulomatoasă) este o complicaţie rară, caracterizată prin prezenţa a multiple ulcere nespecifice localizate la jejun şi, mai rar, la ileon sau colon. Manifestarea clinică dominantă este prezenţa durerii abdominale. Complicaţiile sunt reprezentate de perforaţie (peritonită asociată), formarea de stenoze (manifestări obstructive) sau hemoragii digestive. Jejuno-ileita ulcerativă este refractară la dieta fără gluten; corticoterapia parenterală şi rezecţia intestinală a ariei/ariilor ulcerate poate fi eficientă. Uneori, limfomul intestinal complică evoluţia acestor pacienţi. Prognosticul este grav, complicaţia fiind grevată de o mortalitate înaltă (75%). Mecanismul prin care apare această complicaţie este incomplet elucidat (a fost postulată o agresiune autoimună a celulelor epiteliale).

Sprue refractar este definit la pacienţii cu EG care răspund iniţial la dieta fără gluten pentru ca, ulterior, să recadă, devenind non-responsivi. Diagnosticul este condiţionat de atestarea complianţei la dieta fără gluten. Unii pacienţi cu sprue refractar răspund la terapia cu corticosteroizi sau imunosupresoare (Azatioprina sau Ciclosporina A); la alţii, malabsorbţia are un curs progestiv sau se poate supraimpune limfomul intestinal.

TRATAMENT

Instituirea dietei fără gluten pe întreg cursul vieţii este principiul terapeutic esenţial în EG. Dieta fără gluten este destinată controlului simptomelor, evitării complicaţiilor nutriţionale şi maligne; ea reprezintă denumirea generică a dietei de excludere a alimentelor conţinând gluten din grâu, dar şi a prolaminelor din secară, orz şi ovăz. Deoarece EG reprezintă o condiţie cronică, menţinerea dietei fără gluten trebuie extinsă la întreg cursul vieţii. Toxicitatea mediată imunologic a gliadinei determină activarea EG la minima expunere a mucoasei intestinale susceptibile cu proteina toxică, de aceea dieta presupune restricţia completă şi riguroasă a glutenului din alimentaţie. În principiu, enunţul teoretic al excluderii proteinelor toxice din alimentaţie pare simplu; în practică însă el reprezintă un deziderat greu de atins. Menţinerea dietei fără gluten necesită viligenţă atât din partea pacienţilor celiaci, cât şi din partea medicului. Gliadina şi celelalte prolamine reprezintă consti-

tuenţi ubicvitari ai alimentelor. Pacienţii celiaci trebuie instruiţi asupra conţinutului în gluten al alimentelor, precum şi asupra necesităţii de a obţine informaţii asupra conţinutului în gluten a alimentelor servite în unităţi alimentare. În funcţie de reţeta de fabricaţie glutenul este utilizat frecvent ca stabilizator sau aditiv alimentar aromatizat în alimente procesate, disponibile comercial (tabelul V). Amidonul alimentar, în funcţie de sursă, poate fi contaminat şi el cu gluten. Provenind din orz, berea şi malţul sunt contaminate cu prolamine, consumul acestora fiind prohibit la celiaci. Făina de porumb (mălai) sau mei, hrişca, orezul, cartoful, sorgul sau maniocul (tapioca) constituie alimente alternative la pacienţii cu EG.

TABELUL V

ALIMENTELE CARE POT CONŢINE GLUTEN ÎN FUNCŢIE DE FABRICARE

• Îngheţată • Smântână dietetică • Iaurt cu fructe • Ciocolată fierbinte • Ceai sau cafea instant • Cuburi de bulion • Supe mixte sau conserve • Sosuri de salată • Brânză	• Conserve de carne • Cârnaţi vienezi sau alţi cârnaţi • Sosuri pentru fripturi • Muştar • Sos de tomate • Ulei de alune

Iniţierea dietei fără gluten este urmată de răspuns clinic şi histologic promt; răspunsul clinic apare la 48 h-3 săptămâni de la excluderea glutenului din alimentaţie în timp ce ameliorarea histologică necesită luni/ani de dietă. O problemă importantă este reprezentată de relativa toleranţă a unor cantităţi limitate de gluten de către unii adulţi cu EG, care rămân asimptomatici sau prezintă manifestări clinice minore în pofida existenţei leziunilor histologice. Datorită relaţiei dintre dieta fără gluten şi complicaţiile maligne ale EG, menţinerea acstui tip de dietă reprezintă atitudinea prudentă, corectă şi în aceste cazuri.

Complianţa la dieta fără gluten constituie o problemă dificil de rezolvat datorită omniprezenţei glutenului în dietă în Europa şi America de Nord şi sentimentului de frustrare determinat de restricţia îndelungată a principalei cereale din dietă şi derivatelor sale cu proprietăţi organoleptice greu de înlocuit. Se consideră că 30 până 50% din pacienţii cu EG nu respectă strict această dietă fie voluntar (cu atât mai mult cu cât pacienţii tolerează, fără manifestări clinice, cantităţi mici de gluten în dietă) fie involuntar (consumă produse contaminate cu mici cantităţi de gluten, preparate comerciale în care nu este semnalată prezenţa glutenului etc.). Non-complianţa la dieta fără gluten se asociază cu riscul manifestărilor osteopenice, anemie cu sideremie şi folatemie scăzută, creşterea riscului ascocierilor maligne (limfom, adenocarcinom intestinal).

Instruirea periodică a celiacilor, contactul strâns cu medicul şi un dietetician avizat, convingerea pacienţilor asupra necesităţii menţinerii dietei

fără gluten şi efectului protector al acesteia pe termen lung, motivarea repetată a restricţiei fac parte din tratamentul ideal al pacienţilor cu EG. Pacienţii trebuie educaţi activ asupra afecţiunii şi recomandărilor dietetice ale acesteia.

Datorită deficitului secundar de lactază, dieta fără gluten trebuie asociată iniţial cu excluderea lactatelor din dietă; după răspunsul la această dietă lactatele se reintroduc în alimentaţie progresiv.

Lipsa de răspuns la regimul fără gluten ridică o serie de probleme care sunt sistematizate în fig. 6. În caz că după o perioadă de răspuns bun la dieta fără gluten pacientul redevine simptomatic, medicul trebuie să ia în considerare fie nerespectarea regimului de către pacient, fie apariţia unei complicaţii maligne. Lipsa primară de răspuns la regimul fără gluten ridică de asemenea problema lipsei de complianţă, a unei complicaţii maligne sau a unei EG refractare.

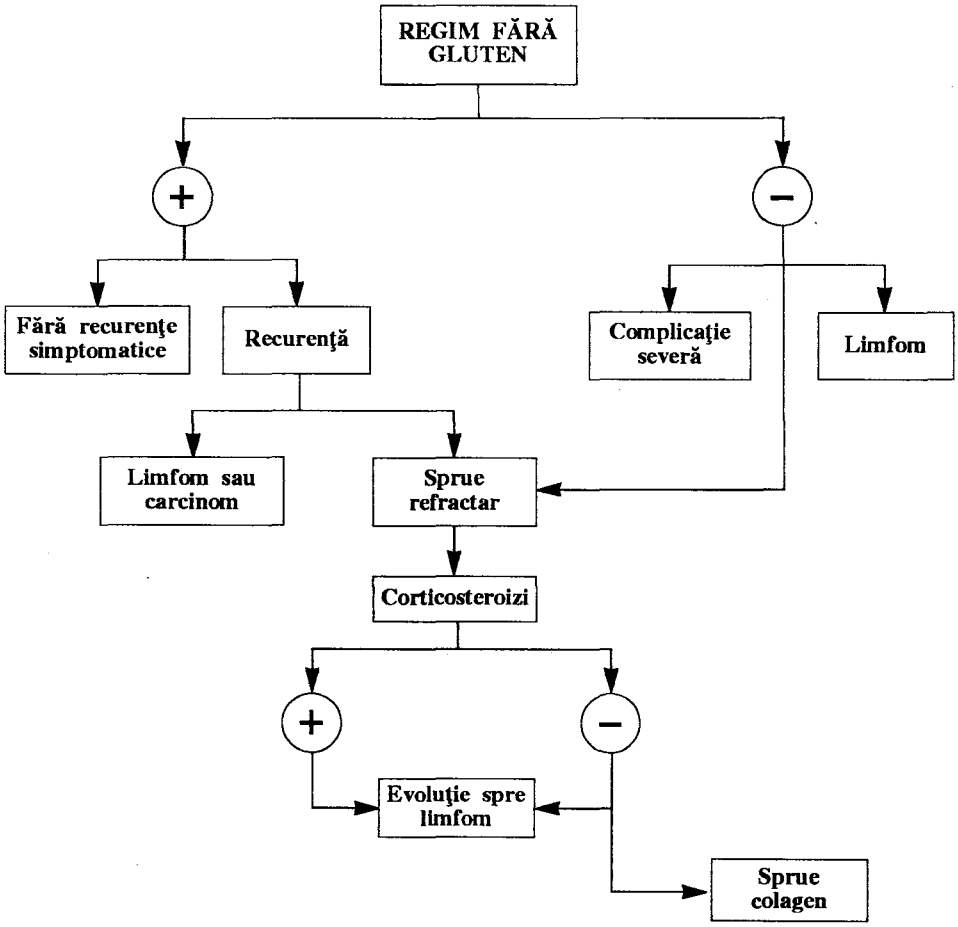


Fig. 6 – Schema urmăririi şi evaluării răspunsului la regimul fără gluten.

Dacă investigaţiile nu confirmă diagnosticul de limfom rămâne de confirmat diagnosticul de sprue refractar şi să încerce tratamentul cu corticosteroizi. Lipsa de răspuns la cosrticosteroizi ridică suspiciunea de sprue colagen.

În formele refractare tratamentele imunosupresoare (Azatioprina Ciclosporina A), pot fi încercate cu condiţia excluderii limfomului intestinal. Rezultatele obţinute nu sunt concludente.

Terapia suplimentară, de substituţie, are drept scop corectarea rapidă a deficitelor în principalii factori nutritivi, produse de malabsorbţie. Terapia de substituţie este indicată la începutul regimului fără gluten până când se restabileşte absorbţia şi constă în următoarele posibilităţi: administrare de calciu 500-1000 mg/zi, acid folic 5-10 mg/zi, vitamina B_{12} 1 mg/zi, sulfat feros 325 × 3 mg/zi, vitamina D 1,25 mg sau 50 000 unităţi/zi, vitamina A 100 000-200 000 unităţi/zi.

Bibliografie

1. **Catassi C., Ratsch AM, Fabiani E. et al.** – Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. Lancet, 1994, 343, 200-203.
2. **Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P., Keyrilainen O, Pasternack A.** – Coeliac disease-associated disorders and survival. Gut, 1994, 35, 1215-1218
3. **Feighery C, Waelan A, Weirg G.** – Endomysium: autoantigen in coeliac disease. Sur. J. Gastroenterology and Hepatology, 1997, 3, 655-656
4. **Ferguson A., Arranz E, O'Mahony S.** – Clinical and pathological spectrum of coeliac disease active, silent, latent, potential (Leading article). Gut, 1993, 34, 150-151
5. **Goggins M, Kelleher D.** – Celiac disease and other nutrient related injuries to the gastrointestinal tract. Am, J. Gastroenterol 1994, 89 (Suppl); S1-S17
6. **Holmes GKL, Prior P, Lance MR, et al.** – Malignancy in coeliac disease – effect of a gluten-free diet. Gut 1989, 30, 333-338
7. **Kagnoff MF** – Immunology and Inflamation of the gastrointestinal tract in Feldman M, Scharschmidt FB, Sleisinger HM, eds.: Sleissenger and Fordtran: Gastrointestinal and liver diseases, 6th Ed. Saunders Co, Philadelphia, 1998, 19-48
8. **Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ** – Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. Gut 1987, 28, 995-999
9. **Longstreth GF** – Successful treatment of refractory sprue cyclosporine. Ann Intern Med 1993, 119, 1 014-1 016
10. **McMillian SA, Haughton DJ, Biggart JD et al** – Predictive value for coeliac disease of antibodies to gliadin, endomysium and jejunum in patients attending for jejunal biopsy. BMJ 1991, 303, 1 163-1 165
11. **Mearin ML, Mulder CJ** – Celiac disease (Gluten-Sensitive Enteropathy). In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE eds. Bockus Gastroenterology, W.B. Saunders Company, 5-th ed, Philadelphia, 1995, 1 027-1 048
12. **Trier JS** – Celiac sprue and refractory sprue. In: Sleissenger MH, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal and liver diseases: pathophysiology, diagnosis, management, 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998, 1557-1574.

CAPITOLUL XX

TUMORILE DE INTESTIN SUBŢIRE (JEJUN-ILEON)

DR. **CARMEN OPROIU**

TUMORI PRIMITIVE 442
Tumori epiteliale 442
Tumori neepiteliale 446
Tumori neepiteliale în afara limfoamelor şi carcinoidului 446
Limfoamele intestinului subţire 447
BOALA IMUNOPROLIFERATIVĂ A INTESTINULUI SUBŢIRE 452
Tumorile carcinoide ale intestinului subţire 454
TUMORI SECUNDARE ALE INTESTINULUI SUBŢIRE 456

Tumorile intestinului subţire, deşi sunt rare, produc de cele mai multe ori complicaţii severe ce pot avea un deznodământ fatal dacă nu sunt diagnosticate în timp util. Investigaţia intestinului subţire este de obicei omisă în multe cazuri de hemoragii, anemii, subocluzii neelucidate, ceea ce produce întârzierea diagnosticului.

Clasificare. Tumorile de intestin subţire pot fi primitive sau secundare, benigne sau maligne. După celula de origine ele se împart în tumori epiteliale şi neepiteliale. S-au descris aproximativ 53 de tipuri morfologice de tumori, cele mai frecvente fiind citate în tabelul I.

TUMORI PRIMITIVE

TUMORI EPITELIALE

Definiţie

Tumorile epiteliale se dezvoltă din celulele epiteliului de suprafaţă şi ale epiteliului glandular.

Epidemiologie

Tumorile de intestin subţire reprezintă 5-10% din tumorile tubului digestiv, şi aproximativ 2/3 din ele sunt maligne. În SUA sunt diagnosticate 2 500 cazuri noi pe an, iar mortalitatea este de 1 000 cazuri pe an. Cele mai frecvente sunt adenoamele şi adenocarcinoamele; se apreciază că 50% din toate tumorile de intestin subţire sunt de origine epitelială.

TABELUL 1

CLASIFICAREA TUMORILOR DE INTESTIN SUBŢIRE

A. **Primitive**		
1. *Epiteliale*		
Benigne	Maligne	
Adenom	Adenocarcinom	
2. *Neepiteliale*		
Benigne	Maligne	
• Fibrom	Sarcoame:	– Fibrosarcom
• Hemangiom		– Hemangiosarcom
• Leiomiom		– Leiomiosarcom
• Lipom		– Liposarcom
• Limfangiom		– Limfangiosarcom
• Neurofibrom		– Neurofibrosarcom
	Limfoame	
	Carcinoid	
B. **Secundare**		

Etiologie

Ca în multe cancere digestive, factorii etiologici şi patogenici se limitează la observaţii clinice, studii statistice, modele experimentale şi ipoteze teoretice. Mai recent, însă, au apărut şi anumite implicaţii genetice.

Factori alimentari. S-a observat o corelaţie pozitivă între frecvenţa apariţiei tumorilor epiteliale (adenoame şi carcinoame) şi consumul de carne şi grăsimi animale, în special carne roşie conservată şi afumată. Relaţia este proporţională cu frecvenţa şi cantitatea de carne consumată.

Boli cu potenţial carcinogenetic. Asemănător celorlalte segmente ale tubului digestiv şi la nivelul intestinului subţire există o secvenţă leziuni inflamatorii – adenoame–carcinoame, secvenţă observată şi în boala Crohn. Paradoxal însă cancerele din boala Crohn sunt mai frecvente în colon. De asemenea şi în enteropatia glutenică se observă o incidenţă mai crescută a cancerelor epiteliale. În evoluţia lor, 2/3 din adenoamele intestinului subţire se malignizează.

Turnoverul celulelor epiteliale a mucoasei intestinului subţire este rapid, mai accelerat decât cel al celulelor colonului. Acest fapt ar putea explica incidenţa scăzută a tumorilor intestinului subţire faţă de cele ale colonului; în enteropatia glutenică, apariţia tumorilor este corelată cu scăderea turnoverului celular din această afecţiune.

Factori genetici. Cercetări experimentale pe şoareci au arătat că în condiţii similare (expunere în utero la carcinogen-N-ethyl-N-nitrosouree) numai anumite specii de şoareci dezvoltă adenocarcinom de intestin subţire. Se presupune că acest fenomen, denumit SSIC (susceptibility to small intestinal cancer) este produs de o genă situată într-o porţiune distală a cromozomului 4. Este posibil ca această genă să fie identică cu gena Mom (Modifier of min), care este situată în acelaşi locus, şi intervine în dezvoltarea tumorilor intestinale multicentrice.

În sindromul Peutz-Jeghers şi sindromul Gardner, boli ereditare, apariţia tumorilor este condiţionată de o singură genă pleiotropă, transmisă autosomal dominant.

Carcinogeneza experimentală. În carcinogeneza experimentală a intestinului subţire sunt întrebuinţate o serie de substanţe, dintre care dimetilhidroxina (DMH) este cea mai activă în administrare orală. În intestin ea este hidrolizată prin intermediul enzimelor bacteriene (glicozidaza) şi eliberează o substanţă activă care este metilazoximetanal (MAM). Odată ajunsă la nivelul celulei intestinale substanţa carcinogenetică are o acţiune toxică şi una oncogenetică; aceasta din urmă acţionează la nivelul criptelor şi determină caracterele neoplazice ale viitoarei tumori. Sub acţiunea acestei substanţe se formează la animal atât tumori de intestin subţire (10%) cât şi de colon, dar în proporţie mult mai mare (90%).

TABELUL II

SUBSTANŢE CARCINOGENETICE UTILIZATE ÎN CARCINOGENEZA EXPERIMENTALĂ A INTESTINULUI SUBŢIRE

- Metylazoximetanol (MAM)
- Dimetilhidroxina (DMH)
- Azoximetan (AZM)
- N-Metil-N-Nitrosuree (NNU)
- N-Metil-N-Nitro-N-Nitrosoguanidina (NNNG)
- Dimetil-Nitrosamina (DMNA)

Se cunosc o serie de date care pot explica frecvenţa mai scăzută a tumorilor intestinului subţire comparativ cu colonul. Ele privesc factori endoluminali, epiteliali şi de apărare imunologică.

A. ***Factori endoluminali.*** Flora intestinală, în special cea anaerobă este mult mai scăzută în intestinul subţire faţă de colon; ea poate să transforme acizii biliari în carcinogene. De asemenea pH-ul intestinului subţire este mai crescut.

B. ***Factori epiteliali.*** Hidrolazele din celulele epiteliului intestinului subţire pot să convertească substanţele carcinogenetice în substanţe mai puţin active; turnoverul celular este mult mai crescut în intestinul subţire. Tranzitul intestinului subţire este mult mai rapid decât cel al colonului, astfel încât timpul de contact dintre substanţele carcinogenetice şi mucoasa intestinului subţire este mult mai scurt decât cel din colon. De asemenea în colon are loc o puternică absorbţie a apei, iar substanţele carcinogenetice sunt mult mai concentrate decât în intestinul subţire unde ele sunt diluate în chimul intestinal.

C. ***Factori de apărare imunologică.*** Secreţia de I.G.A., imunoglobulina protectoare a mucoaselor, este mult mai mare în intestinul subţire; limfocitele T sunt mai abundente în mucoasa intestinului subţire.

Anatomie patologică. Atât adenoamele cât şi adenocarcinoamele sunt localizate predominent în zona proximală a jejunului.

În statistica Clinicii de Gastroenterologie a Spitalului clinic Fundeni, adenoamele reprezentau 37,5% din totalul tumorilor benigne şi 11,53% din totalul tumorilor de intestin subţire. Ele pot fi sesile sau pediculate, iar din punct de vedere microscopic pot fi adenoame tubulare, viloase sau adeno-

viloase. În 1/3 din adenoame se observă zone de malignizare în momentul diagnosticului. Adenocarcinoamele reprezintă 50% din totalul tumorilor maligne şi 34,61% din totalul tumorilor de intestin subţire. Aceste date sunt asemănătoare cu acela ale altor autori.

Tablou clinic. Este asemănător până la un punct pentru toate tumorile epiteliale. Ceea ce deosebeşte tumorile maligne de cele benigne este simptomatologia legată de invazia tumorală, metastazare şi sindromul consumptiv neoplazic.

Tumorile au o perioadă asimptomatică, care este mai mare în cazul adenoamelor; ele pot rămâne asimptomatice permanent în proporţie de 50%. Tumorile maligne sunt simptomatice în proporţie de 90%, şi au manifestări clinice care se instalează relativ rapid. Gradul mare de expansibilitate a peretelui intestinal, cât şi conţinutul lichid al lumenului permit o bună toleranţă a tumorii. Atunci când apare simptomatologia, aceasta este nespecifică, caracterizată prin dureri abdominale variabile în funcţie de sediul tumorii, tulburări dispeptice. Simptomatologia devine alarmantă, atunci când apar complicaţiile; cea mai frecventă complicaţie este obstrucţia, prezentă la 70% din cazuri. Obstrucţia se produce fie prin expansiunea tumorii în lumen, sau invazia circumferenţială a lumenului, sau prin intususcepţie. Ultima variantă se observă în special în cazul tumorilor benigne, pediculate, care prin greutatea lor trag şi invaginează peretele intestinal suplu, neinvadat. Pot apărea de asemenea ocluzii acute (care reprezintă semnul inaugural la 25% din cazuri), perioade subocluzive intermitente, sau subocluzie cronică. Hemoragia digestivă masivă sau ocultă (anemia microcitară este prezentă la 20-50% din tumorile benigne) reprezintă o altă complicaţie majoră a tumorilor de intestin subţire. Perforaţia şi peritonita se întâlnesc mult mai rar.

La examenul obiectiv se constată frecvent paloare şi masă palpabilă abdominală, decelabilă şi la tact genital sau rectal, unde este plasată prin greutatea ei. Ceea ce caracterizează tumorile de intestin subţire este apariţia lor fantomatică; din cauza mezoului lung ele îşi pot schimba sediul, pot dispărea, ca să reapară în zone învecinate.

În tumorile maligne pot apărea metastaze hepatice, carcinomatoză peritoneală, ascită, caşexie, icter.

Diagnostic. Tumorile intestinului subţire sunt diagnosticate tardiv; între apariţia simptomelor şi stabilirea diagnosticului trec în medie 7-8 luni în cazul tumorilor maligne şi 2-3 ani în cazul tumorilor benigne. În afara anemiei şi a creşterii VSH, celelalte teste biologice sunt nesemnificative, cu excepţia alterării testelor hepatice în cazul apariţiei metastazelor hepatice. Markerul tumoral – CEA – este de obicei negativ. Metoda de elecţie pentru diagnostic este examenul radiologic baritat, respectiv tranzitul baritat al intestinului subţire executat astfel încât să nu existe segment omis sau anse suprapuse; uneori este necesară irigografia pentru o mai bună vizualizare a ileonului terminal. Examenele radiologice au posibilitatea să pună în evidenţă mici imagini lacunare, întreruperi de pliuri, stenozări, semiton, pinteni sau chiar ulceraţii.

Angiografia mezenterică este utilă în tumorile vasculare, hamartoame, sau în hemoragiile masive active.

Ecografia poate descoperi modificări ale lumenului intestinal, dar numai atunci când leziunile sunt importante, dar ea nu reprezintă metodă de investigare de elecţie decât pentru aprecierea invaziei tumorale şi a metastazelor. C.T. se situează pe acelaşi plan cu ecografia. Endoscopia digestivă inferioară poate fi utilă atunci când prin colonoscopie se poate vizualiza retrograd ileonul terminal. Endoscopia digestivă superioară nu poate descoperi decât întâmplător tumorile intestinale atunci când vizualizează jejunul într-o anastomoză gastrojejunală.

Cauzele întârzierii diagnosticului se datorează atât simptomatologiei nespecifice comună cu aceea a altor tumori sau afecţiuni ale tubului digestiv, dar mai ales omiterii explorării intestinului subţire.

Forme clinice. 1. *Sindromul Peutz-Jeghers* este caracterizat prin asocierea polipozei intestinale cu pigmentarea melanică cutaneo-mucoasă. Polipii intestinali sunt de cele mai multe ori multipli, pot cuprinde atât intestinul subţire cât şi colonul şi au o rată mare de malignizare. Pigmentarea cutaneo-mucoasă se prezintă sub formă de mici pete rotunde sau ovalare, perioral, perianal sau tegumentar. Afecţiunea are caracter ereditar şi este întâlnită la aproximativ 40% din membrii familiei.

2. *Sindromul Gardner* este caracterizat prin asocierea polipozei (intestin subţire şi colon) cu tumori ale ţesuturilor moi şi osoase. Afecţiunea este ereditară şi apare la peste 50% din membrii familiei. Tumorile ţesuturilor moi şi osoase apar înaintea celor intestinale şi au rată mare de malignizare.

3. *Sindromul Cronknite-Canada* constă în asocierea polipozei intestinale cu alopecie şi atrofie a unghiilor.

Evoluţia acestor tumori nu este bine cunoscută deoarece, fiind boli rare, nu există serii largi de urmărire.

Tratament. În cazul tumorilor benigne se practică exereza prin endoscopie sau laparatomie. În cazul celui mai mic dubiu de malignizare, se lărgeşte exereza, cu margine de siguranţă şi se prelevează ganglionii din zonă pentru examen histologic. Tumorile maligne rezecabile sunt operate cu margine mare de siguranţă şi cu ablaţia şi inventarierea tuturor ganglionilor loco-regionali; în aceste cazuri se asociază chimioterapia adjuvantă. În cazurile nerezecabile, cu obstrucţie, se practică by-pass chirurgical şi se administrează chimioterapia asemănătoare cancerelor de colon. Prognosticul depinde de gradul de rezecabilitate, de gradul de invazie tumorală şi de prinderea ganglionară. Bolnavii cu adenocarcinoame limitate la mucoasă sau la submucoasă şi fără adenopatii sau metastaze au o supravieţuire la 5 ani de 100%, cei la care invazia este în muscularis propria de 52%, în seroasă 45%, iar cei cu adenopatii 0%.

TUMORI NEEPITELIALE

TUMORI NEEPITELIALE (ÎN AFARA LIMFOAMELOR ŞI CARCINOIDULUI)

Tumorile neepiteliale benigne sunt rare, dar în statistica noastră, cele simptomatice care au fost operate, au reprezentat 62,5% din totalul tumorilor

benigne (2 cazuri Schwanom, 2 cazuri fibrom, 1 leiomiom). Se consideră că leiomiomul este tumora cea mai frecventă; leiomioamele sunt tumori voluminoase, ce se ulcerează cu uşurinţă. Pot produce atât obstrucţie cât şi hemoragie şi perforaţie. Au rată mare de malignizare. Este bine ca aceste tumori să fie rezecate cu margini largi de siguranţă, chiar dacă la biopsia intraoperatorie s-a constatat o leziune benignă, deoarece poate exista o eventuală malignizare în altă zonă a tumorii, care nu a fost biopsiată.

Tumorile nonepiteliale maligne au în statistica noastră o incidenţă de 27,9%, cu predominenţa leiomiosarcoamelor, care sunt mai frecvente decât în alte statistici. Nu se cunosc date patogenice asupra acestor tipuri de tumori, dar s-au observat unele asocieri. Schwanoamele au fost corelate cu boala Recklinghausen, iar ganglioneuroamele cu carcinomul medular de tiroidă. Simptomatologia şi diagnosticul acestor tumori sunt similare cu cele ale tumorilor epiteliale.

Tratamentul este cel chirurgical. Tumorile maligne, în marea lor majoritate, nu invadează ganglionii decât tardiv şi metastazează mai puţin frecvent; de aceea sunt rezecabile într-o proporţie mai mare. Aceste tipuri de tumori nu beneficiază de chimioterapie şi radioterapie. În cazurile nerezecabile şi la care nu se poate efectua nici tratament paliativ, chirurgical, administrarea curelor cu dexorubicin au dat rezultatele cele mai bune. Supravieţuirea la 5 ani pentru bolnavii rezecabili este de 50%, iar la 10 ani de 35%. La bolnavii la care se efectuează numai tratament chirurgical paliativ, supravieţuirea este de 25% la 5 ani şi 6% la 10 ani.

LIMFOAMELE INTESTINULUI SUBŢIRE

Limfoamele intestinului subţire pot fi secundare, în cadrul unei boli limfoproliferative sistemice, sau primitive.

Definiţie. Limfoamele primitive ale tubului digestiv sunt cele care afectează predominent tubul digestiv, sau după alţi autori, limfoamele care prezintă simptome digestive la prezentarea la medic. Criterii mai precise de diagnostic includ: 1. Lipsa adenopatiilor periferice. 2. Lipsa adenopatiilor mediastinale la radiografia pulmonară. 3. Frotiu normal al sângelui periferic. 4. La laparatomie numai leziuni ale tubului digestiv şi adenopatii locale, eventual retroperitoneale. 5. Ficat şi splină în limite normale.

Epidemiologie. În Europa vestică şi în Statele Unite ale Americii, limfoamele nehodgkiniene (LNH), reprezintă 3-5% din decesele prin cancer şi 1% din totalul deceselor. Incidenţa variază între 3,5-11,3 cazuri noi pe an/100 000 locuitori. Incidenţa este în creştere mare, cu 2-10,9% pe an; creşterea este mai accentuată la cei în vârstă, putând ajunge până la 26%. LNH reprezintă cancerul hematologic cel mai frecvent; la indivizii tineri creşterea frecvenţei poate fi corelată cu creşterea îmbolnăvirilor de SIDA, iar la bătrâni cu factorii de mediu. Se estimează că limfoamele primitive ale intestinului subţire constituie 5% din totalul limfoamelor, şi 1-4% din totalul

cancerelor de tub digestiv. În statistica clinicii de Gastroenterologie, ele însumează 11% din totalul tumorilor de intestin subţire.

Clasificare. Făcând parte din marea clasă a limfoamelor, localizările intestinale sunt cuprinse în clasificarea "REAL" (Revised European-American Lymphome Classification) 1993 ce are drept criterii atât celula de origine, cât şi evoluţia clinică (Tabel III). Limfoamele primitive ale intestinului subţire sunt aproape în totalitate nehodgkiniene; cele mai frecvente sunt incluse în tabelul 4. După caracterele imunologice ele se clasifică în imunoproliferative şi neimunoproliferative.

TABELUL III

CLASIFICARE DUPĂ EVOLUŢIE A ENTITĂŢILOR CUPRINSE ÎN "REVISED EUROPEAN-AMERICAN LYMPHOMA CLASSIFICATION"

Limfoame indolente
Celule B
- Leucemia cr. limfocitică cu celule B, limfom B cu limfocite mici
- Imunocitom
- Limfom centrofolicular (folicular gr. I şi II)
- Limfom cu celule B din zonă marginală
- Leucemie cu celule păroase
- Plasmocitom şi mielom

Celule T
- Leucemia cu celule mari granulare
- Limfom cu celule T adulte sau leucemie (smouldering)
- Mucosis fungunoidis, sindrom Sézary

Limfoame moderat agresive
Celule B
- Leucemie cu celule B prelimfocitice
- Limfom cu celule din manta
- Limfom centro folicular, folicular gr. 3

Celule T
- Leucemie cr. limfocitară cu celule T adulte
- Limfom angiocentric
- Limfom angio-imunoblastic

Limfoame agresive
Celule B
- Limfom difuz cu celule mari B

Celule T
- Limfom cu celule T periferice, nespecificat
- Limfom intestinal cu celule T
- Limfom anaplastic cu celule mari
- Limfom cu celule T adulte sau leucemie (acut sau limfomatos)

Limfoame foarte agresive
Cu celule B
- Limfom cu celule B precursor limfoblastic, leucemie
- Limfom Burkitt
- Limfom de grad înalt tip B "Burkitt-like"

Celule T
- Limfom precursor T limfoblastic

Boala Hodgkin
- Predominant limfocite
- Altele

TABELUL IV

LIMFOAMELE INTESTINALE
SINTEZA DATELOR HISTOPATOLOGICE ŞI IMUNOCHIMICE

Entitatea bolii	*Celula de origine probabilă*	*Imunochimie*	*Patologie*
Limfom difuz cu celule mari	Celule B transformate	+ Slg B_1	Secundar bolii ganglionare
Limfom cu celule mici, neclivate	Celule B secundare	+ Slg B_1	Aspect de "cer înstelat"; celule bazofile, largi, profunde, nu de formă Burkitt, uneori mai pleiomorfe
Boala imunoproliferativă a intestinului subţire (IPID)	Celule din centrul folicular	Proteină α lanţuri grele (+IgA, +KB_6, –CALLA)	Infiltrat celular mucos cronic, cu prindere de lamina propria; noduli limfoizi hiperplazici; aplatizarea vililor; scăderea numărului de cripte; limfom limfoplasmocitoid în ganglionii mezenterici
Limfom cu ţesut limfoid asociat mucoasei (MALT)	Limfocitele din plăcile Payer	CD22, mB1, mB2, L26, mKB5, LN-1 (punte perinucleară), K1B3, KB61	Leziuni polimorfice; leziuni limfoepiteliale; formare de foliculi reactivi; infiltrat plasmocitar
Polipoză limfoidă multiplă	Centrocite care se găsesc în foliculii primari şi zona de manta a foliculilor	Slg, CD20, Ig, Len 4, Len 12, Len 14, BAI, CD45, LN2, LN3, CD9, nT2, mB1, CD5, FAL superf., – CALLA	Foliculi limfomatoşi ai întregului tub digestiv şi noduli formaţi din limfocite atipice care înconjoară centrii germinativi aparent normali
Limfom cu celule T asociate enteropatiei	Limfocite intraepiteliale	HML, CD45, CD7, CD4, HLA-DR, Af. de membrană epitelială	Celule mari asemănătoare histiocitelor; atrofie viloasă; cripte hiperplazice; plasmocitoză în lamina propria; creşterea numărului limfocitelor intraepiteliale

După Dennie V. şi colab.: Intestinal Lymphomas în Schleisinger and Fortrand's Gastrointestinal Tract and Liver Diseases.

Limfoamele neimunoproliferative ale intestinului subţire

Etiopatogenie. În producerea limfoamelor nehodgkiniene intervin următorii factori:

Factori virali. Virusul imunodeficienţei-HIV. Bolnavii cu SIDA au un risc de 100 de ori mai mare de a prezenta limfoame decât populaţia sănătoasă; se apreciază că 3% dintre ei prezintă LNH chiar după primul an de boală; majoritatea sunt cu celule B mari imunoblastice, mai puţine cu celule mici cu nuclei neclivaţi, sau alte tipuri celulare. Apariţia LNH nu este produsă direct de HIV care se leagă preferenţial de limfocite T; el apare secundar imunodeficienţei, care permite proliferarea necontrolată a limfocitelor B, şi favorizează asocierea virusului Epstein-Barr (VEB). HTLV-1 este un retrovirus, asociat cu "Adult-T-Lymphome/Leukemia", frecvent întâlnite în Japonia

şi Caraibe. El induce proliferarea de celule T care exprimă interleukină 2 (IL-2) ce favorizează la rândul ei proliferarea limfocitelor. Ulterior apare o proliferare monoclonală care nu mai este dependentă de IL-2. Genomul HTLV-1, este prezent în celulele afectate, iar anticorpii prezenţi în serul bolnavilor; aceştia pot fi prezenţi şi în serul indivizilor sănătoşi din zonele endemice. Virusul Epstein Barr (VEB) este strâns asociat cu limfomul Burkitt African, şi mai puţin cu limfoamele din zonele neendemice. Are rol în producerea limfoamelor la bolnavii cu imunodeficienţă. Virus Herpes 8 (HHV-8) este prezent în celulele maligne ale sarcomului Kaposi, frecvent asociat cu SIDA. Este implicat în producerea limfoamelor cavitare (pleură, pericard, peritoneu). Virusul hepatitei C, a fost găsit în celulele mononucleate ale pacienţilor cu crioglobulinemie II şi III, considerate sindroame limfoproliferative cu evoluţie lentă, care în timp pot evolua către un limfom cu celule B. În LNH s-a descris la unii pacienţi prezenţa de anticorpi anti HVC. Corelaţia nu este încă bine dovedită.

Imunodepresia. Imunodepresia congenitală cât şi cea câştigată (SIDA, tratamente imunodepresive de lungă durată – cum ar fi tratamentul colagenozelor, a transplantului medular sau a grefelor de organ) favorizează apariţia limfoamelor. Apariţia lor depinde de gradul de imunodepresie; sunt frecvent asociate cu VEB şi pot fi reversibile după încetarea imunodepresiei.

Factori de mediu. Apariţia LNH a fost corelată cu manipularea unor pesticide în agricultură.

Factori infecţioşi. În mucoasa gastrică apariţia tumorii limfo-epiteliale (MALT) este asociată cu prezenţa unei bacterii, Helicobacter piloridis, şi poate dispărea după tratament intensiv cu antibiotice. În limfoamele intestinului subţire, nu au fost până în prezent precizaţi asemenea factori.

Leziuni intestinale preexistente. Nu există asocieri ferme între boala Crohn şi LNH. În schimb hiperplazia limfoidă nodală, ce are caractere benigne, o evoluţie foarte blândă şi lentă poate să evolueze către un limfom; ea este considerată ca o variantă de MALT.

Anatomie patologică. Limfoamele neimunoproliferative pot să apară macroscopic sub diferite forme; ulceraţii cu margini imprecise, infiltraţii limitate sau extinse la întreg peretele intestinal, uneori circumferenţiale, sau dilataţii sacciforme; uneori tumora limfomatoasă poate să atingă dimensiuni mari. Din punct de vedere histologic, poate fi prezent orice tip celular; cele mai frecvente tipuri histologice (tabel 4) întâlnite în intestinul subţire sunt: limfomul difuz cu celule mari B care derivă din celulele centrului folicular din plăcile Payer şi limfomul cu celule mici neclivate. Mai sunt semnalate anumite forme histopatologice care sunt mai caracteristice tubului digestiv: limfomul asociat mucoasei (MALT) este o formă particulară de tumoră limfoepitelială, în care celula tumorală derivă din limfocitele situate în apropierea foliculilor reactivi cu celule B, în afara mantalei în zona marginală, de unde invadează structurile epiteliale. Se descriu 3 tipuri de celule în infiltratul limfomatos: foliculare, plasmocite, limfocite de tip centrocitic; acestea ultime sunt acelea care invadează structurile epiteliale de vecinătate sau la distanţă,

realizând tumori multicentrice. Celulele limfomatoase pot migra şi în alte organe care provin din "FOREGUT" primitiv: bronşii, plămân, glande salivare, tiroidă şi să producă "recăderi" în aceste teritorii. O altă entitate histologică este polipoza limfoidă multiplă care este caracterizată prin prezenţa de mase polipoidale, de diferite mărimi, până la un diametru de 5 cm, acoperite de mucoasă normală şi care pot fi pediculate sau sesile. La nivelul maselor tumorale poate fi observată o coloraţie gri sau neagră. Ganglionii regionali sunt de obicei prinşi în momentul diagnosticului; tumora are tendinţe invazive. Microscopic se observă noduli mici de ţesut limfoid care confluează între ei, şi sunt înconjuraţi de un infiltrat cu celule cu caracter de malignitate (limfoame intermediare sau centrocite); majoritatea acestor celule sunt de lineaţie B. O altă variantă specifică intestinului subţire este limfomul cu celule T asociat enteropatiei glutenice. Prezenţa sa este mai frecventă în Europa-Irlanda unde este prezent la 7-12% din pacienţii cu enteropatie glutenică. La examenul microscopic, în afară de leziunile observate în celiachie (mucoasă aplatizată, atrofie a vililor, hiperplazia criptelor) se constată prezenţa de plasmocite în lamina propria, limfocite intraepiteliale; multe dintre ele au fenotipul T_8 (citotoxic supresor) altele fenotipele $CD7^+$; $CD3^-$, $CD4^-$, iar altele $CD7^+$, $CD3^+$, $CD3^-$, $CD8^-$. Alt marker specific este antigenul cunoscut de anticorpii monoclonali HML-1.

Într-o proporţie mai mică pot apărea şi alte tipuri histologice; foarte rar s-au descris şi limfoame intestinale primitive Hodgkiniene.

Tablou clinic. Este total nespecific. Durerea este simptomul cel mai frecvent şi este de tip "Ulcer-like" în localizările superioare, şi difuză sau colicativă în cele inferioare; nu are nici o relaţie cu alimentaţia sau cu scaunul. Tulburările dispeptice sunt mai frecvente în localizările superioare.

Diareea şi malabsorbţia nu fac parte din tabloul clinic al limfoamelor cu celule B, cu excepţia unei eventuale suprapopulaţii bacteriene asociate sau a infiltrării unei porţiuni întinse din ileonul terminal. Diareea şi malabsorbţia sunt prezente în limfoamele cu celule T, care au caracter infiltrativ difuz – în enteropatia glutenică asociată cu limfom – perforaţia este prezentă la 4% din pacienţi, dar intuscepţia este rară. Masa palpabilă, anemia şi hemoragiile oculte sunt frecvente, pe când hemoragiile digestive masive sunt rare. Hepato-splenomegalia nu apare decât la sfârşitul evoluţiei. Febra este prezentă la 1/3 din bolnavi.

Examene de laborator. În afară de anemie feriprivă sau prin lipsa de factori de maturaţie care sunt prezente la 40-60% din bolnavi, examenul sângelui periferic este normal. În afara cazurilor cu malabsorbţie, unde apar modificările biochimice caracteristice; la celelalte cazuri examenele biochimice sunt normale.

La examenul radiologic al intestinului subţire, care se execută ca pentru celelalte neoplazii, se constată numeroase tipuri de leziuni: ulcere, ulceraţii, lacune, leziuni infiltrative şi obstructive. Sugestiv pentru limfoame este leziunea infiltrativă pe o distanţă mai lungă şi rigiditatea anselor intestinale care stau depărtate unele de altele. Uneori apar fistule entero-enterice. Diagnosticul diferenţial al acestor leziuni cu alte tipuri histologice de tumori sau

boli inflamatorii este pur speculativ; deoarece numai examenul histopatologic şi eventual cel histochimic îl poate clarifica. Ca şi la celelalte tumori de intestin subţire, examenul ecografic şi C.T. pot aduce elemente importante de diagnostic dar mai ales pentru stadializare.

Stadializarea. Prin analogia cu boala Hodgkin, s-a încercat o stadializare după sistemul Ann Arbor, dar această tentativă nu a reuşit din cauza lipsei unor criterii ferme. Se acceptă însă ca factori de gravitate următoarele elemente: starea generală alterată, anumite date histologice (celule mici neclivate, imunoblaste, infiltrat difuz cu celule mari, polipoză limfoidă multiplă), prinderea mai multor organe, tumoră mai mare de 7 cm, "simptome B" (febră fără infecţie, transpiraţii nocturne, scăderea ponderală importantă), creştere a LDH, a beta microglobulinei, gradul de invazie ganglionară, debut cu abdomen acut, gradul de rezecabilitate, boli asociate, anomalii genetice.

Diagnosticul necesită obligatoriu examen clinic complet, examen hematologic, aspirat medular, biopsie medulară, examenul funcţiei hepatice şi renale, beta-micro-globulină serică, electroforeza proteinelor şi a urinei, C.T. abdominală şi pelvină. Diagnosticul de certitudine a localizării intestinale nu se poate stabili decât după biopsia operatorie, eventual endoscopică dacă tumora este localizată astfel încât să fie accesibilă unui examen endoscopic. Celelalte examene sunt necesare stadializării şi diagnosticului diferenţial.

Tratament. Rezecţia intestinală este rezervată cazurilor cu leziuni localizate, situaţie în care se pot aştepta ameliorări la aproximativ 80% din cazuri, chiar dacă limfoamele sunt în stadii mai avansate. Chemoterapia şi radioterapia adjuvantă sunt obligatorii. Deşi se preconizează efectuarea curelor de radioterapie şi de chimioterapie ca tratament unic în cazurile în stadii incipiente, extirparea tumorilor poate totuşi preveni complicaţiile locale severe.

În cazurile cu infiltraţii limfomatoase întinse (cum este cazul limfoamelor asociate enteropatiei) tratamentul chimic şi radioterapic sunt unica soluţie. Se apreciază că administrarea curelor MACOP-B sau Pro-MACE-CytaBOM ar fi cea mai eficientă.

BOALA IMUNOPROLIFERATIVĂ A INTESTINULUI SUBŢIRE

Etiopatogenie. Observată iniţial în bazinul Mării Mediterane, limfomul Mediteranian sau boala lanţurilor grele α (cum a fost denumit de Seligman) a fost descris şi în alte ţări ca Africa de Sud, Taiwan, Pakistan, Peru, în general în ţări cu condiţii socio-economice precare. Malnutriţia favorizează instalarea imunodeficienţei; în această situaţie se observă o depleţie de celule T, scăderea diferenţierii limfocitelor, scăderea componentelor complementului seric a funcţiei fagocitare; pot apărea modificări ale sistemelor imune ale mucoasei şi alte multiple deficite; imunodeficienţa reprezintă un factor permisiv pentru apariţia limfoamelor. Un alt factor asociat stării precare socio-economice din ţările amintite îl reprezintă creşterea florei intestinale, care la rândul ei stimulează celulele producătoare de IGA; la indivizii sănătoşi din

zonele endemice se constată în lamina propria o populaţie crescută de limfocite şi plasmocite.

La pacienţii cu boală imunoproliferativă a intestinului se observă o creştere a frecvenţei antigenelor de histocompatibilitate A9, A19, B12. În câteva cazuri au fost semnalate anomalii ale cromozomului 14; dar limfomul Mediteranian nu este o boală genetică. În ceea ce priveşte modalitatea de apariţie a unei proliferării monoclonale de plasmocite producătoare de lanţuri grele, aceasta rămâne încă în domeniul speculaţiei.

Leziunile macroscopice pot cuprinde întreg intestinul, dar în special jejunul proximal. Unii pacienţi au numai îngroşarea mucoasei, sau aplatizarea şi atrofierea vililor, alţii prezintă formaţii nodulare sau polipoide în mucoasă. *Histologic* se observă un infiltrat dens, compact localizat, în mucoasă şi în submucoasă, care cuprinde neîntrerupt întreg intestinul. Infiltratul celular este plasmocitar sau limfoplasmocitar, dar uneori se poate observa şi tipul limfoid folicular. Ocazional foliculi hiperplazici limfoizi se pot observa în profunzimea mucoasei. Caracterul infiltratului celular poate fi benign sau malign. Ganglionii mezenterici sunt măriţi de volum, şi au, de obicei, arhitectura păstrată. În tipul benign, mucoasa-vilii şi criptele sunt numai minimal afectate; în timpul malign se observă ulceraţii ale mucoasei, îngroşări ale mucoasei sau atrofia vililor. Celulele plasmatice au caractere maligne, iar ganglionii pot şi ei avea plaje de malignitate.

Tablou clinic. Spre deosebire de tumorile imuno-neproliferative, ele apar în special în decada 3-a şi a 4-a de viaţă, şi simptomatologia este caracterizată de diaree şi malabsorbţie, datorită faptului că leziunea este difuză şi extinsă la întregul intestin subţire. La examenul obiectiv se poate constata denutriţie, edeme, ascită, hepatosplenomegalie. În fazele tardive, apar adenopatii.

Date de laborator. VSH este crescut la 1/3 din aceşti bolnavi; isoenzima intestinală a fosfatazei alcaline este crescută. Frecvent se observă Giardia în scaun. Caracteristic pentru această boală este faptul că imunoglobulinele IGA, IGG şi IGM sunt scăzute, dar în schimb la 70% din bolnavi se pune în evidenţă în ser şi în fluidul intestinal proteina lanţurile grele alfa, care este secretată de plasmocitele tumorale. Această paraproteină corespunde segmentului Fc din IGA. Lipsesc complet, lanţurile uşoare, cât şi segmentul V şi C1 din lanţurile grele.

Stadializare-Prognostic. După Khojasteh, există o fază prelimfomatoasă timpurie, în care celulele infiltrative au caracter benign şi una tardivă în care apare neoplazia. În faza limfomatoasă un sarcom imunoblastic infiltrează peretele intestinal, şi invadează ganglionii. Salem şi colaboratorii consideră stadiul 0 caracterizat printr-un infiltrat benign, dar cu proteina lanţurilor grele alfa prezentă. Stadiul 1 este caracterizat prin prezenţa limfomului malign în peretele intestinal sau în limfoganglioni, dar nu în ambele. În stadiul 2 limfomul malign este prezent în ambele teritorii, în stadiul 3 limfosarcomul cuprinde şi ganglionii retroperitoneali şi periferici, iar în stadiul 4 este cuprins

ţesutul extraganglionar. Prognosticul nu depinde numai de stadiile limfomului, dar şi de starea generală a bolnavului şi de prezenţa bolilor asociate.

Tratament. În stadiul prelimfomatos timpuriu, sau Salem 0, administrarea de antibiotice (tetracicline, metronidazol sau ampicilină) timp de cel puţin 6 luni poate remite boala. Dacă nu se obţin rezultate timp de 6-12 luni, sau dacă apare ţesut limfomatos este necesară chimioterapia. Curele bazate pe antracicline, CHOP, produc remisiuni mai bune decât curele C-MOPP. Cu acest tratament se pot obţine remisiuni de 67% şi supravieţuiri la 3,5 ani la 58% din bolnavi. Nici radioterapia şi nici alte metode de tratament nu au fost experimentate.

TUMORILE CARCINOIDE ALE INTESTINULUI SUBŢIRE

Definiţie. Tumorile carcinoide sunt tumori neuro-endocrine ce fac parte din grupul mare al "APUDOAMELOR" (amine precursor uptake and decarboxilation) şi care provin din celulele argentafine ale intestinului subţire.

Epidemiologie. Aproximativ 95% din tumorile argentafine sunt localizate la apendice, intestin subţire şi rect. Dacă localizarea apendiculară este considerată cea mai frecventă, în intestinul subţire se găsesc cele mai multe tumori simptomatice. În USA incidenţa este de 2,9/mil. locuitori (aproximativ 600 cazuri noi pe an) şi este mai frecventă la bărbaţi şi la negri. Vârsta medie în momentul diagnosticului este de aprox. 60 de ani.

Anatomie patologică. Tumorile carcinoide sunt mici, cu diametrul, de obicei, sub 2 cm; în jurul tumorii se observă reacţie de fibroză inelară ce înconjoară circumferinţa lumenului intestinal (pe care îl stenozează) şi mezenterită retractilă; aceste modificări sunt atribuite acţiunii locale fibroblastice a serotoninei asupra seroaselor.

Tumorile sunt mai frecvent localizate în ileonul distal; uneori se descriu forme multicentrice.

Metastazele locale, regionale sau la distanţă (în special cele hepatice), sunt prezente la 1/3 din cazurile simptomatice, şi numai la 15% din tumorile cu diametrul sub 1 cm. Din punct de vedere microscopic, tumorile carcinoide sunt formate din celule mici, monomorfe cu nuclei tachicromatici; rareori se observă mitoze în nucleii celulelor tumorale. La microscopul electronic sau prin tehnici de imuno-fluorescenţă se observă granule secretante intracelular. Este foarte greu de stabilit numai pe cupa histologică gradul de malignitate al tumorii, chiar pentru un excelent histopatolog. Invazia tumorală şi metastazarea sunt cele care ateştă malignitatea.

Se descriu 2 variante histologice: adenocarcinoidul care este caracterizat prin plaje de tumoră carcinoidă asociată cu elemente de adenocarcinoame de colon. Localizarea frecventă este în apendice şi cec. A doua variantă este tumora anaplastică endocrină, care apare în toate zonele cu celule argentafine, este necrozată de obicei central, şi are o simpatomatologie agresivă şi evoluţie rapidă.

Fiziopatologie. Sindromul carcinoid este produs de eliberarea din tumoră şi metastaze, a o serie de substanţe: 1. *Serotonina* este secretată de celulele

enterocromafine, de celule ale altor apudoame, cât şi de celule ale sistemului nervos central şi periferic. Serotonina provine din metabolizarea triptofanului. La un individ sănătos 1% din triptofanul ingerat este transformat în serotonină, în timp ce în carcinoid proporţia de transformare poate ajunge la 60%. Principala cale de metabolizare a serotoninei este transformarea sa în acidul 5 hidroxi indol acetic, ce se elimină prin urină (fig. 1). Metabolizarea serotoninei are loc în ficat; atunci când ficatul este invadat de metastaze, serotonina în exces nu mai este metabolizată şi nivelul său plasmatic creşte foarte mult. Serotonina are acţiuni multiple printre care: creşte peristaltismul intestinal, este mediator chimic nervos, stimulează secreţia de A.C.T.H., produce modificări cardio-vasculare (extrasistole, tahicardie, modificări tensionale, modificări electrice, fibroză subendocardică), este inhibitor al antitrombinei, scade fluxul renal, participă la fenomenele anafilactice, are acţiune fibroblastică asupra seroaselor (mezenterită retractilă, stenoză inelară fibroasă a intestinului, plăci fibroase subendocardice cu leziuni valvulare ale cordului drept-stenoză pulmonară, insuficienţă tricuspidă). 2. *Tumora carcinoidă* eliberează un grup de enzime denumit kalikreine, ce acţionează asupra unor alfa proteine serice cu formare de plasmokinine: lysil bradikinină şi metionil-lysil-bradikinină. Acestea sunt substanţe cu acţiune puternic hipotensivă, produc vasodilataţie tegumentară, glandulară, contracţia musculaturii netede a intestinului, bronchiilor şi uterului. 3. *Catecolamine, histamina, calcitonina,* V.I.P., substanţa P. motilina, prostaglandine care intervin şi producerea diferitelor simptome.

Tablou clinic. Simptomatologia clinică este secundară sindromului carcinoid cât şi prezenţei sindromului tumoral.

Sindromul carcinoid este caracterizat prin următoarele simptome:

1. ***Diaree progresivă,*** voluminoasă, apoasă; aceasta este exagerată de alimente care sunt considerate că stimulează secreţia de serotonină: alcool, banane, grăsimi, nuci, alune. Se consideră că este secundară creşterii de serotonină, motilină, prostaglandine care produc hipermotilitate. În producerea diareei este posibil să intervină şi creşterea florei microbiene secundară stazei produsă de obstrucţia incompletă intestinală.

2. ***Flush cutanat*** este cel mai caracteristic simptom al carcinoidului, şi se manifestă prin coloraţie roş-aprinsă a pielii, localizată la nivelul feţii, gâtului şi a toracelui anterior. El este produs de eliberarea din tumoră de substanţe vasoactive: serotonină, kalikreină, catecolamine, histamine, substanţa P. Se accentuează, sau apare după ingesta de alimente stimulatoare ale secreţiei substanţelor active din tumora primitivă şi metastaze, dar şi după anestezie, stres psihic sau fizic, act sexual.

Spre deosebire de acest tip de flash denumit "middle gut" deoarece se observă în special în localizările ileale se descriu şi tipul "foregut flush" ce se observă în carcinoidele gastrice şi bronşice. Acesta este caracterizat printr-o coloraţie violacee şi edem al feţei; cu timpul el poate deveni permanent. În carcinoidul gastric se poate observa şi "histamin type flush" cu peteşii congestive cu aspect de hartă geografică. Nu există un paralelism între nivelul substanţelor vasoactive din sânge şi apariţia flushului.

ţesutul extraganglionar. Prognosticul nu depinde numai de stadiile limfomului, dar şi de starea generală a bolnavului şi de prezenţa bolilor asociate.

Tratament. În stadiul prelimfomatos timpuriu, sau Salem 0, administrarea de antibiotice (tetracicline, metronidazol sau ampicilină) timp de cel puţin 6 luni poate remite boala. Dacă nu se obţin rezultate timp de 6-12 luni, sau dacă apare ţesut limfomatos este necesară chimioterapia. Curele bazate pe antracicline, CHOP, produc remisiuni mai bune decât curele C-MOPP. Cu acest tratament se pot obţine remisiuni de 67% şi supravieţuiri la 3,5 ani la 58% din bolnavi. Nici radioterapia şi nici alte metode de tratament nu au fost experimentate.

TUMORILE CARCINOIDE ALE INTESTINULUI SUBŢIRE

Definiţie. Tumorile carcinoide sunt tumori neuro-endocrine ce fac parte din grupul mare al "APUDOAMELOR" (amine precursor uptake and decarboxilation) şi care provin din celulele argentafine ale intestinului subţire.

Epidemiologie. Aproximativ 95% din tumorile argentafine sunt localizate la apendice, intestin subţire şi rect. Dacă localizarea apendiculară este considerată cea mai frecventă, în intestinul subţire se găsesc cele mai multe tumori simptomatice. În USA incidenţa este de 2,9/mil. locuitori (aproximativ 600 cazuri noi pe an) şi este mai frecventă la bărbaţi şi la negri. Vârsta medie în momentul diagnosticului este de aprox. 60 de ani.

Anatomie patologică. Tumorile carcinoide sunt mici, cu diametrul, de obicei, sub 2 cm; în jurul tumorii se observă reacţie de fibroză inelară ce înconjoară circumferinţa lumenului intestinal (pe care îl stenozează) şi mezenterită retractilă; aceste modificări sunt atribuite acţiunii locale fibroblastice a serotoninei asupra seroaselor.

Tumorile sunt mai frecvent localizate în ileonul distal; uneori se descriu forme multicentrice.

Metastazele locale, regionale sau la distanţă (în special cele hepatice), sunt prezente la 1/3 din cazurile simptomatice, şi numai la 15% din tumorile cu diametrul sub 1 cm. Din punct de vedere microscopic, tumorile carcinoide sunt formate din celule mici, monomorfe cu nuclei tachicromatici; rareori se observă mitoze în nucleii celulelor tumorale. La microscopul electronic sau prin tehnici de imuno-fluorescenţă se observă granule secretante intracelular. Este foarte greu de stabilit numai pe cupa histologică gradul de malignitate al tumorii, chiar pentru un excelent histopatolog. Invazia tumorală şi metastazarea sunt cele care ateste malignitatea.

Se descriu 2 variante histologice: adenocarcinoidul care este caracterizat prin plaje de tumoră carcinoidă asociată cu elemente de adenocarcinoame de colon. Localizarea frecventă este în apendice şi cec. A doua variantă este tumora anaplastică endocrină, care apare în toate zonele cu celule argentafine, este necrozată de obicei central, şi are o simpatomatologie agresivă şi evoluţie rapidă.

Fiziopatologie. Sindromul carcinoid este produs de eliberarea din tumoră şi metastaze, a o serie de substanţe: 1. *Serotonina* este secretată de celulele

enterocromafine, de celule ale altor apudoame, cât şi de celule ale sistemului nervos central şi periferic. Serotonina provine din metabolizarea triptofanului. La un individ sănătos 1% din triptofanul ingerat este transformat în serotonină, în timp ce în carcinoid proporţia de transformare poate ajunge la 60%. Principala cale de metabolizare a serotoninei este transformarea sa în acidul 5 hidroxi indol acetic, ce se elimină prin urină (fig. 1). Metabolizarea serotoninei are loc în ficat; atunci când ficatul este invadat de metastaze, serotonina în exces nu mai este metabolizată şi nivelul său plasmatic creşte foarte mult. Serotonina are acţiuni multiple printre care: creşte peristaltismul intestinal, este mediator chimic nervos, stimulează secreţia de A.C.T.H., produce modificări cardio-vasculare (extrasistole, tahicardie, modificări tensionale, modificări electrice, fibroză subendocardică), este inhibitor al antitrombinei, scade fluxul renal, participă la fenomenele anafilactice, are acţiune fibroblastică asupra seroaselor (mezenterită retractilă, stenoză inelară fibroasă a intestinului, plăci fibroase subendocardice cu leziuni valvulare ale cordului drept-stenoză pulmonară, insuficienţă tricuspidă). 2. *Tumora carcinoidă* eliberează un grup de enzime denumit kalikreine, ce acţionează asupra unor alfa proteine serice cu formare de plasmokinine: lysil bradikinină şi metionil-lysil-bradikinină. Acestea sunt substanţe cu acţiune puternic hipotensivă, produc vasodilataţie tegumentară, glandulară, contracţia musculaturii netede a intestinului, bronchiilor şi uterului. 3. *Catecolamine, histamina, calcitonina,* V.I.P., substanţa P. motilina, prostaglandine care intervin şi producerea diferitelor simptome.

Tablou clinic. Simptomatologia clinică este secundară sindromului carcinoid cât şi prezenţei sindromului tumoral.

Sindromul carcinoid este caracterizat prin următoarele simptome:

1. ***Diaree progresivă,*** voluminoasă, apoasă; aceasta este exagerată de alimente care sunt considerate că stimulează secreţia de serotonină: alcool, banane, grăsimi, nuci, alune. Se consideră că este secundară creşterii de serotonină, motilină, prostaglandine care produc hipermotilitate. În producerea diareei este posibil să intervină şi creşterea florei microbiene secundară stazei produsă de obstrucţia incompletă intestinală.

2. ***Flush cutanat*** este cel mai caracteristic simptom al carcinoidului, şi se manifestă prin coloraţie roş-aprinsă a pielii, localizată la nivelul feţii, gâtului şi a toracelui anterior. El este produs de eliberarea din tumoră de substanţe vasoactive: serotonină, kalikreină, catecolamine, histamine, substanţa P. Se accentuează, sau apare după ingesta de alimente stimulatoare ale secreţiei substanţelor active din tumora primitivă şi metastaze, dar şi după anestezie, stres psihic sau fizic, act sexual.

Spre deosebire de acest tip de flash denumit "middle gut" deoarece se observă în special în localizările ileale se descriu şi tipul "foregut flush" ce se observă în carcinoidele gastrice şi bronşice. Acesta este caracterizat printr-o coloraţie violacee şi edem al feţei; cu timpul el poate deveni permanent. În carcinoidul gastric se poate observa şi "histamin type flush" cu peteşii congestive cu aspect de hartă geografică. Nu există un paralelism între nivelul substanţelor vasoactive din sânge şi apariţia flushului.

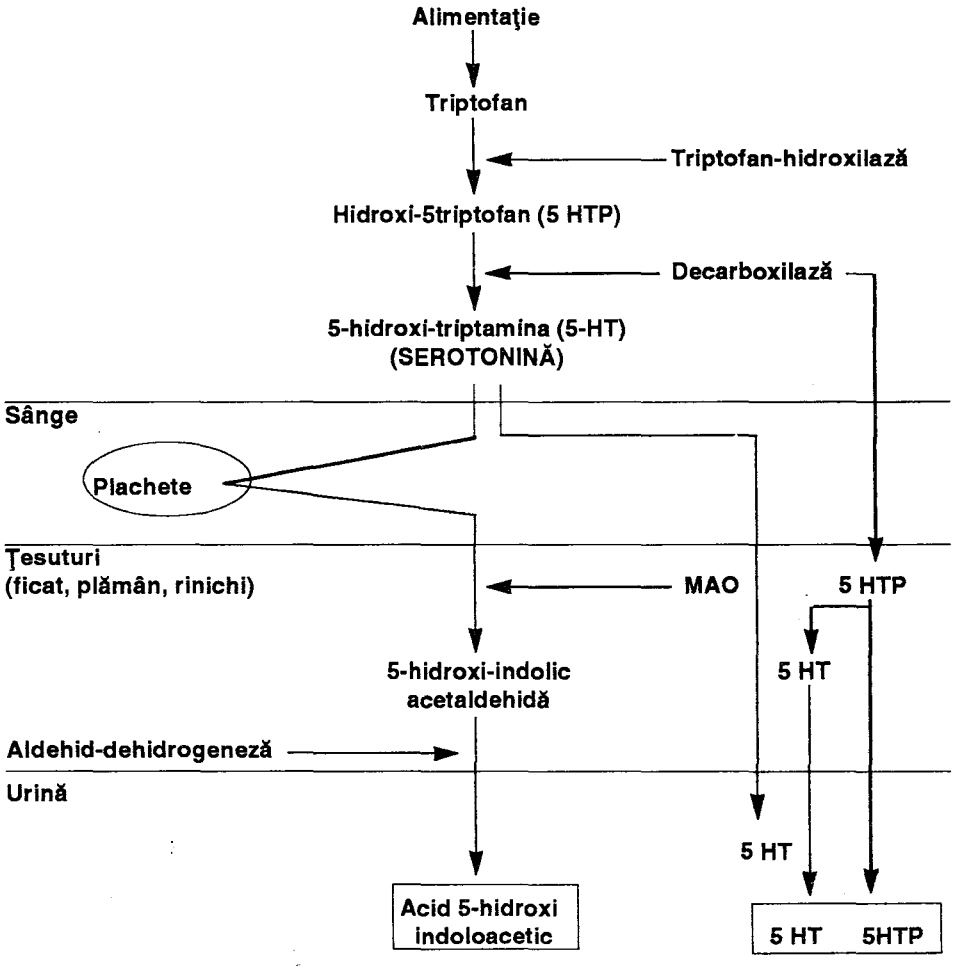


Fig. 1 – Metabolismul serotoninei.
După *Endocrinologie pratique,* T. Vallat, S. Bonfils, M. Mignon, M. Lewin (1992).

Flushul apare tardiv în cursul evolutiv al bolii. Uneori el poate fi complet absent, chiar în prezenţa metastazelor hepatice.

3. ***Durerea abdominală*** este cel mai constant simptom clinic, dar este nespecifică.

4. ***Boala cardiovasculară carcinoidă*** apare la 56% din pacienţi şi constă în modificări tensionale, dar mai ales hipotensiune; extrasistolele sunt frecvent observate, sunt corelate cu prezenţa bradikininelor. Mai rar se observă fibrozele subendocardice şi consecutiv leziunile valvulare ale cordului drept: insuficienţă tricuspidă, stenoză pulmonară şi insuficienţă cardiacă dreaptă produse prin acţiunea locală a serotoninei.

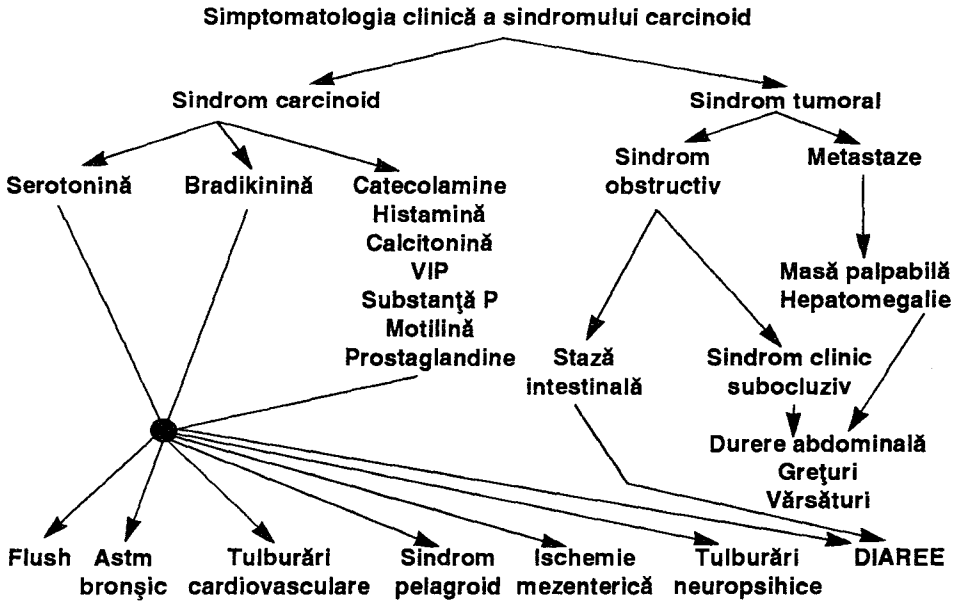


Fig. 2 – Simptomatologia clinică a sindromului carcinoid.

5. ***Astmul bronşic*** este uneori prezent, şi este corelat în special cu eliberarea de bradikinină, histamină, prostaglandine.

6. ***Bolnavii sunt instabili psihic,*** anxioşi, deseori etichetaţi nevrotici. Tulburările psihice sunt corelate cu hiperserotoninemia.

7. Datorită faptului că cea mai mare parte a triptofanului este deturnat către sinteza de serotonină, scade sinteza de Vitamină, PP, şi poate apărea un ***sindrom pelagroid.***

8. ***Bolnavii cu leziuni carcinoide*** pot prezenta ***semne de ischemie vasculară mezenterică,*** complicate uneori cu gangrena şi perforaţii intestinale. Acestea sunt secundare leziunilor vasculare produse de: fibroza perivasculară secundară acţiunii substanţelor vasoactive secretate de tumoră; mezenterita retractilă; compresiuni ale adenopatiilor şi metastazelor.

9. ***În stadiile avansate pot apărea crize carcinoide*** caracterizate prin flush generalizat, diaree severă apoasă, tulburări cardiovasculare (tahicardie, hipotensiune, tulburări neuropsihice – de la cefalee medie, vertij, somnolenţă până la comă profundă).

Simptomatologia legată de prezenţa tumorii şi a metastazei

Durera abdominală, greaţa, vărsăturile sunt frecvente dar complet nespecifice.

Tumora intestinală se palpează foarte rar, eventual prin tact rectal. Tumorile abdominale sunt reprezentate de adenopatii mezenterice care uneori sunt foarte voluminoase, chiar multiple. Tardiv în evoluţia bolii apar semne de obstrucţie incompletă intestinală cu anse dilatate cu peristaltica şi antiperi-

staltica în faţa obstacolului (anse de luptă). Bolnavii prezintă sindrom de malabsorbţie.

Hepatomegalia este frecvent întâlnită; se apreciază că sindromul carcinoid devine evident atunci când ficatul ocupat de metastaze, care şi ele secretă o cantitate importantă de substanţe active, nu le mai poate metaboliza.

Ascita şi edemele se observă în fazele active.

Simptomatologia apare variabil între 2 săptămâni şi 20 de ani înainte de stabilirea diagnosticului.

Diagnostic pozitiv şi diferenţial. Deoarece cele mai multe tumori carcinoide de intestin subţire sunt simptomatice, diagnosticul este sugerat de *flushul tegumentar, asociat cu diaree, cu sau fără semne obiective de neoplazie.* Flushul tegumentar care este cel mai sugestiv semn clinic de carcinoid, poate fi întâlnit însă şi în alte circumstanţe (menopauză, emoţional, idiosincrazie şi consum de alcool; tumori de medulară tiroidiană sau după ingestia de anumite droguri ca: blocanţi de canale de calciu şi vitamina PP). Pentru clarificarea originii flushului, şi pentru atestarea sindromului carcinoid, este necesară *evaluarea nivelului de serotonină.* Determinarea sanguină à jeun, nu este totdeauna fidelă, deoarece nu demonstrează decât un singur moment secretor (valori normale 0,25 mg‰). Determinarea serotoninei după stimularea secreţiei de serotonină cu alcool nu a adus o acurateţe diagnostică mai mare. *Determinarea acidului 5 hidroxi acetic (A 5 HIA) în urina* din 24 ore rămâne proba cea mai fiabilă pentru diagnosticul sindromului carcinoid (valori normale 4-8 mg, în medie 6 mg, în urina din 24 ore). Dar şi în această probă pot exista erori: rezultate fals pozitive dacă în timpul recoltării urinei din 24 ore pacientul consumă cantităţi mari de alimente ce conţin triptofan: avocado, banane, nuci, ananas, kiwi. Valorile normale de 5 HIA nu infirmă diagnosticul de sindrom carcinoid, în schimb creşterile peste 10 mg sugerează diagnosticul iar cele peste 30 mg îl atestă. Pentru localizarea tumorii se utilizează testele imagistice:

– **Examenul radiologic baritat standard al intestinului** subţire trebuie efectuat astfel încât să existe o vizualizare continuă: radiografii din jumătate în jumătate de oră, fără anse omise sau suprapuse. Irigografia poate pune în evidenţă retrograd tumorile de ileon.

– **Examenul ecografic** poate să deceleze tumora intestinală, atunci când ea are un diametru mai mare de 1,5 cm; poate aprecia gradul de infiltraţie a tumorii peretelui intestinal. Ecografia este obligatorie pentru localizarea proceselor metastatice, peritoneale sau la distanţă (în special hepatice).

– **Examenul computer tomograf sau rezonanţa megnetică** nu sunt superioare ecografiei pentru descoperirea tumorilor intestinale, dar oferă mai multe detalii pentru aprecierea extinderii bolii.

– **Endoscopia digestivă inferioară-colonoscopia** poate vizualiza retrograd tumorile ileonului distal.

– **Octreoscan.** Deoarece examenul radiologic standard nu reuşeşte să localizeze decât 50% din tumorile carcinoide de intestin subţire, se poate efectua *scintigrafia cu octreotid marcat cu* In^{111} *DTPA.* Aceasta poate pune

în evidenţă: localizarea unică sau multicentrică a tumorii intestinale, uneori foarte greu de localizat macroscopic; prezenţa metastazelor ganglionare sau la distanţă; rezultatele tratamentului chirurgical sau/şi rezultatelor embolizării. Scintigrafia cu octreotid marcat (octreoscan) e utilă atât pentru diagnostic cât şi pentru stadializare. Se apreciază că ea poate stabili diagnosticul la aproximativ 85% din pacienţii ce au fost confirmaţi histopatologic.

Deoarece simptomatologia specifică sindromului carcinoid apare tardiv, şi nu este întotdeauna caracteristică, diagnosticul se pune cu întârziere. Se apreciază că 2/3 din cazurile cu tumori carcinoide au prezentat semne de cancer la stabilirea diagnosticului. Tumorile mici, fără metastaze evidente macroscopic sunt de obicei diagnosticate întâmplător la examen de rutină ecografic sau endoscopic.

Evoluţia. Carcinoidul are o evoluţie lentă, torpidă, cu o durată de supravieţuire mai mare decât cea observată în alte tipuri histologice de tumori intestinale. Aprox. 50% din bolnavii cu boală incurabilă trăiesc peste 5 ani, dar se citează şi supravieţuiri până la 17-20 ani la bolnavi cu boală curabilă sau parţial curabilă. În cazul metastazelor hepatice, supravieţuirea medie este de 3 ani după diagnosticul histopatologic. Calitatea vieţii a acestor bolnavi este în general acceptabilă.

Tratament. Pentru ameliorarea sindromului carcinoid au fost utilizate o serie de substanţe, de cele mai multe ori însă fără succes. Ocazional s-au observat ameliorări clinice după o serie de substanţe (Tabel IV): clonidină, phenoxibenzamine, clorpromazin, propranolol, phentolamine, methisergide, cimetidin şi corticosteroizi. *Cyproheptadine* (Periactine) este antiserotoninic şi antihistaminic (antagonist al receptorilor H_1) şi inhibă diareea la mulţi bolnavi, dar influenţează mai puţin flashul şi nu modifică nivelul seric de serotonină şi cel urinar de A 5 HIA. Se administrează zilnic 4-8 mg pe zi.

Somatostatina a dat rezultate spectaculoase, dar prezintă o serie de inconveniente. Actualmente se utilizează *analogi ai somatostatinei;* unul dintre aceştia octreotid (Sandostatin) a fost testat şi utilizat în tratamentul tumorilor carcinoide. Doza iniţială este de 150 µg de 2 ori pe zi sau dacă nu se obţin rezultatele scontate, 250 µg de două ori pe zi administrate subcutanat. Răspunsul apare prompt în primele 72 de ore (dispariţia sau diminuarea flashului, diminuarea diareei, scăderea eliminării urinare de 5 HIA). Dacă după câteva zile de tratament nu se observă nici o ameliorare, se întrerupe tratamentul. Tratamentul mai îndelungat, cu doze mari produce scăderea flashului la 87% din bolnavi, a diareei la 77% bolnavi. Răspunsul mediu favorabil se poate observa timp de 1 an. Dintre fenomenele nedorite cele mai frecvente sunt steatoreea şi litiaza biliară, întâlnită la aproximativ 50% din cazuri; litiaza este secundară hipotoniei biliare indusă de Sandostatin.

Chimioterapia tumorilor carcinoide nu reprezintă o metodă eficientă de tratament. Mulţi autori o utilizează numai în cazurile cu simptome severe şi cu prognostic foarte grav: insuficienţa hepatică secundară prezenţei metastazelor hepatice, afectarea cordului, nivele foarte crescute de 5 HIA în urină (mai mari de 150 mg/zi). Se poate asocia 5-Fluorouracil cu dexorubicine şi

decarbazin, sau cu streptozotocin şi ciclofosfamidă. Unii autori citează scăderea maselor tumorale până la 30% din volumul lor.

Tratamentul chirurgical paliativ. În tumorile carcinoide intestinale intervenţia chirurgicală se efectuează chiar şi atunci când există preoperator prezumţia de "noncurabilitate chirurgicală". Acesta se efectuează în următoarele situaţii:

– Îndepărtarea metastazelor hepatice, sau peritoneale sau a tumorii primitive, îndepărtează masa secretantă de hormoni care produce sindromul carcinoid malign. Se apreciază că există un răspuns favorabil simptomatic la 90% din pacienţi, care se menţine mai mult de 1 an.

– În stările ocluzive, sau subocluzive avansate, îndepărtarea tumorii intestinale salvează viaţa pacientului;

– Atunci când se schimbă caracterul durerilor abdominale, când ele apar predominent postprandial, sau când apare iritaţia peritoneală se presupune prezenţa unei ischemii mezenterice asociate şi se intervine chirurgical.

Intervenţiile chirurgicale curative sunt excepţionale deoarece în momentul operaţiei metastazele sunt de obicei prezente.

Imunoterapia tumorilor carcinoide metastatice, se efectuează cu Interferon leucocitar uman cât şi cu alfa – Interferon recombinat. Se folosesc doze mari de $12\text{-}24 \cdot 10^6/m^2$, administrate subcutanat de 3 ori pe săptămână; pentru tratamentul de lungă durată doza cea mai potrivită este de 5-10 milioane unităţi de 3-5 ori pe săptămână subcutanat. Cu acest tratament s-a obţinut în 30% din cazuri reducerea cu mai mult de 50% a 5 HIA, remiterea flashului în 65%, a diareei în 33% şi în 20% regresia tumorii. Rezultatele obţinute pot persista în medie 7 săptămâni. Fenomenele adverse sunt cele cunoscute cazurilor tratate cu Interferon. La aproximativ 1/3 din pacienţi se observă creşteri ale transaminazelor şi la 20% apariţia de fenomene autoimune.

Tratamentul ţintit hepatic al tumorilor metastatice hepatice se efectuează prin mai multe metode; ligatura arterei hepatice, nu se mai practică astăzi. Cea mai utilizată metodă este embolizarea arterei hepatice prin cateter cu GELFOAM şi particule de Ivolon. După embolizare, apar de regulă fenomene severe locale (dureri, uneori chiar apărare musculară, abces hepatic) sau frison, febră, creşteri ale transaminazelor, bilirubinei sau a fosfatazei alcaline. Pe lângă ameliorarea clinică ulterioară, se observă reducerea masei metastatice hepatice cu 65%, iar efectele favorabile se menţin timp de 6-7 luni. Asocierea tratamentului citostatic creşte performanţa terapeutică, scăzând volumul metastazelor cu 85%, şi creşte durata medie a efectului terapeutic la 18 luni.

Administrarea numai de citostatice pe cateter în artera hepatică cât şi iradierea ficatului nu a dat rezultatele scontate.

TUMORI SECUNDARE ALE INTESTINULUI SUBŢIRE

Intestinul subţire este de multe ori afectat fie de metastaze ale altor tumori primitive, fie de extinderea tumorilor din vecinătate. Melanosarcomul

este tumora cel mai frecvent întâlnită. Se acceptă că 60% din pacienţii cu melanoame au diseminări secundare în tubul digestiv.

Aceste tumori produc ca şi cele primitive, obstrucţie şi hemoragie. Tratamentul chirurgical este paliativ, iar cel adjuvant este diferenţiat după celula de origine.

TABELUL V

EFECTELE TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS ASUPRA SINDROMULUI CARCINOID
(după Endocrinologie Digestive Pratique, T. Vallot, S. Bonfils, M. Mignon, M. Lewin)

Medicamente	*Doza/zi*	*Flush*	*Diaree*	*ASHIA*	*Efecte secundare*
Antagonişti ai kininelor (Clorpromazin, Largactil)		±			
Inhibitori ai sintezei de serotonină (Paraclorofenolalanina – Fenolanine)	2-4 g	±	+	+	Alergie
Antagonişti periferici ai serotoninei (Cyproheptadine – Periactine; Methysergine – Desernol)	6-30 mg 3-8 mg	± ±	± ±		Fibroză retroperitoneală
Depletive de serotonină (Fenfluramine – Panderal R)	600 mg	0		+	
Antagonişti ai receptorilor 5-HTP (Ketanserine – Suprexal)	40 mg	+	+		
Antagonişti de receptori histaminici: H_1 (Cyproheptadine – Periactine) H_2 (Cimetidine, Ranitidin, Famotidin)	6-30 mg 1800/ 300/ 40 mg	± ±	±		
Antagonişti ai receptorilor $H_1 + H_2$		+			
Corticoizi		+			
Interferon leucocitar	3 x 106 UI	+	+	+	
Somatostatin	300-1000 µg	+	+	+	

Bibliografie

Archabault T., Palan D.: Syndrome carcinoide, Rev. Franc. Gastro., 1972, 8, 37-52.

Bessell J.R., Karatassos A., Aleen P.V.: Intestinal ischemia associated with carcinoid tumor; a case report with review of the pathogenesis, Journal of Gastroenterology and Hepatology, 9 (3) 104, 1994.

Beajow M., Singh A.K., Wiese D.A., Pandyan J.R.: Bleeding jejunal leiomyoma; a new approach. American Journal of Gastroenterology, 90 (1); 131-3, 1995 Ian.

Carmen Oproiu, Popescu I., Pop A., Petrescu R., Gabriela Aposteanu, Oproiu A., Setlacek D.: Diagnosticul tumorilor de intestin subţire, între dorinţă şi realitate. Al 6-lea Congres de Gastroenterologie, Bucureşti, 1991.

Diaco D.S., Hajarizadeh H., Muller C.R., Fletcher S., Pommier R.F., Wollaing E.A.: Treatment of metastatic carcinoid tumors using multimodality therapy of octreotide

intraarterial chemotherapy and hepatic arterial chemoembolization. Amer. J. of Surgery; 169 (6) 523-8, 1995 May.

Dennie V., Jones Jr., Bernard Levin, Philip Salem: Intestinal lymphomas, including imunoproliferator small Intestinal Disease in Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease, edit. 6-a 1998. W. Sanders Comp., Philadelphia, chap. 111.

Dennie V., Jones Jr., John Skibber, Bernard Levin: Adenocarcinoma and other small intestinal neoplasms, including benign tumors, în: Sleisinger and Fordron's Gastrointestinal and Liver Disease, ed. 6-a, 1998, W. Saunders Comp. Philadelphia, chap. 112.

Fijneman R.J. and Demont P.: A gene for susceptibility to small intestinal cancer, SSIC; maps to the distal part of mouse chamasome 4., Cancer Res., 53, 3179, 1995.

Galites J.R.: The malignant carcinoid syndrom. Annals J. of Dig. Dis., 1966-8, 630-35.

Gheorghiescu B., Rebedea D.: Intestinul subţire, Editura Medicală, Bucureşti, 1975.

Hohn P.: Morphology and morfogenesis of experimentaly induced small intestinal tumors. Current topics in Pathology, 1979, Ed. Springer Varlag Berlin-Heidelberg – New York

Levi S., Elles M., Leung E. et al.: Long acting somatostatin in carcinoid syndrome, Gut 29, A 714, 1988.

Kvols K. Larry: Gastrointestinal carcinoid Tumors and the malignant carcinoid syndrome in Schleisinger & Forttran's Gastrointestinal and Liver Disease, W.B. Saunders Company, 6th Ed., 1998, Chap. 110, p. 1831-1843

Modlin I.M., Cornelius E., Lawton G.P.: Use of an isotopic somatostatin receptor probe to image gut endocrine tumors. Archives of surgery, 130 (4), 367-73, 1995.

Maser A.R., Pitat H.C. and Dowe W.F.: A dominant mutation that predispose to multiple. Intestinal neoplasia in the mouse, Science, 1990, 247-322.

Matuchanski C., Marichan-Blanchans M., Touchard G. et al.: Nodular lymphom hyperplasia of the small bowel associated with primary jejunal malignant lymphoma. Evident favoring a cytogenetic relationship, Gastroenterology, 78; 1587, 1980.

Pastore C., D'Annibale A., Fregonese D., Conte C., Piquata G., Mora G.: Malignant tumors of the small intestin. Review of the literature and report of a clinical case. Chirurgie, 48 (23-24); 1471-5, 1993.

Pilieri S.A., Leoncinil, Falini Brunangelo: Revised European-American Lymphoma Classification. Current opinion in Oncology, 1995, 7, 401-407.

Smith F.A., Preshon M.R., Sirous W.: Clinical features with the carcinoid syndrome Gastroenterology, 1965, 6, 738-48.

Straus D., Filippa, Lieberman P. et al.: The non Hodgkin's lymphomas. A retrospective clinical and pathologic analysis of 491 cases diagnosticate between 1959 and 1989. Cancer 51; 101, 1983

Scabini M., Arcidiaco M., Benedeti M., Valentil, Real C.: Malignant tumor of the small intestin, clinical and therapeutic considerations on 23 observed cases. Chirurgue 46, 1994, 44-49.

Seligmain M.: Les maladies des chaines alpha. Press. Med. 1970, 78, 51.

Strobbe L., D'Hondth E., Romboer C., Ceuppens H., Hinnekous I. Verhamme M.: Ileal carcinoid tumor and intestinal ischemia. Hepato-Gastroenterology 41 (5): 499-502, 1994, oct.

T. Vallot, Bonfils S., Mignon M., Lewin M.: Endocrinologie digestive pratique – Furnier Dijon France – 1992.

Waltenberg L.W.: Carcinogen detoxifyng mechanism in Gastrointestinal tract. Gastroenterology, 1966, 51, 932-940.

CAPITOLUL XXI

AFECŢIUNILE INFLAMATORII ENTEROCOLONICE DE ETIOLOGIE CUNOSCUTĂ

PROF. DR. **M. MANUC**, DR. **AL. OPROIU**

Definiţia şi cadrul nosologic .. 464
ENTEROCOLITELE BACTERIENE 465
Patogenie şi clasificare 465
Enterocolitele produse de bacterii de tip enterotoxigen 465
Enterocolitele produse de germeni enteroinvazivi 466
Formele etiologice ale enterocolitelor bacteriene 467
Vibrio cholerae 467
Vibrio parahaemolyticus 467
Vibrio cholerae non-01 468
Shigelozele 468
Enterocolita cu Escherichia coli 470
E. coli enteropatogenic 470
E. coli enterotoxigen 470
E. coli enteroinvaziv 470
E. coli enterohemoragic 470
E. coli enteroaderent 470
Salmonelozele 471
Febra tifoidă 471
Salmonelozele non-tifoide 472
Enterocolita cu Proteus 473
Enterocolita stafilococică 473
Enterocolita cu Pseudomonas (Piocianic) 474
Enterocolita cu Yersinia 474
Enterocolita cu Campylobacter 476
ENTEROCOLITELE DE ETIOLOGIE VIRALĂ 476
Rotavirusuri 477
Virusul Norwalk 478
Adenovirusuri enterice 478
Alte virusuri 478
ENTEROCOLITELE FUNGICE 479
Enterite fungice neinvazive la oameni sănătoşi 479
Enterita cu Candida 479
Enterite fungice invazive la oameni sănătoşi 480
Histoplasmoza 480
Blastomicoza sud-americană 480
Enterite fungice invazive la pacienţi imunodeprimaţi 481
PARAZITOZELE INTESTINALE 481
Protozoare 481
Giardiaza 481
Ambiaza 482
Infecţiile cu Coccidia 484
Microsporidiaza 485
Balantidiaza 485
Blastocistoza 485
Nematode 486
Ascaridioza 486
Strongiloidoza 486
Capilariaza 487
Anchilostomiaza şi Necatoroza 487
Tricocefaloza 487
Viermi laţi (Cestode) 488
Botriocefaloza 488
Teniaza 488
Himenolepidoza 489
Trematode 489
Schistosomiaza 489
Fasciolopsidoza 490
Alte infecţii parazitare 490
Trichineloza 490
Leishmanioza viscerală 491
ENTEROCOLITELE PRIN AGENŢI FIZICI 491
ENTEROCOLITA PSEUDOMEMBRANOASĂ 494
ENTEROCOLITA ACUTĂ A TURIŞTILOR 496

ENTEROCOLITELE ASOCIATE CU INFECŢIA HIV 498
Etiologia infecţioasă 498
Criptosporidioza 498
Microsporidioza 499
Virusul citomegalic (CMV) 499
Adenovirus 499
Izosporoza 499
Clostridium difficile 500
Salmonelozele 500
Mycobacterii atipice 500
Alte infecţii 500
Etiologia neoplazică 500
Enteropatia asociată HIV 501

Definiţia şi cadrul nosologic

Afecţiunile inflamatorii acute şi cronice ale intestinului subţire şi gros sunt cauzate de agenţi etiologici multipli şi variaţi, însă manifestările clinice sunt similare. Localizarea şi extinderea leziunilor sunt greu de stabilit. În funcţie de particularităţile factorilor etiologici, leziunile pot fi localizate la întregul colon sau doar o parte din colon, numai la intestinul subţire sau la intestinul subţire şi colon. Concomitenţa leziunilor la intestinul subţire şi colon justifică denumirea de enterocolite pentru unele din aceste afecţiuni.

Clasificarea etiologică a afecţiunilor inflamatorii acute şi cronice ale intestinului subţire şi colonului este prezentată în tabelul I.

TABELUL I

ETIOLOGIA AFECŢIUNILOR INFLAMATORII ENTERO-COLONICE

I) Enterocolite bacteriene

1. Vibrio cholerae
2. Salmonella
3. Shigella
4. Stafilococ alb
5. Escherichia coli
6. Proteus
7. Pseudomonas
8. Yersinia
9. Mycobacterii
10. Campylobacter
11. Alţi germeni

II) Enterocolite virale

1. Virusuri ECHO
2. Dizenteria Marcy
3. Astrovirusuri
4. Virusul Norwalk
5. Calicivirusuri
6. Rotavirusuri
7. Adenovirusuri

III) Enterocolite fungice

1. Candida albicans
2. Blastomicoza sud-americană
3. Histoplasmoza
4. Aspergiloza

IV) Enterocolite parazitare

1. Protozoare
   - Entamoeba histolytica
   - Giardia lamblia
   - Isospora
   - Cryptosporidium
   - Microsporidium
   - Balantidium
2. Nematode
   - Ascaris lumbricoides
   - Strongyloides
   - Capillaria
   - Ancylostoma duodenale
   - Trichuris trichiura

3. Cestode
   Diphyllobothrium latum
   Taenia solium
   Taenia saginata
   Hymenolepis nana
4. Trematode
   Schistosoma
5. Alte tipuri
   Trichinella spiralis
   Trypanosoma

V) Enterocolitele prin agenţi fizici: enterocolita actinică (de iradiere)
VI) Colita pseudomembranoasă
VII) Diareea călătorilor
VIII) Enterocolitele asociate infecţiei cu virusul HIV

ENTEROCOLITELE BACTERIENE

Generalităţi. Trebuie menţionat că diareile infecţioase au un mare impact, îndeosebi în patologia pediatrică, atât în ţările subdezvoltate unde reprezintă prima sau a doua cauză de deces, cât şi în ţările dezvoltate (ex. în SUA sunt raportate circa 8,2 milioane cazuri anual). Statisticile pediatrilor relevă că în ţările dezvoltate la copii sub 5 ani sunt înregistrate în medie două episoade diareice anual pentru un copil, iar în ţările în curs de dezvoltare numărul acestora este de trei ori mai mare.

PATOGENIE ŞI CLASIFICARE

În mod normal în tractul digestiv există un număr variabil de germeni nepatogeni. În tractul superior numărul acestora nu depăşeşte 10^4 germeni/ml, majoritatea provenind din orofaringe. Colonizarea acestei zone cu germeni gramnegativi este un eveniment anormal (ex. Vibrio cholerae sau Escherichia coli). Colonul conţine o bogată floră microbiană (10^{11} germeni/ml). Numărul anaerobilor (ex. Bacteroides, streptococi anaerobi, Clostridium) este de circa 1000 ori mai mare decât al aerobilor (ex. coliformi). În timpul episodului acut, numărul anaerobilor scade datorită tranzitului rapid, crescând numărul coliformilor, adesea de tipuri anormale (ex. Klebsiella, Enterobacter, Proteus).

Mecanismele de control ce protejează peretele intestinal de acţiunea nocivă a germenilor patogeni, menţinând stabilitatea populaţiei normale, sunt: secreţia acidă gastrică, secreţia biliară, motilitatea tractului gastrointestinal, microflora locală. Pacienţii la care mecanismele de control sunt deficiente, sunt mai susceptibili să prezinte enterocolite bacteriene.

Germenii implicaţi în producerea enterocolitelor bacteriene sunt listaţi în tabelul II. Mecanismele de producere a leziunilor şi manifestărilor clinice sunt fie enteroinvazive, fie enterotoxigene.

ENTEROCOLITELE PRODUSE DE BACTERII DE TIP ENTEROTOXIGEN

Bacteriile mai frecvent întâlnite sunt: E. Coli; Vibrio cholerae; alţi vibrioni (ex. V. parahaemolyticus); Clostridium perfringens sau difficile; tul-

pini de Yersinia, Salmonella, Shigella; Aeromonas; Plesiomonas; Campylobacter; Pseudomonas (tabelul II). Manifestările clinice sunt produse de enterotoxinele sintetizate şi eliberate de aceşti germeni. Trebuie menţionat că toxinele bacteriene pot fi grupate în: citotoxice (produc hipersecreţie prin activarea unor enzime intracelulare (ex. adenilat ciclaza)) sau citotoxice (produc injurii celulelor mucosale şi secreţie de fluide prin activarea altor enzime decât nucleotidele ciclice).

Diareea produsă de aceşti germeni are următoarele caracteristici:

– pierdere masivă de lichide la nivel enteral;

– lipsa invaziei peretelui intestinal de către germenul patogen, în acest tip de infecţie lipsind leziunile histopatologice şi bacteriemia;

– fecalele sunt apoase şi voluminoase, conducând la simptome severe şi deshidratare.

TABELUL II

SPECTRUL ETIOLOGIC AL ENTEROCOLITELOR BACTERIENE

1. Vibrioni (Vibrio cholerae; Vibrio cholerae non-01; Vibrio parahaemolyticus)
2. Escherichia coli (tulpini enteropatogene; enterotoxigene; enteroinvazive; enteroaderente; enterohemoragice)
3. Shigella (grup A, B, C, D)
4. Salmonella (S. typhi; S. paratyphi; S. non-tifoide-typhi murium; senteriditis, infantis etc.)
5. Campylobacter (C. jejuni; C. fetus; C. coli; C. cinaedi; C. fennelliae)
6. Yersinia (Y. enterocolitica; Y. pseudotuberculosis)
7. Pseudomonas aeruginosa
8. Aeromonas
9. Plesiomonas
10. Stafilococul alb
11. Proteus
12. Mycobacterii (M. tuberculosis, M. avium intracellulare)
13. Clostridium (C. difficile; C. perfringens etc.)
14. Klebsiella

Colonizarea bacteriană se produce în următoarea secvenţă: 1-atracţia chemotactică a bacteriilor la pelicula de mucus (prin receptorii chemotactici); 2-pătrunderea în pelicula de mucus; 3-aderarea germenilor de receptorii specifici din membrana apicală intestinală sau colonică (prin intermediul fimbriilor – prelungiri liniare situate la suprafaţa peretelui bacterian, şi a lectinelor – proteine speciale ce se ataşează de receptori polizaharidici specifici); 4-multiplicarea germenilor şi secreţia de enterotoxine; 5-traversarea membranei lipoproteice apicale de către enterotoxine; 6-intervenţia intracelulară la nivelul mecanismelor de secreţie a apei şi electroliţilor (vezi capitolul XVII).

ENTEROCOLITELE PRODUSE DE GERMENI ENTEROINVAZIVI

Principalele bacterii răspunzătoare de acest tip de diaree sunt: Salmonella; Shigella; E. coli enteroinvaziv; tulpini de Campylobacter, Yersinia.

Bacteriile enteroinvazive pătrund în celulele epiteliale sau printre acestea, în peretele intestinal. Spre deosebire de germenii enterotoxigeni, principala ţintă pentru germenii invazivi este peretele colonic, afectarea ileonului şi jejunului distal întâlnindu-se într-o mai mică măsură.

Unii germeni patogeni pătrund în interiorul celulei colonice, unde se multiplică şi determină necroza epiteliului de înveliş. Alte bacterii străbat spaţiile intercelulare şi ajung în corionul mucoasei şi submucoasă generând fenomene inflamatorii. De asemenea unele tulpini elaborează enterotoxine ce diferă însă esenţial de enterotoxina V. cholerae. Leziunile histopatologice produse de invazia bacteriană favorizează transudarea sau exsudarea fluidului în lumen cu apariţia diareei.

FORMELE ETIOLOGICE ALE ENTEROCOLITELOR BACTERIENE

VIBRIO CHOLERAE

Holera reprezintă prototipul pentru diareea enterotoxinogenă. Incidenţa în prezent nu este mare, dar trebuie menţionată prezenţa unor epidemii în ultimii ani, în ţările subdezvoltate (ex. epidemia din Peru din 1991, ce a afectat peste 300 000 cazuri numai într-un singur an).

Microbiologie. Este un germen gramnegativ, scurt, curbat, cu un singur flagel, aerob, preferând mediile alcaline şi bogate în sare. Vibrionul ce aglutinează în antiserul 01 este răspunzător de holera epidemică. Sunt cunoscute 2 tipuri majore: clasic şi El-Tor. Manifestările clinice sunt similare însă biotipul El-Tor are o evoluţie clinică mai blândă. Serotipuri patogene importante sunt: Ogawa, Inaba, Hikojima.

Epidemiologie. Contaminarea se face prin apa şi alimentele infestate, omul fiind singura gazdă pentru germene. Diareea acută apare la o contaminare peste 10^9 germeni, iar 5% din pacienţi rămân purtători cronici, locul de fixare al germenului în această situaţie fiind colecistul.

Patogenie. Este discutată la capitolul XVII.

Clinic. Tabloul clinic este dominat de diaree severă ce determină fenomene de deshidratare. Fecalele pot ajunge la 1 000 ml/h, volumul total fiind de până la 15-20 litri/zi. Dacă nu se face rapid reechilibrarea hidroelectrolitică, apar semne de deshidratare şi apoi de şoc hipovolemic şi insuficienţă renală acută, evoluţia putând fi către exitus într-un timp scurt.

Tratament. Presupune reechilibrare hidro-electrolitică rapidă şi tratament antibiotic (tetraciclină, biseptol, norfloxacin). Vaccinul creat are o eficienţă de 70% la 3-5 luni.

VIBRIO PARAHAEMOLYTICUS

Aceşti germeni sunt întâlniţi în diareile produse după consumul de peşte sau fructe de mare. Tulpinile patogene produc diverse toxine printre care şi hemolizine, ce pot avea potenţial letal. Clinic prezintă diaree severă, crampe, vărsături, cefalee, febră, uneori de scurtă durată (în medie 3 zile). Severitatea este mai mică decât în cazul V. cholerae. Tratamentul este simptomatic.

VIBRIO CHOLERAE NON-01

Sunt organisme morfologic şi biochimic identice cu V. cholerae care nu aglutinează cu antiserul de grup 0. Sunt întâlnite în Orientul Îndepărtat unde produc diarei severe, dizenterie, septicemie, în special în regiunile de coastă în perioadele de vară. Formele severe necesită tratament antibiotic.

SHIGELOZELE

Germenii din genul Shigella produc "dizenteria bacilară", diaree acută sau cronică cu declarare obligatorie, ce poate fi întâlnită cu incidenţă endemică în zonele tropicale şi temperate.

Microbiologie. Aceşti germeni sunt gramnegativi, non-mobili, în general lactozo-negativi, din familia Enterobacteriaceae. Există 4 subgrupe majore:

grup A: S. dysenteriae – 12 serotipuri
grup B: S. flexneri – 14 serotipuri
grup C: S. boydii – 15 serotipuri
grup D: S. sonnei – 1 serotip

Preponderenţa unui tip variază în zone geografice diferite (ex. S. flexneri în ţările tropicale şi S. sonnei în Europa), iar agresivitatea tulpinilor este de asemenea diferită (ex. S. dysenteriae produce diareile cele mai severe).

Patogenie. Toate tulpinile produc dizenterie (termenul se referă la diareea cu exsudat muco-purulent şi sânge). Exudatul muco-purulent este determinat de invazia în epiteliul colonic (germenii nu invadează intestinul subţire). Omul reprezintă singura gazdă naturală a bacililor dizenterici (deşi au fost infectate experimental şi unele maimuţe). După intrarea în celulă, germenii se multiplică intracelular, iar aria lezională se extinde prin transfer microbian de la o celulă la alta. În general bacteriile sunt limitate la nivelul mucoasei, însă rareori au fost observate penetrarea în straturile profunde şi chiar apariţia bacteriemiei.

Shigellele secretă citotoxina dizenterică, o proteină alcătuită din 2 subunităţi cu G 75 000 (un lanţ greu de 30 500 şi 4 lanţuri uşoare de 11 000), ce inhibă sinteza proteică în celulele afectate, prin blocarea ireversibilă a subunităţii ribozomale 60S. Toxina are proprietăţi citotoxice, enterotoxice, neurotoxice (la şoareci). Deşi iniţial a fost descrisă doar la S. dysenteriae, în prezent s-au descris toxine asemănătoare şi la S. flexneri şi S. sonnei.

Epidemiologie. Este răspunzătoare de 10-20% din cazurile de diaree, fiind mai frecvent întâlnită la copii (6 luni – 5 ani). Germenii sunt în număr mare în fecale, transmisia fiind fecal-orală. Numărul de germeni inoculaţi nu are importanţă în apariţia bolii, fiind descrise diarei după contaminare minimă (200 germeni).

Anatomie patologică. Leziunile mucoasei constau în ulceraţii ale epiteliului de suprafaţă, ce rar depăşesc muscularis mucosae, infiltrat cu polimorfonucleare, ce poate duce la formare de microabcese, hiperemie şi diapedeză

eritrocitară în corion. În cazurile cronice, se produc diminuarea numărului de glande şi hiperplazie colagenică.

Clinic: Perioada de incubaţie este de 1-7 zile. Debutul este acut, cu simptome digestive (diarei cu mucus, sânge şi puroi, peste 15 scaune/24 ore, reduse cantitativ; dureri abdominale colicative; tenesme rectale) şi fenomene generale asociate (febră 38-39°C; cefalee; deshidratare). În special la copii, pot fi întâlnite şi simptome extradigestive de tip respirator, neurologic (meningism), rashuri cutanate. Complicaţiile sunt rare: sindrom hemolitic-uremic, uveite, reacţie de tip leucemoid, conjunctivite. Excepţional au fost citate perforaţii sau abcese pericolice. Evoluţia este extrem de variabilă şi depinde de tipul de S. ce a produs diareea. Astfel S. dysenteriae (S. shiga), este răspunzătoare de formele severe, caracterizate prin stare toxică, deshidratare, fenomene neurologice, complicaţii. S. flexneri şi S. sonnei dau forme atipice sau uşoare, caracterizate prin episoade diareice moderate cu fenomene generale minime sau absente. Acestea pot fi întâlnite ca diarei cronice şi au mare importanţă epidemiologică, reprezentând sursa de răspândire a bolii.

Diagnostic pozitiv. Este rezultatul examenului clinic, epidemiologic, bacteriologic (recoltare cu sonda Nelaton sau la rectoscopie); endoscopic (hiperemie difuză şi ulceraţii) şi biologic (leucocitoză).

Diagnostic diferenţial. Celelalte diarei infecţioase, RCUH (rectoscopia nu oferă suficiente date de diagnostic diferenţial).

Profilaxie. Fiind o boală cu declarare obligatorie, implică internarea şi izolarea pacientului, controlându-se clinic şi bacteriologic şi contacţii acestuia. Nu necesită chimioprofilaxie în focar, însă trebuie luate măsuri de prevenire şi combatere a dizenteriei.

Tratament. Principiile de tratament includ: *1.* rehidratarea – similară oricărei diarei; *2.* tratamentul antibiotic; *3.* supravegherea complicaţiilor şi tratamentul acestora; *4.* contraindicarea unor narcotice (tinctura de opiu, Lomotil, Imodium).

1. Tratamentul tulburărilor hidro-electrolitice: dacă deshidratarea este severă, este necesară administrarea de soluţii perfuzabile (ex. administrare "in bolus" de soluţii cristaloide 20-30 ml/kg, urmată de perfuzie lentă până la reechilibrare). În forme mai puţin severe se poate face rehidratarea orală (ex. soluţie: 1 000 ml apă + 20 g glucoză + 3,5 g clorură de sodiu + 2,5 g bicarbonat de sodiu şi 1,5 g clorură de potasiu).

2. Tratamentul antimicrobian: elementul important de decizie este forma clinică, antibioticele fiind obligatorii în toate formele severe şi moderate. De elecţie se utilizează ampicilina (500 mg × 4/zi la adulţi sau 50-100 mg/kg/zi la copii – 5 zile). În cazul tulpinilor rezistente se utilizează: biseptol (10 mg/kg/zi trimetoprim), chinolone (ex. norfloxacin, ciprofloxacin).

3. Febra trebuie combătută, în special la copii putând fi răspunzătoare de fenomenele neurologice. Dacă acestea apar, se poate administra fenobarbital.

ENTEROCOLITA CU ESCHERICHIA COLI

Etiopatogenie. Acesta este un germen saprofit al tubului digestiv, ce se găseşte în concentraţie maximă în cec şi ileonul terminal, care poate însă deveni patogen în anumite condiţii favorizante. Cel puţin 5 tulpini de E. coli patogene au fost descrise. Factorii de virulenţă includ: producerea de toxine; aderenţa de epiteliu; invazivitatea; fiecare fiind codate genetic. Germenul are 3 antigene principale: antigenul O (somatic), care dă apartenenţa de grup; antigenul H (flagelar) şi antigenul B (capsular), cu 3 varietăţi (L, A, B). Serotipurile patogene fac parte din grupul B, identificat după numărul antigenului somatic O şi al serotipului B (ex. O26, B4).

E. COLI ENTEROPATOGENIC

Sunt cunoscute 14 serotipuri asociate acestui mecanism patogenic. Leziunile sunt produse de aderarea la mucoasa intestinală, cu distrucţia microvililor, şi modificări secundare la nivelul citoscheletonului enterocitului. Clinic se manifestă prin epidemii de diaree la nou-născuţi, care pot fi severe, deşi în general sunt autolimitante şi deci nu necesită tratament antibiotic.

E. COLI ENTEROTOXIGEN

Aceste tulpini pot produce 2 tipuri de enterotoxine: una termolabilă, ce este distrusă de căldură sau acid, cu G = 80 000, acţionând la nivelul adenilat ciclazei (similar V. cholerae), şi o toxină termostabilă, cu G = 4 500, ce activează guanilat ciclaza. Clinic, sunt întâlnite diarei la copii, în ţările în curs de dezvoltare, sau la cei ce călătoresc în acele zone. Incubaţia este de 24-48 ore, după care apar dureri abdominale şi diaree apoasă.

E. COLI ENTEROINVAZIV

Au fost descrise 8 tulpini care au un mecanism de acţiune similar Shigellei, putând invada celulele epiteliale. Tabloul clinic este similar dizenteriei, iar aria de răspândire este în Asia.

E. COLI ENTEROHEMORAGIC

Au fost descrise cazuri de colită acută hemoragică în special asociate serotipului O157:H7. Patogenia este mixtă, germenul având proprietatea de aderenţă, dar şi de a secreta o enterotoxină. Diareile au fost descrise în special în zonele nordice şi evoluţia este în general benignă. A fost mai frecvent întâlnită asocierea cu sindromul hemolitic-uremic la aceşti pacienţi. Tratamentul indicat este cel antibiotic.

E. COLI ENTEROADERENT

Au fost descrise diarei acute moderate sau cronice la copii, la care virulenţa germenului a fost legată de proprietăţile de aderenţă la epiteliu.

Microscopia optică nu pune în evidenţă leziuni, însă la microscopia electronică se evidenţiază un strat de germeni aderent de membrana apicală a celulei, cu deteriorarea microvililor. Evoluţia este autolimitată şi nu necesită tratament antibiotic.

Tratament. Tratamentul antibiotic al diareilor cu E. coli, atunci când este necesar, trebuie efectuat conform antibiogramei, datorită variaţiei sensibilităţii diferitelor tulpini. Se pot utiliza: neomicina, colistina, kanamicina, polimixina B. Pentru tulpinile ce sintetizează enterotoxine, au fost utilizate şi antisecretorii (ex. glucocorticoizi, clorpromazina, indometacina).

SALMONELOZELE

Microbiologie. Salmonelele reprezintă un grup larg (peste 2 200) de bacili gramnegativi, aerobi, nesporulaţi şi flagelaţi, din familia Enterobacteriaceae. Pentru identificare, se urmăreşte structura antigenică, reprezentată de antigenul somatic O (specificitate de grup), antigenul flagelar H (specificitate de tip) şi antigenele de înveliş Vi, M şi 5.

Epidemiologie. Salmonelozele reprezintă unele din cele mai frecvente toxiinfecţii alimentare, incidenţa fiind în creştere chiar în ţările dezvoltate. Ele au o mare arie de răspândire, rezervorul de infecţie fiind atât uman (bolnavi şi purtători sănătoşi), cât mai ales extrauman (animale domestice sau sălbatice, bazine de apă). Transmiterea este frecvent indirectă, prin alimente contaminate (cel mai frecvent carnea, lactatele, ouăle). Există diferenţe regionale privind incidenţa variatelor serotipuri, în România cel mai frecvent întâlnite fiind: S. typhi murium, enteriditis, panama, anatum, london, bovis morbificans, agona. În funcţie de manifestările clinice produse, se poate face o delimitare între salmonelele non-typhoide şi salmonelele ce determină febra tifoidă.

FEBRA TIFOIDĂ

Etiologie. Este o boală febrilă cauzată de S. typhi, în principal, însă şi alte serotipuri pot ocazional produce aceeaşi simptomatologie (ex. S. paratyphi, S. hirschfeldii, S. typhi murium, S. schottmulleri).

Patogenie. Fenomenele sunt iniţiate în tractul intestinal după ingesta orală de bacili tifoizi. Microorganismul penetrează peretele intestinului subţire ajungând în limfatice, ganglioni şi vase sanguine. După o bacteriemie iniţială este sechestrat în macrofagele şi monocitele sistemului reticuloendotelial, unde se multiplică şi se eliberează din nou în sânge, rezultând a doua bacteriemie. În acest context se produce diseminarea viscerală, fiind afectate inclusiv organe ale tubului digestiv (ex. colecist, intestin subţire – plăcile Peyer). Hiperplazia sistemului reticuloendotelial, incluzând ganglioni, ficat, splină, este caracteristică pentru febra tifoidă. Afectarea peretelui intestinal duce la subţierea acestuia, apărând posibilitatea perforaţiilor. De asemenea pot fi întâlnite eroziuni ale vaselor rezultând hemoragii digestive inferioare.

Clinic. Febra tifoidă evoluează ca o boală febrilă prelungită. Perioada de incubaţie durează 7-14 zile. În prima săptămână apar febra, cefaleea şi durerile abdominale (în fosa iliacă dreaptă), de asemenea se pot întâlni rush cutanat şi splenomegalie. În a doua săptămână, febra devine continuă şi starea generală se înrăutăţeşte. În cea de-a treia săptămână sunt întâlnite fenomene neurologice (delir) şi diaree, putând apărea perforaţii, hemoragii digestive. În săptămâna a patra, febra diminuează şi starea generală se îmbunătăţeşte. În timpul diseminării viscerale pot fi atinse diverse organe, rezultând pneumonii, colecistite, pielonefrite, afectare osoasă sau articulară, icter.

Există un potenţial de recurenţă, recăderea în general apărând la 8-10 zile de la sfârşitul terapiei antibiotice. Complicaţiile întâlnite sunt: a) perforaţiile intestinale (frecvent la ileon) – rezultând peritonite sau abcese, şi b) hemoragiile digestive masive.

După 6 săptămâni, 50% din pacienţi încă sunt purtători, iar după un an la 3% din pacienţi persistă excreţia germenului în fecale. Localizarea este frecvent la nivelul colecistului, cei cu litiază fiind mai susceptibili să devină purtători cronici.

Diagnostic. Se realizează prin izolarea germenului în sânge, măduvă osoasă, fecale sau aspirat duodenal. Se pot asocia şi teste serologice.

Tratament. Se administrează cloramfenicol (500 mg × 4/zi, 14 zile) oral sau i.v. (în forme severe). Majoritatea tulpinilor sunt sensibile la acest drog, simptomele diminuând în 3-5 zile de la debutul tratamentului. Ca alternative terapeutice, se pot utiliza: amoxicilina, biseptolul, ciprofloxacina, cefalosporinele din a treia generaţie. În formele severe se recomandă şi corticoizi în doze mari (60 mg prednison), în cure scurte de 3 zile. Perforaţia intestinală necesită intervenţie chirurgicală. Trebuie evitate antipireticele datorită deshidratării.

Purtătorii cronici se tratează cu chinolone (ex. ciprofloxacin sau norfloxacin), iar prezenţa afecţiunilor colecistice impune colecistectomia.

Sunt create şi vaccinuri, care conferă imunitate la circa 85% din cei vaccinaţi pentru 2-5 ani, fiind recomandat persoanelor ce călătoresc în ariile cu risc crescut. Vaccinurile sunt realizate din bacterii inactivate, tulpini vii atenuate (Ty21a) sau dintr-un fragment bacterian (polizaharidul capsular Vi).

SALMONELOZELE NON-TIFOIDE

Patogenie. Salmonelele afectează ileonul terminal şi într-o mai mică măsură colonul, invadând mucoasa şi pătrunzând în straturile profunde. Pe cale circulatorie sanguină şi limfatică disemineză visceral, putându-se fixa în orice organ. Riscul de infecţie este mai mare la pacienţii cu: imunodepresie congenitală sau dobândită, gastrectomii, antibioterapie, corticoterapie, radio- şi chimioterapie, schistosomiază, neoplazii terminale, afecţiuni hematologice, boală inflamatorie colonică.

Clinic. Cel mai frecvent sunt întâlnite gastroenterite acute. După o perioadă de incubaţie de 6-48 ore, apar greaţă, vărsături, crampe abdominale,

diaree şi uneori febră, ce durează câteva zile. În forme severe, se poate produce bacteriemie, pacientul prezentând febră prelungită, stare septică. Dacă se produce diseminare sistemică pot apărea: meningite, artrite, endocardite, osteomielită, abcese focale. Rareori, se produce cronicizarea infecţiei (persistenţa peste 1 an a germenului în fecale), pacienţii devenind purtători cronici, şi reprezentând un rezervor de infecţie.

Tratament. Se evită tratamentul antibiotic, exceptând pacienţii din grupele cu risc la diseminare viscerală. Se pot administra: ampicilină (50 mg/kg, 10-14 zile), biseptol (8 mg/kg/zi trimetoprim), ciprofloxacină (100 mg/zi), cloramfenicol.

ENTEROCOLITA CU PROTEUS

Microbiologie. Bacilul proteus se găseşte ca germen saprofit în colon la 75% din persoanele normale şi este ubicuitar în natură.

Clinic. Tablcul este nespecific, la sugar şi la copilul mic se manifestă ca orice enterocolită acută. La adult rolul bacilului proteus este discutabil în etiopatogenia toxiinfecţiilor alimentare. El poate fi întâlnit în aceleaşi condiţii patologice ca şi pseudomonas şi izolarea sa prin coproculturi poate avea semnificaţia unei suprainfecţii. Bolnavii la care se izolează proteus în coprocultură trebuie trataţi indiferent dacă au sau nu indicaţie operatorie pentru boala de bază (ex.: RCUH, B. Crohn, colită ischemică, cancer colonic) deoarece suprainfecţia reprezintă un factor agravant.

Tratament. Se face cu următoarele antibiotice: gentamicină, kanamicină, cefalosporine, ampicilină, acid nalidixic, în cure scurte, de 4-5 zile.

ENTEROCOLITA STAFILOCOCICĂ

Microbiologie: Stafilococul auriu poate secreta 5 tipuri de enterotoxine (A-E), toate termostabile, alcătuite dintr-un singur lanţ polipeptidic cu G = 28 000-34 000.

Patogenie. Diareea este produsă doar de stafilococi patogeni (ex. aureus). Caracterul de patogenitate este conferit de: coagulază, fibrinolizină, penicilinază, hemolizină, leucocidină, enterotoxinele A şi B. Posibilităţile de producere a colitei stafilococice sunt: a) pătrunderea în organism a germenului odată cu alimentele contaminate, situaţie în care există deja o cantitate de toxine ce determină leziuni la nivelul întregului tub digestiv, cu un tablou clinic similar toxiinfecţiei alimentare; b) dezvoltarea stafilococului în tubul digestiv, în condiţiile distrugerii florei saprofite intestinale de către antibiotice (la care germenul este rezistent) cum ar fi: penicilina, tetraciclina, cloramfenicolul, neomicina, eritromicina.

Anatomie patologică. Este întâlnită necroza de coagulare, ariile necrotice fiind acoperite de pseudomembrane. Histologia pune în evidenţă zone de ulceraţie, hiperemie şi edem marcat chiar în submucoasă, iar uneori un infiltrat transmural.

Clinic. Tabloul este sever, cu diaree profuză, semne de deshidratare, cianoză, hipotensiune, evoluând către stare de şoc. Enterocolita secundară antibioterapiei apare la 6-7 zile de la debutul tratamentului, în timp ce în cazul toxiinfecţiei alimentare simptomele apar la 1-6 ore de la ingesta alimentelor.

Diagnostic pozitiv. Izolarea stafilococului auriu din scaun este elementul cheie de diagnostic, însă frecvent coproculturile sunt negative. Izolarea din alimente, reprezintă un argument în susţinerea diagnosticului.

Tratament: Este obligatorie instituirea unui tratament precoce, altfel decesul putând surveni în 2-3 zile. În afara reechilibrării hidro-electrolitice, dacă survine şocul, pot fi administraţi corticoizi i.v. (ex. hemisuccinat de hidrocortizon iniţial 500-800 mg, continuând cu 100 mg la 4 ore). Tratamentul antibiotic constă în oxacilină 4-6 g/zi la adult sau eritromicină, kanamicină.

ENTEROCOLITA CU PSEUDOMONAS (PIOCIANIC)

Etiopatogenie. Infecţiile enterale şi colonice cu b. piocianic sunt ocazionale. Enterocolita cu piocianic este de tip enterotoxinogenic. Se întâlneşte la sugar şi copilul mic şi se manifestă cu diaree, stare toxico-septică şi deshidratare. La adult colita cu piocianic apare ocazional, în prezenţa unor condiţii favorizante, constituind un epifenomen. Suprainfecţia cu piocianic poate fi întâlnită în: boala Crohn colonică, rectocolita ulcero-hemoragică, colita ischemică, neoplasmul de colon, ca şi în afecţiuni care oferă condiţii de mediu intraluminal prielnic dezvoltării germenului, sau ca urmare a tratamentului cu antibiotice şi corticoizi. Apariţia suprainfecţiei cu piocianic trebuie suspectată atunci când tratamentul cu salazopirină şi corticoizi nu mai este eficient.

Diagnostic. Se face prin coproculturi prelevate la rectosigmoidoscopie.

Tratament. La adult, constă în administrarea de antibiotice la care germenul este de obicei sensibil (ex.: colistină, colimicină, polimixină B, gentamicină, carbenicilină). Tratamentul se face în cure de 5 zile. Asocierea de antibiotice este utilă în caz de rezistenţe (ex.: gentamicină + colimicină, gentamicină carbenicilină).

ENTEROCOLITA CU YERSINIA

Microbiologie. Yersinioza reprezintă afecţiunea produsă de infecţiile cu bacteriile din genul Yersinia din care se întâlnesc două tipuri: Yersinia pseudotuberculosis şi Yersinia enterocolitica. Y. enterocolitica, germen gram-negativ, ureazo-pozitiv, ce nu fermentează lactoza, reprezintă un agent patogen intestinal important, răspunzător de un spectru lezional variat, de la simple gastroenterite la colite invazive severe. Y. pseudotuberculosis este mai răspândită la mamifere şi păsări iar transmiterea se face de la animal la om.

Etiopatogenie. Ambele tipuri de Yersinii fac parte din grupul bacteriilor enterotoxinogene şi enteroinvazive. Bacteriile ingerate stagnează la nivelul ileonului şi cecului, unde tranzitul este mai lent, pătrund în peretele intestinal, datorită unei proteine numite invazină şi de aici, pe cale limfatică, se opresc în ganglionii limfatici mezenterici. Se consideră că diareea produsă de Yersinii se poate produce prin 3 mecanisme: 1 – aderarea bacteriilor de enterocite cu producerea unei enterotoxine care stimulează secreţia de apă şi electroliţi fără a produce leziuni; 2 – sinteza şi eliberarea unei citotoxine care produce necroza celulelor epiteliale de la nivelul ileonului terminal şi colonului; 3 – invadarea epiteliului colonic cu leziuni ulcerative care explică apariţia unor scaune dizenteriforme.

Anatomie patologică. Y. pseudotuberculosis se localizează la nivelul ileonului terminal, apendicelui şi cecului, care apar cu aspect pseudotumoral, greu de diferenţiat de boala Crohn sau de tumorile maligne. Leziunile majore se găsesc în ganglionii limfatici care prezintă aspectul de limfadenită reticulocitică, cu centrul necrozat, înconjurat de polimorfonucleare, celule reticulare şi histiocite. La periferie se găsesc plasmocite şi eozinofile. Yersinia enterocolitica determină leziuni histopatologice mai puţin caracteristice, constând în hiperplazie de celule bazofile, proliferare de celule intens pironinofile în ganglionii limfatici, fără aspect de necroză centrală.

Clinic. Afecţiunea este mult mai frecvent întâlnită la copiii sub 5 ani comparativ cu adulţii. Apar manifestări digestive (legat de infecţia primară), precum şi manifestări extradigestive. Sindromul de fosă iliacă dreaptă se întâlneşte în 90% din infecţiile cu Y. pseudotuberculosis şi în 10% din infecţiile cu Y. enterocolitica. Aspectul clinic în acest caz este similar apendicitei acute, confuziile de diagnostic ducând la efectuarea intervenţiei chirurgicale. Diareea se întâlneşte frecvent şi poate fi severă în unele cazuri, asociind dureri abdominale difuze, greaţă, vărsături, febră, semne de deshidratare. Manifestările extradigestive au un mecanism autoimun şi constau în: eritem nodos (în general la Y. enterocolitica la circa 7 zile de la debutul simptomelor digestive), care se remite în 2-3 săptămâni; manifestări articulare (ex. artralgii, artrite) în special la cei cu HLA B27, uneori leziunile putând evolua către o artrită reumatoidă adevărată; sindrom Reiter, meningită, erupţii cutanate. Bacteriemia este întâlnită rar, la pacienţii imunodeprimaţi (ex. alcoolici, cirotici, diabetici, neoplazici), rezultând diseminări sistemice în oase, articulaţii, plămâni.

Diagnostic. Pentru Y. pseudotuberculosis se face diagnosticul prin izolarea germenului din sânge şi ganglionii limfatici şi prin testele cutanate la antigenul specific. Y. enterocolitica se izolează din sânge şi ganglioni limfatici şi se face serotiparea. Din cele 34 de serotipuri cunoscute în Europa au patogenitate tipurile 3 şi 9. Diagnosticul serologic este concludent aproximativ la 10 zile de la debutul bolii. Examenul endoscopic arată la 50% din pacienţi ulceraţii aftoide similare celor din b. Crohn, acoperite cu depozit alb-gălbui, mucoasa dintre acestea având aspect normal. Spre deosebire de ulceraţiile din b. Crohn cele din yersinioză sunt de dimensiuni egale şi uniforme ca aspect.

Tratament. Y. pseudotuberculosis este sensibilă la tetraciclină, cloramfenicol, kanamicină, streptomicină, penicilină şi ampicilină. Y. enterocolitica este sensibilă la tetraciclină, gentamicină, biseptol, kanamicină, chinolone, colistin şi cloramfenicol şi rezistentă la penicilină şi ampicilină.

ENTEROCOLITA CU CAMPYLOBACTER

În ultimul timp se descriu, cu o frecvenţă care creşte progresiv şi cu răspândire pe toate cele 6 continente, leziunile colonice produse de Campylobacter. Se estimează la ora actuală că 5-11% din diarei în ţările dezvoltate sunt produse de acest germen. Cele mai importante specii sunt: C. jejuni, C. fetus, C. coli, C. cinaedi, C. fennelliae.

Etiopatogenie. Calea de transmitere cea mai frecventă este legată de consumul de produse animale contaminate, insuficient preparate termic. Studiile clinice şi experimentale au demonstrat că germenul are enteropatogenicitate sigură şi invadează mucoasa în acelaşi mod ca Shigella şi E. coli entero-invazivă.

Anatomie patologică. Leziunile microscopice constau în hiperemie, edem şi ulceraţii. Histopatologic se descriu abraziuni ale epiteliului de înveliş, infiltrat inflamator polimorfonuclear şi hiperemie capilară în corionul mucoasei. Glandele au secreţia de mucus păstrată, dar pot fi întâlnite abcese criptice.

Clinic. Perioada de incubaţie este de 24-48 ore. Tabloul nu este specific, bolnavii prezintă dureri difuze abdominale şi febră. Diareea este iniţial apoasă, dar după 3-5 zile devine sanguinolentă, cu aspect dizenteriform. La unii bolnavi se produc bacteriemii cu diseminări extracolonice: endocardice, meningiene, articulare.

Diagnostic. Rectosigmoidoscopia arată o hiperemie accentuată, cu sângerare difuză şi mici ulceraţii. Aspectul endoscopic este similar cu cel întâlnit în rectocolita ulcero-hemoragică, dizenteria bacilară, dizenteria amoebiană. Diagnosticul pozitiv se face prin izolarea germenului din materiile fecale (utilizându-se un mediu special ce conţine vancomicină, polimixină, trimetoprim). Hemoculturile se fac în condiţii de microaerofilie. Diagnosticul serologic constă în determinarea serică a anticorpilor anti Campylobacter.

Tratament. Tulpinile sunt sensibile la eritromicină, doza terapeutică fiind de 2-4 g/24 ore. De asemenea, sunt recomandate chinolonele, deşi rar s-a descris rezistenţă şi la acestea, deoarece în condiţiile unui diagnostic etiologic dificil de realizat este util un antibiotic ce să fie activ şi pe Shigella sau alţi germeni enterici.

ENTEROCOLITELE DE ETIOLOGIE VIRALĂ

Etiologia majoră a gastroenteritelor în ţările dezvoltate este reprezentată de virusuri, acestea fiind răspunzătoare de 30-40% din cazuri. Virusurile

care pot determina diarei acute la copii şi adulţi sunt rezistente la trecerea prin mediul acid gastric şi, ajunse în intestinul subţire, invadează celulele epiteliului de suprafaţă. În România, frecvenţa reală a diareilor virale este insuficient cunoscută datorită dificultăţii tehnice de diagnostic.

Etiopatogenie: Gazda ideală pentru multiplicarea virusurilor este intestinul subţire. Virusurile pătrund şi se multiplică în veziculele reticulului endoplasmatic din enterocite. Acestea îşi pierd vilii, devin cuboidale şi inegale şi se exfoliază. Celulele de la baza criptelor Lieberkühn nu sunt invadate de virus, ele îşi păstrează capacitatea de diviziune şi generează noile celule cu marginea în perie. Procesul de înnoire a epiteliului vilozitar durează 5-8 zile, timp în care diareea încetează. Diareea se produce ca urmare a leziunilor epiteliului absorbtiv şi probabil transudării în lumen.

Leziunile epiteliului colonic au fost dovedite clinic şi experimental numai pentru coronavirusuri şi unele virusuri ECHO. Se pare că în colon particulele virale sunt numai vehiculate. Capacitatea de absorbţie a colonului este depăşită prin cantitatea mare de apă şi electroliţi ce ajunge în acest segment din intestinul subţire.

Clinic. Simptomatologia clinică a enteritelor virale este caracterizată prin febră, dureri abdominale difuze de intensitate mare şi diaree apoasă, care la copii induce tulburări electrolitice. Astenia marcată, mialgiile şi artralgiile însoţesc simptomatologia digestivă. Debutul simptomelor este brusc. Diareea şi starea generală alterată durează 48-72 de ore, ameliorarea instalându-se progresiv.

ROTAVIRUSURI

Virusologie. Sunt virusuri ARN (dublu catenar), cu o structură icosaedrică, măsurând 70-75 nm în diametru şi având aspectul de roată. Sunt 3 grupuri patogene pentru om (A, B, C). Grupul A determină diarei severe la copii şi adolescenţi având o largă răspândire, în timp ce grupurile B şi C sunt întâlnite mult mai rar (ex. grupul B în China).

Anatomie patologică. Leziunile sunt predominant în intestinul superior şi constau în distrucţia vililor cu aplatizarea epiteliului. Modificările au un caracter segmentar şi persistă câteva săptămâni. Microscopia electronică arată că particulele virale se găsesc în sacii dilataţi ai reticulului endoplasmatic. Modificările histoenzimologice constau în scăderea activităţii dizaharidazelor care revin la normal de abia după 3-8 săptămâni. La unii bolnavi se instalează un deficit permanent de dizaharidaze. Transportul Na, cuplat cu glucoză, nu se mai produce la nivelul enterocitului, deşi concentraţia AMP-ului ciclic este normală. Se pare însă că absorbţia nu se poate face, deoarece enterocitele care înlocuiesc celulele necrozate nu sunt mature.

Epidemiologie. Aceste virusuri sunt transmise pe cale fecal-orală, fiind considerate răspunzătoare, în ţările temperate, de o treime din diareile ce necesită spitalizare, mai ales în perioadele de iarnă.

Clinic. Perioada de incubaţie este de 1-3 zile, iar durata bolii de 5-7 zile. Tabloul este variabil, de la pacienţi asimptomatici (adulţii frecvent), până

la diarei severe cu deshidratare şi şoc, enterita cu rotavirus putând duce la moarte prin deshidratare marcată. Cei mai afectaţi sunt copiii în primii 2 ani de viaţă. La unii bolnavi apar semne respiratorii caracterizate prin tuse, eritem faringian, otită medie şi rinită.

Diagnostic. Se bazează pe detectarea antigenului rotavirusurilor în fecale. Reacţia de polimerizare în lanţ (PCR) este de asemenea o metodă utilă de diagnostic.

Tratament. Nu necesită decât reechilibrare hidroelectrolitică, orală sau i.v. în funcţie de severitatea diareii. Se încearcă realizarea unui vaccin, având în vedere că anticorpii dezvoltaţi sunt cross reactanţi şi cu alte serotipuri decât cel ce a determinat imunizarea.

VIRUSUL NORWALK

Virusologie. În fapt este vorba de un grup de virusuri termostabile, denumite după locul unde s-au descris episoadele epidemice. Sunt virusuri ARN (monocatenar), de dimensiuni mici (27-35 nm).

Anatomie patologică. Leziunile sunt la nivelul epiteliului, se produc numai la nivelul intestinului subţire şi au un caracter segmentar. Modificările dispar în maxim 2 săptămâni. Din punct de vedere fiziopatologic s-a demonstrat malabsorbţia grăsimilor, a lactozei şi xilozei, care persistă o săptămână după dispariţia simptomelor. La nivelul stomacului şi rectului nu s-au găsit leziuni.

Epidemiologie. Se produc epidemii de diaree, la toate vârstele, transmisia fiind în general fecal-orală. Aceste virusuri sunt frecvent incriminate în diareile epidemice din comunităţi cum ar fi: spitale, tabere etc.

Clinic. Sunt în general diarei moderate, asociind greaţă, vărsături, dureri abdominale, stare gripală. Simptomele în general dispar în 48 ore.

Diagnostic. Se stabileşte prin depistarea antigenului în fecale, prin imuno-electronomicroscopie sau ELISA.

Tratament. Presupune doar rehidratare orală, neexistând tratament etiologic disponibil.

ADENOVIRUSURI ENTERICE

Virusologie. Doar serotipurile 40 şi 41 produc diaree, în special la copiii sub 2 ani, adulţii fiind protejaţi.

Clinic. Incubaţia durează 8-10 zile, iar durata simptomelor este de până la 2 săptămâni.

Diagnostic. Virusurile sunt depistate prin microscopie electronică din fecale sau prin tehnica ELISA.

ALTE VIRUSURI

Virusologie. Enterovirozele cu virus ECHO. Apar la copii vara şi toamna şi pot avea un caracter epidemic. Diareea este apoasă, cu mult mucus şi uneori sânge. La adulţi s-a identificat virusul ECHO tip 11.

Gastroenterita nebacteriană afebrilă ("dizenteria virală" tip Marcy). Are o incubaţie de 4-5 zile şi debutează cu semne generale (anorexie, astenie şi greaţă), după care apar semnele digestive (vărsături, 20-30 scaune apoase, dureri abdominale colicative). Febra lipseşte. Simptomatologia durează 4-5 zile, rareori o săptămână.

Astrovirusurile s-au izolat în epidemii, în special la copii, bolnavii prezentând diaree şi vărsături. Astrovirusurile infectează enterocitele din cele 2/3 apicale ale vilozităţilor, care se descuamează şi eliberează în lumen particule virale. Există cel puţin 5 serotipuri patogene. Anticorpii se dezvoltă după vârsta de 4 ani, reflectând infecţiile frecvente în copilărie.

Calcivirusurile sunt înrudite structural şi imunologic cu virusul Norwalk. Au fost descrise 3 tipuri serologice patogene, provocând diarei în special la copii în cămine şi şcoli. Au fost izolate în epidemii de gastroenterite cu evoluţie moderată, în Anglia, Japonia şi Canada.

ENTEROCOLITELE FUNGICE

În ultimele decenii enterocolitele fungice au devenit mai frecvente, observându-se că ciuperci saprofite, bine tolerate de organismul gazdă, devin în anumite condiţii patogene. Condiţiile care modifică echilibrul între organismul gazdă şi fungii saprofiţi pot fi: 1 – afecţiuni severe, cu scăderea rezistenţei imunologice; 2 – administrare de antibiotice cu spectru larg (care modifică echilibrul florei microbiene intestinale); 3 – administrarea de droguri cum ar fi corticoizii, imusupresivele, citostaticele. Există însă şi adevărate zone endemice în care este citată infestarea fungică la oameni sănătoşi după ingesta de alimente contaminate. Infestarea fungică a intestinului subţire şi gros se face în trei forme: 1 – proliferare neinvazivă la oameni sănătoşi; 2 – proliferare invazivă la oameni sănătoşi; 3 – proliferare invazivă la pacienţi imunodeficienţi.

ENTERITE FUNGICE NEINVAZIVE LA OAMENI SĂNĂTOŞI

ENTERITA CU CANDIDA

Clinic. Simptomatologia este nespecifică, pacienţii prezintă diaree apoasă, 8-10 scaune/24 ore, explozive. Durata este de 2-3 luni şi rareori bolnavul scade în greutate. Nu apar sânge, mucus sau puroi în scaun, iar examenul obiectiv este negativ. Anamneza pune în evidenţă, în antecedentele recente, fie consum de antibiotice (ex. tetraciclina), fie corticoizi sau contraceptive orale. De asemenea infestarea cu candida a fost întâlnită şi la turiştii ce au călătorit în ţări cu nivel igienic scăzut. Diagnosticul pozitiv este dificil. Probabilitatea unei enterite cu candida se ia în considerare atunci când examenele clinic şi paraclinic exclud etiologia bacteriană, virală sau parazi-

tară. Punerea în evidenţă a candidei în fecale se face prin examen direct şi coloraţie cu iod. Un rezultat pozitiv trebuie însă interpretat cu prudenţă având în vedere caracterul saprofit (întâlnindu-se în 30% din populaţie în orofaringe şi la 65% în culturile din materiile fecale). Examenele radiologic şi rectosigmoidoscopic exclud alte cauze de diaree.

Tratament. Administrarea de micostatin (500 000-1 000 000 U × 3/zi, 7-10 zile). Simptomele dispar în primele 3 zile (tratamentul servind şi ca test diagnostic). Lipsa de răspuns la tratament sugerează existenţa unei alte etiologii. Tratamentul cu clotrimazol (50 mg × 5/zi, 12-14 zile) este la fel de eficient. În candidoza neinvazivă nu se indică tratament parenteral.

ENTERITE FUNGICE INVAZIVE LA OAMENI SĂNĂTOŞI

HISTOPLASMOZA

Etiologie. Este produsă de Histoplasma capsulatum, ai cărei spori pătrund de obicei pe cale respiratorie şi se opresc în plămân. Diseminarea la tractul digestiv este de obicei secundară leziunilor pulmonare.

Anatomie patologică. Histoplasma se multiplică în foliculii limfatici din submucoasă precum şi în ganglionii limfatici adiacenţi. Leziunile constau în edem, ulceraţii superficiale sau profunde. Inflamaţia este de tip granulomatos putând ajunge la dimensiuni pseudotumorale.

Clinic. Simptomatologia în cazul diseminării la tractul digestiv este zgomotoasă, mimând boala inflamatorie colonică. Bolnavul are diaree, hemoragii digestive, dureri abdominale difuze. La nivelul intestinului se pierd proteine, hipoproteinemia putând determina edeme marcate.

Diagnostic. Este uşor de realizat când există şi prindere pulmonară. Se folosesc reacţia de fixare a complementului seric şi teste cutanate de sensibilitate la antigenele miceliene. Pentru diagnosticul etiologic se foloseşte punerea în evidenţă a fungilor pe segmentele de intestin subţire prelevate prin biopsie intestinală.

Tratament. Se administrează amfotericină B (0,5 mg/kg/corp/zi până la doza totală de 3 000 mg), avându-se în vedere funcţia renală. Se poate folosi ketoconazol, în doze de 200-3 400 mg/zi. Prognosticul este rezervat, în absenţa tratamentului.

BLASTOMICOZA SUD-AMERICANĂ

Etiologie. Afecţiunea este produsă de sporii de Paracoccidioides brasiliensis. Se produc leziuni granulomatoase ulcerate, urmate de diseminare limfatică la ganglionii regionali. Boala apare în zone endemice din America de Sud, prin inhalarea sporilor în special de către lucrătorii agricoli.

Anatomie patologică. Leziuni de tip granulomatos apar în regiunile orofaringiană, ileocecală, anorectală, având tendinţa la abcedare. De asemenea în ganglionii locoregionali sunt întâlnite leziuni de tip granulomatos, în care se găsesc paraziţii. Ocazional diseminarea se face în ficat şi splină.

Clinic. Simptomatologia este caracterizată prin diaree, dureri abdominale, hemoragii digestive. La examenul obiectiv se pot pune în evidenţă tumori palpabile.

Diagnostic. În localizarea rectosigmoidiană se pune uşor în evidenţă fungul după prelevarea biopsiilor. Testele sanguine servesc la diagnostic şi urmărirea eficienţei tratamentului: reacţia de fixarea complementului este pozitivă în 80% din cazuri iar determinarea antigenului prin imunodifuzie în peste 90%. Titrurile scad în timpul tratamentului eficient.

Tratament. Constă în administrarea de lungă durată şi combinată a amfotericinei B (0,5 mg/kg/zi până la doza totală de 2 000-2 500 mg) şi sulfadiazinei (3-4 mg/zi). Se mai poate administra miconazol (1 g × 3/zi pe perioada de 3-8 luni) sau ketoconazol (300 mg/zi pe perioada 3-12 luni).

ENTERITE FUNGICE INVAZIVE LA PACIENŢI IMUNODEPRIMAŢI

Invazia fungică a intestinului se produce de obicei la bolnavii cu hemopatii maligne trataţi cu diferite tipuri de citostatice, care prezintă agranulocitoză şi care primesc antibiotice. De asemenea se poate întâlni la diabetici cu stare de acidoză şi la pacienţii denutriţi (prin diferite sindroame de malasimilaţie).

Etiopatogenie: Fungii care au fost izolaţi sunt: Candida albicans, Aspergillus fumigatus, phycomycete de genul Mucor, Rhizopus, Absidia.

Anatomie patologică: Leziunile constau în ulceraţii multiple dintre care unele sunt profunde, transmurale şi pot perfora. Uneori la baza ulcerelor se produce invadarea vaselor cu producere de hemoragie.

Clinic. Diaree, febră, hemoragie digestivă.

Tratament. Amfotericina B, administrată cât mai precoce, însă prognosticul este foarte grav.

PARAZITOZELE INTESTINALE

Introducere. Infecţiile parazitare reprezintă o problemă majoră de sănătate, în special în ţările în curs de dezvoltare. Examenul parazitologic al fecalelor nu trebuie să lipsească din diagnosticul diferenţial al diareei.

Clasificarea paraziţilor intestinali este prezentată în tabelul I.

PROTOZOARE

GIARDIAZA

Epidemiologie. Este foarte răspândită în întreaga lume, fiind prezent în fecalele copiilor în proporţii de până la 40%. Mulţi purtători sunt asimptomatici, însă rolul patogen al parazitului nu trebuie neglijat. Giardia lamblia a fost identificat în apa potabilă din unele regiuni, remarcându-se rezistenţa

chisturilor la clorinare şi depăşirea filtrelor pentru epurare. Transmiterea prin apă poate fi evitată prin fierbere sau administrare de soluţie iodină. De menţionat existenţa unui risc crescut de infestare la călătorii în Europa de Est, precum şi a unor episoade epidemice în unele regiuni.

Patogenie. Giardia supravieţuieşte în 2 forme: trofozoit şi chist. Există şi un rezervor animal în afara celui uman (ex. câini, pisici). Pentru om este patogenă specia Giardia duodenalis, iar transmiterea nu necesită gazdă intermediară. Patogeneza diareei nu este bine cunoscută (ipoteze: ocluzia mecanică, concurenţa pentru nutrienţii intraluminali, leziuni mucosale, stimularea secreţiei).

Clinic. Pacienţii prezintă diaree acută sau cronică, cu mucus şi rareori sânge, inconstant steatoree cu malabsorbţie secundară. Asociază (în special la copii) crampe abdominale, greaţă, vărsături, anorexie, oboseală, prurit, nervozitate.

Diagnostic. Modificările endoscopice (eritem al mucoasei) sau radiologice (duoden şi jejun cu pliuri îngroşate, distorsionate) nu sunt specifice. Examenul fecalelor poate găsi trofozoiţi sau chisturi, cam la 50% din pacienţii infestaţi. Contraimunoelectroforeza sau testul ELISA al fecalelor măreşte sensibilitatea la 98% şi specificitatea la 90-100%. Biopsia duodenală necesită fixare în soluţie Bouin şi colorare cu tricrom Mason modificat. Examenul este mai simplu dacă se face după fixare cu metanol şi coloraţie Giemsa.

Tratament. Metronidazolul reprezintă o alternativă terapeutică eficientă şi ieftină (250 mg × 3/zi, 7 zile, sau 15 mg/kg în 3 prize la copii). Furazolidonul este mai puţin eficient (100 mg × 4/zi, 7 zile, sau 1,25 mg/kg în 4 prize la copii). Atabrin (quinacrin) este un alt medicament utilizat (100 mg de × 3/zi, 7 zile). Pacienţii imunodeprimaţi pot necesita tratament de până la 6 luni pentru eradicarea Giardiei.

AMIBIAZA

Microbiologie. Multe specii de amoebe colonizează tractul digestiv (ex. Entamoeba coli, E. poleki etc.), însă numai Entamoeba hystolitica este patogenă pentru om.

Epidemiologie. Prevalenţa în populaţia generală este 10%, ajungând în unele arii (la tropice) la 50-80%. Parazitul există în 2 forme: trofozoit mobil, şi chist imobil. Pacienţii asimptomatici, care nu au invazie tisulară, nu prezintă în fecale decât chisturi, în timp ce în fecalele celor simptomatici sunt găsiţi şi trofozoiţi. În mediul exterior supravieţuiesc numai formele chistice (în mediu umed şi răcoros putând rezista chiar săptămâni), deci şi asimptomaticii pot transmite boala.

Transmiterea este fecal-orală, condiţiile de locuit insalubre şi aglomerate fiind factori favorizanţi. Infestarea se produce prin consumul de alimente sau apă contaminate cu chisturi. La nivel intestinal dintr-un chist se formează 8 trofozoiţi, mobili, patogeni. Prezenţa trofozoiţilor cu incluzii hematice intracitoplasmatice este patognomonică pentru diagnostic, spre deosebire de infestarea cu specii nepatogene.

Virulenţa este probabil determinată de interacţiunea dintre factorii de virulenţă ai parazitului şi factorii imunosupresori ai gazdei. Se produce eliberarea unor toxine ce determină necroză şi răspuns inflamator. Invazia şi necroza tisulară se corelează cu patternul izoenzimelor (zymodeme). După necroză, parazitul progresează în peretele intestinal, putând ajunge în circulaţia portală, şi de aici diseminează sistemic, frecvent hepatic. La pacienţii corticodependenţi sunt întâlnite frecvent localizările viscerale, însă la SIDA, rar a cauzat probleme majore.

Anatomie patologică. Afectarea este în special colonică, fiind întâlnite leziuni ulcerative, imprecis delimitate, profunde, acoperite cu detritus necrotic. Foarte rar au fost întâlnite şi hemoragii sau perforaţii. Mucoasa între leziuni este de aspect normal, însă poate fi întâlnită o hiperemie difuză ce face dificilă diferenţa de bolile inflamatorii colonice nespecifice. Microscopic, se găsesc un infiltrat difuz în corion, edem şi hemoragii focale, precum şi ulceraţii de mărimi variabile, unde pot fi observate amoebele. Rar, se asociază o reacţie granulomatoasă şi fibroasă, denumită "amoebom", ce trebuie diferenţiată de o tumoră.

Clinic. Există o mare variabilitate clinică, de la asimptomatici la colite acute severe. Tipul şi severitatea simptomelor este dependentă de localizarea şi extensia lezională. În formele cronice, frecvent pacienţii prezintă: dureri abdominale, diaree intermitentă, anorexie, stare generală modificată. În formele acute, tabloul este dominat de diaree cu mucus şi sânge, crampe abdominale, tenesme rectale, iar la examenul obiectiv se poate găsi discretă hepatomegalie dureroasă. Evoluţia poate fi nefavorabilă, cu simptome similare megacolonului toxic (distensie abdominală, febră, deshidratare, vărsături, stare generală alterată). Complicaţiile posibile (perforaţia, hemoragia masivă, ocluzia – dată de amoebom, diseminarea sistemică) pot pune în pericol viaţa pacientului (mortalitatea ajunge la 3% în unele arii).

Diagnostic. Examenul microscopic al fecalelor proaspete în soluţie salină relevă prezenţa trofozoiţilor, uneori cu hematii înglobate, stabilind diagnosticul în 90% din cazuri (dacă se examinează 3-6 probe). Se poate asocia şi o coloraţie tricrom pentru identificarea chisturilor. Examenul sigmoidoscopic poate fi util, relevând ulceraţii neregulate, alternând cu zone de mucoasă normală. Se pot preleva probe prin aspiraţie din baza ulcerelor, examinarea acestora în soluţia salină caldă putând evidenţia trofozoiţi. Testele serologice (hemaglutinare indirectă sau ELISA) pot fi utile pentru diagnosticul pacienţilor cu boală invazivă, pacienţii ce elimină numai chisturi având titruri scăzute. Modificările radiologice sunt nespecifice (ulceraţii, pseudopolipi) şi este interzisă efectuarea irigografiei anterior prelevării de fecale pentru analize bacteriologice.

Profilaxie. Presupune măsuri igienico-sanitare adecvate, cum ar fi fierberea apei înainte de consum. Nu există medicaţie profilactică, deşi unii autori recomandă bismutul subsalicilat. Trebuie efectuat controlul parazitologic al fecalelor la călătorii ce se întorc din zone endemice.

Tratament. Drogurile utilizate pot acţiona la diverse nivele: intraluminal, intramural şi sistemic. Metronidazolul este utilizat cu precădere în

formele moderate şi severe (750 mg × 3/zi, 10 zile). Fiind mai puţin activ intraluminal, se asociază Iodoquinol (650 mg × 3/zi, 20 zile). Iodoquinolul poate fi utilizat şi singur în formele uşoare de boală. Diloxanide furoate (Furamid) acţionează împotriva chisturilor din lumen, fiind util pentru tratamentul purtătorilor asimptomatici. Alte medicamente utilizate sunt: paromomicina, tetraciclina. Aralenul este utilizat în amibiaza hepatică, iar dehidroemetina în formele severe intestinale.

INFECŢIILE CU COCCIDIA

Din cadrul acestor protozoare, sunt 3 familii patogene pentru om: Isospora (belii şi natalensis), Cryptosporidium şi Sarcocistydae (Toxoplasma şi Sarcocystis).

Isosporiaza

Etiopatogenie. Oochisturile ajung în intestinul subţire proximal, unde sporozoiţii invadează epiteliul, apoi se transformă în trofozoiţi şi ulterior în schizont matur. Merozoiţii părăsesc schizontul şi invadează enterocitele adiacente.

Clinic. Are o evoluţie acută, cu febră, diaree, astenie, crampe abdominale, deşi palparea abdomenului nu este dureroasă.

Diagnostic. Se stabileşte prin punerea în evidenţă a oochisturilor în fecale, folosindu-se incubarea 2 zile, apoi tehnici de concentrare speciale. Coloraţia cu auramină-rhodamină relevă oochiste galben strălucitoare. Cea mai sensibilă metodă este însă biopsia de intestin subţire prelevată la endoscopie, fixată în soluţie Bouin şi colorată Giemsa, făcându-se secţiuni multiple.

Tratament. În general evoluţia este autolimitantă, însă dacă este necesar se poate administra biseptol (160 mg × 4/zi, 10 zile, apoi × 2/zi, 20 zile). Sunt frecvent întâlnite recăderi, însă acestea răspund la al doilea tratament. La pacienţii alergici, se poate administra furazolidon (100 mg × 4/zi).

Criptosporidioza

Etiologie. Cryptosporidium este un protozoar aparţinând coccidiilor, de formă sferică, cu diametru de 2-5 μm.

Etiopatogenie. După ingesta oochisturilor, se formează trofozoiţi, care se ataşează de mucoasa intestinală, rămânând extracitoplasmatic. Leziunile vilozitare produse determină o reacţie inflamatorie în corion.

Clinic. Infecţiile cu acest protozoar au fost evidenţiate în special la pacienţii cu imunodeficienţe congenitale sau dobândite (ex. SIDA). Tabloul este acut: crampe, febră, diaree apoasă, vărsături, inconstant rectoragii. Diagnosticul se stabileşte după examinarea fecalelor după concentrare sau la examenul de microscopie optică sau electronică a biopsiilor mucosale.

Tratament. Se utilizează paromomicina sau azitromicina.

MICROSPORIDIAZA

Etiopatogenie: Au fost descrise infecţii cu aceşti paraziţi atât la pacienţi normali, cât mai ales la imunodeprimaţi. Dezvoltarea este intracelulară, la nivelul enterocitelor. Aici se produce multiplicarea germenului, care poate fi urmată de invazie în celulele adiacente, sau diseminare vasculară sistemică, ajungând la nivel musculoscheletal, hepatic, renal, cerebral.

Diagnostic: Trebuie avută în vedere această etiologie la pacienţii imunodeprimaţi. Examenul electronomicroscopic este cel mai sensibil, dar poate fi utilizată coloraţia tricrom modificată a fecalelor (fixate anterior cu formalină), fiind un test util şi mai ieftin decât cel anterior.

Tratament: Se poate administra metronidazol (500 mg × 4/zi, 7-14 zile) sau albendazol. Diareea masivă poate fi influenţată cu octreotide.

BALANTIDIAZA

Etiologie. Balantidium coli este un protozoar din clasa ciliatelor, de dimensiuni mari (100 μm), acoperit cu cili. Forma chistică este cea infectantă, fiind răspunzătoare de transmiterea bolii. Majoritatea cazurilor sunt în zonele tropicale.

Patogenie. Balantidium este singurul protozoar ciliat patogen pentru om. După ingesta chisturilor, la nivelul intestinului subţire se formează trofozoiţii, iar aceştia, la nivel colonic, penetrează mucoasa provocând ulceraţii. Fixarea se face în baza criptelor, dar pot migra către submucoasă şi musculară, ajungând în capilare.

Clinic. Tabloul este variabil, de la pacienţi asimptomatici, la forme cu diaree cronică intermitentă şi până la diarei acute severe sanguinolente, cu febră, deshidratare şi şoc. În formele severe pot fi întâlnite complicaţii ca: peritonite, abcese pleurale, pneumonii, pielonefrite.

Tratament. Se utilizează tetraciclina (500 mg × 4/zi, 10 zile) sau metronidazol, iodoquinol. Trebuie trataţi şi asimptomaticii.

BLASTOCISTOZA

Etiopatogenie. Încă nu se ştie cert dacă Blastocistis hominis are rol patogen sau reprezintă un indicator al infecţiei cu Entamoeba hystolitica, însă este posibil ca ambele ipoteze să fie reale în diverse cazuri.

Clinic. Pacienţii prezintă diaree, crampe, greaţă, vărsături, febră uneori.

Diagnostic. Este pus în evidenţă parazitul în fecale proaspete.

Tratament. Se adresează numai pacienţilor simptomatici la care a fost unicul germen izolat în fecale. Se administrează metronidazol (750 mg × 3/zi, 7 zile).

NEMATODE

ASCARIDIOZA

Etiologie. Ascaris lumbricoides este un vierme rotund lung (20 cm), larg răspândit pe glob, în special în zonele calde şi umede.

Patogenie. După ingesta apei sau alimentelor contaminate cu ouă, la nivelul duodenului se formează larve, ce pătrund în epiteliul intestinului subţire, migrând în circulaţia portală şi de aici în plămân, apărând pneumonia în primele 2 săptămâni de la infecţie. Larvele ajung ulterior în alveolele pulmonare, apoi odată cu sputa în faringe şi de aici din nou în tractul digestiv, unde se transformă în paraziţi adulţi. Formele adulte produc leziuni traumatice şi toxice la nivelul intestinului.

Clinic. Tabloul este minim şi nespecific, constând în dureri abdominale difuze moderate şi inconstant diaree. Uneori se întâlnesc febră sau reacţii alergice.

Complicaţii. Se pot produce ocluzie, perforaţie, apendicită, icter obstructiv.

Diagnostic. Se caută în fecale parazitul, larvele sau ouăle.

Tratament. Se administrează levamisol (Decaris) – doză unică (150 mg la adult şi 50 mg la copil), eventual repetată la 7 zile; mebendazol (Vermox) – 2 cp/zi, 3 zile; albendazol (Zentel), pyrantel pamoat (10 mg/kg).

STRONGILOIDOZA

Etiologie. Strongyloides stercoralis este un nematod ce trăieşte în 2 forme: o formă liberă pe sol şi alta parazitară, în intestinul omului. Este mai frecventă în zonele calde şi umede, dar sunt întâlnite cazuri şi în zonele temperate, în special la pacienţii imunodeprimaţi numărul acestor infecţii fiind în creştere.

Patogenie. Larva filariformă, ce trăieşte pe sol, penetrează pielea şi prin circulaţia generală ajunge în plămân. După ce ajunge în alveole, şi de aici în faringe, prin înghiţire ajunge la nivelul intestinului. Masculii nu au rol patogenic, ei fiind eliminaţi ca larve rhabditoide în fecale. Femelele invadează mucoasa (în special intestinul subţire proximal), unde depun ouăle. Ulterior din acestea se formează larve rhabditoide ce se elimină în fecale. La nivelul solului, acestea se transformă în adulţi sau în larve filariforme. Larvele parazitului pot ajunge pe cale sanguină în diverse organe (plămân, ficat, pancreas, creier), rezultând forme clinice severe.

Clinic. Este interesant de menţionat că atât afectarea cutanată, cât şi cea pulmonară sunt minime, şi nu alertează pacientul. Sunt întâlnite manifestări cutanate (rashuri, urticarie, dermatită liniară), simptome pulmonare (tuse cu expectoraţie minimă şi febră) şi neuropsihice (insomnie, irascibilitate, convulsii). Afectarea digestivă este variabilă, de la forme asimptomatice până la diarei severe cu steatoree şi deshidratare, rectoragii, febră, hepatomegalie, stare generală gravă şi exitus. Datorită posibilităţii de reinfecţie, simptomele pot persista ani de zile.

Diagnostic. Se face prin depistarea parazitului în drenajul duodenal, sau în fecale. Prezenţa leucocitozei cu eozinofilie şi a fecalelor cu hematii, mucus şi cristale Charcot-Leyden poate orienta diagnosticul.

Tratament. Se utilizează thiabendazol (Mintezol) (25 mg/kg × 2/zi, 2-5 zile, în funcţie de gravitatea bolii). La cei cu insuficienţă renală, se recomandă mebendazol (100 mg × 3/zi, 3 zile). Tratamentul trebuie administrat şi la asimptomatici. Sunt prohibiţi la aceşti pacienţi corticoizii, putând induce diseminarea viscerală a bolii.

CAPILARIAZA

Etiologie. Este produsă de Capillaria phillipinensis, după ingesta de peşte infestat, şi a fost descrisă în unele arii din Asia.

Clinic. Simptomele includ diaree apoasă severă, borborigme, scădere ponderală, crampe abdominale, astenie marcată.

Diagnostic. Se realizează prin depistarea ouălor în fecale sau a parazitului în aspiratul duodenal sau în biopsii intestinale.

Tratament. Mebendazol (200 mg × 2/zi, 20 zile) sau albendazol (200 mg × 2/zi, 10 zile). În cazul recăderilor se face acelaşi tratament 30 de zile.

ANCHILOSTOMIAZA ŞI NECATOROZA

Patogenie. Ancilostoma duodenală şi necator americanus sunt paraziţi ce au la extremitatea cefalică o capsulă chitinoasă cu cârlige. Ouăle din fecale ajung pe sol, unde se transformă în larve rhabditoide, şi ulterior filariforme. Au acelaşi mecanism de infestare ca şi strongiloidul, la nivel intestinal se ataşează de mucoasă, dezvoltându-se parazitul adult.

Epidemiologie. Boala apare la tropice şi în minele din zonele temperate.

Clinic. În funcţie de gradul infestării, pacienţii pot avea un tablou variabil, de la asimptomatic la dureri abdominale, anorexie, anemie, caşexie, diaree.

Diagnostic. Se face prin depistarea ouălor în fecale sau a parazitului în aspiratul duodenal sau în biopsii mucosale.

Tratament. Se administrează mebendazol sau albendazol, pyrantel pamoat.

TRICOCEFALOZA

Epidemiologie. Trichuris trichiura este răspândit în întreaga lume, mai frecvent la tropice şi în arii cu condiţii sanitare minime.

Patogenie. După ingesta ouălelor, sucurile digestive dizolvă învelişul, eliberând larva în intestinul subţire, de unde migrează şi se fixează în aria cecală. În 30-90 de zile se maturizează şi eliberează noi ouă ce se elimină în fecale.

Clinic. Majoritatea sunt asimptomatici, însă în infestare masivă apar diaree cu sânge, anemie, dureri abdominale difuze.

Diagnostic. Se bazează pe depistarea ouălor în fecale.

Tratament. Mebendazolul este eficient în 80% din cazuri, frecvent fiind necesar al doilea tratament. Asimptomaticii nu necesită tratament.

VIERMI LAŢI (CESTODE)

BOTRIOCEFALOZA

Etiologie. Diphyllobotrium latum este un cestod hermafrodit de 3-10 m lungime. Este alcătuit dintr-un scolex (cap) cu două botridii, gât şi corp (strobila) ce poate conţine peste 3 000 de proglote.

Patogenie. Infecţia rezultă din ingestia peştilor infectaţi. Viermele se ataşează de mucoasa ileonului, producând deficit de B_{12} prin competiţie cu gazda.

Clinic. Majoritatea sunt asimptomatici, în unele cazuri apărând anemie megaloblastică.

Diagnostic. Se stabileşte prin găsirea ouălelor sau a proglotelor în fecale. Testele de laborator relevă eozinofilie şi anemie megaloblastică.

Tratament. Profilaxia implică consumarea peştelui bine prelucrat termic, refrigerat sau afumat. Terapia medicamentoasă se face cu niclosamid (2 000 mg în doză unică) sau paromomicină (1 g la 15 minute, 4 doze, urmat de purgativ).

TENIAZA

Etiologie. Boala este determinată de paraziţi lungi şi turtiţi în formă de panglică, cunoscuţi sub numele de tenii: Taenia solium şi Taenia saginata.

Teniaza porcină

Patogenie. Taenia solium ajunge la om prin carnea de porc pregătită inadecvat. Larva se ataşează de peretele intestinului subţire, dezvoltându-se în formă adultă în 5-12 săptămâni. În această formă poate trăi ani de zile iar la pacienţii netrataţi se poate produce reinfecţie, rezultând cisticercoza. Cisticercoza este boala rezultată din ingesta ouălelor de taenia solium, care penetrează peretele intestinal, ajungând în vasele mezenterice şi de aici diseminând visceral, unde în 60-70 de zile se transformă în cisticerci. Cisticercii pot fi găsiţi în orice organ.

Clinic. În general parazitul adult nu provoacă simptome. Ocazional apar dureri abdominale minime, meteorism şi diaree. Cisticercoza are o simptomatologie variabilă depinzând de localizarea parazitului (ex. localizare cerebrală – convulsii, tulburări de comportament, pareze, meningoencefalite; localizare oculară – uveite, irite, retinite, conjunctivite).

Diagnostic. Se realizează prin depistarea proglotelor şi a ouălelor în fecale. Eozinofilia este întâlnită numai în unele cazuri. Examenul radiologic cu bariu poate detecta parazitul în intestin, iar radiografiile diverselor organe pot stabili diagnosticul de cisticercoză după ce parazitul s-a calcificat.

Tratament. Este similar botriocefalozei.

Teniaza bovină

Patogenie. Infecţia se produce prin ingesta de carne de vită contaminată cu cisticerci de Taenia saginata. Aceştia sunt eliberaţi la nivel intestinal unde scolexul evaginează şi se ataşează de peretele intestinal. Tenia adultă măsoară 6-10 m şi prezintă 1 000-2 000 proglote. Ingesta ouălelor mature determină la nivelul duodenului penetrarea mucoasei, astfel ajungând în circulaţie şi diseminând visceral, în special la nivelul musculaturii striate.

Clinic. Cel mai frecvent pacienţii au diaree, foame dureroasă, prurit anal. Rareori au fost întâlnite ocluzii, apendicite acute sau fenomene alergice.

Diagnostic. Este similar taeniei solium. Administrarea unui purgativ salin creşte numărul de proglote în fecale mărind şansa de diagnostic. Diagnosticul de cisticercoză se face prin excizia leziunii şi examen microscopic.

Tratament. Este similar celorlalţi viermi laţi.

HIMENOLEPIDOZA

Patogenie. Hymenolepis nana este singurul cestod fără gazdă intermediară. Transmiterea infecţiei este directă de la om la om prin ingesta de ouă embrionate. Larva migrează în lumenul intestinal, se fixează de mucoasă şi se maturează în 2 săptămâni.

Clinic. Apar cefalee, anorexie, prurit anal, diaree intermitentă, irascibilitate.

Diagnostic. Se bazează pe depistarea ouălelor în fecale.

Tratament. Niclosamid (4 cp/zi, 7 zile), praziquantel sau paromomicină.

TREMATODE

SCHISTOSOMIAZA

Etiologie. Există trei specii patogene umane de Schistosome: S. mansoni, S. japonicum, S. haematobium care produc trei forme de schistosomiază respectiv intestinală, asiatică şi urogenitală.

Patogenie. Infestarea se realizează pe cale cutanată din apa contaminată. De aici pe cale venoasă ajung la cord şi apoi la plămân de unde disemineză sistemic. Pot ajunge la nivelul sistemului vascular portal unde se maturează în forme adulte în 4-6 săptămâni. Parazitul migrează la nivelul

venulelor mezenterice unde femelele depozitează ouăle. Acestea secretă o substanţă litică şi migrează în ţesuturile înconjurătoare. O parte din ouă erodează peretele intestinal, ajungând în lumen şi eliminându-se în fecale.

Anatomie patologică. Depunerea ouălelor în mucoasa intestinală şi digestia enzimatică a peretelui intestinal determină un răspuns inflamator, suprafaţa mucoasei apărând hiperemică, friabilă, cu ulceraţii şi peteşii. În stadiile tardive pot fi întâlnite formaţii polipoide. Microscopic se observă ouă în mucoasă şi submucoasă, în asociere cu un infiltrat inflamator şi o reacţie fibroasă. În afectarea hepatică se întâlnesc leziuni granulomatoase ce se dezvoltă în jurul ouălelor parazitului, asociat cu fibroza portală şi periportală.

Clinic. Tabloul iniţial este determinat de traversarea cutanată a parazitului ce determină prurit şi rush. După 4 săptămâni apar simptomele digestive constând din crampe abdominale, diaree şi rectoragii. La unii pacienţi sunt întâlnite adenopatii periferice şi hepatosplenomegalie. În cazul afectării hepatice apar semne de hipertensiune portală. Foarte rar sunt întâlnite afectări pulmonare sau ale sistemului nervos central.

Diagnostic. În stadiul acut al bolii diagnosticul se realizează prin depistarea ouălelor în fecale proaspete după concentrare sau în biopsiile rectale. Biopsia hepatică este necesară pentru diagnosticul schistosomiazei hepatice. Se pot asocia teste serologice sau teste cutanate.

Tratament. Se utilizează praziquantel (Biltricid – 20 mg/kg de 3 ori, o zi) sau niridazol (Ambilhar – 25 mg/kg/zi, 5-7 zile). Chirurgia trebuie avută în vedere în cazurile avansate cu hipertensiune portală severă.

FASCIOLOPSIDOZA

Patogenie. Fasciolopsis buski este un parazit frecvent în Orient. Infecţia se realizează prin ingesta de plante de apă contaminate. Larvele ajung în duoden şi jejun unde se ataşează de mucoasă şi se maturizează în 90 de zile. Unii compuşi toxici pot fi absorbiţi, fiind răspunzători de manifestările sistemice.

Clinic. Formele uşoare prezintă diaree şi dureri abdominale. Formele severe prezintă malabsorbţie, ascită, dureri abdominale intense, anorexie, vărsături.

Diagnostic. Se face prin depistarea ouălelor în fecale.

Tratament. Se utilizează praziquantel.

ALTE INFECŢII PARAZITARE

TRICHINELOZA

Patogenie: Infecţia cu Trichinella spiralis se realizează prin ingesta cărnii insuficient tratate termic. În prima fază chistul ajunge la nivelul intestinului subţire unde se transformă în larvă şi invadează mucoasa. În 5-

7 zile, larva se maturează şi poate ajunge în circulaţie fixându-se în diverse organe (ex. muşchi striaţi şi miocard) unde se închistează.

Clinic. Simptomele intestinale apar în primele 24 de ore de la ingestă constând în diaree, greaţă, vărsături, ce pot asocia erupţii cutanate. După perioada de incubaţie şi migrarea larvelor apar dureri musculare, dispnee, dificultăţi de masticaţie, disfuncţie laringiană, paralizie spastică. Alte manifestări sunt cele neurologice (encefalita, meningita, oftalmoplegia), leziunile pulmonare, renale, miocardice, şi imprimă bolii o evoluţie severă putând apărea chiar decesul. În a 3-a fază care corespunde procesului de închistare a larvelor, ce se produce în a 3-a săptămână, evoluţia clinică este în general favorabilă, însă pot fi întâlnite edeme, caşexie, deshidratare.

Diagnostic. Se realizează prin biopsie musculară, după ce larva a ajuns la acest nivel. Rar s-au găsit larve în sânge sau lichidul spinal. În sânge apare leucocitoză cu eozinofilie marcată (> 25%). Se pot utiliza teste serologice.

Tratament. Profilaxia bolii este legată de prevenirea infestării porcilor. Carnea intrată în consum trebuie supusă unui control sanitar veterinar trichinoscopic. Consumarea cărnii se va face după o prelucrare termică adecvată. Tratamentul medicamentos de elecţie este thiabendazolul (Mintezol – 25 mg/kg × 2/zi, 5-10 zile). Mebendazolul poate fi administrat în faza intestinală pentru a preveni diseminarea viscerală (200 mg × 3/zi, 3 zile, apoi 400 mg × 3/zi, 10 zile).

Corticoizii trebuie administraţi în formele severe.

LEISHMANIOZA VISCERALĂ

Etiologie. Este o boală parazitară determinată de Leishmania donovani, protozoar flagelat.

Clinic. Simptomele sunt reprezentate de triada: anemie, splenomegalie, febră. În unele cazuri este întâlnită diaree şi dureri abdominale minime. Această infecţie a fost întâlnită la pacienţii cu SIDA în zonele endemice.

Diagnostic. Se realizează prin examenul aspiratului de măduvă osoasă.

Tratament. Se administrează sodiu stibogluconat (20 mg/kg, 20-28 zile).

ENTERECOLITELE PRIN AGENŢI FIZICI

Radioterapia adresată afecţiunilor maligne abdominale, pelvine sau retroperitoneale, produce grave injurii la nivelul intestinului subţire, colonului, şi rectului. Manifestările clinice sunt variate, şi pot fi acute, sau cronice.

Incidenţă. Frecvenţa leziunilor actinice variază în diverse statistici între 2,5 şi 25%, în scădere în ultima perioadă datorită utilizării radioterapiei computerizate. Apariţia leziunilor depinde de mai mulţi factori:

1) Doza totală de radiaţii.

2) Modul de efectuare a curelor: durata terapiei, cantitatea de radiaţii pe fiecare şedinţă, ritmicitatea aplicării, modul de administrare a radiaţiilor.

3) Sensibilitatea la radiaţii a segmentului de intestin iradiat.

4) Particularităţi legate de individ (sexul feminin, grosimea mică a peretelui abdominal, anse intestinale fixate prin procese de aderenţă post-operatorie, afecţiuni asociind leziuni vasculare (ex. diabet zaharat, HTA).

5) Diverşi alţi factori (ex. asocierea cu chimioterapice tip: adriamycina, 5FU, bleomycina, actynomicina D).

Patogenie. Leziunile enterale radice apar în general la doze de peste 5000 razi, valori apropiate de cele la care tumorile sunt radiosensibile. Leziunile sunt urmarea acţiunii radiaţiilor asupra epiteliului mucoasei intestinale, endoteliului arteriolelor din submucoasă, agresiunii secundare a germenilor patogeni şi modificărilor la nivelul ţesutului conjunctiv.

a) Epiteliul: Are o mare sensibilitate, în special în treimea inferioară a criptelor, unde se găseşte zona proliferativă. Celulele în faza G2 şi M sunt cele mai sensibile, în timp ce celulele aflate în faza de multiplicare S sunt cele mai rezistente. Radiaţiile X cu energie înaltă, ca şi razele γ produc ionizarea ţesuturilor, rezultatul fiind moartea celulară. Ţinta cea mai importantă este ADN-ul celular. Chiar în celulele ce supravieţuiesc, se produc modificări la nivelul membranei şi organitelor celulare, rezultând un program genetic anormal, precum şi o funcţie celulară alterată. După iradiere, se produce suprimarea reproducerii celulare, criptele glandulare prezintă leziuni de tip acut, iar mucoasa este denudată. Dacă există timp suficient între două iradieri, celulele aflate în faza S pot reface mucoasa. Nerespectarea unor perioade între iradieri face ca leziunile de mucoasă să devină ireversibile.

b) Celulele endoteliale: Sub acţiunea radiaţiilor, acestea se tumefiază şi proliferează, peretele vascular prezintă degenerescenţă fibrinoidă, ulterior apărând tromboze vasculare şi ischemie mucosală cu accentuarea necrozei epiteliale. În general modificările vasculare acute se remit, însă pot reapărea la distanţă de zile, luni sau chiar ani.

c) Agresiunea secundară a germenilor: În condiţiile unei mucoase cu mecanisme reglatorii alterate, bacteriile intestinale pot invada zonele necrozate, accentuând inflamaţia şi putând genera sepsis.

d) Fibroza: La aceşti pacienţi poate apărea fibroza extensivă, determinând stricturi, disrupţii ale mucoasei, hipomotilitate. Aceste modificări sunt în general secundare fenomenelor ischemice, şi au un caracter ireversibil. În funcţie de segmentul afectat, pot rezulta malabsorbţii generalizate sau selective (vit. B_{12}).

Anatomie patologică: *1) Stadiul acut* – leziunile întâlnite sunt nespecifice: micşorarea vilozităţilor, ulceraţii la nivelul mucoasei şi chiar submucoasei, infiltrat inflamator polimorfonuclear în corion, şi chiar intraglandular, rezultând abcese criptice.

2) Stadiul subacut (2-12 luni) – arată modificări epiteliale minime, dar leziuni vasculare importante: endoteliu tumefiat, dopuri de fibrină, tromboze

arteriolare în submucoasă. La nivelul ţesutului conjunctiv se observă proces de colagenizare cu fibroză accentuată.

3) Stadiul cronic – este dominat de leziuni vasculare şi de fibroză extensivă în tot peretele intestinal. Fenomene inflamatorii pot fi întâlnite, producându-se abcese pericolice, fistule entero-vezicale, entero-vaginale, entero-ureterale.

Aspectul clinic:

a) Simptome precoce apar în timpul primelor două săptămâni. Greaţa şi vărsăturile apar precoce, în general după iradiere pe abdomenul superior. Noile scheme terapeutice au diminuat numărul acestor reacţii. Diareea, când apare, este profuză, apoasă, însoţită de dureri abdominale difuze, mai frecvent după iradiere la nivel pelvin, şi poate diminua după imodium şi dietă săracă în fibre. Simptomatologia rectosigmoiditei actinice este reprezentată de diaree cu sânge şi glere de mucus, asociind tenesme rectale şi dureri pelvine iradiate în sacrum.

b) Simptome tardive (apar la 3 luni – ani). Debutul este insidios, iar evoluţia ireversibilă. Incidenţa este apreciată la 10% din cazuri, în special la cei la care a fost şi rectul iradiat. Simptomatologia dominantă este dată de dezvoltarea stenozei intestinale, precum şi de malabsorbţie (în special în leziuni ileale extinse). Uneori aspectul este pseudotumoral, iar alteori apar fistule, determinând simptome specifice (ex. eliminare de fecale şi gaze la nivelul vaginului).

Diagnostic

Primul moment este reprezentat de anamneză, care stabileşte cauza care a determinat radioterapia, doza, ritmicitatea, durata, distanţa de la tratament.

Examenul radiologic este valoros în special în diagnosticul leziunilor localizate proximal de valva ileo-cecală, dar şi colonice, permiţând: localizarea leziunilor; aprecierea stadiului evolutiv şi a gravităţii leziunilor; consecinţele asupra tranzitului. În faza acută poate fi evidenţiat un ileus la Rx. abdominal pe gol, iar la examenul cu Ba, edem mucosal cu ştergerea reliefului, ulceraţii, anse dilatate şi hipotone. În fazele tardive, lumenul poate apărea îngustat, cu scurtarea segmentului respectiv, şi eventual fistule.

Rectosigmoidoscopia este de asemenea utilă pentru diagnosticul leziunilor actinice. În stadiul acut, mucoasa prezintă hiperemie difuză, valvulele colonice sunt intens edematiate, şi poate apărea sângerare difuză, în pânză. În stadiile tardive pot fi evidenţiate stenoze, sau leziuni de rectită.

Tratament:

1. Profilaxia – constă în utilizarea metodelor computerizate de dozare a radiaţiilor, asigurarea unei ritmicităţi cu espasarea suficient de mare a şedinţelor de tratament care să faciliteze refacerea mucoasei, utilizarea antibioticelor sau antiprostaglandinicelor, a drogurilor radioprotective (compuşi sulfhidril – ce acţionează ca scavengeri de radicali de oxigen), neutralizarea secreţiei pancreatice, dietă elementară în timpul iradierii, utilizarea unor mese speciale cu rol protectiv, clisme cu sucralfat sau 5-ASA. La primele semne clinice, se scade doza pe şedinţă cu 10% şi se va mări intervalul între şedinţe.

2. *În formele moderate* – se administrează antialgice, antispastice, analgezice topice locale, nutriţie adecvată. În leziunile rectale severe, se pot administra corticoizi local sau salazopirină oral.

3. *Sângerările rectale* – pot fi controlate endoscopic (cauterizare cu Argon-plasmă, laser Nd. YAG, sau cauter bipolar).

4. *Stenozele, fistulele, abcesele* – necesită tratament chirurgical adecvat. În unele situaţii poate fi indicată o colostomă anterior intervenţiei, sau nutriţie totală parenterală.

ENTEROCOLITA PSEUDOMEMBRANOASĂ

Reprezintă o afecţiune inflamatorie plurietiologică a colonului, caracterizată histologic prin necroza epiteliului de suprafaţă al mucoasei şi formarea secundară de pseudomembrane.

Din punct de vedere etiopatogenic există două asocieri distincte, însă cu modificări histopatologice identice: 1) enterocolita pseudomembranoasă asociată bolilor grave; 2) enterocolita pseudomembranoasă asociată antibioterapiei.

1) Enterocolita pseudomembranoasă asociată bolilor grave

Diverşi factori au fost întâlniţi asociaţi colitei pseudomembranoase (ex. leziuni medulare, ocluzia intestinală, chirurgia colonică, gastrică sau pelvină, leucemia, arsurile grave, şocul, uremia, sd. hemolitic-uremic, afecţiunile ischemice cardio-vasculare severe, tratamentul cu antineoplazice). Foarte rar, au fost descrise cazuri şi la pacienţi sănătoşi prealabil şi fără consum de antibiotice.

Etiopatogenie. Necroza mucoasei se produce prin scăderea presiunii arteriale, şi a coagulării vasculare diseminate. Dacă are loc extinderea procesului trombotic, necrozele devin extensive, cu pseudomembrane confluente, alcătuite din fibrină, mucus şi leucocite.

Clinic. Se întâlneşte un tablou variat. Formele severe prezintă dureri abdominale colicative, diaree apoasă apoi sanguinolentă, distensie abdominală, şoc.

Diagnostic. Se bazează pe examenul rectosigmoidoscopic, ce pune în evidenţă zonele ulcerate acoperite de pseudomembrane. Examenul radiologic abdominal pe gol evidenţiază distensie gazoasă marcată, colonică şi eventual intestinală. Nu se recomandă efectuarea tranzitului baritat, existând risc de perforaţie cu peritonită secundară. Trebuie făcut diagnosticul diferenţial cu ileusul dinamic (ce poate însoţi bolile grave), dar şi cu alte afecţiuni digestive cum ar fi: pancreatita acută, ulcerul perforat, RCUH complicată cu megacolon toxic.

Prognostic. Acesta depinde de eficienţa şi precocitatea tratamentului intensiv cu scopul de a preîntâmpina producerea unui infarct intestinal extins, cu perforaţie şi peritonită, ce are evident un prognostic infaust.

Tratament. Se efectuează reechilibrare hidro-electrolitică, urmărindu-se restabilirea unui debit urinar de 80-100 ml/oră în maximum 12-24 ore. Se administrează 4000-5000 ml lichide în 24 ore, sub formă de soluţii cristaloide şi macromoleculare, asociindu-se potasiu funcţie de ionograma sanguină.

2) Enterocolita pseudomembranoasă asociată antibioterapiei

Tratamentul antibiotic poate produce multiple leziuni la nivelul epiteliului colonic, rezultând colite pseudomembranoase, sau colite acute fără pseudomembrane, cu manifestări clinice variate. Antibioticele cel mai frecvent menţionate sunt: ampicilina, amoxicilina, alte peniciline, clindamicina, lincomicina, eritromicina, cloramfenicolul, biseptolul, tetraciclina, cefalosporinele. Trebuie reţinut că orice antibiotic cu spectru larg administrat oral, se poate asocia cu diferite forme de colită.

Etiopatogenie. Leziunile se produc prin mecanisme diverse: acţiune toxică sau alergică a drogului, schimbarea florei bacteriene saprofite, cu proliferarea unor germeni patogeni. Acţiunea toxică directă poate fi incriminată la medicamentele cu circuit entero-hepatic care realizează concentraţii mari în intestin (ex. tetraciclina, eritromicina, clindamicina, lincomicina, ampicilina). Experimental a fost demonstrată acţiunea toxică directă a acestor antibiotice, însă manifestările clinice nu pot fi explicate exclusiv prin acest mecanism decât la un număr redus de cazuri, la care s-a găsit o corelaţie a severităţii leziunilor dependentă de doză. La majoritatea pacienţilor nu există relaţie dependentă de doză, din această cauză proliferarea bacteriilor patogene a fost incriminată în apariţia colitei pseudomembranoase. Germenii incriminaţi sunt diverşi (ex. Clostridium difficile, Klebsiella oxytoca, stafilococul auriu).

1) Clostridium difficile. **Microbiologie.** Germen anaerob, sporulat, cu răspândire largă în mediu, component al florei fecale la copii şi la un procent de adulţi. A fost dovedit patogen la pacienţii ce dezvoltă colită pseudomembranoasă după antibiotice.

Patogenie. Colita este mediată de 2 toxine (A-enterotoxina şi B-citotoxina). Acestea sunt proteine termolabile cu greutate moleculară mare (308 kD respectiv 269 kD), neutralizate de antitoxina Clostridium sordelli. Studiile populaţionale au evidenţiat germenul la 20-30% din nou-născuţi şi la un număr de adulţi, fără a prezenta caractere de patogenitate. Incidenţa colitei pseudomembranoase este redusă la copii faţă de adulţi (mecanism necunoscut de protecţie), vârsta înaintată reprezentând un factor de risc pentru apariţia colitei. Germenul a fost pus în evidenţă la 15-25% din diareile necomplicate, în 50-70% din diareile post antibioterapie, şi la 90-100% din colitele pseudomembranoase.

Anatomie patologică. Pseudomembranele apar ca placarde gălbui, uşor supradenivelate, cu diametru variabil (3-30 mm). Leziunile sunt în general segmentare, şi cuprind rectul şi sigmoidul distal, leziunile din colonul ascendent fiind rar raportate. Histopatologic, leziunile sunt variabile, în funcţie de severitatea şi durata injuriei bacteriene: a) iniţial – necroză superficială şi infiltrat cu polimorfonucleare (PMN) în corion; b) în formele moderate – disrupţii

glandulare, infiltrat cu PMN focal ce prezintă supraiacent pseudomembrane; c) avansat – necroze extinse, acoperite de pseudomembrane groase, confluente.

Clinic. Diareea este cel mai frecvent simptom descris, dar trebuie menţionat că au fost găsite leziuni de colită pseudomembranoasă la pacienţi asimptomatici. Incidenţa diareei a fost de până la 25% pentru clindamicină şi 10% pentru ampicilină. Severitatea diareei este variabilă, de la forme minore, autolimitante, până la forme severe, cu evoluţie de până la 4 săptămâni. Debutul simptomelor poate fi în timpul antibioterapiei (2-7 zile), sau în primele 2 săptămâni de la oprirea tratamentului. Trebuie de asemenea menţionată evoluţia post tratament, recăderile fiind raportate frecvent (25%). Majoritatea pacienţilor asociază dureri colicative, febră şi leucocitoză, sugerând uneori chiar sepsisul abdominal.

Diagnostic. Colita pseudomembranoasă trebuie suspectată la pacienţii cu diarei severe în timpul tratamentului antibiotic. Examenul rectosigmoidoscopic pune în evidenţă leziunile necrotice acoperite de pseudomembrane (cel mai frecvent au un caracter segmentar). Unii pacienţi cu diaree post antibiotică prezintă doar eritem difuz, edem şi friabilitate, pseudomembranele lipsind.

Tratament:

1) Măsuri nespecifice:

a) oprirea antibioticului, sau dacă acest lucru nu e posibil, înlocuirea acestuia cu antibiotice cu risc minim pentru colita pseudomembranoasă (ex. aminoglicozide, vancomicina, metronidazol, sulfamide, macrolide, chinolone);

b) tratamentul suportiv adecvat;

c) contraindicarea agenţilor antiperistaltici (ex. atropina, loperamid);

d) izolarea colonică (cecostoma sau ileostoma chirurgicală) – este necesară la un număr redus de pacienţi, cu forme clinice grave.

2) Tratamentul specific:

a) antibiotice – cele mai utilizate sunt: vancomicina, metronidazolul şi bacitracina. Vancomicina este considerată de elecţie pentru pacienţii gravi, administrată oral (125 mg × 4/zi). Pentru cazuri moderate se preferă metronidazolul oral (250 mg × 4/zi) sau în perfuzie.

b) tratamente alternative în studiu – sunt utilizate: cholestiramina, Lactobacillus G-G, administrate oral, sau mixturi de bacterii în soluţie salină administrate intrarectal.

3) Tratamentul recăderilor se face cu aceleaşi antibiotice, putând fi folosite asocieri (ex. vancomicină + rifampicină, vancomicină + cholestiramină).

ENTEROCOLITA ACUTĂ A TURIŞTILOR (DIAREEA CĂLĂTORILOR)

Definiţie. Enterocolita acută a turiştilor constă în apariţia unei diarei acute de scurtă durată la persoane ce călătoresc în regiuni în afara graniţelor

ţării de origine, de obicei persoane provenind din ţări dezvoltate ce se deplasează în ţări în curs de dezvoltare.

Clinic. Debutul apare în primele zile de la sosirea în teritoriul străin, iar evoluţia este autolimitantă, vindecarea survenind în 48 ore în zonele cu risc minim, şi în 3-6 zile în zonele cu risc maxim. Majoritatea prezintă forme clinice uşoare sau moderate (3-5 scaune/zi), însă 20% din pacienţi au peste 6 scaune/zi, 5-10% au febră sau/şi rectoragii. Doar 1% necesită internare, şi în general nu sunt decese.

Epidemiologie. Riscul cel mai mare îl au persoanele din Europa de Vest şi America de Nord, când călătoresc în Africa, Asia şi America Latină. Factorii de risc individual cunoscuţi sunt: rezecţiile gastrice sau tratamentele antisecretorii, prezenţa altor afecţiuni gastrointestinale cronice.

Din punct de vedere epidemiologic sunt descrise 3 regiuni de risc: 1) Risc crescut (incidenţa este de 20-50%) – Africa, Orientul Mijlociu, America Latină, Asia. 2) Risc mediu (incidenţa de 10-20%) – Europa de Sud şi Est, Israel. 3) Risc minim (incidenţa sub 8%) – America de Nord, Europa de Nord, Australia. S-a constatat că incidenţa maximă se întâlneşte la tinerii de 20-30 ani, iar cea minimă peste 55 ani.

Microbiologie. Un număr variat de germeni a fost incriminat în apariţia diareei călătorilor (tabelul III), contaminarea făcându-se prin intermediul alimentelor şi a apei. Dintre germenii incriminaţi, E. coli enterotoxigen a fost pus în evidenţă în aproximativ jumătate din cazuri, Shigella a fost frecvent izolată la pacienţii cu forme clinice mai severe, Salmonella a fost întâlnită mai rar, cu precădere în Asia. Giardia a fost depistată la pacienţi ce au călătorit în estul Europei, fiind citate unele izbucniri endemice. Campylobacter foetus sau jejuni au fost raportate în Asia, iar Entamoeba hystolitica, Cryptosporidium, ca şi rotavirusurile, apar incidental. În 40% din cazuri, nu se poate stabili etiologia certă, iar în 15-33% din cazuri, pot fi depistaţi mai mulţi germeni în culturi.

Profilaxie. Include 4 principii: i) evitarea consumului de alimente "nesigure" igienic (respectarea strictă a igienei alimentare, evitarea consumului de preparate oferite de vânzătorii ambulanţi); 2) antibioterapia profilactică (biseptol, ciprofloxacină); 3) utilizarea de medicamente (ex. bismut subsalicilat); 4) imunizarea.

Tratament. Se are în vedere: reechilibrarea hidroelectrolitică, scăderea numărului de scaune şi tratamentul antiinfecţios. Tratamentul etiologic este grevat de următoarele probleme: etiologie variată (bacteriană, virală, fungică) şi imposibil de stabilit de la debut; rezistenţă la antibiotice frecvent întâlnită la unele tulpini; variaţii geografice marcate privind agentul etiologic.

a) Reechilibrarea H-E – se poate face uşor, cu soluţii de rehidratare orală (250-500 ml/oră), obţinându-se rezultate favorabile la peste 95% din pacienţi.

b) Reducerea numărului de scaune – se realizează prin droguri ce reduc motilitatea, cum ar fi loperamid.

c) Tratamentul antimicrobian – este util în forme severe, când agentul etiologic a fost depistat. Se utilizează biseptol, ciprofloxacină etc. În prezent

nu se mai recomandă furazolidon sau ampicilină, deoarece s-au dovedit ineficiente.

TABELUL III

AGENŢII INFECŢIOŞI ÎNTÂLNIŢI ÎN DIAREEA CĂLĂTORILOR

Germen depistat	*Frecvenţa (%)*
1. E. coli enterotoxigen	40-60
2. E. coli enteroaderent	15
3. E. coli enteroinvaziv	< 5
4. Shigella	10
5. Salmonella	< 5
6. Campylobacter	< 5
7. Vibrio cholerae	< 5
8. Aeromonas	< 5
9. Rotavirusuri	< 5
10. Giardia lamblia	< 5
11. Entamoeba histolytica	< 5
12. Cryptosporidium	< 5
13. Germeni neidentificaţi	40

ENTEROCOLITELE ASOCIATE CU INFECŢIA HIV

Introducere. Diareea persistentă este un simptom frecvent întâlnit la pacienţii infectaţi cu HIV, prevalenţa la cei în stadiile avansate (SIDA), fiind apreciată la 30-60%. Etiologia infecţioasă a putut fi pusă în evidenţă la 50-85% din pacienţi. Dacă ancheta etiologică este negativă, diareea este considerată expresia unei enteropatii produsă de virus în sine. Trebuie de asemenea amintit că în rare cazuri, diareea poate fi expresia dezvoltării unei neoplazii digestive, cum ar fi limfomul intestinal sau sarcomul Kaposi intestinal.

ETIOLOGIA INFECŢIOASĂ

CRIPTOSPORIDIOZA

Cryptosporidium parvum reprezintă cea mai frecventă cauză infecţioasă a diareei. Protozoarul infestează cu predilecţie enterocitul, dezvoltându-se într-o vacuolă parazitoforă la nivelul apexului celulei epiteliale. Afectarea poate fi extinsă la întregul tub digestiv, în formele avansate întâlnindu-se localizări bilio-pancreatice. Tabloul tipic este de diaree severă cu malabsorbţie, evoluând rapid către caşexie, asociind dureri abdominale difuze.

Diagnostic. Se face prin punerea în evidenţă a oochisturilor la examenul parazitologic al materiilor fecale, folosindu-se coloraţii speciale (ex. Ziehl-Nielsen modificat).

Tratament. Sunt utilizate 2 droguri: paramomicina (oral, 1,5-2 g/zi) – dezavantajul fiind cel al activităţii strict limitate la tubul digestiv şi azithromicina – care are difuzie viscerală, însă momentan există o experienţă limi-

tată. Trebuie specificat că în general tratamentul este nesatisfăcător, datorită răspunsului clinic şi parazitologic incomplet.

MICROSPORIDIOZA

Etiologie. Diareile de această cauză au fost descrise recent (primele studii consistente după 1990), fiind răspunzătoare de 30% din diareile de cauză neprecizată anterior. Sunt descrise 2 specii de microsporidii ce determină diaree la pacienţii cu SIDA: Enterocytozoon bieneusi şi Septata intestinalis. Localizarea acestor paraziţi este de asemenea intracelulară. Frecvent Enterocytozoon Bieneusi a fost întâlnit asociat altor agenţi infecţioşi, bacterieni sau parazitari.

Diagnostic. Se poate vizualiza parazitul în biopsii jejunale, sau se pot vizualiza sporii în fecale cu o coloraţie tricrom modificată. Septata intestinalis fiind răspunzătoare de infecţii diseminate, poate fi pusă în evidenţă şi în urină (dg. diferenţial cu Enterocytozoon bieneusi).

Tratament. Nu este standardizat, se poate utiliza albendazole (400 mg/kg × 2/zi) sau metronidazol.

VIRUSUL CITOMEGALIC (CMV)

CMV este principalul agent viral implicat în diareile pacienţilor cu SIDA. Afectarea tractului digestiv determină ulceraţii ale mucoasei, putând determina complicaţii de genul hemoragiei sau perforaţiei. Locul de fixare de elecţie este colonul, însă au fost descrise leziuni la nivelul întregului tub digestiv. Tabloul clinic este dominat de diaree, dureri abdominale, asociind semne generale: febră, scădere ponderală, stare generală alterată. Hemoragia digestivă inferioară este sugestivă pentru etiologie, deşi apare rar. Colonoscopic prezintă hiperemie, ulceraţii dispuse continuu sau segmentar. Diagnosticul se face prin depistarea incluziilor citomegalice la nivelul biopsiilor prelevate, prin tehnici de cultivare a virusului, sau prin imunohistochimie. În terapie se utilizează ganciclovir (5 mg/kg/zi, în 2 prize, timp de 15 zile) sau foscarnet.

ADENOVIRUS

A fost întâlnit ca agent patogenic la diareile pacienţilor de vârstă mică infectaţi cu HIV. Localizarea este la nivel colonic, diagnosticul punându-se prin depistarea incluziunilor nucleare la nivelul celulelor secretante de mucus. Tehnica necesită microscopie electronică, infecţia cu adenovirus fiind deci subdiagnosticată.

IZOSPOROZA

Isospora belli este un protozoar responsabil de gastroenterite sau colite, spontan rezolutive chiar la pacienţii imunodeprimaţi. Diagnosticul se sta-

bileşte prin depistarea oochisturilor în fecale, sau după tubajul duodenal. Tratamentul se poate face cu biseptol, atât în faza acută, cât şi ulterior pentru prevenirea recăderilor.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Ca şi la pacienţii imunocompetenţi, această diaree este secundară tratamentului antibiotic. Este cunoscut că pacienţii cu SIDA necesită frecvent tratamente de acest gen, de durată prelungită, crescând riscul de apariţie a acestei colite. Diagnosticul este anamnestic şi endoscopic. Tratamentul se face similar celui aplicat pacienţilor imunocompetenţi (vancomicina şi metronidazol), avându-se însă în vedere severitatea mai mare şi riscul de recădere.

SALMONELOZELE

Tipurile de Salmonella non-tifoide sunt întâlnite cu o frecvenţă de 20-100 ori mai mare la SIDA comparativ cu populaţia generală. Clinic, pacienţii prezintă gastroenterite febrile, sindrom tific, sau chiar septicemie. Diagnosticul se face prin coprocultură sau hemocultură (75% din pacienţi au bacteriemie). Tratamentul se face conform antibiogramei, preferabil cefalosporine de generaţia a III-a sau chinolone.

MYCOBACTERII ATIPICE

Infecţia digestivă cu "Mycobacterium avium intracellulare complex" survine în contextul unei infecţii generalizate. Clinic, bolnavul are diaree, febră, malabsorbţie, stare generală alterată rapid. Diagnosticul se pune pe baza hemoculturii şi a depistării germenilor acid-alcoolo-rezistenţi în macrofagele din lamina propria în biopsiile jejunale prelevate. Tratamentul de elecţie este cu macrolide.

ALTE INFECŢII

Au fost întâlniţi şi alţi agenţi infecţioşi la pacienţii infectaţi cu virusul HIV, însă mult mai rar: Giardia intestinalis, Campylobacter jejuni, Cryptococcus neoformans, Shigella, Leishmania infantum etc.

ETIOLOGIA NEOPLAZICĂ

Limfomul non-hodgkinian: Poate avea localizare digestivă, situaţie în care tabloul clinic este dominat de: diaree, dureri abdominale, semne generale.

Sarcomul Kaposi: Localizarea digestivă este întâlnită în 30% din localizările cutanate la autopsie, însă simptomele sunt rare. Uneori pacientul poate prezenta diaree, hemoragie digestivă, fenomene ocluzive, enteropatie exsudativă.

ENTEROPATIA ASOCIATĂ HIV

Absenţa oricărui agent etiologic într-un procentaj semnificativ din diareile cronice ale pacienţilor cu SIDA (15-50%), a determinat ipoteza rolului patogen al HIV în apariţia diareei. Tabloul clinic este variabil, de la diarei uşoare, până la forme severe caşectizante (întâlnite frecvent în zonele tropicale).

Studiile in vitro au pus în evidenţă tropismul HIV pentru celule aparţinând tractului digestiv. Sunt afectate în special limfocitele şi macrofagele din corion, şi într-o mai mică măsură enterocitele. Studiile histologice au relevat o atrofie vilozitară subtotală, asociind hipoplazie criptală şi deficite de maturare enterocitară, însă nu s-au găsit corelaţii ale acestor leziuni cu simptomatologia.

Concluzii: Deşi incidenţa SIDA în România este scăzută, nu trebuie neglijat în algoritmul de diagnostic al unei diarei cronice (în special la pacienţii cu scădere ponderală, malabsorbţie, sindrom febril, stare generală alterată) efectuarea unui test serologic pentru virusul HIV.

Frecvent la pacienţii cu SIDA pot fi puşi în evidenţă diferiţi agenţi infecţioşi asociaţi, virali, bacterieni, parazitari, fungici.

Impactul diareei asupra calităţii vieţii şi statusului nutriţional al pacienţilor infectaţi cu HIV nu trebuie subestimat, chiar dacă simptomele uneori sunt pe al 2-lea plan, comparativ cu o afectare pulmonară sau neurologică, trebuind cât mai precoce să se aprecieze etiologia, şi să se efectueze tratamentul specific.

Nu este statuat un algoritm de diagnostic. Unii autori recomandă un examen amănunţit (inclusiv colonoscopie cu biopsii) de la debutul diareei, în timp ce alţii recomandă doar efectuarea de coproculturi şi tratamentul specific în caz de culturi pozitive sau simptomatic în cazul coproculturilor negative.

Deşi atât diagnosticul cât şi tratamentul sunt costisitoare, rezultatele favorabile de multe ori lipsesc sau sunt minime. Din această cauză trebuie accentuat rolul supravegherii şi îngrijirii pacienţilor cu SIDA, în special a celor al căror nivel de limfocite T4 este sub 200/mm^3, aceştia fiind cei mai expuşi la infecţii cu germeni oportunişti.

Bibliografie

Blanshard C., Gazzard B.G. – The natural history and prognosis of diarrhea of unknown causes in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), Gut, 1995, 36:283-286.

Bartlett G.J. – Pseudomembranous enterocolitis and antibiotic – associated colitis in Feldman M., Scharschmidt F.B., Sleissenger H.M. eds.: Gastrointestinal and liver diseases. 6-th ed., W.B. Saunders Co, Philadelphia – London, 1998, 1 633-1 647.

Cevallos M.A., Farthing G.J.M. – Parasitic infections of gastrointestinal tract, Current Opin. Gastroenterol., 1993; 9:96-102.

Dubois A., Earnest L.D.: Radiation enteritis and colitis in Feldman M., Scharscmidt F.B., Sleissenger H.M., eds.: Gastrointestinal and liver diseases, 6-th ed., W.B. Saunders Co, Philadelphia – London, 1998:1 696-1 707.

Gazzard G.B.: HIV related diarrhea: Where do we stand? J. Gastroent. and Hepatology, 1997, 29:10-12.

Hamer H.D., Gorbach L.S.: Infectious Diarrhea and bacterial food poisonina in Feldman M., Scharschmidt F.B., Sleisengers H.M. eds.: Gastrointestinal and liver diseases. 6-th ed., W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1998: 1 594-1 632.

Hicks B.C., McQueen E.Ch.: Treatment of gastrointestinal infections, Current Opin. Gastroenterol., 1997, 13:79-84.

Ockuysen C.P., Ericsson D.C.: Traveler's diarrhea, Current Opin. Gastroenterol., 1996, 12:68-75.

Robins-Browne M.R.: Bacterial infections of the small intestine and colon, Current Opin. Gastroenterol., 1996, 12:68-75.

Shaw D.R.: Viral infections of the gastrointestinal tract, Current Opin. Gastroenterol., 1993; 9:88-95.

CAPITOLUL XXII

AFECŢIUNI INFLAMATORII DE ETIOLOGIE NEDETERMINATĂ (BOALA CROHN ŞI COLITA ULCERO-HEMORAGICĂ)

DR. **LIANA SIMONA GHEORGHE**, PROF. DR. **ALEXANDRU OPROIU**

Cadrul nosologic 503
Definiţie 504
EPIDEMIOLOGIE 504
ETIOPATOGENIE 505
Factorii genetici 506
Factorii endoluminali care declanşează leziunile inflamatorii intestinale 507
Mecanismele de permeabilizare a mucoasei intestinale pentru factorii endoluminali 508
Iniţierea şi dezvoltarea procesului inflamator 509
Mecanismele cronicizării leziunilor inflamatorii 514
ANATOMIE PATOLOGICĂ 515
Boala Crohn 515
Rectocolita ulcero-hemoragică 516
MANIFESTĂRI CLINICE 517
Boala Crohn 517
Rectocolita ulcero-hemoragică 519
DIAGNOSTIC POZITIV ŞI DIFERENŢIAL . 521
COMPLICAŢII EXTRAINTESTINALE 522
COMPLICAŢII COLONICE ŞI INTESTINALE 525
Rectocolita ulcero-hemoragică 525
Boala Crohn 526
TRATAMENTUL MEDICAL AL AFECŢIUNILOR INFLAMATORII INTESTINALE 528
Medicamentele folosite în tratamentul afecţiunilor inflamatorii cronice 528
Derivaţii acidului salicilic 528
Corticosteroizii 532
Antibioticele 534
Imunosupresivele 534
Inhibitori ai eicosanoidelor 535
Acizii graşi cu lanţ scurt 535
Medicaţia antimicobacteriană 535
Terapia imunomodulatoare 535
Tratamentul medical al formelor clinico-evolutive 536
Rectocolita ulcero-hemoragică 536
Boala Crohn 539
TRATAMENTUL CHIRURGICAL 541
Indicaţiile tratamentului chirurgical în rectocolita ulcero-hemoragică 542
Indicaţiile tratamentului chirurgical în boala Crohn 543

Cadrul nosologic

Bolile inflamatorii intestinale idiopatice, rectocolita ulcero-hemoragică (RCUH) şi boala Crohn (BC), reprezintă afecţiuni inflamatorii cronice de etiologie necunoscută ale tractului gastrointestinal care sunt diagnosticate pe baza unor particularităţi clinice, endoscopice şi histologice care, grupate, au o specificitate crescută pentru fiecare afecţiune.

Deşi individualizate prin trăsături clinice şi morfologice, cele două afecţiuni inflamatorii intestinale au la bază procese patogenetice comune şi prezintă trăsături epidemiologice comune. În aproximativ 10-15% din cazuri, aplicarea criteriilor convenţionale (clinice, endoscopice şi histologice) nu per-

mite distincţia între RCUH şi BC localizată la colon, modalitatea de prezentare fiind combinată şi definind colita nedeterminată.

Definiţie

BC reprezintă o afecţiune cronică cu etiologie necunoscută şi patogeneză incomplet elucidată în care procesul inflamator interesează transmural oricare segment al tubului digestiv, în asociere cu variate complicaţii intestinale şi manifestări extraintestinale.

BC este întâlnită în literatură sub diferite denumiri: "ileita regională", "ileita terminală", "enterita regională", "enterita segmentară" sau enterocolita.

RCUH reprezintă o afecţiune inflamatorie cronică idiopatică interesând exclusiv colonul, limitată la mucoasă, grevată de numeroase complicaţii intestinale/extraintestinale.

RCUH se întâlneşte sub diferite sinonime: "colita nespecifică", "proctocolita idiopatică", "colita ulceroasă", "colita mucosală", "proctita granulară", "proctocolita".

În RCUH, inflamaţia intestinală este limitată la mucoasă şi rareori, în forme severe, se extinde la submucoasă, în timp ce în BC inflamaţia este transmurală, putându-se extinde în ţesuturile peri-intestinale şi ganglionii limfatici sateliţi.

RCUH interesează exclusiv colonul, proctocolectomia constituind o procedură curativă. În contrast, BC interesează virtual oricare segment al tractului digestiv, de la cavitatea bucală până la anus; rezecţia segmentului inflamat nu este curativă, inflamaţia având tendinţa de a recidiva la nivelul altor segmente, într-un interval de timp variabil.

În RCUH inflamaţia debutează la rect, este continuă (nu există arii de mucoasă indemnă între leziuni) şi se extinde centripet către valva ileo-cecală. În BC, tractul gastrointestinal este interesat segmentar, discontinuu şi, aparent, aleatoriu.

EPIDEMIOLOGIE

BC şi RCUH prezintă trăsături epidemiologice similare, justificând prezentarea în comun.

Bolile inflamatorii sunt afecţiuni ubicuitare. *Incidenţa anuală* a BC este cuprinsă între 1-6/10^5 loc., iar cea a RCUH între 2-10/10^5 loc. *Prevalenţa* celor două afecţiuni variază între 10-100/10^5 loc. pentru BC şi 35-100/10^5 loc. pentru RCUH.

Incidenţa şi prevalenţa bolilor inflamatorii intestinale recunosc o amplă variabilitate geografică. Sunt descrise arii geografice cu frecvenţă mare (nord-vestul Europei, Orientul Mijlociu, America Latină, Africa), gradientul între aceste arii ajungând până la de 10 ori.

Studiul tendinţelor temporale arată că în ultimii 30 de ani incidenţa RCUH s-a stabilizat, în timp ce incidenţa BC a crescut de 1,4-6 ori în nord-vestul Europei şi se află, în continuare, în creştere. O creştere uşoară a inci-

denţei RCUH se înregistrează în ariile cu frecvenţă mică (Asia, sud-estul Europei). Se constată, de asemenea, o creştere a incidenţei proctitei ulcero-hemoragice. În ansamblu, studiile epidemiologice asupra tendinţelor temporale relevă o creştere asincronă a incidenţei celor două boli inflamatorii intestinale. Astfel în emisfera nordică s-a constatat că, începând din 1950, creşterea incidenţei RCUH precedă cu aproximativ o decadă pe aceea a BC. În consecinţă, în ariile cu frecvenţă crescută raportul incidenţei şi prevalenţei celor două afecţiuni, în general mai mare pentru RCUH, tinde a deveni egal sau mai mare pentru BC.

Ambele sexe sunt egal afectate, totuşi în ariile cu frecvenţă mare (nord-vestul Europei) se remarcă o incidenţă cu 30% mai mare la sexul feminin.

Evoluţia incidenţei în raport cu vârsta este bimodală, cu un prim vârf între 15 şi 25 de ani şi un al doilea, mai mic, între 55 şi 65 de ani. Bolile inflamatorii intestinale sunt rare la copil; la această categorie (< 15 ani), incidenţa RCUH este mai mare decât incidenţa BC.

În raport cu *factorii rasiali şi etnici,* BC şi RCUH sunt de 2-5 ori mai frecvente la albi decât la negri şi de 3-8 ori la evrei faţă de non-evrei. Evreii ashkenazi (est-europeni şi americani) sunt mai frecvent afectaţi decât cei sepharzi.

Din punct de vedere statistic, *intervenţia factorilor dietetici* (alimentaţia la sân limitată, consumul de dulciuri rafinate, dieta săracă în fructe şi legume crude, prelucrarea termică excesivă) şi a contraceptivelor orale ca factori declanşatori ai inflamaţiei intestinale, nu este demonstrată. Dintre factorii de mediu, numai fumatul se asociază semnificativ cu riscul dezvoltării BC care este de 2-4 ori mai mare la fumători. Un aspect epidemiologic inedit constă în incidenţa de aproximativ 2 ori mai mare a RCUH printre nefumători şi în special la marii fumători în perioada care urmează imediat stopării fumatului.

Agregarea familială a bolilor inflamatorii intestinale este un fenomen epidemiologic recunoscut. Aproximativ 6-37% din pacienţii cu boli inflamatorii intestinale prezintă istoric familial pozitiv. Incidenţa bolilor inflamatorii intestinale la rudele de gradul I ale pacienţilor cu BC sau RCUH este de 30-100 de ori mai mare decât în populaţia generală. Istoricul familial pozitiv constituie factorul de risc mai bine documentat pentru BC (aproximativ 1 din 6 pacienţi cu BC). Sunt interesate preponderent rudele de gradul I ale subiecţilor afectaţi. Riscul de a dezvolta aceeaşi afecţiune este semnificativ mai mare, deşi agregarea familială este mixtă în aproximativ 25% din cazuri.

Bolile inflamatorii intestinale tind să afecteze grupurile sociale cu status socio-economic înalt, educate, persoanele sedentare, lucrând în spaţii închise.

Caracteristici epidemiologice sunt rezumate în tabelul I.

ETIOPATOGENIE

Mecanismele etiopatogenice ale bolilor inflamatorii intestinale cronice trebuie să lămurească rolul eventualelor mecanisme genetice, factorii care declanşează leziunile inflamatorii şi mecanismele de întreţinere ale procesului inflamator.

TABELUL I

CARACTERISTICI EPIDEMIOLOGICE ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Factor	*RCUH*	*Boala Crohn*
Incidenţa (/10^5 loc.)	2-10	1-6
Prevalenţa (/10^5 loc.)	35-100	10-100
Distribuţia geografică	Ubicuitară	Ubicuitară
Incidenţa rasială	Mare la albi	Mare la albi
Incidenţa etnică	Mare la evrei, îndeosebi ashkenazi vs sepharzi	Mare la evrei, îndeosebi ashkenazi vs sepharzi
Sexul	Egală/uşoară predominanţă la femei	Egală/uşoară predominanţă la femei
Vârsta la diagnostic	Incidenţa bimodală cu un vârf în decada a treia şi un altul în decadele 6-7	Incidenţa bimodală cu un vârf în decada a treia şi un altul în decadele 6-7
Fumatul	*Mai frecventă la nefumători*	*Mai frecventă la fumători*
Agregarea familială	• *Mai puţin documentată decât în BC* • 6-37% din pacienţi • Interesează predominant rudele de gradul I	• *Mai frecventă decât în RCUH* • 6-37% dintre pacienţi • Interesează predominant rudele de gradul I
Tendinţe temporale	• *Incidenţa a scăzut rămânând în platou în ultima decadă* • Raportul frecvenţei RCUH/boală Crohn tinde a deveni favorabil bolii Crohn	• *Incidenţa a crescut în ultimele trei decade şi actual* • Raportul frecvenţei RCUH/boală Crohn, tinde a deveni favorabil bolii Crohn

*Cu caractere italice sunt indicate trăsăturile epidemiologice care diferenţiază BC şi RCUH.

FACTORII GENETICI

Observaţii clinice şi epidemiologice demonstrează intervenţia factorilor genetici în patogeneza bolilor inflamatorii intestinale (tabelul II). BC şi RCUH nu sunt afecţiuni clasice genetic transmisibile. Este postulat un pattern complex poligenic interesând câteva gene predispozante. O serie de gene şi familii de gene implicate în reglarea răspunsului imun au fost propuse ca gene de susceptibilitate pentru bolile inflamatorii intestinale: genele complexului major de histocompatibilitate HLA clasa a II-a situate pe cromozomul 6 (BC se asociază cu haplotipul DR1/DQw5, iar RCUH cu haplotipul HLA-DR2), genele pentru lanţul greu (cromozomul 14) şi uşor (cromozomul 2) al imunoglobulinelor, genele reglatoare ale expresiei complementului (cromozomii 6, 19), genele codificând receptorul antigenic al celulelor T (cromozomii 7, 14), genele codificând imunodeterminaţi ca TNF, raportul IL-1RA/IL-1, molecule de adeziune intracelulară.

TABELUL II

ARGUMENTE CLINICE ŞI EPIDEMIOLOGICE PRIVIND INTERVENŢIA FACTORILOR GENETICI ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Variaţii rasiale ale incidenţei Albi > negri > asiatici
Variaţii etnice Evrei > non-evrei; ashkenazi > sepharzi
Agregare familială Primară > secundară Istoric familial pozitiv 6-37%
Studii la gemeni Monozigoţi > dizigoţi Boala Crohn >>> RCUH Creşterea incidenţei la descendenţii cu ambii părinţi afectaţi
Asocierea cu sindroame genetice rare Sindroame de imunodeficienţă, sindrom Turner, Hermansky-Pudlak, glicogenoze tip Ib
Concordanţă intrafamilială > 80% pentru localizarea şi tipul clinic al afecţiunii (în boala Crohn)

Utilizarea markerilor genetici subclinici (antigene HLA, anticorpii anti-neutrofilici citoplasmatici – AANC, studiile de permeabilitate intestinală) nu are valoare absolută în detecţia persoanelor susceptibile pentru dezvoltarea bolilor inflamatorii intestinale. Creşterea permeabilităţii intestinale la PEG1-400/ lactuloză este întâlnită la pacienţii cu BC, precum şi la aproximativ 10% din rudele de gradul I ale acestora, adică la exact proporţia de persoane înrudite susceptibile de a dezvolta afecţiunea. Aproximativ 70% dintre pacienţii cu RCUH şi o proporţie considerabilă dintre rudele neafectate ale acestora prezintă o incidenţă crescută a AANC, sugerând că AANC reprezintă un marker subclinic al susceptibilităţii pentru RCUH.

FACTORII ENDOLUMINALI CARE DECLANŞEAZĂ LEZIUNILE INFLAMATORII INTESTINALE

Factorii declanşatori ai procesului inflamator (factorii "trigger"), deşi insuficient cunoscuţi şi unii dintre ei chiar controversaţi, sunt constituiţi din antigene microbiene şi alimentare din lumenul intestinal (tabelul III) şi care sunt deosebiţi în cele două afecţiuni.

Boala Crohn. Alergenii bacterieni incriminaţi în B. Crohn pe baza unor argumente mai categorice sunt M. paratuberculosis, Listeria monocytogenes, agentul etiologic al enterocolitei granulomatoase a rumegătoarelor (boala Johne). Există o mare analogie între HSP 60 (heat shock proteine) antigenul dominant al M. paratuberculosis şi HSP 60 umană găsită în concentraţie crescută în mucoasa şi submucoasa pacienţilor cu BC. Antigene specifice virusului rujeolic şi L. monocytogenes au fost identificate în leziunile de vasculită

TABELUL III

AGENŢI ETIOLOGICI (FACTORI TRIGGER) ŞI MECANISME ALE INFLAMAŢIEI CRONICE INTESTINALE

1. Răspuns adecvat dar ineficient la agenţi patogeni specifici
Infecţia persistentă cu agenţi etiologici specifici
M. paratuberculosis, virusul rujeolic, L. monocytogenes (în BC)
2. Răspuns anormal la molecule luminale ubicuitare (bacterii comensale şi antigene dietetice comune) prin:
Alterarea barierei mucosale intestinale, cu expunerea moleculelor proinflamatorii luminale la celulele imune mucosale
Creşterea genetic-determinată a permeabilităţii mucosale (BC)
Alterarea structurii mucinelor şi activităţii de legare a lectinelor, alterarea barierei epiteliale prin starvarea cronică a colonocitelor (RCUH)
Anomalii ale imunoreglării intestinale conducând la un răspuns inflamator cronic îndreptat împotriva unor constituenţi luminali ubicuitari
3. Răspuns autoimun îndreptat împotriva unor autoantigene
Anomalii ale imunoreglării intestinale ce permit atacul imun asupra antigenelor self
Argument: prezenţa anticorpilor anticolon (anti-P40) în RCUH

granulomatoasă în macrofagele adiacente ulcerelor mucosale, în lamina propria şi granuloamele de tip sarcoid din BC.

Alergenii alimentari implicaţi în patogenia B. Crohn sunt proteinele din lapte şi drojdia de bere (Saccharomyces cerevisiae).

Rectocolita ulcero-hemoragică. În RCUH intervenţia unor anumite bacterii specifice este mai puţin documentată.

Posibilitatea ca o anumită tulpină de E. coli, aptă de a sintetiza şi elibera hemolizine şi necrotoxine, să intervină şi geneza RCUH nu este suficient de susţinută, deoarece nu s-a dovedit existenţa sa înainte de apariţia bolii. Tulpina respectivă se poate dezvolta după apariţia bolii, ceea ce explică efectul bun la tobramicină, antibiotic la care E. coli este foarte sensibil. Posibilitatea potenţialului inflamator al bacteriilor rezidente în lumenul colonic este mult mai bine argumentată. Flora microbiană în special anaerobă este sursa unor produşi proinflamatori de tipul F-met-leu-phe (formil metionină-leucină-phenilalanină, fMLP) şi a polimerilor de membrană bacteriană cum sunt lipopolizaharide (LPS) şi peptidoglicani-polizaharide (PG-PS). Aceste substanţe acţionează asupra mucoasei colonice şi activează celule inflamatorii mucosale producând injurii acute şi crescând permeabilitatea mucosală şi vasculară.

MECANISMELE DE PERMEABILIZARE A MUCOASEI INTESTINALE PENTRU FACTORII ENDOLUMINALI

Pentru declanşarea inflamaţiei intestinale este necesar ca diferiţi constituenţi proinflamatori bacterieni, virali şi alimentari din lumen să aibă acces în mucoasă şi submucoasă unde să activeze imunocitele prezente în număr mare la acest nivel. În afecţiunile inflamatorii cronice mucoasa intestinală nu-şi mai exercită rolul de barieră faţă de produşii proinflamatori.

Bariera mucosală este formată din trei componente majore. Pătura de mucus neclintit care captează bacteriile şi particulele antigenice mari, prevenind pătrunderea acestora până la epiteliu, constituie una din componente. În pătura de mucus sunt de asemenea fixate imunoglobulinele care blochează antigenele bacteriene şi alimentare şi opresc pătrunderea şi migrarea lor către membrana celulară. A doua componentă este reprezentată de epiteliul de suprafaţă şi joncţiunile intercelulare strânse. Ultima componentă a barierei mucosale intestinale este constituită din aparatul imunologic şi fagocitic care cuprinde limfocitele intraepiteliale, limfocitele, macrofagele şi mastocitele din lamina propria precum şi ganglionii limfatici mezenterici şi celulele reticuloendoteliale din splină şi ficat. Această componentă neutralizează şi îndepărtează antigenele care reuşesc să depăşească primele două componente ale barierei mucosale şi să ajungă în zona subepitelială a peretelui intestinal.

Bariera mucosală este alterată difuz în BC şi RCUH.

În BC alterarea joncţiunilor intercelulare fixe creează o permeabilitate crescută pentru antigenele luminale care, pe cale paracelulară, ajung în lamina propria şi submucoasă.

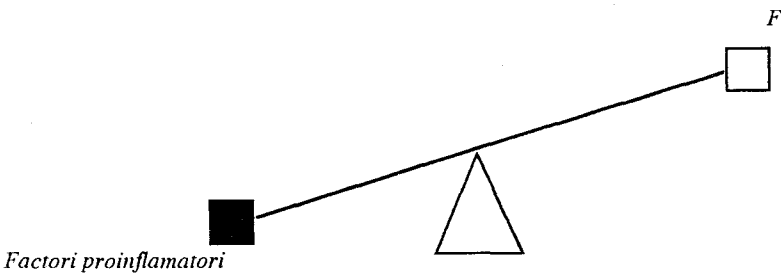
RCUH prezintă alterări ale barierei mucosale care se produc prin mecanisme mai complexe. Bariera mucosală este întreruptă prin leziuni care se produc în colonocite ca urmare a tulburării metabolismului energetic intracelular redus în parte de microorganismele din lumenul colonic. Un prim mecanism constă în diminuarea metabolismului energetic al colonocitelor ca urmare a utilizării deficiente a acizilor graşi cu lanţ scurt (AGLS) şi în special a acidului butiric. Acizii graşi cu lanţ scurt provin din degradarea hidrocarbonatelor bacteriene de către enzimele bacteriene şi constituie substratul metabolic principal pentru colonocite şi în special pentru colonocitele din rectosigmoid. La pacienţii cu RCUH utilizarea deficientă a AGLS de către colonocite induce o stare de starvare cronică a acestora şi reduce capacitatea lor de a rezista la acţiunea factorilor agresivi din lumen. Oxidarea deficientă a AGLS se pare că este declanşată de intrarea în colonocite a metaboliţilor sulfuraţi produşi de flora anaerobă luminală care sunt tiolii şi mercaptoacizii graşi şi care inhibă tiolaza din mitocondrie şi citosol. Tiolaza este enzima care catalizează oxidarea AGLS.

În RCUH s-a mai descris şi scăderea calităţii păturii de mucus şi a activităţii lectinelor, substanţe care leagă antigenele luminale şi permit intrarea lor în colonocite.

INIŢIEREA ŞI DEZVOLTAREA PROCESULUI INFLAMATOR

Antigenele microbiene şi alimentare din lumen ajung datorită deficienţelor primelor două componente ale barierei mucoase în lamina propria, unde întâlnesc imunocitele rezidente la acest nivel care alcătuiesc aparatul imunologic şi fagocitar format din leucocite, limfocite şi macrofage.

Invadarea zonei subepiteliale de către numeroase şi variate antigene şi superantigene luminale este rezultatul dezechilibrului dintre agenţii proinflamatori



Factori proinflamatori	*Factori reglatori*	*Factori protectori*
- Bacterii luminale specifice sau comensale - Peptide formilate, lipopolizaharide, polimeri polizaharide-peptidoglicani - Antigene dietetice comune - Acizi biliari, enzime digestive	*Genetici* Funcţia de barieră intestinală Imunoreglarea intestinală *Factori de mediu* Antibiotice, anticoncepţionale Dietă, fumat Stres, AINS Infecţii	Integritatea mucoasei Mucus, IgA_s (secretorie) PGE_2, PGI_2 IL-1RA IL-4, IL-10, TGF-β Peptide intestinale (VIP, somatostatina) Limfocite Ts Acizi graşi cu lanţ scurt, glutamina

Fig. 1 – Balanţa dintre factorii proinflamatori şi factorii protectori mucosali. [după Sartor RB, Herfarth H. The pathogenesis of chronic intestinal inflammation: clues from animal models. Research and Clinical Forums (Chron's disease – Pathogenesis and Medical Theraphy) 1996; 18:17-24].

luminali şi mecanismele de apărare mucosale (fig. 1). Alterarea barierei mucosale este determinată genetic (fig. 1), aşa cum s-a arătat, dar şi prin factorii de mediu, antibiotice, anticoncepţionale, AINS, stres etc.

Inflamaţia se declanşează când răspunsul imun este deficitar şi dezechilibrat. Deficitul de factori imunosupresivi şi antiinflamatori ca expresie a tulburării imunoreglării duce la predominanţa metaboliţilor citologici şi proinflamatori şi instalarea inflamaţiei cronice.

Activarea imunocitelor subepiteliale şi declanşarea inflamaţiei se produce printr-o adevărată cascadă în care factorii imunologici şi nonimunologici sunt activaţi printr-o reţea de citokine. (fig. 2)

Datorită defectelor de permeabilitate epitelială antigenele luminale tranzitează lamina propria. Pe acest parcurs o parte dintre antigeni formează cu imunoglobulinele complexe antigen-anticorp. Antigenele şi complexele Ag-Ac stimulează macrofagele din lamina propria. Antigenele sunt introduse în macrofage prin endocitoză, sunt procesate şi etalate pe suprafaţa membranei împreună cu antigenul HLA clasa a II-a. Macrofagul activat devine celulă prezentatoare de antigen (Antigen presenting cell) care secretă IL-1, citokina semnal care activează un subset specific de limfocite T precum IL-8.

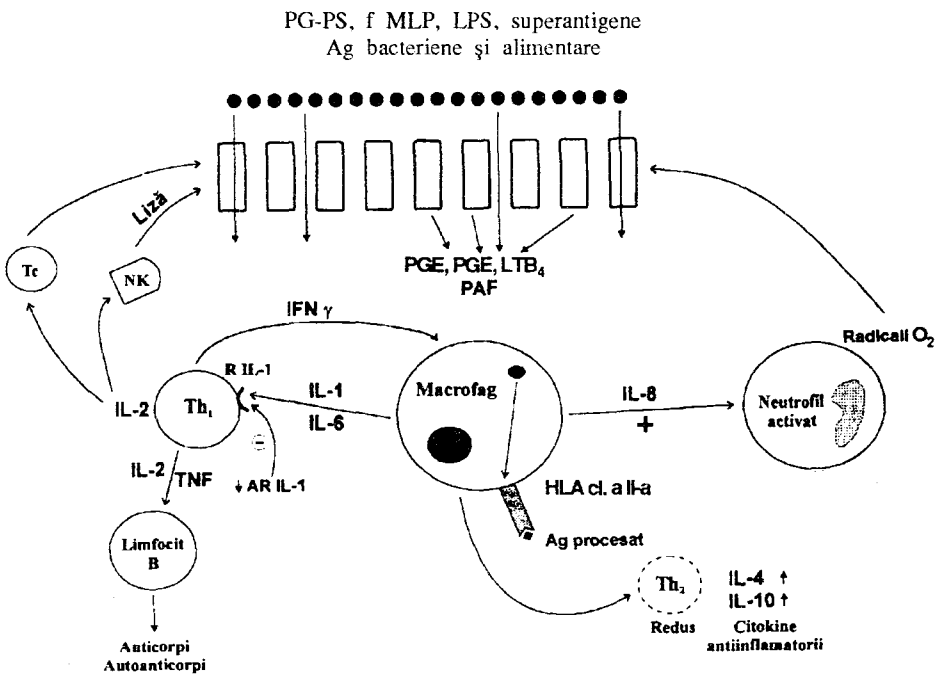


Fig. 2 – Mecanisme imunologice.

Cantitatea de IL-1 este însă excesivă deoarece, pe lângă IL-1 produsă de macrofage, se mai produce IL-1 şi de către celulele epiteliale. Este dovedit faptul că celulele epiteliale etalează antigenele HLA clasa a II-a şi că eliberează semnale accesorii alături de macrofage. Celulele epiteliale mai eliberează IL-6, IL-8 şi peptida 1 chemotactică pentru macrofage.

Acţiunea IL-1 apare după ce aceasta se cuplează cu receptorii IL-1 (R-IL-1) situaţi pe membrana celulară a limfocitelor. Se descriu receptorii IL-1 de tip I etalaţi pe limfocitele T şi fibroblaşti şi receptorii IL-1 tip II etalaţi în special pe limfocitele B, neutrofile şi macrofage. Antagonistul receptorilor IL-1 este o glicoproteină care se fixează competitiv pe receptorii IL-1 tipurile I şi II şi blochează acţiunea IL-1. În ambele forme de afecţiuni inflamatorii intestinale, antagonistul receptorilor IL-1 este în cantitate mică astfel încât IL-1 nu mai este contrabalansată.

Limfocitele activate vor recunoaşte complexul Ag-HLA clasa II-a etalat pe membrana macrofagelor şi celulelor dendritice. Începând din acest moment se declanşează cascada de citokine. Limfocitele Th1 (fenotip al limfocitelor Th) predomină în BC şi RCUH şi ele secretă IL-2, IFN Interleukina 2 (IL-2) are un rol important în patogenia afecţiunilor inflamatorii cronice fiind mult crescută în BC. IL-2 activează creşterea limfocitelor Tc şi B (sinteza crescută de anticorpi IgG) şi a celulelor NK (Natural Killer), favorizând

astfel liza celulară. Interferonul gama stimulează sinteza antigenului de histocompatibilitate clasa a II-a (HLA clasa a II-a) şi etalarea sa pe membrana macrofagelor şi a celulelor epiteliale împreună cu antigenele luminale. În acest fel se produce o augmentare a acţiunii limfocitelor T citoxice asupra celulelor epiteliale. Factorul de necroză tumorală (TNF alfa) stimulează sinteza proteinelor de fază acută şi are aproape toate acţiunile proinflamatorii ale IL-1. Concentraţia TNF alfa este crescută în ţesutul colonic, lumen şi serul bolnavilor cu BC şi RCUH şi se corelează semnificativ cu gradul de activitate al acestor afecţiuni.

Receptorii IL-2 apar la suprafaţa limfocitelor activate dar sunt eliberaţi şi în circulaţie. Receptorii solubili IL-2 se găsesc în concentraţie mare în serul pacienţilor cu BC şi RCUH şi se corelează cu gradul de activitate al bolii.

Interleukina-6 este secretată de macrofagele care activează limfocitele T şi B. Este demonstrată implicarea IL-6 în fibrogeneză. IL-6 se găseşte în concentraţii mari atât în ţesutul inflamat cât şi în serul pacienţilor cu BC şi RCUH. Interleukina-8 sintetizată şi eliberată tot de macrofagele activate şi de celulele epiteliale stimulează mecanismele nonimune care iniţiază leziunile inflamatorii şi se găseşte în concentraţii mari în mucoasa colonică cu leziuni de RCUH. IL-8 este cel mai puternic chemoatractant al neutrofilelor.

Neutrofilele se găsesc în număr mare în lamina propria, în stadiile de activitate ale BC şi RCUH. Ele sunt atrase de IL-8 dar şi de alte citokine eliberate de macrofagele activate cum ar fi IL-1, factorul de necroză tumorală peptida activatoare a neutrofilelor, factorul chemotactic al neutrofilelor. IL-1 şi factorul de necroză tumorală induc şi sinteza moleculelor de adeziune: molecula de adeziune a leucocitelor de endoteliu-1 (Endothelial Cell Leucocyte Adhesion: ELAM-1) şi molecula de adeziune intercelulară (Intercellular Adhesion Molecule: ICAM-1).

Neutrofilele aglomerate în lamina propria reprezintă principalele generatoare de mediatori proinflamatori care sunt: eicosanoidele şi factorul de adeziune al trombocitelor, radicalii liberi de oxigen, oxidul de azot (NO).

Eicosanoidele sunt derivaţi ai acidului arahidonic (acid gras cu 20 atomi de carbon) care se găseşte în membranele lipoproteice ale celulelor, de unde este eliberat prin acţiunea fosfolipazelor. Acidul arahidonic este substratul de acţiune al ciclooxigenazei (COX) sau 5-lipooxigenazei, enzime ce sunt sintetizate de către mucoasa intestinului subţire şi gros şi care sunt puternic activate în BC şi RCUH. Prin acţiunea COX se vor produce prostaglandine (PGE_2), prostaciclină (PG_{12}), tromboxani (TXA_2). Prostaglandinele au o puternică acţiune proinflamatorie, inducând edem, durere şi febră. Atât PGE_2 cât şi PGF produc diaree şi dureri abdominale prin stimularea contracţiei muşchilor longitudinali. În BC sunt prezenţi în mucoasa colonică TXA_2 care induc agregarea plachetară şi vasocontricţie şi explică microinfarctele multifocale din mucoasa intestinală care se găsesc în această afecţiune.

Metabolizarea eicosandoidelor de către lipoxigenază, enzimă a neutrofilelor şi monocitelor, duce la producerea de leucotriene (LTB_4). LTB_4 repre-

zintă un puternic factor chemotactic pentru neutrofilele periferice şi macrofagele din lamina propria şi produce totodată hipermeabilitate vasculară. LTB_4 este crescută în ambele afecţiuni inflamatorii ale intestinului subţire dar mai mult în RCUH decât în BC.

Factorul de activare al trombocitelor (Platelet Activating Factor: PAF) derivă ca şi eicosanoidele din fosfolipidele membranare sub acţiunea fosfolipazelor. Acţiunea proinflamatorie a PAF se realizează prin inducerea chemotactismului, agregării şi activării neutrofilelor. Acţiunea care individualizează acest factor este constituită din agregarea trombocitelor cu formarea de trombi microvasculari urmată de ischemia şi necroza ţesuturilor. Injuria ţesuturilor se agravează prin injuriile produse de reperfuzie. Intervenţia PAF este evidentă în BC.

Radicalii liberi de oxigen şi metaboliţii reactivi ai oxigenului reprezintă compuşi chimici extrem de reactivi deoarece posedă un electrod nepereche în structura lor. Această particularitate le oferă capacitatea de a produce prin oxidare alterarea proteinelor, acizilor nucleici şi membranei celulare. Radicalii de oxigen sunt anionul superoxid (O_2), radicalul hidroxil (OH^-) şi peroxidul de hidrogen (H_2O_2). Hidroperoxidazele leucocitelor acţionează asupra peroxidului de hidrogen, îl combină cu clor şi generează acidul hipocloros (HOCl) care este cel mai potent radical oxidant. Radicalii liberi de oxigen eliberaţi de leucocite şi macrofage produc injurii şi necroze ale epiteliului şi corionului. Ei au fost găsiţi în cantităţi mari în ţesutul colonic şi intestinal din BC şi RCUH corelându-se cu stadiul de activitate al bolii.

Oxidul de azot (nitric oxide: NO) este generat de nitric oxid sintetaza din macrofage şi neutrofile, celule epiteliale şi endoteliale. NO este extrem de citotoxic. În afecţiunile inflamatorii intestinale el se combină cu superoxidul de oxigen şi formează peroxinitric care este extrem de citotoxic.

Creşteri marcate ale NO s-au găsit la debutul BC şi RCUH şi în stadiile de activitate maximă a acestor afecţiuni.

Factorii de creştere şi neuropeptidele intervin ca factori proinflamatori în BC şi în RCUH.

Dintre factorii de creştere dovediţi că exagerează răspunsul inflamator intestinal s-au desprins factorul de creştere transformant (Transforming Growth Factor: TGF) şi factorii de stimulare ai coloniilor de granulocite şi macrofage (Colony Stimulating Factor: CSF). Ambii factori sunt chemoatractanţi puternici pentru neutrofile şi macrofage. TGF-(stimulează însă sinteza colagenului tip III şi intervine în geneza stricturilor fibroase din BC. Dintre neuropeptide, substanţa P (SP) are în special acţiuni proinflamatorii deoarece induce proliferarea celulelor imune, atragerea şi degranularea neutrofilelor precum şi hiperpermeabilitate şi vasodilataţie vasculară.

Dintre neuropeptide, substanţa P (SP) intervine în exagerarea leziunilor inflamatorii stimulând macrofagele în sinteza de IL-1, leucotriene, tromboxani şi PGE_2. La pacienţii BC şi RCUH receptorii pentru SP sunt mult crescuţi lângă arteriole, venule şi ganglionii limfatici.

MECANISMELE CRONICIZĂRII LEZIUNILOR INFLAMATORII

Particularitatea evolutivă şi prognostică a afecţiunilor inflamatorii intestinale constă în potenţialul lor de cronicizare. Mecanismele care induc cronicizarea leziunilor inflamatorii sunt multiple: scăderea factorilor antiinflamatorii, răspuns imunologic tisular aberant, răspuns imunologic umoral cu apariţie de autoanticorpi şi tratament ineficient.

Scăderea factorilor antiinflamatori reprezintă de fapt manifestarea dereglării cascadei inflamatorii declanşate de pătrunderea alergenilor şi superalergenilor luminali prin bariera mucosală şi lamina propria.

Factorii antiinflamatori deficienţi şi incompetenţi care intervin în cronicizarea leziunilor inflamatorii pot fi astfel sistematizaţi:

Creşterea raportului dintre IL-1 şi antagonistul receptorilor IL-1 (IL-1ra) duce la predominanţa citokinei proinflamatorii IL-1 prin scăderea marcată a IL-1RA. Acest raport se corelează semnificativ cu gradul de activitate al BC şi RCUH.

Scăderea limfocitelor Th_2 şi citokinelor antiinflamatorii. Subsetul fenotipic al limfocitelor Th_2 sintetizează interleukina 4 şi interleukina 10 (IL-4 şi IL-10). IL-4 inhibă în special acţiunea IL-1 care reprezintă principala citokină proinflamatorie secretată de macrofagele activate. La pacienţii cu BC şi RCUH se eliberează de 100 de ori mai puţin IL-4 decât ar fi necesar pentru inhibarea IL-1. De asemenea receptorii pentru IL-4 de pe membrana macrofagelor sunt cu 44% mai puţin.

IL-10 secretată şi de limfocitele Th_2 dar şi de macrofage acţionează paracrin sau autocrin şi inhibă secreţia IL-1 şi TNF (care după cum s-a văzut sunt citokine proinflamatorii puternice). Datele recente arată că secreţia de IL-10 este normală în BC şi RCUH dar este insuficientă pentru stoparea secreţiei de citokine proinflamatorii prezente în exces în aceste afecţiuni.

Macrofagele prezente în mod normal în lamina propria nu posedă receptori CD 14+ pentru captarea specifică a lipopolizaharidelor din lumen. Totuşi în lamina propria se găsesc macrofage care exprimă receptori CD 14+ care sunt secretate de monocitele circulante.

În BC leziunile caracteristice constau în apariţia celulelor epiteloide, celulelor gigante şi granulomului. Celulele epiteloide reprezintă celule cu citoplasmă abundentă şi numeroase granule citoplasmatice. Fuziunea celulelor epiteliale dă naştere la celule gigante multinucleate şi este leziunea de hipersensibilitate întârziată. Granulomul însă reprezintă un răspuns caracteristic la antigene microbiene sau chiar bacterii rezistente la fagocitoză. Aceste antigene activează macrofagele şi limfocitele T ducând la formarea granulomului, care constă din celule epiteloide şi o coroană de limfocite T însoţită de leziuni de colagen.

Autoanticorpii. Se consideră că în afecţiunile inflamatorii intestinale autoanticorpii pot reprezenta un factor de întreţinere al bolii deşi nu pentru toţi autoanticorpii acest rol a putut fi dovedit.

Autoanticorpii anticitoplasma neutrofilelor „AACN" (Antineutrophil Cytoplasmatic Autoantibody: ANCA) au fost găsiţi în vasculite şi în glomeru-

lonefrita necrotizantă şi ulterior în RCUH. Sunt descrise trei subtipuri de AACN după modul în care se colorează citoplasma neutrofilelor prin imunofluorescenţa indirectă:

a. c-AACN reprezintă distribuţia difuză în citoplasmă a imunofluorescenţei. Aceşti autoanticorpi reacţionează cu proteinaza 3 care reprezintă antigenul său specific.

b. p-AACN reprezintă anticorpi anticitoplasma perinucleară a neutrofilelor şi constau în distribuţia perinucleară a reacţiei imunofluorescente. Antigenul cu care se leagă specific D-AACN este poli-ADP-riboso-polimeraza. Aceşti autoanticorpi se găsesc la 70% din pacienţii cu RCUH şi colangită sclerozantă.

c. X AACN sunt autoanticorpi atipici asociaţi cu RCUH. Pentru ca aceşti autoanticorpi să aibă acţiune patogenă trebuie ca antigenele lor specifice să fie etalate pe membrana celulelor colonice. Până în prezent semnificaţia AACN în întreţinerea inflamaţiei din RCUH nu este deplin cunoscută. În orice caz prezenţa p-ANCA în RCUH sugerează o reactivitate specială a limfocitelor B din lamina propria antigenelor mucosale.

Proteina autoantigen 40 kD. Este o proteină care se găseşte în epiteliul colonic dar şi în epiteliul ductelor biliare şi face parte din familia tropomiozinelor. Anticorpii faţă de această proteină sunt prezenţi în RCUH şi colangita sclerozantă primitivă şi sunt adevăraţi anticorpi antiepiteliali.

Anticorpii antieritrocitari se dezvoltă împotriva produşilor genei V_H şi V_L. Anticorpii contra componentelor sintetizate de gena V_H şi V_L 3-15 reacţionează cu eritrocitele intravasculare din biopsiile colonice în RCUH şi BC şi colita cu Campylobacter jejuni. Cazurile rare de anemie hemolitică întâlnite în RCUH pot avea legătură cu aceşti anticorpi.

Anticorpii anticelule caliciforme s-au găsit la 38% dintre pacienţii cu RCUH şi 33% dintre cei cu BC.

Anticorpii anticelule endoteliale s-au întâlnit la 21% dintre pacienţii cu BC şi la 10% din cei cu RCUH. Acest tip de autoanticorpi pot avea rol în injuriile endoteliale care au drept consecinţă ocluzia vasculară şi ischemie.

Anticorpii anticardiolipinici s-au găsit la 22% dintre pacienţii cu BC şi ar putea explica trombozele arteriale care apar la aceşti pacienţi.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

BOALA CROHN

Macroscopic, leziunea precoce detectată endoscopic în BC este *ulceraţia aftoidă,* o pierdere de substanţă superficială, de dimensiuni mici (1-4 mm), rotundă şi foarte bine demarcată, albicios-gălbuie, cu halou hiperemic. Frecvent, sunt descrise *ulcere profunde,* cu margini ştanţate, bine delimitate. Pe măsură ce boala avansează, ulcerele aftoide se măresc, devin stelate sau fuzionează, dând naştere unor *ulcere liniare profunde.* Ariile de mucoasă non-

ulcerată limitate de aceste leziuni dau naştere aspectului de *"piatră de pavaj" (cobblestone).* Leziunile sunt distribuite *segmentar* şi *asimetric;* mucoasa dintre leziuni poate prezenta hiperemie, edem, dar are, de regulă, aspect normal.

Histologic, *caracterul transmural al inflamaţiei intestinale şi granulomul de tip sarcoid* reprezintă trăsăturile înalt caracteristice ale BC. Un abundent *infiltrat inflamator limfoplasmocitar* asociat cu *colagenizare* marcată se întâlneşte în toate tunicile peretelui intestinal. În stadiile avansate ale bolii, peretele îngroşat prin fibroză transmurală dă naştere unor stenoze strânse, extinse, non-distensibile. Corespondentul microscopic al *ulceraţiei aftoide* este reprezentat de o ulceraţie minimă la baza criptei glandulare, cu invazia acesteia de către neutrofile; ulcerele se măresc în suprafaţă şi profunzime, invadând mucoasa şi submucoasa. *Fisurile,* leziuni caracteristice BC, se dezvoltă din baza ulcerelor aftoide, extinzându-se, prin musculatură şi seroasă, transmural; perforaţia liberă, având ca substrat fisurile, este neobişnuită datorită prezenţei inflamaţiei transmurale asociate ce determină aderenţe între intestinul inflamat şi structurile adiacente. Extensia fisurilor în organele adiacente constituie substratul histologic al fistulelor, leziuni caracteristice BC. *Granulomul de tip sarcoid* se întâlneşte în 15-36% din fragmentele endobioptice şi 50-60% din piesele de rezecţie examinate. Este leziunea înalt caracteristică *(marca histologică)* a afecţiunii, fără a fi patognomonică; se poate evidenţia în toate tunicile peretelui şi în limfoganglionii adiacenţi, dar îndeosebi la nivelul submucoasei, atât în ariile ulcerate/inflamate cât şi în mucoasa normală. Este reprezentat printr-un agregat de celule epitelioide cu/fără celule gigante multinucleate, înconjurat de un inel periferic de limfocite. O leziune histologică precoce, considerată a fi caracteristică BC, este *necroza axonală a nervilor autonomi.*

RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ

Macroscopic, leziunile iniţiale detectate endoscopic în RCUH sunt reprezentate de *aspectul granular al mucoasei, ştergerea luciului, edem, hiperemie şi friabilitate mucosală. Ulceraţiile* sunt dispuse în mucoasa inflamată, sunt superficiale (nu depăşesc muscularis mucosae), neregulate şi pleomorfe; iniţial mici, cresc în dimensiuni odată cu progresia bolii şi, prin fuziune, pot denuda arii mari de mucoasă. *Polipii inflamatori (pseudopolipii)* reprezintă formaţiuni protruzive, de regulă sesile, având ca substrat ţesutul de granulaţie reparator. *Exsudatul muco-purulent şi hemoragic* se asociază ulceraţiilor în stadiile active ale afecţiunii. *Distribuţia leziunilor* este caracteristică: sunt *continue, strict colonice,* încep cu rectul şi se extind proximal pe o distanţă variabilă, nedepăşind valva ileo-cecală, existând întotdeauna o demarcaţie clară între mucoasa inflamată şi cea indemnă.

Histologic, în RCUH leziunile sunt limitate la mucoasă şi submucoasă, muscularis propria fiind afectată numai în formele fulminante. *Perioadele de activitate* sunt caracterizate prin existenţa unui *intens infiltrat inflamator,* cu

predominanţa *neutrofilelor,* în mucoasă şi submucoasă. Leziunea înalt caracteristică RCUH (fără a fi patognomonică) este reprezentată de *prezenţa neutrofilelor diseminate între celulele glandulare (criptite) sau în lumenul criptei glandulare (abcesul criptic). Depleţia de mucus, edemul şi hiperemia cu hemoragii focale* sunt leziuni întâlnite în perioadele de activitate RCUH. *Ulceraţiile* sunt superficiale, rareori depăşind muscularis mucosae. *Perioadele de remisiune* sunt caracterizate printr-un *infiltrat inflamator cronic limfoplasmocitar* mai puţin intens şi *anomalii arhitecturale epiteliale în formele cronice (reducerea numărului de cripte glandulare – atrofia criptală, scurtarea şi ramificarea acestora).*

Trăsăturile histologice care permit diagnosticul diferenţial între RCUH şi BC sunt prezentate în tabelul IV.

TABELUL IV

TRĂSĂTURILE HISTOLOGICE CARE PERMIT DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL ÎNTRE RCUH ŞI CD

Trăsătura	*RCUH*	*BC*
Caracter transmural	–	+++
Infiltrat inflamator cronic	++	+++
Infiltrat inflamator acut (PMN)	+++	+/++
Agregate limfoide	–/+	++
Granulom sarcoid	–	+++
Criptita sau abcesul criptic	+++	+
Atrofia criptală	+++	–/+
Distorsia criptală	+++	–/+
Depleţia de mucus	+++	+
Fisuri	–	+++
Necroza axonală a n. autonomi	–	+++

MANIFESTĂRI CLINICE

BOALA CROHN

BC reprezintă o entitate clinică complexă determinată de localizarea şi extinderea leziunilor. Se descriu trei localizări majore ale leziunilor: *localizarea la ileon şi colon,* cel mai frecvent la ceco-ascendent (40%), localizarea *exclusiv la intestinul subţire* (30%) şi localizarea *exclusiv colonică* (25%); BC perianală este întâlnită în peste 50% din cazuri, de regulă în asociere cu localizările colonice. Localizarea în tractul digestiv superior (esofag, stomac, duoden) este mult mai rară.

Simptomele principale în BC sunt *diareea, durerea abdominală şi scăderea ponderală.* În opoziţie cu RCUH în care diareea este simptomul principal, în BC tabloul clinic individual poate fi dominat de oricare dintre simptomele principale. Debutul afecţiunii este insidios, durerea abdominală şi diareea intermitentă putând fi prezente luni/ani anterior diagnosticului. *BC localizată la intestinul subţire* se caracterizează prin triada: diaree, durere abdominală, scădere ponderală/retard staturo-ponderal (copil), la care se asociază sau nu starea subfebrilă. *BC localizată la colon* se caracterizează prin diaree, rectoragii, durere abdominală, la care se asociază sau nu scădere ponderală sau stare subfebrilă.

Diareea este o prezenţă constantă (~100%' din cazuri); în localizările la intestinul subţire este moderată (5-6 scaune semiconsistente/zi) dar, caracteristic, volumul tinde a depăşi 600 ml/24h, în timp ce în localizările colonice, îndeosebi în formele cu interesare rectală, scaunele sunt de mic volum, asociate cu tenesme şi defecaţie imperioasă.

Durerea abdominală este prezentă în proporţie de aproximativ 75% în localizările ileale şi 55% în localizările colonice. Cel mai frecvent localizată în cadranul drept inferior, ea exprimă pasajul conţinutului intestinal printr-un segment intestinal stenozat; apare după mese sau precedă defecaţia, fiind ameliorată de aceasta. Durerea viscerală (rezultată din inflamaţia seroasei peritoneale în cadrul inflamaţiei transmurale) este vagă şi localizată difuz abdominal.

Scăderea ponderală se întâlneşte frecvent, îndeosebi în formele ileale; aproximativ 20% din pacienţii cu BC prezintă o scădere ponderală de peste 20% din greutatea ideală.

BC colonică se asociază cu o frecvenţă crescută a hemoragiei digestive inferioare, manifestările extraintestinale şi perianale (fisuri, abcese), în timp ce localizările ileale se asociază frecvent cu prezenţa fistulelor şi obstrucţiei digestive. BC localizată la tractul digestiv superior se manifestă prin disfagie, odinofagie, scădere ponderală (localizări esofagiene) sau dureri epigastrice ulcer-like, greaţă, vărsături (pattern stenozant-obstructiv gastric/duodenal).

La examenul obiectiv pacienţii pot prezenta paloare, malnutriţie/denutriţie, mase abdominale palpabile (anse intestinale şi mezenter aglutinate prin inflamaţia transmurală), cel mai frecvent în cadranul drept inferior (localizarea ileo-cecală este cea mai frecventă), manifestări perianale (deschiderea unor traiecte fistuloase, fisuri, skin tag – leziune indoloră cutanată perianală situată în proximitatea joncţiunii cutaneo-mucoase). Examenul obiectiv decelează manifestări extraintestinale specifice (eritem nodos, artrite etc.).

În 1976 National Cooperative Crohn's Disease Study Group a elaborat un scor pentru evaluarea severităţii puseelor de activitate în BC şi urmărirea efectelor terapeutice – Crohn's Disease Activity Index (CDAI); acesta utilizează 8 variabile clinice şi de laborator predictive pentru activitatea bolii (tabelul V).

TABELUL V

INDEXUL DE ACTIVITATE AL B. CROHN

Nr.	*Variabila*	*Scor*
1.	Nr. scaunelor lichidiene/moi (zilnic, timp de 7 zile)	X 2
2.	Durerea abdominală (0 absentă, 1 uşoară, 2 moderată, 3 severă)	X 6
3.	Starea generală (0 bună, 4 sever alterată, 1, 2 şi 3 intermediare)	X 6
4.	Numărul complicaţiilor dintre: 1. artrite 2. uveite 3. afectare cutanată (eritem nodos) sau mucosală (stomatită aftoasă) 4. fisuri, fistule, abcese anale 5. fistule 6. febră (> 37°C, peste o săptămână)	X 30
5.	Utilizarea opiaceelor antidiareice (0 nu, 1 da)	X 4
6.	Prezenţa maselor abdominale (0 absentă, 5 definită, 2 posibilă)	X 10
7.	Hematocritul (diferenţa faţă de valorile standard, 47% la bărbaţi, 42% la femei)	X 6
8.	Procentul deviaţiei greutăţii corporale faţă de standard (+/–)	X 1

Indicele CDAI poate fi cuprins între valori uşor negative până la > 600.
Interpretarea CDAI: *CDAI < 150 reflectă remisiunea bolii, CDAI > 450 – boală cu activitate severă, CDAI între 200 şi 450 – activitate moderată a bolii.*

Diagnosticul complet al BC cuprinde localizarea, gradul de severitate al episodului actual, tipul de complicaţie, ca de exemplu pancolită Crohn, puseu sever de activitate; boală Crohn ileo-colică, puseu sever de activitate complicată cu stenoză ileală.

RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ

Manifestarea clinică principală în RCUH este *diareea;* ea se asociază inconstant cu rectoragii, emisie de exsudat mucopurulent, tenesme rectale şi durere abdominală. Manifestările clinice în RCUH se corelează cu severitatea şi extensia bolii. *Manifestările sistemice* (febră, anorexie, scădere ponderală, stare generală alterată) se asociază formelor extinse şi severe de activitate.

Diareea este reprezentată prin scaune de volum mic, numeroase (4-20/24 h), cu orar diurn şi nocturn (criteriu de afecţiune organică). Rareori, diareea poate lipsi, în proctite, proctosigmoidite şi la vârstnici, putând fi înlocuită prin constipaţie (prin spasm rectal). Inflamaţia rectală determină *tenesme rectale, senzaţie de defecaţie imperioasă, proctalgii. Rectoragiile* au caracter variabil în raport cu localizarea şi severitatea afecţiunii: sânge roşu, proaspăt, separat de emisia fecală în proctite şi proctosigmoidite (caracter pseudohemoroidal). În formele extinse se elimină sânge parţial digerat amestecat uneori cu puroi şi sânge (aspectul *sosului anchois). Durerea abdominală* este necaracteristică. În RCUH ea are caracter de crampă, fiind localizată

mai frecvent în cadranul stâng inferior, accentuată de mese şi defecaţie. *Examenul obiectiv* este normal sau sărac (durere sau coardă colică stângă, paloare, deshidratare, denutriţie); se pot adăuga manifestări extraintestinale specifice (artrite etc.).

Evaluarea severităţii şi extensiei puseelor de activitate RCUH permite un diagnostic complet al afecţiunii şi consideraţii de ordin terapeutic şi prognostic. Truelove şi Witts au elaborat un sistem operativ de clasificare a *puseelor de activitate clinică* a RCUH în uşoare, moderate şi severe (tabelul VI) pe baza unor simptome, semne clinice şi constante de laborator de primă linie (hemoglobina, VSH). În raport cu extensia afecţiunii se descriu *proctite ulcero-hemoragice* (inflamaţia restrânsă la rect) şi *proctosigmoidite; colite stângi* şi *colite stângi extinse* (limita de demarcaţie a inflamaţiei colonice este situată în 1/3 proximală a colonului transvers) şi *pancolite.* Majoritatea pacienţilor cu RCUH prezintă pusee blânde de activitate asociate cu extensie limitată (la rect şi sigmoid); puseele severe de activitate sunt caracteristice formelor extinse şi pancolitelor.

TABELUL VI

CLASIFICAREA PUSEELOR DE ACTIVITATE RCUH ÎN RAPORT CU SEVERITATEA (TRUELOVE ŞI WITTS)

Severe
Diaree ≥ 6/24 h, cu sânge în amestec
Febră > 37,5°C, minimum 2 din 4 zile
Tahicardie sinusală > 90 b./min
Anemie severă (Hb < 7,5 g/dl)
VSH > 30 mm/1 h
Uşoare
Diaree blândă (< 4/zi), cu sânge inconstant, în cantitate mică
Fără febră
Fără tahicardie
Anemie blândă (> 9 g hemoglobină/dl)
VSH < 30 mm/1 h
Moderate
Criterii situate între puseele uşoare şi severe

În raport cu severitatea puseelor de activitate clinică şi durata afecţiunii se descriu 3 *forme clinic-evolutive* ale RCUH: *forma acută, fulminantă,* caracterizată prin existenţa unui singur puseu de activitate severă şi durată sub 6 luni; *forma cronică recurentă,* caracterizată prin pusee de activitate blândă, moderată sau severă, separate prin perioade de remisiune clinică, având o evoluţie de peste 6 luni, şi *forma cronică continuă,* caracterizată prin pusee blânde sau moderate de activitate, continue, fără perioade de remisiune, datând de peste 6 luni. Diagnosticul complet va trebui să cuprindă forma clinică evolutivă, severitatea puseului de activitate şi extensia bolii, ca de exem-

plu: RCUH forma clinică recurentă, puseu de activitate moderată extinsă la colonul stâng, cu sau fără complicaţii sistemice.

DIAGNOSTIC POZITIV ŞI DIFERENŢIAL

Cele două metode majore de diagnostic în bolile inflamatorii intestinale sunt examenul radiologic cu substanţă de contrast şi endoscopia digestivă. Sunt metode de diagnostic complementare ce permit diagnosticul pozitiv, diferenţial şi aprecierea extensiei afecţiunii.

Examenul radiologic simplu se utilizează în bolile inflamatorii intestinale pentru diagnosticul a două complicaţii specifice: megacolonul toxic şi ocluzia intestinală (vezi Complicaţii). Examenul radiologic cu dublu contrast are o singură contraindicaţie, colita severă (fie RCUH, fie Crohn), deoarece injectarea de bariu şi insuflaţia colonului inflamat pot precipita megacolonul toxic. Leziunile radiologice precoce în RCUH sunt reprezentate de reducerea distensibilităţii, scurtarea şi dehaustarea colonului care capătă aspect tubular. Examenul cu dublu contrast relevă aspectul neregulat al mucoasei, îngroşat (edem), prezenţa ulceraţiilor (spiculi marginali/pete baritate) şi pseudopolipilor (defecte de umplere de dimensiuni şi forme variate). Aproximativ 15-20% din pacienţii cu pancolită asociază dilatarea ileonului terminal, mucoasa ileală neregulată, în prezenţa unei valve ileo-cecale deformate, deschisă, aspect definit ca "ileita de reflux" (backwash ileitis). Leziunea radiologică precoce detectabilă la examenul cu dublu contrast în BC este ulceraţia aftoidă (discrete colecţii de bariu înconjurate de un halou radiotransparent); în formele severe, se vizualizează ulceraţii neregulate, stelate şi liniare, interconectate care, împreună cu mucoasa normală dintre ulceraţii, determină aspectul de "piatră de pavaj". Inflamaţia transmurală şi fibroza determină scurtarea, îngroşarea şi rigiditatea peretelui intestinal, conducând la formarea de stenoze, de regulă lungi şi strânse; la nivelul ileonului, acestea alternează cu zone dilatate, îngroşarea determinând "semnul sforii". Se pot identifica pseudopolipi şi traiecte fistuloase.

Endoscopia digestivă. Având în vedere interesarea rectală constantă, rectosigmoidoscopia cu prelevare de biopsii (vezi Anatomie patologică) este, de regulă, suficientă pentru diagnosticul RCUH. *Colonoscopia* în RCUH este rareori necesară, fiind indicată pentru: detecţia leziunilor incipiente (pattern vascular, luciul şi granularitatea mucoasei), evaluarea extensiei, diagnosticul diferenţial cu alte afecţiuni inflamatorii (tabelul VII), îndeosebi colita Crohn, urmărirea displaziei şi malignizării. În BC, endoscopia digestivă inferioară cu prelevare de biopsii este indicată pentru diagnosticul pozitiv histologic, detecţia leziunilor subtile, incipiente şi aprecierea extensiei afecţiunii (acurateţe superioară examenului radiologic), diagnostic diferenţial (îndeosebi cu RCUH), diagnosticul şi urmărirea stenozelor pentru riscul malignizării (prin biopsii multiple, citologie prin periaj). Colitele severe (Crohn sau RCUH),

TABELUL VII

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL MACROSCOPIC (ENDOSCOPIC) ÎNTRE RCUH ŞI BC

Trăsătura	*RCUH*	*BC*
Distribuţie topografică	*strict colonică*	orice segment al tractului gastrointestinal
Interesare rectală	*obligatorie*	50%
Leziuni proximale >>> distale	nu sunt întâlnite	adeseori
Leziuni continue	*caracteristice*	rareori
Leziuni "pe sărite"	nu sunt întâlnite	*caracteristice*
Ulceraţii aftoide	rareori	*caracteristice*
Fisuri	nu sunt întâlnite	*caracteristice*
Ulceraţii pleomorfe	*caracteristice*	rareori
Aspect de "piatră de pavaj"	nu este întâlnit	*caracteristic*
Mucoasa normală între leziuni	nu este întâlnită	*caracteristic*
Îngroşarea peretelui (prin inflamaţie transmurală şi fibroză)	nu este întâlnită	frecvent
Stenoze	scurte, largi, reversibile	*caracteristic:* lungi, ireversibile
Fistule	nu sunt întâlnite	*caracteristic*

cu prezenţa de ulceraţii profunde, constituie o contraindicaţie relativă, iar complicaţii ca perforaţia şi megacolonul toxic – contraindicaţii absolute pentru examenul colonoscopic. Colonoscopia poate fi indicată în scop terapeutic (dilatarea pneumatică a stenozelor benigne).

Tomografia computerizată şi **ultrasonografia** sunt utile în diagnosticul şi drenajul abceselor şi aprecierea grosimii peretelui intestinal inflamat (în BC).

Scintigrafia cu leucocite marcate cu ^{111}In sau ^{99}Tc evidenţiază o acumulare a neutrofilelor în ţesutul inflamat permiţând aprecierea localizării, extensiei şi severităţii procesului inflamator.

Diagnosticul diferenţial al bolilor inflamatorii intestinale nespecifice reprezintă o problemă practică majoră. Din punct de vedere terapeutic şi prognostic, se impune, pe de o parte, diagnosticul diferenţial dintre bolile inflamatorii intestinale şi alte afecţiuni (tabelul VIII), iar, pe de altă parte, diagnosticul diferenţial dintre RCUH şi BC (vezi tabelele IV şi VII).

COMPLICAŢII EXTRAINTESTINALE

RCUH şi BC se asociază cu variate manifestări extraintestinale care sunt în realitate complicaţii şi a căror severitate clinică nu este corelată totdeauna cu activitatea inflamatorie intestinală. Manifestările extraintestinale se

TABELUL VIII

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE CU ALTE AFECŢIUNI INTESTINALE

Afecţiune	*Criterii de diagnostic diferenţial*
Boala Crohn cu localizare ileală sau ileo-colică	
Apendicita acută	context anamnestic, caracter acut al manifestărilor, ecografie
Afecţiuni inflamatorii tubo-ovariene, tumori genitale	examen ginecologic, ecografie
Cancer ceco-ascendent	radiologic
Carcinom/limfom intestin subţire	rar întâlnit, radiologic/examen histologic
Ileocolite radice	context anamnestic
Afecţiuni infecţioase (determinate de virusul citomegalic, Yersinia enterocolitica, Campylobacter foetus, Shigella, Salmonella, Mycobacterium avium, Entamoeba histolytica, Histoplasma), îndeosebi acelea care determină inflamaţii granulomatoase[1], SIDA	examen bacteriologic şi parazitologic, culturi pe medii specifice examen histologic test HIV
Gastroenterita eozinofilică	manifestări nespecifice, eozinofilie sanguină, infiltrat eozinofilic intramural
RCUH ŞI BOALA CROHN COLONICĂ	
Cancer colorectal	radiologic, endoscopic, histologic
Colită radică	context anamnestic (frecvent, la femei în iradierea cancerului de col uterin), uneori după un lung interval (6 luni-20 de ani)
Colită ischemică	manifestări sistemice de ateroscleroză, secvenţă clinică caracteristică, radiologic "thumb print"
Diverticuli/diverticulită	vârstnici, examen radiologic caracteristic
Colită pseudomembranoasă	context anamnestic (antibioterapie), determinarea serologică a toxinei Clostridium difficile
Infecţii intestinale (E. coli, Shigella, Salmonella, Campilobacter foetus, Y. enterocolitica, Esc. coli, Citomegalovirus)	examene coprobacteriologice, parazitologice şi virusologice pozitive, culturi
Polipi şi sindroame de polipoză colonică	radiologic, endoscopic, histologic (în formele ereditare – istoric familial pozitiv)
Colon iritabil	diagnostic de excludere/criterii Manning

asociază frecvent cu RCUH şi BC colonică, apărând rareori în BC extinsă la intestinul subţire.

Artrita reprezintă manifestarea extraintestinală cea mai frecvent întâlnită. În bolile inflamatorii intestinale se descriu două complicaţii artritice: artrita asociată colitei din bolile inflamatorii şi spondilita anchilozantă. *Artrita asociată colitei inflamatorii nespecifice* este o artrită migratorie afectând câteva articulaţii mari periferice (de regulă, sub şase). Episoadele artritice evoluează în paralel cu puseele inflamatorii intestinale şi răspund la terapia

specifică acestora, îndeosebi la corticoterapie. Sechelele clinice şi radiologice sunt întâlnite în mai puţin de 25% din cazuri. *Sacroileita* şi *spondilita anchilozantă* se întâlnesc de 30 de ori mai frecvent la pacienţii cu afecţiuni inflamatorii intestinale faţă de populaţia generală, se asociază în 80% din cazuri cu haplotipul HLA-B27 şi evoluează independent de inflamaţia intestinală. Tratamentul medical al afecţiunii intestinale sau colectomia nu influenţează afecţiunea articulară. Terapia medicală (antiinflamatorii non-steroidiene) sau fizicală poate ameliora manifestările clinice dar nu intervine în progresia afecţiunii articulare. Sacroileita izolată este frecvent asimptomatică (diagnosticul fiind radiologic) şi se asociază cu RCUH, în timp ce spondilita anchilozantă se asociază frecvent cu colita Crohn.

Complicaţiile cutanate ale bolilor inflamatorii intestinale sunt reprezentate de eritemul nodos şi pioderma gangrenosum. *Eritemul nodos* se asociază frecvent colitei Crohn (2-4% din cazuri); activitatea sa este dependentă de inflamaţia intestinală şi răspunde la terapia specifică a acesteia. *Pioderma gangrenosum* se asociază cu colite şi ileocolite extinse, cu evoluţie prelungită, mai frecvent cu RCUH (1-5% din cazuri). Leziunea iniţială este o pustulă ce drenează un material purulent steril, dând naştere unui ulcer cu bază necrotică care se extinde în suprafaţă şi profunzime, distrugând arii mari cutanate. Leziunea se localizează preferenţial la nivelul extremităţilor, pe vechi cicatrice sau traumatisme recente (fenomen numit "patergie"). Histologic leziunea este o dermatită neutrofilică. Complicaţia se asociază unor pusee severe de activitate inflamatorie, fiind controlată prin tratamentul specific al colitei, corticoterapie locală şi sistemică şi tratament local (Dapsone); în cazuri severe, tratamentul imunosupresor (azatioprină, ciclosporină) sau colectomia sunt necesare pentru controlul complicaţiei.

Complicaţiile oculare sunt reprezentate de *uveite (irite)* şi *episclerite.* Corticoterapia locală este eficientă.

Artrita, uveita şi eritemul nodos se întâlnesc frecvent împreună.

Complicaţiile hepatobiliare sunt reprezentate de steatoza hepatică, pericolangita, hepatita cronică, ciroza hepatică, colangita sclerozantă primitivă şi colangiocarcinomul. *Pericolangita* reprezintă cea mai frecventă complicaţie hepatică în bolile inflamatorii intestinale (50-80% din cazuri). Pacienţii sunt, de regulă, asimptomatici, valorile mari ale fosfatazei alcaline sugerând complicaţia. Diagnosticul este histologic, leziunile caracteristice fiind reprezentate de infiltratul inflamator mononuclear şi distrucţia ductelor biliare, urmată de fibroză. *Colangita sclerozantă* este întâlnită la 1-4% din pacienţii cu RCUH şi o proporţie mai mică de pacienţi cu BC. Prevalenţa afecţiunii la pacienţii cu boli inflamatorii intestinale este atât de mare încât, în prezenţa ei, efectuarea colonoscopiei se impune chiar la pacienţii fără manifestări intestinale. Este o afecţiune colestatică cronică interesând ductele biliare intra- şi extrahepatice prin inflamaţie, distrucţie şi fibroză progresivă. Pacienţii sunt timp îndelungat asimptomatici, pentru ca ulterior să dezvolte icter colestatic, febră, durere în hipocondrul drept. În prezenţa testelor biologice de colestază, colangiografia endoscopică retrogradă sau transhepatică reprezintă metoda de diagnostic. Afecţiu-

nea evoluează către ciroză şi insuficienţă hepatică în 5-10 ani. Stricturile biliare şi colangiocarcinomul reprezintă complicaţiile majore ale colangitei sclerozante.

În cadrul **complicaţiilor reno-urinare,** *litiaza renală oxalică* este de câteva ori mai frecventă la pacienţii cu BC ileală sau rezecţii ileale decât în populaţia generală. În mod normal, oxalaţii din lumenul intestinal sunt legaţi cu calciu în complexe insolubile şi inabsorbabile (oxalat de calciu). Afectarea extinsă sau rezecţiile ileale determină malabsorbţia lipidelor. Acizii graşi malabsorbiţi leagă calciul, iar oxalatul liber se absoarbe în cantitate crescută. *Amiloidoza renală* este o complicaţie severă asociată BC; este non-responsivă la tratamentul afecţiunii intestinale sau la rezecţia segmentului intestinal inflamat şi conduce la insuficienţă renală. Două complicaţii urinare se asociază specific cu BC: *extensia retroperitoneală a inflamaţiei transmurale intestinale cu ureterohidronefroză* (frecvent în dreapta, de la ileocolita Crohn) *şi fistulele entero-urinare* determinând *infecţii urinare trenante.*

COMPLICAŢII COLONICE ŞI INTESTINALE

RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ

Megacolonul toxic se întâlneşte la aproximativ 5% din pacienţii cu RCUH (de regulă pancolite, la debut) şi foarte rar în alte afecţiuni (BC, neoplasm colonic, colite infecţioase). Reprezintă o *dilataţie acută toxică a colonului* asociată cu *manifestări sistemice* (minimum trei din următoarele: febră > 38,6°C, tahicardie > 120 b./min, leucocitoză > 10 500/mm^3, anemie) şi *manifestări toxice* (minimun una din următoarele: deshidratare, diselectrolitemie, hipotensiune, tulburări mentale). La examenul obiectiv, abdomenul este destins, meteorizat, dureros, zgomotele intestinale diminuate/absente (prin pierderea motilităţii colonice). Diagnosticul este stabilit prin *examen radiologic standard* ce demonstrează dilatarea colonului *(colonul transvers este segmentul cel mai dilatat, măsurând > 6 cm,* deoarece gazul tinde a se acumula în segmentele proximale). Hipokaliemia, utilizarea anticholinergicelor şi opiaceelor în formele severe de RCUH, examenul endoscopic/irigografic sunt considerate factori precipitanţi. Terapia medicală este destinată profilaxiei perforaţiei şi recuperării activităţii motorii colonice; ea constă în repaus digestiv, aspiraţie naso-gastrică, corecţie hidroelectrolitică, antibiotice cu spectru larg şi corticoterapie parenterală. În 24-48 h, aproximativ 50% dintre pacienţi răspund la terapia medicală (dispariţia febrei, diminuarea circumferinţei abdominale şi diametrului colonic); aproximativ 50% dintre pacienţi sunt non-responsivi necesitând intervenţie chirurgicală de urgenţă (colectomie).

Perforaţia. Marea majoritate succedă megacolonului toxic (situaţie în care sunt multiple şi localizate pe colonul transvers) sau sunt întâlnite în puseele inaugurale fulminante (localizate la colonul stâng). *Radiografia abdominală standard relevă prezenţa aerului liber în cavitatea peritoneală.* Chiar în condiţiile intervenţiei terapeutice energice (corecţie hidroelectrolitică,

antibioterapie cu spectru larg şi intervenţie chirurgicală de urgenţă) mortalitatea este mare (44-57%), constituind 1/3 din cauzele de mortalitate în RCUH.

Hemoragia digestivă inferioară severă (necesitând corecţie transfuzională sau intervenţie chirurgicală de urgenţă) este rară şi se asociază formelor severe de RCUH. În mai puţin de 5% dintre aceste cazuri este necesară colectomia de urgenţă în scop hemostatic.

Stenozele în RCUH sunt rar întâlnite, se asociază formelor severe şi extinse, cu evoluţie îndelungată (5-25 de ani); sunt largi, scurte (2-3 cm), tanzitorii, apărând prin hipertrofia şi spasmul musculare mucosa. Deoarece pot fi asociate cancerului colonic, stenozele colonice se evaluează agresiv endoscopic (biopsii multiple, citologie prin periaj).

BOALA CROHN

Abcesele şi fistulele (aspect septic) reprezintă efectul extensiei fisurilor prin peretele intestinal în ţesuturile extraintestinale. *Abcesele* apar în 15-20% din cazurile de BC; sunt localizate în cavitatea abdominală (între anse, în mezenter, între anse şi peritoneul parietal), retroperitoneal sau perianal; pot apărea abcese hepatice sau splenice. Manifestările clinice evocatoare sunt reprezentate de *durere* (cu localizare specifică) şi *febră; leucocitoza, ultrasonografia, CT* şi *scintigrafia* cu ^{67}Ga confirmă diagnosticul. Antibioticele cu spectru larg şi rezecţia segmentului intestinal inflamat reprezintă terapia adecvată; drenajul reprezintă numai o soluţie temporară datorită persistenţei comunicării dintre lumenul intestinal şi cavitatea abcedată. Prevalenţa *fistulelor* în BC este de 20-40%; majoritatea sunt entero-enterale şi entero-cutanate, un număr mai mic fiind *entero-vezicale* şi *entero-vaginale.* Fistulele entero-enterale determină manifestări clinice semnificative *(durere, masă abdominală, diaree, febră),* fistulele entero-vezicale se manifestă prin *infecţii urinare trenante, piurie,* iar cele recto-vaginale prin *secreţie fecaloidă vaginală, dispareunie.* În fistulele entero-enterale, nutriţia totală parenterală, tratamentul imunosupresor şi somatostatina pot induce închiderea fistulelor; adeseori fistulele reapar după oprirea tratamentului. Fistulele se dezvoltă, de regulă, în zonele de maximă presiune situate proximal de stenozele intestinale; terapia adecvată constă în rezecţia segmentului interesat.

Stenozele (aspect clinic obstructiv) reprezintă o complicaţie frecventă a BC, îndeosebi a BC localizată la intestinul subţire. Frecvent sunt stenoze fibroase (strânse, extinse şi non-distensibile), mai rar sunt cauzate de inflamaţia activă transmurală sau de aderenţe abdominale. Se instalează insidios, evoluând cu manifestări subocluzive. Evaluarea agresivă a stenozelor (radiologic, endoscopic şi bioptic) se impune datorită proporţiei substanţiale de stenoze maligne. Dacă repausul digestiv, aspiraţia naso-gastrică şi corticoterapia de scurtă durată sunt ineficiente, intervenţia chirurgicală sau dilatarea endoscopică (în stenozele scurte, accesibile) sunt salutare.

Manifestările perianale sunt complicaţii comune şi invalidante, asociate frecvent cu colita Crohn; ele se pot observa în conjuncţie cu activitatea

BC sau pot constitui manifestări inițiale, considerate nespecifice. *Fisurile* și *hemoroizii* reprezintă manifestări frecvente; distribuția acestora în BC (lateral pe circumferința anală) le diferențiază de cele nespecifice (localizate anterior și posterior), întâlnite în populația generală. *Fistulele* și *abcesele* perianale sau perirectale sunt evaluate prin ano-, rectoscopie (sub anestezie) și examen TC. Scopul terapiei în BC perianală este controlul simptomelor locale și prezervarea sfincterului. Metronidazolul (20 mg/kg corp/zi) și drenajul abceselor sau traiectelor fistuloase reprezintă tratamentul optim.

Cancerul colorectal. Pacienții cu boli inflamatorii intestinale idiopatice prezintă un risc crescut de a dezvolta cancer colorectal (CCR) comparativ cu populația generală. Riscul devine apreciabil în *formele extinse* (pancolite, colite extinse) cu *evoluție îndelungată* (8-10 ani), crescând cu intervalul de timp de la diagnostic. Vârsta la debut nu constituie un factor de risc independent, dar subiecții la care afecțiunea este diagnosticată la vârstă tânără prezintă un risc crescut de malignizare datorită perioadei îndelungate de evoluție. CCR supraimpus RCUH apare la vârste tinere, independent de activitatea bolii, având o evoluție agresivă și prognostic infaust. Ariile transformate malign sunt plate/stenotice, frecvent indistinctibile de mucoasa înconjurătoare; CCR multicentric se întâlnește în până la 30% din cazuri. Malignizarea se produce prin intermediul unei leziuni premaligne, *displazia.* Displazia reprezintă o condiție patologică caracterizată prin pierderea polarității nucleilor (pseudostratificare), pleomorfism nuclear și celular (nuclei mari, neregulați, tahicromatici, cu frecvente mitoze, creșterea raportului nucleo-citoplasmatic, citoplasma bazofilă). Displazia poate preceda dezvoltarea CCR, putând constitui un *marker subclinic* pentru identificarea pacienților cu RCUH și risc crescut de a dezvolta CCR. Poate fi severă/blândă, prezentă în arii extinse sau mici, "pe sărite", adeseori greu de identificat și interceptat, îndeosebi în prezența activității inflamației intestinale. Deși asocierea displaziei cu CCR este bine documentată, posibilitatea de a utiliza acest marker histologic în supravegherea endoscopic/endobioptică a pacienților cu risc crescut este limitată. Actualmente, *protocolul recomandat pentru supravegherea pacienților cu risc crescut de dezvoltare a CCR* (colite extinse, peste 8-10 ani de evoluție) constă în pancolonoscopie anual sau la 2 ani interval (în funcție de disponibilități), de preferat în afara puseelor de activitate a RCUH, cu prelevare de multiple biopsii din 10 în 10 cm de pe întreaga circumferință a colonului, de preferat din arii non-inflamate (pentru a nu interfera interpretarea histologică); stenozele și masele lezionale necesită o atenție bioptică specială. Detecția displaziei blânde impune intensificarea supravegherii (la 3 luni); detecția displaziei severe sau a displaziei asociate cu prezența unor mase/stenoze colonice constituie o indicație pentru colectomie. Prezența displaziei în asociere cu leziuni macroscopice (mase protruzive, stenoze) are o valoare predictivă pentru CCR de 60%.

Deși riscul pentru CCR la pacienții cu BC este aproximativ de două ori mai mic decât în pancolita RCUH, el este de 4-20 de ori mai mare decât în populația generală. Factorii asociați cu riscul crescut sunt reprezentați de

evoluţia îndelungată (peste 10 ani), *debutul la vârste sub 30 de ani şi prezenţa stenozelor sau a segmentelor intestinale by-pass-ate* (prin fistule sau derivaţii chirurgicale). Incidenţa mai mică a CCR la pacienţii cu colită Crohn faţă de RCUH face recomandarea supravegherii colonoscopice o problemă controversată. O asociere pozitivă bine documentată există între BC localizată la intestinul subţire şi adenocarcinomul de intestin subţire.

TRATAMENTUL MEDICAL AL AFECŢIUNILOR INFLAMATORII INTESTINALE

Întrucât etiopatogenia BC şi RCUH nu este cunoscută se consideră că scopul principal al tratamentului îl constituie controlul bolii cu următoarele obiective:

1. Ameliorarea simptomelor şi inducerea remisiunii.
2. Menţinerea unei stări de nutriţie corespunzătoare.
3. Diminuarea leziunilor inflamatorii intestinale.
4. Prevenirea recidivelor şi complicaţiilor.

Tratamentul raţional al afecţiunilor inflamatorii cronice intestinale trebuie să urmeze secvenţa factorilor patogenici care se succedă în evoluţia acestora (fig. 3). Ierarhizarea diferitelor metode de tratament este oarecum diferită în funcţie de principalele entităţi clinice la fiecare afecţiune în funcţie de diversitatea de forme clinico-evolutive.

MEDICAMENTELE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL AFECŢIUNILOR INFLAMATORII CRONICE

DERIVAŢII ACIDULUI SALICILIC

Tratamentul primar al afecţiunilor inflamatorii cronice a început cu un compus salicilic, salazopirina (SZP) sau azulfidina. Din momentul în care s-a dovedit că partea activă din SZP este acidul 5-aminosalicilic (5-AS) cu denumirea comună internaţională mesalamină sau mesalazină s-au descoperit numeroşi derivaţi "salicilici" noi grupaţi în trei categorii (tabelul X): derivaţii salicilaţi cu legătura diezo, în care 5-AS este legat prin acest tip de legătură cu o moleculă transportor, preparate de mesalamină cu eliberare întârziată şi preparate de mesalamină cu eliberare continuă.

Salazopirina (Azulfidin) este primul compus salicilic care a fost folosit în tratamentul afecţiunilor inflamatorii intestinale. Flora bacteriană colonică prin azoreductoză desface legătura diazo şi eliberează sulfapiridina şi acidul 5-aminosalicilic. Sulfapiridina se absoarbe prin epiteliul colonic şi este conjugată şi reactivată în colon prin acetilare şi sulfatare. Rata de acetilare depinde de fiecare subiect de fenotipul de acetilen. Fenotipul lent va determina o acetilare redusă, ceea ce va avea drept consecinţă o acumulare de sulfapiridină în ser şi apariţia unor efecte adverse. S-a recunoscut faptul că

Cascada mecanismelor etiopatogenice	Măsuri terapeutice
FACTORI INIŢIATORI	
Infecţii, toxine	Profilaxie?!
AINS	
FACTORI DE PERPETUARE	
Bacterii din lumen	- Antibiotice: orale, parenterale, nonabsorbabile
Ph - PS, f MLP, LPS	- Repaus intestinal: dietă, nutriţie parenterală
Superantigeni	- Spălătură intestinală
Antigeni alimentari	- Fixarea sau degradarea Pg-PS, f MPL, LPS
	- „Transplant fecal"
ANOMALII DE IMUNOREGLARE	
Susceptibilitate genetică	
Creşterea IL-1: ar IL-1	
Th_1 vs Th_2; HLA-DR	
Prezentarea Ag	
INFLAMAŢIE	
Polimorfonucleare	- Azulfidină, derivaţi salicilici moderni
Macrofage, Tx, LT	- Corticoterapie: parenteral, local
PAF, O_2, NO	- Imunosupresie
IFN-γ, THF-α	- Inhibitori de lipooxigenază: ulei de peşte, Zilenton
	- Antioxidante
	- Imunomodulare (vezi tabelul XIII)
SIMPTOMATOLOGIE	
Diaree, sângerare, durere	- Terapie nutriţională
Scădere ponderală	- Antidiareice

Fig. 3 – Mecanisme etiopatogenice şi tratamentul raţional al afecţiunilor inflamatorii cronice nespecifice.

sulfapiridina reprezintă numai transportul mesalazinei (5-AS) care este adevăratul component activ. După azoreducere 1 g SZP eliberează 400 g 5-AS şi 600 mg sulfapiridină. Din 5-AS eliberat aproximativ 20% este absorbit de către colonocite şi acetilat în ficat şi eliberat prin urină. Restul de 80% rămâne în colon şi aproximativ 50% se elimină prin fecale sub formă acetilată.

Modul de acţiune farmacologică este extrem de complex şi încă insuficient de clarificat (tabelul IX). Efectul antibacterian faţă de Clostridium dificile şi E. coli este neconcludent. Efectul antiinflamator se exercită prin inhibarea leucotrienei B_4 (LTB_4) şi prin acţiunea asupra radicalilor liberi de oxigen. SZP şi 5-AS are o acţiune de inhibare a producerii radicalilor de oxigen şi de îndepărtare a celor eliberaţi.

Efectul imunologic se exercită prin inhibarea de către SZP şi 5-AS a secreţiei de IgA, IgG şi IgM. Acţiunea asupra producerii citokinelor se ma-

TABELUL IX

MECANISMELE DE ACŢIUNE ALE AMINOSALICILAŢILOR

Ţinta	*Efectul*
Eicosanoidele	
Blochează:	
Ciclooxigenaza	– scăderea prostaglandinelor
Degradarea prostaglandinelor	– creşterea prostaglandinelor
Lipooxigenaza	– scăderea LT B_4
Sinteza tromboxanilor	– scăderea tromboxanului A_2
Sinteza factorului de agregare plachetară	– scăderea FAP
Neutrofile	
Blochează:	
Receptorii f-MLP	– scăderea activării macrofagelor
Citokine	
Scade:	
Eliberarea IL-1	– micşorează activarea Th_1 şi B
Legarea TNF-α	– scade adeziunea celulară
Legarea IFNα	– împiedică etalarea HLA-DR
Imunoglobuline	
Scade:	
Sinteza de IgG, IgA, IgM	– scade reacţiile citotoxice anticorp-mediate
Radicali liberi	
Scade producerea radicalilor liberi de O_2	
"Mătură" radicalii liberi	– reducerea inflamaţiei

nifestă prin inhibarea sintezei de IL-1 şi IL-2. Inhibarea producerii de IL-1 se face atât de SZP cât şi de 5-AS. Mesalazina şi nu SZP inhibă producerea de IL-2. Etalarea antigenului HLA-DR de către colonocite şi enterocite se face sub acţiunea Interferonului γ şi face posibile mecanismele citolitice imun mediate. S-a arătat că 5-AS inhibă parţial sinteza IFN γ.

Inhibiţia limfocitelor NK se face de către SZP şi olsalazină dar nu de 5-AS.

Acţiunea inhibitorie importantă pentru diminuarea întreţinerii inflamaţiei este cea a SZP şi 5-AS de inhibare a agenţilor chemotactici de recrutare a polimorfonuclearelor şi a sintezei factorului de agregare plachetară. Factorul de necroză tumorală γ (TNF-α) este inhibat în SZP şi 5-AS, iar SZP blochează fixarea TNF-α pe receptorii săi.

Există însă câteva acţiuni care nu sunt benefice pentru atenuarea sau oprirea procesului inflamator. Astfel, SZP dar nu 5-AS inhibă absorbţia acidului folic, spre deosebire de SZP, mesalazina inhibă utilizarea acidului butiric care reprezintă mai mult de 85% din metabolismul energetic al colonocitelor.

Efecte nedorite. Se pare că 85% din populaţie nu prezintă reacţii adverse la SZP. Accidentele hematologice şi anume agranulocitoza şi hemoliza se produc relativ rar (riscul de agranulocitoză este de 1/1 750 pacienţi pe an).

Efectele cutanate constau în erupţii maculo-papulare şi rashuri. Diareea apare ocazional.

Posologie: SZP se administrează în doze de 4-6 g/24 ore şi 1-2 g/24 ore ca tratament de întreţinere.

Olsalazina (Dipentum) este formată din două molecule a 5-AS legate prin legătură diazo. În colon diazoreductaza eliberează cele două molecule de 5-AS. Se administrează în doze echivalente cu salazopirina. S-a stabilit că 1,5 g olsalazină este echivalentă cu 3 g de SZP.

Olsalazina induce ca reacţie adversă diaree datorită inhibării absorbţiei apei şi electroliţilor. Aproximativ 80% dintre pacienţii care nu suportă SZP nu prezintă reacţii adverse la olsalazină.

Celelalte preparate de 5-AS care folosesc diferiţi transportori nu au intrat încă într-o folosinţă curentă.

Mesalazina reprezintă numele generic pentru 5-AS. Întrucât acţiunea sa farmacologică se suprapune în parte cu acţiunea SZP, ea a fost tratată mai sus arătându-se acţiunile farmacologice specifice.

Formele farmaceutice ale mesalazinei sunt multiple, şi administrate în tablete obişnuite se absorb în stomac şi intestinul subţire superior. Pentru a se obţine eliberarea sa în intestinul subţire distal şi în colon s-au produs numeroase forme galenice (tabelul X). S-au folosit diferite învelişuri de tipul Eudragit S, Eudragit I sau etilceluloză pentru microgranule care sunt rezistente la un pH sub 6 şi care eliberează substanţa activă la pH-uri alcaline.

Mesalazina este acetilată în principal în mucoasa intestinală şi secundar în ficat.

Capsulele cu eliberare lentă sunt rezistente la pH-ul acid gastric. Rata cumulativă de eliberare a 5-AS în intestinul subţire este de 3% în duoden, 17% în jejun şi 30% în ileon. În colon urmează să fie eliberat restul de 60% din 5-AS ingerat în forma galenică de eliberare lentă, la care se adaugă aproximativ 15% 5-AS eliberat în ileon şi 15% sub formă 5-AS acetilat. La administrarea preparatului Salofalk ajunge în cec 90% din 5-AS ingerată. În 90 min. se excretă prin fecale 46-50%, din care 5-AS liber numai 15-20%.

Doza echivalentă de 5-AS faţă de SZP este de 1 g 5-AS pentru 2,5 g SZP.

Toleranţa la diferitele preparate de 5-AS este foarte bună şi în comparaţie cu SZP nu s-au înregistrat efecte adverse renale similare cu cele ale drogurilor antiinflamatorii nonsteroidiene.

Mesalazina se mai găseşte în forme farmaceutice cu acţiune locală, cum sunt supozitoarele şi soluţiile pentru clismă.

Administrarea sub această formă 5-AS acţionează numai la nivelul colonului. Supozitoarele eliberează 5-AS, care va acţiona în special la nivelul rectului şi sigmoidului, unde absorbţia este mult limitată. În RCUH distală folosirea a 500 mg de 3 sau 4 ori pe zi a dat rezultate favorabile.

Soluţiile pentru clismă conţin 1-2 g şi se folosesc în special pentru a asigura stagnarea medicamentelor în timpul nopţii. Doza totală poate fi de 2 până la 4 g.

TABELUL X

PREPARATE DE ACID 5-AMINO-SALICILIC (5-AS)

DCI/Nume comercial	*Chimie*	*Formă farmaceutică*	*Locul eliberării*	*Mecanismul eliberării*	*Doză*
I. 5 AS cu legătură di-azo					
1. Sulfasalazin (Salazopirin, Azulfidin)	5 AS = sulfa-piridină	Tablete	Ileon-colon	Diazo-reductază	4-6 g/24 ore 1-2 g intravenos
2. Balsalazid (Colazid)	5 AS = 4 amino-benzil-β–alanină	Capsule	Colon	Diazo-reductază	1,5 g = 3 g Salazopirină
3. Olsalazine (Dipentum)	5 AS = 5 AS	Capsule	Colon	Diazo-reductază	
4. Ipsalazid (Biorex)	5 AS = 4 amino-benzoil-glicină	Capsule	Colon	Diazo-reductază	
5. Poly-ASA	5 AS = sulfonil-amido-etil-polimer	Capsule	Colon	Diazo-reductază	
II. Mesalazină cu eliberare întârziată					
1. Mesalazină (Asacol)	5 AS	Cps înveliş Eudragit S*	Ileon distal	pH > 7	1,5-3 g/24 ore
2. Claversal (Salofalk, Mesalal)	5 AS	Eudragit L*	Ileon-colon	pH > 7	1,5-2 g/24 ore
3. Rowasa	5 AS	Eudragit L 100*	Ileon-colon	pH > 6	2-4 g/24 ore
III. Mesalazină cu eliberare continuă					
1. Pentasa	5 AS	Microgranule etilceluloză	Duoden, jejun, ileon, colon		

* se găsesc şi sub formă de supozitoare şi soluţie pentru clismă

Acidul 4-aminosalicilic se deosebeşte din punct de vedere clinic deoarece are gruparea amino pe carbonul 4. De fapt este acidul paraamino-salicilic folosit în tratamentul tuberculozei cu rezultate bune. Preparatele orale sunt făcute cu învelişuri enterosolubile la fel ca la 5-AS şi se dizolvă la pH peste 6,8. Preparatele topice locale sunt sub formă de clismă. Doza este de 4 g pe zi. Acidul 4-AS poate constitui o alternativă la tratamentul pacienţilor cu reacţii adverse la SZP.

CORTICOSTEROIZII (CS)

Folosirea corticosteroizilor în tratamentul BC şi RCUH are la bază acţiunile imunosupresive şi antiinflamatorii multiple precum şi promovarea absorbţiei apei şi sodiului (tabelul XI). Efectele adverse ale corticosteroizilor

TABELUL XI

ACŢIUNEA ANTIINFLAMATORIE A CORTICOSTEROIZILOR

Macrofage-Monocite
– Scade migrarea monocitelor în ţesutul inflamat
– Scade răspunsul la factorii chemotactici
– Diminuează producerea IL-1
– Diminuează puterea de fagocitoză şi distrugere a germenilor
Limfocite
– Inhibă activarea precursorilor limfocitelor T la IL-1
– Scade producerea IL-2
Neutrofile
– Diminuează marginaţia leucocitelor în cadrul migrării lor în ţesutul inflamat
Mediatori solubili
– Creşte producerea lipomodulinei care inhibă fosfolipaza A_2 şi diminuă sinteza acidului arahidonic
– Diminuă sinteza prostaglandinelor şi leucotrienelor B_4

sunt acceptabile întrucât rezultatele obţinute sunt de regulă bune şi foarte bune. Se folosesc corticosteroizi cu acţiune sistemică şi corticosteroizi cu acţiune nonsistemică, locală.

Corticosteroizii cu acţiune sistemică se administrează oral şi parenteral.

Prednisonul şi prednisolonul se folosesc în doze de 40-60 mg/zi în perioada de activitate majoră sau severă. Durata administrării este de scurtă durată nedepăşind 2-3 săptămâni. Nu se folosesc ca tratament de întreţinere. Scăderea dozei se face progresiv, cu 5 mg la fiecare 6-7 zile.

Administrarea parenterală a preparatelor de cortizon se indică în formele fulminante. Durata de administrare trebuie să fie foarte scurtă numai până la obţinerea ameliorării stării generale şi simptomatologiei coprologice. Posologia administrării intravenoase este 200-300 mg/zi hidrocortizon sau echivalentul diferitelor preparate.

ACTH-ul sau derivaţii sintetici Cortrosin dau rezultate similare.

Corticoizii cu acţiune nonsistemică au apărut în ultimul timp pentru a se evita efectele adverse, realizându-se însă acţiunea locală. CS de acest tip au acţiune antiinflamatorie similară cu a CS cu acţiune sistemică dar sunt lipsiţi de reacţiile adverse ale acestora din urmă. Lipsa reacţiilor adverse a CS care se administrează local se datorează metabolismului lor particular. Toate aceste preparate sunt metabolizate integral sau aproape integral la prima lor trecere prin ficat, astfel încât metaboliţii rezultaţi nu au practic nici o activitate biologică.

Preparatele administrate intrarectal de tipul hidrocortizonului, prednisolon-21-fosfat şi betametosonului se absorb semnificativ şi dau reacţii adverse. În prezent au apărut preparate steroidice pentru tratament topic care au o activitate antiinflamatorie puternică, sunt absorbite rapid în organul ţintă şi sunt rapid inactivate.

Pixocortol pivalat (TP) derivat clinic al cortisolului are numai acţiune antiinflamatorie, dar mai puternică decât a hidrocortizonului. Cantitatea de 250 mg/100 ml TP este echivalentă cu 100 mg/60 ml hidrocortizon.

Fluticoson propionat (FP) este CS care este rapid eliminat şi are acţiune similară cu pivalatul de tixocortol folosindu-se în doză de 250 mg/ 100 ml de 2 ori pe zi.

Beclometason dipropionat (BD) este CS cu activitate topică cu acţiune antiinflamatorie evidentă la o doză de 0,5 mg/100 ml.

Budesonide (BUD) este un ideal CS cu acţiune topică şi eliminat rapid după prima trecere prin ficat. Se utilizează în doze de 2 mg/100 ml în clismă.

ANTIBIOTICELE

Tratamentul cu antibiotice este indicat în RCUH în caz de suprainfecţie, iar în BC în caz de complicaţii septice.

Metronidazol se administrează în special în BC. Se administrează în doze de 10 sau 20 mg/kg corp cu rezultate asemănătoare SZP.

În RCUH **antibioticele** sunt indicate numai în cazurile în care este o complicaţie infecţioasă cu implicarea germenului Clostridium difficile. În cazurile în care se identifică o floră microbiană specifică se administrează Tobramicină pe o perioadă de maximum 7 zile. Ciprofloxacina singură sau în combinaţie cu metronidazolul dă rezultate bune în RCUH.

IMUNOSUPRESIVELE

Raţiunea tratamentului cu imunosupresive în afecţiunile inflamatorii intestinale nespecifice constă în blocarea proliferării limfocitelor şi a activării lor.

Azatioprina este un prototip care eliberează 6-mercaptopurina. Se folosesc ambele medicamente. Doza este de 1-1,5 g azatioprină (Imuran) pe zi urmărindu-se efectele nedorite.

Ciclosporina se foloseşte în doze de 5-7,5 mg/kg/zi cu efecte care apar în câteva zile, spre deosebire de azatioprină sau 6-MP în care efectele benefice apar după administrare de lungă durată. Se administrează oral, parenteral sau în clisme.

FK-500-Tacrolimus este un macrolid cu o acţiune imunosupresivă potentă şi mai specifică pe sistemul imun mucosal intestinal. Se studiază eficienţa ei în afecţiunile inflamatorii cronice nespecifice.

Indicaţiile tratamentului cu imunosupresive cuprind două grupe de pacienţi:

a. pacienţii la care tratamentul cu CS şi compuşi de 5-AS nu controlează afecţiunea, dar care nu are indicaţie chirurgicală;

b. pacienţii care prezintă reacţii adverse majore la CS în ciuda răspunsului clinic bun.

Indicaţia majoră a ciclosporinei este la pacienţii care nu răspund la doze mari de CS administrate parenteral timp de 5-7 zile şi la care colectomia nu este posibilă.

INHIBITORI AI EICOSANOIDELOR

Mecanismele de formare a leucotrienei B_4 mediator proinflamator puternic pot fi inhibate nu numai prin derivaţi salicilici şi CS dar şi prin alte mijloace terapeutice cum sunt omega 3–acizii graşi şi inhibitorii lipoxigenazei.

Omega 3-acizii graşi care sunt acizi cu 15 atomi de carbon (acid eicosapentanoic – AEP) care sunt metabolizaţi de 5'-lipoxigenaza şi se formează leucotriena B_5 şi prostaglandin E_3. LB-5 deplasează LB-4 împiedicând astfel acţiunea proinflamatorie a LB_4. EPA se găsesc în untură de peşte, care poate deveni din nou un agent terapeutic în RCUH. Din cauza gustului dificil al unturii de peşte se folosesc în prezent capsule cu omega 3-acizi graşi (preparat comercial Max EPA).

Inhibitori 5'-lipooxigenaza. A apărut posibilitatea terapeutică de inhibare a 5'-lipooxigenazei.

Zilenton (Abbott) se administrează în doze de 800 mg de două ori pe zi şi a induce scăderea sintezei de LTB_4.

Anticorpii antilipooxigenaza şi antagoniştii proteinei care activează 5'-lipooxigenaza sunt încă în fază de studiu.

ACIZII GRAŞI CU LANŢ SCURT

Acizii graşi cu lanţ scurt şi în special acidul butiric reprezintă substratul energetic major al colonocitelor şi folosirea sa este deficitară în special în RCUH.

Acidul butiric în concentraţie de 100 mmol/litru administrat în clisme ameliorează starea de nutriţie a colonocitelor împiedicând pătrunderea alergenilor microbieni din lumen şi stimularea de către aceştia a imunocitelor proinflamatorii.

MEDICAŢIA ANTIMICOBACTERIANĂ

Pornind de la posibilul rol al M. paratuberculosis în BC s-au făcut unele încercări de tratare al BC cu medicamente antituberculoase.

Medicamentele antituberculoase folosite au fost etambutolul (20 mg/kg corp) şi rifabutin (5 mg/kg corp) pe perioade între 6 şi 12 luni. Rezultatele au fost neconcludente.

TERAPIA IMUNOMODULATOARE (TIM)

TIM s-a dezvoltat în ultimii ani şi va avea o importanţă majoră în tratamentul RCUH şi BC deoarece are drept scop corectarea mecanismelor imune dereglate care intervin în patogenia acestor afecţiuni. În prezent te-

rapia imunomodulatoare constituie o alternativă terapeutică opţională în tratamentul formelor clinice refractare la CS şi derivaţi salicilici.

Noile terapii imunomodulatoare sunt redate în tabelul XII şi fig. 4.

TABELUL XII

TERAPIILE IMUNOMODULATOARE ACTUALE*

Prevenirea activării limfocitelor T
• Anticorpi anti-CD 4
• Anticorpi anti receptori ai limfocitelor T (TCR)
• Anticorpi anti complex major de histocompatibilitate clasa a II-a (anti MHC clasa a II-a)
Prevenirea eliberării şi inhibarea citokinelor
• Anticorpi anti IL-1 receptori
• Receptori IL-1 solubili
• Anticorpi anti IL-2 receptori
• Toxine anti receptori IL-2 sau conjugate izotopice
• Anticorpi anti TNF-α
• Receptori solubili TNF-α
• IL-4
• IL-10

* După Choi M.P., Tarjan R.S.: Immunomodulator therapy: rationale and results. In Rachmielowitz D.: Inflammatory Bowel Diseases, 1994, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1994: 215-226.

Sunt citate diferite modulatoare (fig. 4) în tratamentul afecţiunilor inflamatorii intestinale.

Antagoniştii receptorilor IL-1 sunt încă puţin utilizaţi la fel cum sunt receptorii IL-1 solubili.

Anticorpii anti factorul de necroză tumorală–α au fost folosiţi în BC rezistentă la tratamentul cu CS cu rezultate bune.

Interferon – α fost încercat tot în BC obţinându-se remisiunile la 49% dintre pacienţi după o administrare de 3 luni (câte 3 megaunităţi de 3 ori pe săptămână).

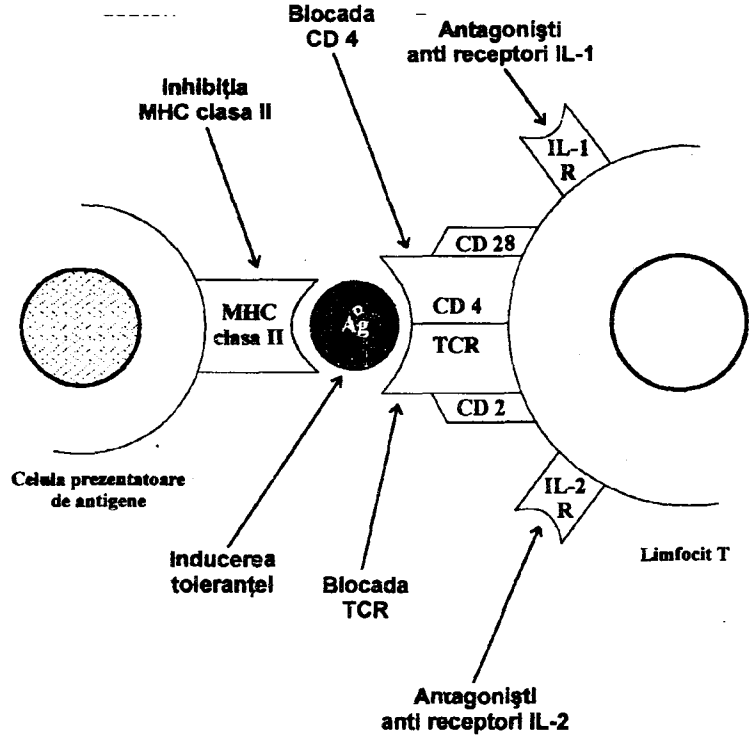
Anticorpi anti CD 4 în doze de 10, 30 şi 100 mg la pacienţi cu BC netratabilă a dus la ameliorarea indexului de activitate şi aspectului endoscopic la 75% dintre bolnavi. Scăderea numerică a CD 4 a creat însă o situaţie asemănătoare cu AIDS ceea ce a scăzut entuziasmul iniţial.

Aferaza celulelor T constă în reducerea globală a limfocitelor T circulante. A dat rezultate bune la 88% dintre pacienţii cu BC refractară.

TRATAMENTUL MEDICAL AL FORMELOR CLINICO-EVOLUTIVE

RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ

Tratamentul RCUH implică măsuri generale şi diferite scheme terapeutice în funcţie de severitatea episodului de activitate şi al extinderii leziunilor (fig. 5).



IL-1 R = receptor al interleukinei 1
IL-2 = receptor al interleukinei 2
MHC clasa II = complex major de histocompatibilitate clasa II

Fig. 4 – Schema terapiei imunomodulatoare.

1. Formele severe şi episoadele acute

Sunt forme clinice care trebuie internate şi tratate în servicii de TI gastroenterologică.

Măsurile generale care sunt preconizate în aceste forme sunt următoarele:

– regim adecvat din punct de vedere caloric sărac în alimente vegetale care să dea rezidii;

– corectarea tulburărilor hidroelectrolitice şi anemiei;

– nutriţia parenterală este indicată la pacienţii cu forme fulminante şi la care ingesta de alimente agravează eliminările;

– medicaţii antidiareice de tipul Loperamidei sau Difenoxilatului se va da perioade scurte de timp cu multă atenţie;

– medicaţia anticolinergică indicată în crampe abdominale şi tenesme rectale se dă cu mare prudenţă pentru că poate induce megacolonul toxic.

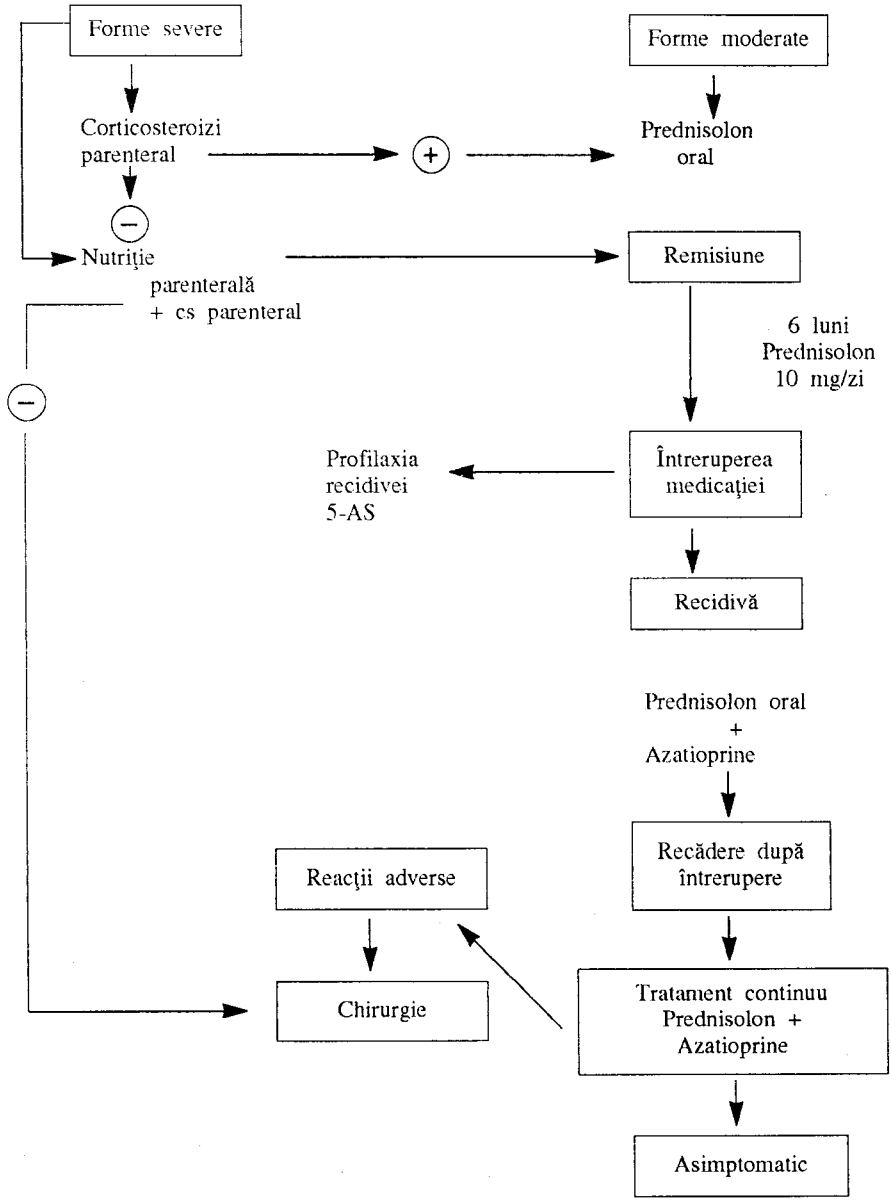


Fig. 5 – Algoritmul de tratament în boala Crohn*.

* După J. Schölmerich: Schweizerishe Rundshau fur Medizin Prods, 1994: 180-183

Medicaţia patogenică pentru controlul evoluţiei constă în principal în administrarea corticosteroizilor în doze echivalente cu 1 mg de prednisolon/kg

corp/zi timp de 7-10 zile. La un pacient de 60 kg se recomandă prednisolon 60-70 mg/zi sau hidrocortizon 300 mg/zi sau multilprednisolon 50-60 mg.

Ameliorarea coprologică (număr de scaune până la 6/zi), scăderea febrei şi leucocitozei permit scăderea progresivă de CS şi introducerea SZP sau alte preparate de 5-AS. Doza de SZP în această perioadă este de 4-6 g/zi.

Această posologie se menţine până când pacientul va avea numai 2-3 scaune pe zi fără sânge şi materii fecale, iar endoscopic se observă o ameliorare. Din acest moment începe un stadiu de întreţinere în care pacientul va primi SZP cu un gram mai puţin decât în stadiul acut până la remisiunea endoscopică. În 60-70% din cazurile acestea nu corespunde remisiunii histopatologice.

Dozarea intermediară va fi utilizată până la remisiunea histopatologică după care se va începe tratamentul de întreţinere cu 1,5-2 g/zi.

Derivaţii de 5-AS vor fi utilizaţi după aceeaşi schemă respectiv colsalazină 1 g/zi sau alte forme.

La pacienţii care nu răspund la CS i.v. se indică ciclosporină 4 mg/kg/zi prin perfuzie continuă la o concentraţie de 100-400 mg/ml. Dacă răspunde la acest tratament în 7 zile se va începe tratamentul cu ciclosporină în doză de 8 mg/kg/zi.

Lipsa de răspuns la această schemă impune tratamentul chirurgical.

2. Formele uşoare şi moderate

Aceste forme sunt de obicei extinse numai la rect, la rect şi sigmoid sau la tot colonul stâng.

Pentru proctita ulcero-hemoragică cel mai indicat tratament este tratamentul topic cu supozitoare de Mesalazină (500 mg × 2/zi) sau clisme. Tratamentul cu Mesalamină este superior celui cu CS local.

Tratamentul RCUH extinse la colonul stâng se poate face cu SZP oral în doze de 3-4 g/zi sau echivalentul preparatului de 5-AS în special Asacol. În aceste forme clismele cu Budesonid cu 2 mg dă cele mai bune rezultate, ele putând ajunge până la descendentul mijlociu.

3. RCUH distală refractară

Este colita care în decada 4-6 săptămâni nu răspunde la tratamentul cu derivaţi salicilici la CS local sau general.

Clismele cu acid butiric câte 100 ml din soluţia de 80 ml/litru plus 5-AS (2 g) dau rezultatele cele mai bune.

BOALA CROHN

1. Formele severe de ileită, ileocolită şi colită Crohn

Aceste forme ridică probleme deosebite de tratament. În special formele enterale şi ileale sunt însoţite de denutriţie.

Măsurile generale. Cel mai important obiectiv îl constituie terapia nutriţională. Se constituie nutriţie parenterală totală sau dietă alimentară în cazurile foarte severe. Combaterea deficitelor nutriţionale se face prin tratament de substituţie cu fier, calciu, magneziu, vitamine lipo- şi hidrosolubile.

Antibioterapia este mai importantă în BC folosindu-se metronidazol, metronidazol plus ciprofloxacină sau metronidazol plus claritromicină.

Corticosteroizii reprezintă tratamentul de bază în BC. Tratamentul se face cu echivalentul de 60 mg Prednisolon pe zi administrat parenteral în prima săptămână. Dacă rezultatul este pozitiv se continuă cu 60 mg prednisolon per oral în următoarea săptămână (fig. 6)

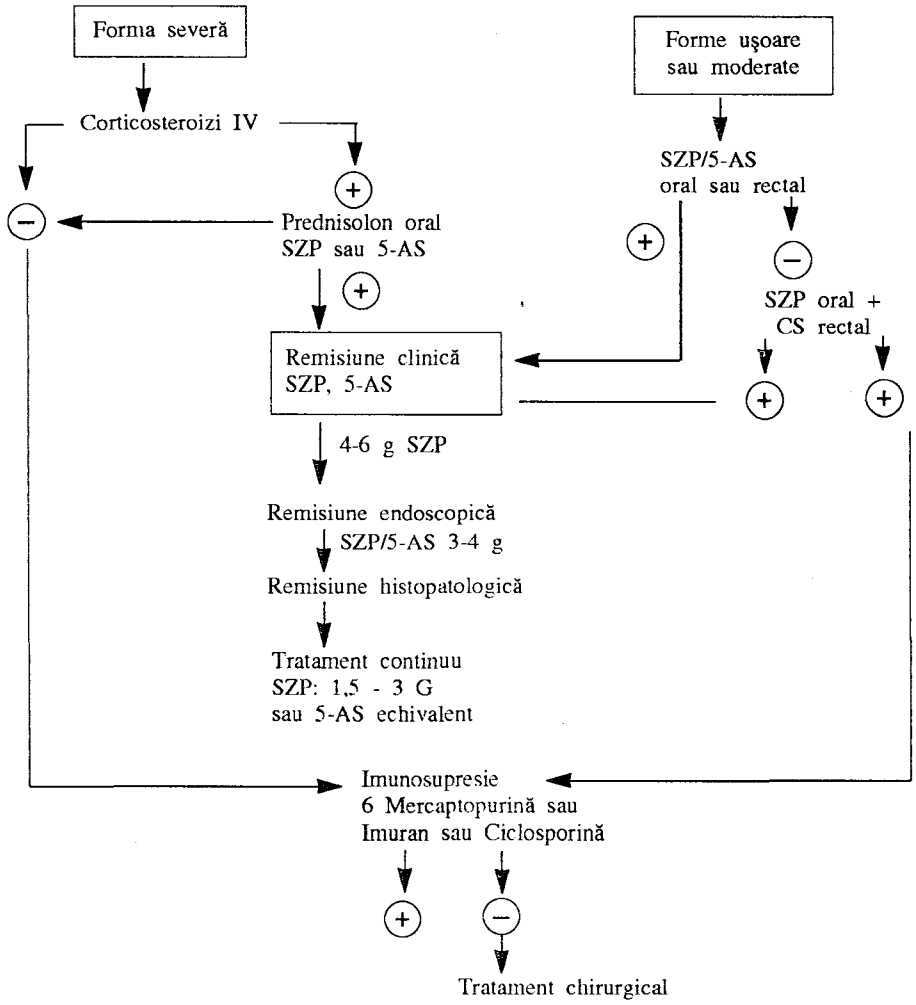


Fig. 6 – Algoritmul terapeutic standard al colitei ulceroase.

În caz că răspunsul nu este pozitiv se începe nutriţia parenterală şi se continuă tratamentul parenteral cu CS.

După obţinerea răspunsului pozitiv se începe tratamentul per oral cu prednisolon după schema enunţată mai sus.

Tratamentul de întreţinere se face cu 10 mg Prednisolon timp de 6 luni urmărindu-se apoi evaluarea periodică după algoritmul expus mai jos. Lipsa de răspuns la nutriţia parenterală şi la CS administrat i.v. indică problema tratamentului chirurgical.

2. Formele moderate şi uşoare de BC

În aceste forme se începe tratamentul cu 60 mg Prednisolon oral şi se scade doza până la 10 mg/zi în decurs de 6 săptămâni. Tratamentul de întreţinere durează 6 luni cu doza de 10 mg/zi. Dacă după întreruperea medicaţiei apare recidiva se începe tratamentul oral cu Prednisolon asociat eventual cu Azatioprină 1 mg/kg corp. Tratamentul continuu poate să menţină pacientul asimptomatic.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentul chirurgical în colita ulcero-hemoragică şi b. Crohn este sistematizat în tabelul XIII.

TABELUL XIII

TRATAMENTUL CHIRURGICAL ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

	RCUH	*Boala Crohn*
Proporţia intervenţiilor chirurgicale	20-25% din formele extinse	60% din pacienţi în 10 ani de la diagnostic
Scop	Curativ	Ameliorarea simptomelor Tratamentul complicaţiilor
Principii	Proctocolectomia totală pentru prevenirea rebound-ului de activitate în segmentul restant şi pentru profilaxia malignizării	Intervenţii conservatoare în ideea recidivelor şi rezecţiilor adiţionale
Tip intervenţie	Proctocolectomia totală cu ileonoanastomoză şi pungă ileală	Rezecţii segmentare Tratamentul specific al complicaţiilor (abcese, fistule)
Indicaţii de urgenţă	Megacolon toxic Perforaţia Colita fulminantă Hemoragia digestivă severă Complicaţii septice	Ocluzie intestinală Complicaţii septice (abcese, fistule) Megacolon toxic Perforaţia Hemoragia digestivă severă
Indicaţii elective	Forme nonresponsive Corticodependenţă Forme cronice continui Profilaxia malignizării (pancolite cu evoluţie de peste 10 ani) Manifestări extraintestinale (uveite, artrite, pioderma)	Forme nonresponsive (eşecul terapiei medicale) Corticodependenţă Manifestări extraintestinale (uveite, artrite, pioderma)

În ambele afecţiuni tratamentul chirurgical are indicaţii de divergenţă şi indicaţii relative în funcţie de forma clinică evolutivă a afecţiunii.

INDICAŢIILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ

Indicaţiile tratamentului chirurgical în această afecţiune ridică deosebite probleme privind criteriile care trebuie luate în consideraţie şi alegerea momentului operator.

Formele acute cu severitate mare care nu răspund la tratament medical şi care necesită tratament chirurgical de urgenţă pot fi identificate pe baza unor criterii de gravitate care sunt prezente la începutul episodului sever şi care au putere predictivă în aprecierea lipsei de răspuns medical. Aceste criterii sunt următoarele: emisiuni de semne care depăşesc 9-10/zi, alura ventriculară de peste 100 pe minut, temperatura corporală de peste 38°C, albumina serică sub 30 g/dl în primele 4 zile. La aceste criterii clinico-biologice se adaugă următoarele criterii radiologice: prezenţa insulelor mucosale colonice, dilatarea întregului colon şi dilatarea a mai mult de trei anse de intestin subţire. Limita maximă de aşteptare a răspunsului la tratament este de 7 zile.

Indicaţia tratamentului chirurgical trebuie făcută cu multă atenţie şi prudenţă în formele cronice continue cu simptomatologie uşoară deoarece în aceste forme extinderea leziunilor nu depăşeşte colonul stâng, iar riscul transformării maligne este mai mic decât în pancolite.

În formele extinse la întregul colon care au evoluţie cronic-remitentă şi în care nu se obţin remisiuni endoscopice şi histopatologice au indicaţie tratamentul chirurgical în scopul prevenirii malignizării în special după 10 ani de evoluţie.

Indicaţie discutabilă de tratament chirurgical o au formele cu complicaţii extracolonice de tip pioderma gangrenosum. S-a constatat că îndepărtarea colonului bolnav este urmată de vindecarea leziunii cutanate, fapt care constituie justificarea tratamentului chirurgical în această complicaţie. În prezent, tratamentul parenteral cu preparate potente de corticosteroizi rezolvă această complicaţie. Tratamentul chirurgical poate fi luat în consideraţie dacă acest tratament nu are rezultate.

Tipurile de operaţii încercate în colita ulcero-hemoragică sunt următoarele: proctocolectomie total cu ileostomie permanentă, proctocolectomie total cu ileo-ano-anastomoză şi construcţia unui rezervor ileal, colectomic cu ileo-recto-anastomoză. În prezent, s-a renunţat la ultimul tip de operaţie deoarece pe rectul rastant afecţiunea va continua să evolueze, iar complicaţia majoră, malignizarea, este posibilă. Proctocolectomia totală are avantajul că îndepărtează total organul ţintă. Ileostomia permanentă creează însă dezavantajul stomei ileale şi scăderea indicilor privind calitatea vieţii pacientului. Proctocolectomia totală cu ileo-ano-anastomoză şi crearea unui rezervor ileal îndepărtează dezavantajele ileostomiei permanente. Trebuie însă efec-tuată în servicii cu experienţă şi are dezavantajul inflamaţiei pungii ileale ("pungită").

INDICAŢIILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN BOALA CROHN

Indicaţiile tratamentului chirurgical în b. Crohn sunt mult mai frecvente decât în RCUH ajungând până la 60-70% din totalul pacienţilor. Tratamentul chirurgical se indică în special în localizarea ileocolică ajungând la 85-92% fiind indicat în special în abcesele şi fistulele care apar mai frecvent în această localizare. În localizarea enterală indicaţia priveşte în special ocluzia intestinală. Localizarea colonică are indicaţii de tratament chirurgical pentru complicaţii ca megacolonul toxic, lipsa de răspuns la tratament şi leziunile anale.

Tipurile de intervenţii sunt diferite în funcţie de cauza pentru care se indică tratamentul chirurgical.

Problema importantă în b. Crohn o reprezintă recidiva afecţiunii în perioada postoperatorie. Rata mare a recidivelor postoperatorii face ca b. Crohn să rămână o afecţiune "neîmblânzită" în ciuda progreselor obţinute în tratamentul medical. Recidivele endoscopice apar la 70% dintre pacienţi la un an după operaţie în 85% la trei ani. Recurenţele care au indicaţie pentru tratament chirurgical au o frecvenţă de 30-35% la 5 ani.

Bibliografie

1. **Farmer R.G.:** Ulcerative colitis (Clinical Features). In: Haubrich W.S., Shaffner F., Berk J.E. eds. Bockus Gastroenterology, Philadelphia: W.B. Saunders Company 1995; 1338-1342
2. **Hamilton S.R., Morson B.C.:** Crohn's disease (Pathology). In: Haubrich W.S., Schaffner F., Berk J.E. eds. Bockus Gastroenterology, Philadelphia: W.B. Saunders Company 1995; 1398-1409
3. **Hamilton S.R., Morson B.C.:** Ulcerative colitis (Pathology). In: Haubrich W.S., Schaffner F., Berk J.E. eds. Bockus Gastroenterology, Philadelphia: W.B. Saunders Company 1995; 1326-1337
4. **Itzkovitz S.H., Greenwald B., Meltzer S.J.:** Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Disease 1995; 1:142-158
5. **Jewell D.P.:** Ulcerative colitis in Feldman M., Schaeschmidt F.B., Sleissenger A.M. eds.: Sleissenger and Fordtran's Gastroenterology and liver disease. 6-th ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia 1998; 1735-1761
6. **Kirsner J.B.:** Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease. Etiology and Pathogenesis. In: Haubrich W.S., Schaffner F., Berk J.E., eds. Bockus Gastroenterology, Philadelphia: W.B. Saunders Company 1995; 1293-1318
7. **Kornbluth A., Sachar B.D., Salomom B.:** Crohn's disease in Fordtran M., Scharschmidt F.B., Sleisenger H.M.S. eds.: Sleissenger and Fordtran's Gastroenterology and liver disease, 6-th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998: 1708-1734
8. **McCabe R.P., Dean P., Elson C.O.:** Immunology of inflammatory bowel disease, Curr. Opinion Gastroenterol. 1996; 12; 340-344
9. **Meyers S.:** Crohn's disease (Clinical Features and Diagnosis). In Haubrich W.S., Schaffner F., Berk J.E. eds. Bockus Gastroenterology, Philadelphia: W.B. Saunders Company 1995; 1410-1427
10. **Meyers S.:** Crohn's disease (Medical Management and Prognosis). In: Haubrich W.S., Schaffner F., Berk J.E. eds. Bockus Gastroenterology, Philadelphia: W.B. Saunders Company 1995; 1479-1514

11. **Podolsky D.K.:** Inflammatory bowel disease. N. Engl. J. Med. 1991; 325: 928-937; Sachar D.B.: Crohn's disease: a family affair. Gastroenterology 1996; 111: 813-815
12. **Sartor B.R., Rath H.C., Sellon R.K.:** Microbial factors in chronic intestinal inflammation. Curr. Opinion Gastroenterol. 1996; 12: 327-333
13. **Shivananda S., Mayberry J.F.:** Epidemiology of inflamatory bowel disease. Curr. Opinion Gastroenterol. 1993; 9: 560-565
14. **Stenson W.F.:** Inflammatory bowel disease. In: Yamada T., Alpers D.H., Owyang C., Powell D.W., Silverstein F.E. eds. Textbook of Gastroenterology. Philadelphia: J.B. Lippincott Co. 1995: 1748-1806
15. **Whelan G.:** Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease. Epidemiology. In: Haubrich W.S., Schaffner F., Berk J.E. eds. Bockus Gastroenterology, Philadelphia: W.B. Saunders Company 1995; 1318-1325

CAPITOLUL XXIII

CONSTIPAŢIA CRONICĂ

DR. **TH. MARINESCU,** PROF. DR. **AL. OPROIU**

Definiţie 545
Epidemiologie 546
FIZIOPATOLOGIE ŞI PATOGENIE 546
Încetinirea tranzitului colonic 546
Mecanismele încetinirii tranzitului colonic şi producerii constipaţiei 546
Tulburarea defecaţiei 551
CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A CONSTIPAŢIEI 553
SIMPTOMATOLOGIE 553
DIAGNOSTICUL PARACLINIC AL CONSTIPAŢIEI 555
Metode care explorează permeabilitatea colonului şi intestinului 555
Metode de explorare care atestă încetinirea tranzitului intestinal . 555
Metode care explorează tulburările defecaţiei 556
FORME CLINICE DE CONSTIPAŢIE .. 557
Constipaţia idiopatică (CI) 557
Constipaţia simplă 558
Constipaţia prin obstrucţia de ieşire ("outlet obstruction") 558
COMPLICAŢII 561
Complicaţii colonice 561
Complicaţii extracolonice 562
STRATEGIA DIAGNOSTICULUI CONSTIPAŢIEI 563
TRATAMENTUL MEDICAL ŞI CHIRURGICAL AL CONSTIPAŢIEI 564
Măsuri generale 564
Regimul dietetic 564
Tratamentul medicamentos 565
Tratamentul chirurgical 567

Definiţie

Constipaţia (C) reprezintă un sindrom caracterizat prin senzaţii subiective şi obiective care apar ca urmare a încetinirii tranzitului intestinal şi/sau dificultăţilor de defecaţie.

Componenta subiectivă care defineşte constipaţia este constituită de senzaţia de evacuare incompletă, necesitatea efectuării unui efort semnificativ pentru realizarea defecaţiei şi durerea abdominală în timpul scaunului. Componenta obiectivă constă într-un număr redus de scaune (sub două pe săptămână), eliminarea unor materii fecale cu conţinut foarte scăzut de apă şi care sunt de consistenţă foarte mare, durata defecaţiei depăşeşte cu peste 25% durata normală.

C reprezintă un concept clinic insuficient conturat, deoarece include în definirea sa prea multe componente subiective care sunt determinate de factori variaţi şi a căror percepţie este diferită de la pacient la pacient.

Epidemiologie

Dat fiind factorul subiectiv al unor parametri care definesc C, nu există date comparabile privind prevalenţa acesteia. În ţările Europei Vestice şi în SUA constipaţia are o prevalenţă de 1,2-2%. Constipaţia constituie un motiv frecvent de consultaţie, dar constituie mult mai rar motiv de spitalizare.

Prevalenţa constipaţiei creşte însă cu vârsta, ajungând la o prevalenţă de 4-5% la grupa de vârstă între 65-74 ani şi la 7-6% la populaţia de peste 75 ani. Constipaţia este de trei ori mai frecventă la femei decât la bărbaţi.

FIZIOPATOLOGIE ŞI PATOGENIE

Constipaţia rezultă prin tulburarea mecanismelor fiziologice care asigură tranzitul colonic; încetinirea progresiei conţinutului colonic către rect şi/sau tulburării defecaţiei, act fiziologic care realizează eliminarea materiilor fecale.

ÎNCETINIREA TRANZITULUI COLONIC

Progresiunea conţinutului colonic de la cec către sigmoid şi rect şi asigurarea unui timp de tranzit normal este realizată de mişcările propulsive ale colonului care trebuie să fie mai eficiente decât mişcările nonpropulsive.

Mişcările propulsive ale colonului sunt mişcările haustrale, multihaustrale şi mişcările peristaltice.

Mişcările haustrale şi *multihaustrale* reprezintă contracţia uneia sau mai multor haustre concomitent cu inhibiţia contracţiilor inelare din segmentul colonic situat distal. Prin acest tip de mişcări se mobilizează conţinutul din colonul ascendent către colonul transvers şi unghiul splenic. Mişcările peristaltice de masă încep la nivelul colonului transvers şi vehiculează conţinutul fecal prin sigmoid. Acestea sunt cele mai eficiente mişcări colonice propulsive care se produc de 2-3 ori pe zi în momentul ingestiei de alimente.

Mişcările nonpropulsive – constau în contracţiile inelare ale musculaturii circulare colonice între care se găsesc segmente dilatate. Aceste contracţii inelare amestecă conţinutul colonic, întârzie tranzitul şi creează condiţiile necesare absorbţiei apei şi electroliţilor şi prin aceasta scăderii conţinutului de apă al materiilor fecale.

Constipaţia apare atunci când se produce o *diminuare a mişcărilor propulsive* însoţită, dar nu obligatoriu, de *accentuarea mişcărilor nonpropulsive.*

MECANISMELE ÎNCETINIRII TRANZITULUI COLONIC ŞI PRODUCERII CONSTIPAŢIEI

Mişcările propulsive care produc progresiunea conţinutului fecal şi realizează un tranzit intestinal normal reprezintă rezultatul acţiunii fibrelor mus-

culare netede dispuse în stratul muscular longitudinal şi circular din peretele colonului. Această activitate miogenă este modulată de sistemul nervos enteral (SNE) care funcţionează ca un "creier" care coordonează şi programează funcţiile tractului continuu digestiv. Receptori mecanici, chimici şi termici transmit informaţiile culese la nivelul peretelui şi lumenului tubului digestiv. Aceste informaţii sub formă de potenţiale de acţiune ajung la creier dar şi la cei aproximativ 100 milioane neuroni din SNE dispuşi în cele două plexuri ganglionare. Neuronii din plexul Auerbach şi Meissner reprezintă neuronii motori care iniţiază, susţin sau inhibă sistemul efector alcătuit din musculatura netedă, glande, epiteliul secretor şi absorbtiv, vascularizaţia locală, celule entero-endocrine. Activitatea sistemului nervos enteral este însă reglată de sistemul nervos vegetativ simpatic şi parasimpatic, hipotalamus şi emisferele cerebrale. Încetinirea tranzitului intestinal şi apariţia constipaţiei reprezintă rezultatul tulburărilor funcţionale sau leziunilor care apar la orice nivel al acestui sistem complex: fibre musculare, sistem nervos enteral, sistem nervos autonom, emisfere cerebrale.

a. Tulburarea activităţii miogene. Fibrele musculare netede din cele două pături musculare din peretele intestinului au o activitate electrică proprie care se desfăşoară şi pe fibrele musculare netede total izolate de inervaţia intrinsecă şi extrinsecă.

Activitatea mioelectrică se manifestă sub forma ritmului electric de bază şi a potenţialelor de vârf. Ritmul electric de bază apare sub forma unor unde extrem de lente, de 2,5-4 cicli pe minut şi care se datorează unor depolarizări ciclice ale membranei musculare.

Potenţialele de vârf reprezintă grupe de unde rapide localizate pe partea superioară a undelor lente şi care se produc prin intrarea rapidă a calciului în celulele musculare. Undele rapide corespund contracţiei musculare şi creşterii presiunii intraluminale. Deci frecvenţa activităţii contractile a musculaturii colonice depinde de frecvenţa undelor lente şi de integritatea structurală a fibrei musculare netede.

Alterarea primară sau secundară a activităţii mioelectrice duce la încetinirea sau abolirea segmentară sau totală a motilităţii intestinale şi colonice (vezi tabelul I). Alterarea primară a activităţii mioelectrice constituie o formă de pseudoobstrucţie intestinală cronică denumită miopatia viscerală primitivă familială caracterizată prin degenerarea miofibrilelor şi fibroză. Se transmite atât autosomal dominant cât şi autosomal recesiv. Miopatiile câştigate în care activitatea mioelectrică este alterată sau lipseşte în întregul tract digestiv prezintă numeroase entităţi nosologice cuprinse în tabelul I.

b. Tulburări funcţionale ale sistemului nervos enteral (SNE) sau sistemul nervos intrinsec care face parte din structura peretelui tubului digestiv şi se constituie al treilea component al sistemului nervos autonom. SNE se întinde de la faringe până la sfincterul anal prezentând particularităţi structurale şi funcţionale pentru fiecare segment în parte.

TABELUL I

CONSTIPAŢIA PRODUSĂ DE ABOLIREA SAU DIMINUAREA ACTIVITĂŢII CONTRACTILE A FIBRELOR MUSCULARE NETEDE DIN STRUCTURA INTESTINULUI

1. *Afecţiuni primare* (miopatii intestinale primare)
   - Miopatiile viscerale familiale
     a. Autosomal – dominante
     b. Autosomal – recesive cu ptoză şi oftalmoplegie externă
     c. Autosomal – recesivă cu dilatare totală a tractului gastrointestinal
   - Miopatii viscerale sporadice
2. *Miopatii secundare*
   - Scleroza sistemică progresivă, polimiosită
   - Distrofia miotonică
   - Distrofia musculară progresivă
   - Amiloidoza
   - Ceroidoza

La nivelul colonului SNE este structurat în cinci straturi dispuse în grosimea peretelui: planul mucos, planul submucos (Meissner), planul muscular extins Schobadach (în grosimea musculaturii longitudinale), planul mienteric (Auerbach) situat la interfaţa dintre musculatura longitudinală şi cea circulară în planul subseros. Planul submucos Meissner şi planul mienteric Auerbach sunt formate din ganglioni în care se grupează 2-20 neuroni. Din aceste planuri "ganglionare" pornesc numeroase terminaţii nervoase axonale şi dendritice care formează plexuri nonganglionare în ambele straturi musculare şi în mucoasă (în jurul glandelor şi în axul cililor).

Funcţia plexului mienteric este de integrare a întregii activităţi motorii şi de asigurare a progresiunii conţinutului colonic prin inhibiţia activităţii de segmentare în segmentul de colon care se găseşte în faţa bolului fecal şi stimularea contracţiilor propulsive în segmentul în care se găseşte bolusul fecal.

Pentru îndeplinirea acestei funcţii întregul SNE analizează stimulii mecanici, fizici (osmolari) şi chimici recepţionaţi de terminaţiile plexului mucos şi îl integrează cu stimulii primitivi din sistemul nervos central şi vegetativ, cu stimulii endocrini şi cu activitatea miogenă declanşând potenţial de vârf şi activitatea motorie a intestinului.

Neuronii din planul mienteric şi planul submucos sunt din punct de vedere fiziologic de trei categorii: neuroni motori, neuroni sensitivi şi neuroni internunciali care realizează conectarea dintre neuroni în interiorul planurilor ganglionare.

Neuronii motori sunt excitatori şi inhibitori, iar clasificarea lor în diferite subtipuri se face mai puţin pe criterii morfologice şi mai mult pe criterii histochimice şi electrofiziologice.

Neuronii motori excitatori inervează musculatura longitudinală şi circulară şi au ca neurotransmiţători acetilcolina, 5-hidroxitriptamina şi mai multe tachikinine.

Substanţa P este principala tachikinină sintetizată în neuronii care produc potenţiale excitatorii postsinaptice lente (PEPL) şi produce contracţia fibrei musculare netede.

Neurokinina A şi neurokinina B reprezintă neurotransmiţători din familia tachikininelor care împreună cu substanţa P activează pe trei subtipuri de receptori aflaţi pe fibra musculară netedă.

Serotonina (5-HT) reprezintă neurotransmiţător important pentru potenţialele postsinaptice excitatorii lente.

Acetilcolina (ACH) reprezintă neurotransmiţătorul major sintetizat de neuronii motori şi caracterizată prin potenţialul excitator postsinaptic rapid.

Neuronii inhibitori au ca transmiţători polipeptida intestinală vasoactivă (PIV) şi ATP. Neuronii inhibitori sintetizează şi varianta umană a PHI (peptida cu histidină la N terminal şi isoleucină la C terminal) care este peptida PHM (conţine metionină la C terminal). PIV acţionează ca un puternic relaxant al musculaturii netede intestinale şi are receptori specifici pe fibra musculară netedă. ATP are receptori de tip A_1 şi A_2.

Norepinefrina suprimă potenţialele excitatorii postsinaptice rapide produse de acetilcolină, substanţa P şi serotonină.

În tabelul II este redat modul în care alte neuropeptide şi substanţe neurocrine nonpeptidice acţionează asupra neuronilor motori excitatori şi inhibitori.

Neuronii senzitivi primesc informaţia de la receptorii senzitivi chimici şi mecanici şi le transmit în circuitul integrator al SNE, ganglionii sinaptici prevertebrali şi la sistemul nervos central.

c. Leziunile congenitale şi câştigate ale plexului mienteric sunt redate în tabelul III.

Integritatea plexului mienteric şi existenţa unor neurotransmiţători adecvaţi este strict necesară pentru propulsia peristaltică a bolusului fecal intraluminal.

Leziunile congenitale cuprind trei entităţi bine conturate: a) B. Hirschsprung (BH) sau megacolonul congenital în care ganglionii din plexul mienteric şi plexul subseros lipsesc. Segmentul aganglionosic este nonpropulsiv şi nu se relaxează. Afecţiunea este legată de mutaţiile şi deleţiile în RET-proto-oncogene din chromosomul 10 precum şi asocierea cu mutaţii în gena receptorului endothelin-B pe cromosomul 13. Deci BH este o afecţiune genetică heterogenă existând forme autosomal dominante, autosomal recesive şi poligenice. b) Displazia neuronală intestinală (DNI) este o afecţiune mai recent descrisă care se prezintă sub două forme distincte. În DNI tip A lipsesc nervii simpatici din plexul mienteric în timp ce în tipul B plexul submucosal este hiperplastic şi conţine ganglioni giganţi. Tipul B al DNI apare la copii între 6 luni şi 6 ani, care prezintă clinic distensie abdominală, constipaţie. c) Pseudoobstrucţia intestinală cronică, forma neuropatică prezintă hiperplazia plexului mienteric, hiperplazia celulelor gliale, iar simptomul principal îl constituie constipaţia.

Leziunile câştigate ale plexului mienteric au cauze infecţioase, din care cea mai tipică este boala Chagas provocată de parazitul *Tripanosoma cruzi* care invadează peretele intestinal şi distruge plexul mienteric. Megacolonul

secundar se pare că are o etiologie infecţioasă deoarece alături de reducerea celulelor ganglionare se găseşte infiltrat inflamator şi ţesut fibros.

Leziunile toxic medicamentoase ale peretelui mienteric apar la pacienţii cu consum îndelungat de purgative antrachinonice şi difenolice, tranchilizante şi antidepresive şi în timpul şi după citostatice.

Din punct de vedere histologic se constată reducerea populaţiei de celule ganglionare, leziuni degenerative ale neuronilor restanţi, tumefierea şi balonizarea axonilor cu dispariţia conţinutului de neurotransmiţători.

d. Leziunile inervaţiei simpatice şi parasimpatice. Sistemul nervos central este supus în permanenţă acţiunii modulatoare a sistemului nervos autonom reprezentat prin simpatic şi parasimpatic. Inervaţia simpatică îşi are originea în neuronii din plexul mezenteric superior pentru cec, colon ascendent şi colon transvers, iar din plexul hipogastric superior inferior pentru colonul descendent, sigmoid şi rect. Mediatorul chimic este noradrenalina care inhibă eliberarea acetilcolinei de către neuronii enterici. Inervaţia parasimpatică îşi are originea în nucleul vagal pentru colonul drept inclusiv treimea dreaptă a transversului şi în parasimpaticul sacrat pentru restul colonului. Neurotransmiţătorul prin care se realizează stimularea motorie este acetilcolina.

Neuropatia autonomă constă în leziuni ale sistemului nervos simpatic şi parasimpatic. Producerea acestor leziuni este favorizată de faptul că nu există o barieră hemato-neuronală asemănătoare cu bariera hemato-encefalică ceea ce face foarte facil accesul unor substanţe toxice, cum sunt citostaticele, la neuronii simpatici şi parasimpatici. Cea mai frecventă formă de neuropatie autonomă este însă cea diabetică. Leziunile degenerative sunt cauza sindromului Shy-Dräger în care apare constipaţie severă şi megacolon.

e. Tulburări funcţionale şi leziuni ale sistemului nervos central (SNC). Intervenţia SNC se face prin sistemul de stres. Componenta centrală a substanţei de stres este localizată în hipotalamus şi trunchiul cerebral; componenta periferică este formată de axul hipotalamic – hipofizar – extramedular şi sistemul nervos simpatic. Sistemul de stres este activat de semnale neurosenzitive, sanguine şi limbice.

Activarea sistemului de stres are numeroase efecte printre care şi funcţia motorie.

Este important de cunoscut că recent s-a dovedit că activarea sistemului de stres se face şi printr-o serie de citokine eliberate în circulaţie de procesele inflamatorii, inclusiv afecţiunile inflamatorii acute şi cronice ce sunt localizate în tubul digestiv. Aceste citokine sunt: factorul de creştere tumorală alfa, interleukina 1-alfa şi 1-delta, interleukina 6, interferon alfa şi gamma, factori de creştere (epidermică şi *transforming growth factor* β), eicosanoide şi factorul de activare plachetară alfa.

Componenta centrală a sistemului nervos central, respectiv nucleii bazali sau ventriculari sunt stimulaţi de neurotransmiţători cholinergici şi serotoninergici şi inhibaţi de receptori gammaaminobutiric-benzodiazepinergici şi peptida propriomelanocortina. Nucleii paraventriculari secretă la stimulii mai

sus menţionaţi, hormonul de eliberare al ACTH-ului (prin neuroni parvicelulari) şi arginin-vasopresină (prin neuroni magnicelulari). Hormonul de eliberare al ACTH-ului şi arginin-vasopresina ajung la hipofiză prin sistemul posthipofizar. Pe lângă stimularea corticosuprarenalei se stimulează şi secreţia de norepinefrină în întregul sistem simpatic inhibând motilitatea digestivă. Stimularea nucleului arcuat duce la secreţia exagerată de peptide proprio-melanocortina care au efect analgezic.

f. Încetinirea tranzitului intestinal prin mecanisme multiple concomitente. În această categorie este constipaţia care apare în special în bolile endocrine şi metabolice.

Hipotiroidismul are ca unul din principalele simptome constipaţia. Mecanismul constipaţiei este atât miogen (alterarea ATP-azei musculare) cât şi prin alterarea sistemului nervos central (mixedemul disociază plexul mienteric).

Hiperparatiroidismul prin hipercalcemia pe care o produce activitatea electrică musculară prin permanentizarea motilităţii segmentare şi activitatea sistemului nervos autonom.

Panhipopituitarismul prin insuficienţa pluriglandulară afectează motilitatea.

Feocromocitomul. Când nivelul catecolaminelor secretate este foarte crescut apare constipaţia.

TULBURAREA DEFECAŢIEI

Tulburarea defecaţiei reprezintă un alt important mecanism etiopatogenic al constipaţiei. Din punct de vedere fiziologic defecaţia reprezintă eliminarea materiilor fecale prin întreruperea temporară a continenţei anale. Continenţa anală este rezultatul acţiunii concomitente a unor factori mecanici anatomici şi fiziologici. Factorul mecanic este unghiul pe care îl face axul canalului anal cu rectul determinat şi de inserţia muşchiului pubo-anal şi fasciculul pubo-rectal. Unghiul ano-rectal are valori cuprinse între 60° şi 105°. Structurile anatomice care realizează continenţa sunt reprezentate de sfincterul anal intern şi sfincterul anal extern.

Sfincterul anal intern este format din îngroşarea musculaturii circulare netede din peretele anal. Sfincterul anal extern este extremitatea distală a ridicătorului anal.

Canalul anal are o lungime de 2,5-4 cm şi constituie segmentul de înaltă presiune care este generată de contracţia permanentă a sfincterului anal intern.

Tulburarea sistemului de retenţie anală se face la nivelul fiecărui timp al defecaţiei.

Tulburarea timpului sigmoidian constă în diminuarea sau absenţa contracţiilor propulsoare ale sigmoidului ceea ce face ca bolul fecal să nu mai ajungă în rect şi să producă distensia acestuia. Distensia rectului produce senzaţia de defecaţie care este cu atât mai mare cu cât conţinutul fecal este împins mai distal şi presiunea intrarectală este mai mare.

Tulburarea sensitivităţii porţiunii superioare a canalului anal. Bolul fecal ajuns în rect intră în contact cu zona sensitivă a canalului anal care discriminează presiunea realizată de gaze de cea produsă de materiile fecale şi conştientizează necesitatea de defecaţie. Hiposensibilitatea acestei zone nu mai permite alegerea uneia din cele trei posibile decizii: permisiunea eliberării gazelor, evacuarea materiilor fecale sau oprirea şi întârzierea defecaţiei.

Boala Hirschprung cu localizare rectală se manifestă prin constipaţie rebelă şi se caracterizează printr-un segment rectal aganglionic care se poate extinde pe o distanţă variabilă de la canalul anal, absenţa reflexului inhibitor recto-anal, megacolon. Aceşti pacienţi sunt acum incluşi în boala Hirschprung cu segment scurt sau ultrascurt.

Tulburarea timpului conştient al defecaţiei constă în abolirea sau necoordonarea relaxării sfincterului anal intern, sfincterului anal extern şi a contracţiei propulsive a rectului concomitent cu lipsa de relaxare a muşchilor ridicători anali. Prin aceste tulburări nu se mai modifică unghiul ano-rectal şi se împiedică progresiunea bolului fecal. Tulburarea acestui moment al defecaţiei are mai multe manifestări clinice: a) *Anismul* sau sindromul planşeului pelvin spastic care apare ca urmare a insuficientei coordonări a muşchilor striaţi ai planşeului pelvin în timpul efortului de defecaţie. Muşchiul puborectal nu se relaxează, unghiul ano-rectal nu se desface iar muşchiul puborectal rămâne contractat. Această situaţie se produce şi în cazul unor leziuni anale cum sunt fisurile, abcese perineale, hemoroizi trombozaţi. b) *Sindromul perineului coborât* care constă în laxitatea planşeului pelvin. În timpul defecaţiei are loc şi contracţia voluntară a peretelui abdominal ("scremutul") sau prin creşterea presiunii abdominale coboară planşeul pelvin care formează astfel o pâlnie cu deschiderea superioară. La pacienţii care se "forţează" în timpul defecaţiei planşeul perineal devine hipoton, rectul se gonflează dar bolul fecal nu este expulzat. Incapacitatea de golire duce la o senzaţie permanentă de "rect plin". c) *Rectocelul anterior* se produce la femei cu sau fără ruptură de perineu. Materiile fecale stagnează în rectocel deoarece raporturile anatomice normale sunt modificate.

Tulburarea controlului nervos al defecaţiei. Actul reflex al defecaţiei începe cu aferenţele sensitive simpatice şi parasimpatice sau ajung la nivelul măduvei sacrate (segmentul L-4) şi apoi prin eferenţele respective înglobate în parasimpatic ajung la organele efectorii musculaturii netede recto-anale şi musculatura striată. Deficitele nodulare stopează includerea actului reflex al defecaţiei prin netransmiterea impulsurilor aferente. Când măduva lombosacrată este distrusă, defecaţia devine imposibilă. Situaţiile cele mai frecvent întâlnite sunt traumatismele, tabesul, tumorile de coadă de cal, scleroza progresivă. Controlul central al defecaţiei se face de către un centru localizat la nivelul planşeului IV dar separat de centrul vomei şi cel respirator. Leziunile traumatice medulare, leziunile din scleroza multiplă duc la constipaţie rebelă.

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A CONSTIPAŢIEI

Pentru clinician este foarte importantă cunoaşterea clasificării fiziopatologice şi patogenice a constipaţiei, dar în acelaşi timp este necesar să aibă la dispoziţie o clasificare etiologică care să-l ajute în activitatea practică.

Din punct de vedere practic clasificarea constipaţiei cuprinde două mari grupe: constipaţia de etiologie cunoscută şi constipaţia idiopatică.

Constipaţia cu etiopatogenie cunoscută cuprinde un mare număr de forme etiologice. În această situaţie, constipaţia constituie un simptom în cadrul tabloului clinic al afecţiunii respective.

Clasificarea constipaţiei de cauză cunoscută se face pe criterii fiziopatologice în două subgrupe: constipaţia prin încetinirea tranzitului colonic şi constipaţia prin tulburarea defecaţiei.

Încetinirea tranzitului colonic se poate produce prin leziuni ale fibrei musculare netede (tabelul II), leziuni ale sistemului nervos enteric (tabelul III), leziuni ale inervaţiei autonome extrinseci şi leziuni ale sistemului nervos central. Tulburarea defecaţiei (tabelul IV), a doua cauză majoră de constipaţie simptomatică este mult mai frecventă, dar mai puţin cunoscută.

În clasificarea constipaţiei se individualizează însă *constipaţia idiopatică* care mai este denumită şi constipaţia habituală în care nu se găsesc anomalii notabile privind încetinirea tranzitului şi/sau tulburarea defecaţiei.

Constipaţia care apare în obstrucţiile lumenului colonului nu face parte din clasificarea prezentată deoarece ea constituie o componentă a sindromului de ocluzie intestinală incompletă sau completă.

SIMPTOMATOLOGIE

Deşi constipaţia este considerată un simptom şi nu ca o boală, totuşi definirea sa clinică se bazează pe un grup de semne obiective şi subiective ceea ce face consideraţia de mai sus inoperantă. Parametrii incluşi în dia-

TABELUL II

EFECTELE UNOR SUBSTANŢE PEPTIDICE ŞI NONPEPTIDICE ASUPRA NEURONILOR MOTORI

Substanţa	*Neuron motor*	*Neuron transmiţător*
Bombesina	Stimulează eliberarea	ACH, SP, Neurokinină
Colecistokinina		
Neuropeptida	Inhibă eliberarea	
Somatostatina		
Galanina		
GABA	Stimulează eliberarea	VIP, PHI, PNM
Peptide opioide	Inhibă eliberarea	

TABELUL III

CLASIFICAREA LEZIUNILOR PLEXULUI MIENTERIC

1. *Leziuni congenitale*
   - Boala Hirschsprung
   - Displazia neuronilor intestinali
   - Pseudoobstrucţia intestinală cronică (forma neuropatică)
2. *Leziuni câştigate*
   - Inflamatorii
     B. Chagas
     Megacolonul secundar
     B. Crohn, rectocolită ulcero-hemoragică
   - Toxine
     Laxative, purgative (difenolice, antrakinonice)
     Citostatice (vincristina)
     Tranchilizante şi antidepresive
   - Endocrine, metabolice:
     Diabet
     Mixedem

TABELUL IV

CLASIFICAREA FIZIOPATOLOGICĂ A CONSTIPAŢIEI SECUNDARE TULBURĂRILOR DE DEFECAŢIE

1. *Imposibilitatea reflexului de defecaţie*
   B. Hirschsprung cu localizare rectoanală (B. Hirschsprung scurtă sau ultrascurtă)
   Leziuni medulare: scleroză progresivă, tabes, traumatisme, tumori de coadă de cal
2. *Lipsa coordonării musculaturii striate şi netedă* (obstrucţia la ieşire)
   Anism
   Sindromul planşeului pelvin coborât
   Rectocel anterior
   Prolapsul rectal intern
   Sindromul perineului coborât

gnosticul constipaţiei se referă la cantitate, consistenţă, dificultatea evacuării, frecvenţa emisiunilor şi senzaţia de evacuare incompletă.

Cantitatea scaunului este greu de apreciat deoarece greutatea normală a materiilor fecale depinde de foarte mulţi factori, cum ar fi tipul de alimentaţie (bogată sau săracă în fibre dietetice), cantitatea de apă din materiile fecale etc. În funcţie de obiceiurile gastronomice se consideră că greutatea normală a scaunului se situează între 35-225 g cu variaţii mari geografice. În Statele Unite, în Europa şi în special la populaţiile urbane greutatea materiilor fecale este de 100-200 g/24 ore. În ţări africane şi asiatice ajunge la 450-500 g. Din această cauză, cantitatea scaunului pe 24 de ore nu poate constitui un criteriu de diagnostic deşi se consideră că 35 g constituie valoarea sub care un subiect poate fi considerat constipat.

Consistenţa scaunului nu poate fi apreciată obiectiv decât prin determinarea conţinutului de apă care în mod normal este de 70%. Pledează pentru încetinirea tranzitului concentraţia de apă sub 60%. Dar din punct de vedere clinic nici acest criteriu nu are relevanţă.

Numărul de scaune pe săptămână constituie un criteriu de diagnostic al constipaţiei care însă din nefericire are o foarte mare variabilitate.

Se consideră că numărul normal de scaune este între 3 pe săptămână şi 3 pe zi. Deci se poate aprecia că un pacient este constipat dacă are numai două sau mai puţin de două scaune pe săptămână.

Valoarea acestui criteriu de diagnostic creşte dacă pacientul este urmărit mai multe săptămâni.

Dificultatea evacuării este un criteriu subiectiv. Constipaţia implică un efort susţinut în timpul defecaţiei care constă în contracţia accentuată a peretelui abdominal concomitent cu închiderea glotei realizându-se o veritabilă manevră Valsalva. În aceste condiţii, efortul care depăşeşte 25% din durata totală a defecaţiei se consideră caracteristic pacienţilor constipaţi.

Senzaţia de evacuare incompletă nu poate constitui un criteriu chiar semnificativ dat fiind faptul că această senzaţie depinde de sensibilitatea mucoasei rectale la distensie, iar variaţiile pragului de sensibilitate sunt extrem de mari ceea ce diminuă valoarea acestor parametri.

DIAGNOSTICUL PARACLINIC AL CONSTIPAŢIEI

METODE CARE EXPLOREAZĂ PERMEABILITATEA COLONULUI ŞI INTESTINULUI

Aceste metode sunt necesare pentru excluderea obstrucţiilor mecanice prin tumori benigne sau maligne, stenoze inflamatorii sau compresiuni extrinseci. Se folosesc:

1. **Irigografia** este mai utilă decât metodele endoscopice deoarece evidenţiază nu numai obstacolele organice dar şi diferite aspecte funcţionale (haustraţie exagerată, hipotonie, b. Hirschprung) şi anatomice (megarect, megacolon, dolicosigmoid, dolicocolon).

2. **Rectosigmoidoscopia cu aparat rigid** arată permeabilitatea segmentului distal şi situaţia sfincterului anal, planşeului pelvin, precum şi diagnosticul unor afecţiuni anale (hemoroizi trombozaţi, fisuri, abcese) care pot produce tulburări ale defecaţiei.

3. **Colonoscopia** nu se poate practica de medici în diagnosticul constipaţiei având valoare inferioară irigografiei şi nefurnizând multe date în plus faţă de rectosigmoidoscopie. Se indică atunci când irigografia sugerează dar nu este concludentă pentru stenoze organice sau când pacientul constipat elimină materii fecale cu produse patologice (sânge, puroi, mucus), iar irigografia este normală sau neconcludentă.

În concluzie explorarea permeabilităţii colonului trebuie să înceapă cu rectosigmoidoscopia şi irigografia.

METODE DE EXPLORARE CARE ATESTĂ ÎNCETINIREA TRANZITULUI INTESTINAL

Demonstrarea încetinirii tranzitului intestinal se face prin numeroase metode (tabelul V).

TABELUL V

METODE DE EXPLORARE ÎN CONSTIPAŢIE

1. *Metode care demonstrează permeabilitatea colonului*
   - Irigografia
   - Rectosigmoidoscopia
   - Colonoscopia
2. *Metode care pot demonstra patogenia constipaţiei*
3. *Metode care demonstrează încetinirea tranzitului*
   - Determinarea tranzitului colonic
   - Determinarea tranzitului intestinal gură-anus
4. *Metode care explorează tulburările defecaţiei*
   - Determinarea presiunii canalului anal
     - în repaus
     - în manevra Valsalva
   - Determinarea reflexului inhibitor recto-anal
   - Perineometria
   - Defecograma

1. **Determinarea tranzitului colonic** (metoda Metcalf). Prin această metodă se determină tranzitul colonic folosind markeri radioopaci care se găsesc într-o capsulă ce este ingerată trei zile la rând. Se fac radiografii abdominale din ziua a 4-a până în ziua a 7-a.

Durata tranzitului colonic este de 36 ore corespunzând cam la 11,5 ore pentru fiecare segment de colon: drept, transvers şi stâng. Deci tranzitul depăşeşte de două ori valoarea normală înregistrându-se peste 72 ore; atunci se poate considera că pacientul are într-adevăr o încetinire a tranzitului. Această metodă permite diferenţierea dintre inerţia colonică şi obstrucţia de ieşire. În inerţia colonică se observă disproporţia capsulelor radioopace în întregul colon, în timp ce în obstrucţia de ieşire ele sunt aglomerate în rect.

Determinarea tranzitului intestinal gură-anus este mai dificil de făcut şi se foloseşte fie metoda capsulelor radioopace, fie metoda izotopică. Metoda izotopică este mai uşoară şi constă în scintigrafia cu microsfere marcate cu Iridiu-1 şi Techneţiu-94. Timpul normal este de 18 ore pentru distanţa gură-cec (75% din substanţa radioactivă) şi 30 ore gură-anus. Prin scintigrafie se studiază foarte bine mişcarea conţinutului colonic, putându-se lua imagini pe perioade lungi de timp fără riscul expunerii la radiaţie. Dezavantajul îl reprezintă costul excesiv al operaţiunii şi faptul că nu poate da relaţii decât despre tranzit, în nici un caz despre contracţii anormale.

Determinarea tranzitului intestinal gură-anus prin capsule radioopace a permis stabilirea duratei normale a tranzitului: 80% din capsule trebuie eliminate în a cincea zi şi toate capsulele până în a 7-a zi.

METODE CARE EXPLOREAZĂ TULBURĂRILE DEFECAŢIEI

Explorarea mecanismelor defecaţiei se face prin metode multiple şi sofisticate. Se determină următorii parametri:

Determinări manometrice ale canalului anal în repaus. Presiunea maximă este de 60-120 cm, iar presiunea anală forţată este de 100-200 cm. Presiuni mari în repaus se întâlnesc în boala Hirschsprung şi în hemoroizi.

Reflexul inhibitor rectoanal. Umflarea unui balon plasat la nivelul rectului trebuie să ducă la relaxarea sfincterului anal. Persistenţa contracţiei SAE explică imposibilitatea desăvârşirii defecaţiei şi se poate produce atunci când sensibilitatea mecanică a rectului este deficitară şi este un test specific pentru B. Hirschsprung.

Accentuarea contracţiei SAE în timpul manevrei Valsalva este patognomonică pentru anism.

Perineul coborât se evaluează cu perineometru care măsoară suprafaţa dintre cele două tuberozităţi ischiale. În timpul manevrei Valsalva el trebuie să se reducă la 0,9-1,0 cm^2 de la 2,5-0,6 cm^2 cât are suprafaţa sa în repaos.

Defecograma este înregistrarea video a defecaţiei care pune în evidenţă deschiderea unghiului ano-rectal.

FORME CLINICE DE CONSTIPAŢIE

CONSTIPAŢIA IDIOPATICĂ (CI)

Constipaţia idiopatică reprezintă forma de constipaţie care se caracterizează prin lipsa unei etiologii pregnante, dar în care se găseşte o încetinire a tranzitului intestinal cu sau fără tulburări de defecaţie.

Criteriile de includere în CI sunt: 1) simptome continue mai mult de 1 an; 2) absenţa obstrucţiei mecanice apreciată prin rectosigmoidoscopie şi irigografie; 3) obiectivarea timpului de tranzit prelungit.

În CI sunt conturate mai multe tipuri de boală:

Constipaţia idiopatică la copii se datorează încetinirii tranzitului în special la colonul stâng asociată cu lipsa senzaţiei de defecare. Testarea funcţiei ano-rectale a dat rezultate contradictorii şi nu a fost reproductibilă. De regulă, se întâlnesc megarect şi impact fecal.

Constipaţia idiopatică la femei. Apare în special la femei în stadiul de preclimax sau la climax. Constipaţia nu este însoţită de dureri abdominale şi nici de megarect. Pacientele acuză foarte rare scaune, de regulă unul la două săptămâni. Constipaţia se instalează foarte lent. Se asociază frecvent hiperprolactinemie, galactoree şi infertilitate iar în antecedente aceste paciente prezintă numeroase intervenţii ginecologice şi chisturi ovariene.

Examenul obiectiv este extrem de sărac, abdomen suplu fără mase palpabile. Un aspect mai curios îl constituie distensia negazoasă a abdomenului la care nu se constată retenţie de materii fecale. Acest aspect de abdomen de sarcină se produce prin contracţia spastică a musculaturii vertebrale lombare, ceea ce duce la o accentuată lordoză.

Studiul tranzitului intestinal la aceşti pacienţi arată existenţa unui timp normal de tranzit la 30% dintre ei. Aceşti bolnavi au un profil psihologic asemănător bolnavilor cu colon iritant.

Restul de 70% dintre paciente au un tranzit încetinit caracteristic pentru inerţie colonică care este caracterizată prin întârzierea tranzitului în colonul drept 4-6 zile şi apariţia tardivă a markerilor de tranzit în colonul stâng. Pacienţii cu inerţie colonică au frecvent tulburări digestive extracolonice cum ar fi dismotilitate esofagiană, întârzierea tranzitului prin intestinul subţire şi o mare incidenţă de tulburări ale vezicii urinare.

Constipaţia idiopatică la bătrâni. Diagnosticul de constipaţie idiopatică la bătrâni se pune numai în condiţiile în care aceasta a apărut la bătrâneţe şi când se exclude posibilitatea unei obstrucţii mecanice, a rolului unei medicaţii care favorizează constipaţia şi a celorlalte cauze de constipaţie secundare în special afecţiunile neurologice şi psihiatrice, tulburările endocrine.

Cauzele cele mai frecvent întâlnite sunt diminuarea ingestiei de alimente bogate în fibre dietetice, scăderea ingestiei de lichide, lipsa de activitate fizică cu sau fără imobilizare.

Mecanismele fiziopatologice care se evidenţiază la vârstnicii constipaţi sunt atât încetinirea tranzitului colonic, cât şi tulburarea defecaţiei prin scăderea sensibilităţii rectale şi disfuncţia planşeului pelvin.

CONSTIPAŢIA SIMPLĂ

Constipaţia simplă este constipaţia care se datorează unei alimentaţii sărace în fibre dietetice şi în care se găseşte un bolus fecal extrem de mic care nu mai poate declanşa mişcările peristaltice deoarece nu se mai produce stimularea mecanoreceptorilor. În producerea constipaţiei simple se adaugă ignorarea chemării la "scaun" şi tocirea sensibilităţii rectale.

CONSTIPAŢIA PRIN OBSTRUCŢIA DE IEŞIRE ("OUTLET OBSTRUCTION")

Constipaţia prin obstrucţia la ieşire cuprinde toate situaţiile fiziopatologice care se produc prin tulburarea defecaţiei fără ca să existe o încetinire a tranzitului colonic. Obstrucţia la ieşire reprezintă traducerea identică a termenului "outlet obstruction" din literatura engleză, deşi pe româneşte am putea să îl exprimăm mai bine cu dificultatea de eliminare sau dificultatea de defecaţie. Ele sunt relativ frecvente şi cu unele particularităţi clinice care permit diagnosticul.

Simptomatologie generală (tabelul VI). Bolnavii care au constipaţie cronică prin obstrucţie la ieşire denumită şi malfuncţie anorectală se plâng de obicei de dificultate în iniţierea defecaţiei deşi au senzaţia de defecare prezentă. Frecvenţa semnelor este normală, dar ei prezintă senzaţia de evacuare incompletă şi de corp străin în rect ceea ce îi face să se forţeze intens. Este nevoie de o evacuare atentă şi dirijată pentru a evidenţia acest tip de constipaţie, deoarece de obicei aceşti pacienţi nu relatează în mod spontan simptomatologia.

TABELUL VI

SIMPTOME CARE SUGEREAZĂ CONSTIPAŢIA PRIN DIFICULTATE DE DEFECAŢIE

1. Senzaţia de evacuare incompletă
2. Senzaţia de corp străin în rect
3. Senzaţia de obstrucţie în momentul "forţării" (scremetului)
4. Suportul manual al planşeului pelvin când pacientul "se forţează"
5. Evacuarea digitală
6. Dureri în momentul defecaţiei
7. După prima evacuare o nouă nevoie de defecare cu eliminare de materii fecale în cantitate mică

* Modificat după A.G. Klauser

Pacienţii realizează desăvârşirea evacuării prin susţinerea planşeului pelvin în momentul scremetului şi/sau prin evacuare digitală. În momentul defecaţiei pacienţii percep o durere anoperineală foarte intensă. După prima eliminare de materii fecale simt din nou necesitatea de defecaţie, dar elimină o cantitate mică de materii fecale.

Formele clinice care sunt individualizate în constipaţia prin dificultate de defecaţie sunt multiple:

Boala Hirschsprung (BH) cu segment ultrascurt este tipul de boală în care numai sfincterul anal intern este fără plex mienteric denumit aganglionic. El rămâne în permanenţă contractat şi duce la obstrucţia evacuării materiilor fecale.

Simptomatologia este sugestivă (tabelul VII). Constipaţia survine după vârsta de 10 ani deşi ea este prezentă într-o formă frustă şi până la această vârstă. Aproximativ 2% dintre pacienţi devin simptomatici la vârsta adultă. Constipaţia este severă pacienţii făcând abuz de clisme şi de evacuare digitală şi prezentând de regulă distensie abdominală şi dureri abdominale.

TABELUL VII

SIMPTOMATOLOGIA SUGESTIVĂ PENTRU B. HIRSCHSPRUNG CU SEGMENT ULTRASCURT*

Simptomele	*Sensibilitate/Specificitate*
1. Constipaţia cu debut în copilărie	+/?
2. Evacuarea manuală, clisme	?/?
3. Megacolon la ex. Rx şi irigografie	?/-
4. Fără reflex inhibitor rectoanal	+/-
5. Aganglionară în biopsie	?/?
6. Acetilcolinesterază prezentă în biopsie	++/"gold standard"

* Modificat după A.G. Klauser

Examenul radiologic pe gol şi clisma baritată detectează megacolon. Manometria ano-rectală demonstrează lipsa reflexului intubator recto-anal. *Diagnosticul* cel mai sigur îl reprezintă determinarea acetilcolinesterazei şi abundenţa nervinor colinergici care arată hipoplazie anatomică şi hiperactivitate funcţională.

Anismul sau sindromul planşeului pelvin spastic constă în malfuncţia sfincterului anal extern care, în timpul defecaţiei, se contractă în loc să se relaxeze (tabelul VIII).

TABELUL VIII

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC ÎN ANISM*

Simptome	*Sensibilitate/Specificitate*
1. Imposibilitatea de a iniţia defecarea	?/?
2. Lipsa evacuării deşi pacientul face eforturi	?/?
3. Contracţia paradoxală a sfincterului	
la examinarea digitală	?/?
manometrie	+/?
electromiografie	+++/standard de aur
4. Tranzit rectosigmoidian prelungit	?/?
5. Fără evacuare la defecografie	++/?
6. Educaţie prin biofeedback cu succes	++/?

* Modificat după A.G. Klauser

Pacienţii cu anism nu au posibilitatea să iniţieze defecaţie în ciuda faptului că se "forţează" să evacueze. Contracţia paradoxală a sfincterului anal extern în momentul "scremutului" se evidenţiază la examinarea digitală, manometrie rectală şi electromiografie. Tranzitul baritat arată prelungirea timpului rectosigmoidian, iar defecograma demonstrează lipsa de evacuare.

Rectocelul constă în bombarea anterioară a peretelui rectal în momentul "forţării" ce se face în timpul defecaţiei. La femei bombează septul rectovaginal. Când această bombare este suficient de mare atunci se reţine o mare cantitate de materii fecale în rect. Simptomatologia clinică (tabelul IX) constă în senzaţia de evacuare incompletă, necesitatea suportului perineal şi a evacuării digitale. Uneori femeile cu rectocel împing prin vagin septul rectovaginal prolabat. Diagnosticul cel mai sigur se face prin defecografie.

TABELUL IX

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC ÎN RECTOCEL*

Simptome	*Sensibilitate/Specificitate*
1. Evacuare incompletă	?/?
2. Evacuare digitală	?/?
3. Suport manual al rectocelului	?/+
4. Prolabarea rectocelului în vagin	?++
5. Rectocel la examinarea digitală	?!
6. Rectocel la defecografie	++ standard de aur

* După A.G. Klauser

Prolapsul rectal intern. Se produce atunci când rectul proximal prolabează în întregime în rectul distal formând ca o invaginare. Uneori nu se produce prolabarea circulară ci numai prolabarea peretelui ventral. Prolapsul

rectal duce la obstrucţia canalului anal. Simptomatologia principală (tabelul X) constă în senzaţia de obstrucţie a defecaţiei şi evacuare incompletă. Caracteristic este o frecvenţă mai mare a scaunelor care sunt mai subţiri având aspect de creion. Unii pacienţi acuză incontinenţă. Prolapsul intern se percepe la tuşeul rectal şi se diagnostichează perfect prin defecografie.

TABELUL X

CRITERIILE CLINICE DE DIAGNOSTIC ALE PROLAPSULUI RECTAL INTERN*

Simptome	*Sensibilitate/Specificitate*
1. Senzaţie de evacuare incompletă	+/?
2. Senzaţie de corp străin	?/?
3. Număr crescut de scaune, volum mic	?/?
4. Materii fecale subţiri ("în creion")	?/?
5. Incontinenţă	?/-
6. Prolapsul peretelui la tuşeu rectal	?/+
7. Prolapsul peretelui la defecogramă	++ standard de aur

* După A.G. Klauser (vezi bibliografia)

Prolapsul mucoasei rectale se produce în special din faţa sa ventrală. Nu se palpează la tuşeul rectal. În mucoasa prolabată se poate dezvolta ulcer rectal sau proctită cistică profundă. Din cauza acestor leziuni, materiile fecale au mucus şi sânge.

Sindromul perineului coborât. Acest sindrom constă în bombarea planşeului perineal ca urmare a "forţării" (scremetului) din timpul defecaţiei ceea ce înseamnă că extremitatea pelvină a rectului şi structurile perirectale nu cedează. În timpul manevrei Valsalva prelungite din cauza slăbirii planşeului pelvin, bolusul fecal nu mai progresează dar bombează ulterior peretele rectal.

Pacientul are senzaţia de evacuare incompletă şi de rect plin.

COMPLICAŢII

Complicaţiile constipaţiei sunt mai puţin severe şi de obicei nu pun viaţa în pericol.

COMPLICAŢII COLONICE

Pseudoobstrucţia colonică acută sau sindromul Ogilvie (SO). SO este o complicaţie acută ce survine în cadrul unei constipaţii cronice, de obicei secundare, şi se caracterizează prin distensie abdominală asociată cu diminuarea mişcărilor respiratorii şi imposibilitatea ingestiei de alimente.

Tabloul clinic constă din apariţia la un bolnav cu constipaţie mai veche, a unui sindrom de ocluzie cu oprirea tranzitului pentru fecale şi gaze asociată cu distensie marcată a abdomenului, timpanism, absenţa zgomotelor

abdominale, tahipnee marcată. Tadiografia pe gol arată un colon foarte destins cu diametrul peste 9 cm.

SO apare la pacienţii în vârstă, imobilizaţi la pat din diferite cauze: după intervenţii chirurgicale mari, fracturi, afecţiuni respiratorii obstructive, insuficienţă cardiacă, neoplasme generalizate tratate cu citostatice, stări septice, afecţiuni neurologice grave şi tulburările electrolitice. Medicamentele care favorizează apariţia sunt narcoticele, antiaritmice, benzodiazepinice.

Diagnosticul diferenţial se face cu ocluzia intestinală acută, infarctul mezenteric, megacolonul toxic din colita ulcero-hemoragică şi boala Crohn.

Tratamentul este iniţial conservator şi necesită echilibrare hidroelectrolitică, aspiraţie naso-gastrică. Decompresiunea endoscopică cu plasarea unei sonde în colon este benefică dacă se poate realiza.

Tratamentul chirurgical se indică dacă tratamentul medical nu are rezultat după 48-72 ore şi dacă distensia cecală depăşeşte 10-12 cm.

Manevra chirurgicală minimă care se indică este cecostomia.

Impactul fecal constă din leziunile de mucoasă colonică produse de bolul fecal care prin deshidratare maximă produce o iritare mecanică a mucoasei colonice cu care vine în contact. Presiunea exercitată de bolul fecal tare asupra vascularizaţiei mucoasei colonice duce la ischemie, inflamaţie, ulcer şi chiar perforaţie. Localizarea cea mai frecventă a ulcerelor este la joncţiunea rectosigmoidiană sau pe peretele anterior al rectului.

Prolapsul rectal se produce la pacienţii care depun un mare efort pentru defecare şi este mai frecvent întâlnit la femeile multipare.

Hemoroizii se produc mai frecvent la pacienţii care se forţează foarte mult în momentul defecaţiei. Sângerarea lor se produce în momentul defecaţiei prin explozie datorită creşterii presiunii intrahemoroidale sau prin ruptura produsă de trecerea materiilor fecale foarte dure.

Diverticuloza colonică este complicaţia care apare de regulă la pacienţii care suferă de constipaţie cronică idiopatică (vezi capitolul "Diverticuloza colonică").

COMPLICAŢII EXTRACOLONICE

Infecţii ale căilor urinare inferioare apar la pacienţii constipaţi şi dispar după tratamentul constipaţiei. Mecanismul exact al apariţiei acestora nu este elucidat categoric. Există date care arată că înainte de a apărea infecţia urinară se pune în evidenţă la unii pacienţi enurezis (în special la copii) şi prin reflux vezico-uretral care poate dispărea după îndepărtarea constipaţiei.

Prostatoreea este concomitentă constipaţiei şi hemoragiilor şi dispare după tratamentul constipaţiei.

Hernia inghinală poate fi rezultatul creşterii presiunii intraabdominale în momentul "scremetului" din timpul defecaţiei.

Hernia gastrică transhiatală şi refluxul gastroesofagian se accentuează la pacienţii cu constipaţie.

STRATEGIA DIAGNOSTICULUI CONSTIPAŢIEI

Diagnosticul corect al C necesită în primul rând o anamneză foarte minuţioasă şi un minimum de explorări necesare mai ales excluderii unor cauze organice. Etapele diagnosticului pozitiv ar fi următoarele:

1. **Diagnosticul corect de constipaţie**

Întrucât fiecare bolnav are propriile sale idei şi înţelege în felul său constipaţia, misiunea iniţială a medicului trebuie să fie precizarea diagnosticului precis. Mai puţin de două scaune pe săptămână, de consistenţă crescută (mai mult de 25% din timp) eliminate cu efort semnificativ care depăşeşte 25% din durata defecaţiei reprezintă criterii suficiente pentru diagnostic. Numai dacă aceste simptome durează de mai mult de 6 luni este justificat atributul cronic.

2. **Diferenţierea constipaţiei primare de constipaţia secundară**

Diferenţierea constipaţiei primare, fără cauză aparentă, de constipaţia secundară constituie o etapă mai uşoară. Întrucât, în multe afecţiuni, C poate fi un simptom în cadrul tabloului clinic al afecţiunilor respective, diferenţierea constipaţiei secundare de constipaţia ediopatică este fără importanţă.

Constipaţia secundară reprezintă constipaţia simptom într-o serie de afecţiuni bine cunoscute: neurologice, endocrine (hipotiroidism), diabet, hipercalcemie, hipopotasemie, porfiria, intoxicaţie cu plumb etc.

Diferenţierea constipaţiei primare şi secundare de oprirea tranzitului prin obstacol mecanic (ocluzie intestinală) se face prin examen clinic care decelează semnele clinice cunoscute şi prin examen radiologic (imagini hidroaerice).

3. **Inventarierea modului de viaţă, obiceiurilor alimentare şi medicaţiei utilizate**

În constipaţia simplă cunoaşterea exactă a modului de viaţă al pacientului are o importanţă majoră deoarece sedentarismul are o importanţă majoră în menţinerea constipaţiei.

Tipul de alimentaţie sărac în fibre dietetice este de asemenea una din cauzele importante ale constipaţiei simple şi modificarea habitusului alimentar face parte obligatorie din strategia terapeutică.

Medicamentele pe care pacientul constipat trebuie să le folosească pentru tratamentul altor afecţiuni digestive sau nondigestive pot induce constipaţie prin diferite mecanisme (tabelul XI).

4. **Investigaţia paraclinică**

Examenul anamnestic atent şi examenul clinic permite orientarea diagnosticului şi recomandarea raţională a metodelor de investigaţie.

Eliminarea cauzelor care produc constipaţie secundară este primul obiectiv al investigaţiilor. La persoanele în vârstă se vor elimina cauzele mecanice în special maligne prin examen radiologic şi endoscopie indicate ori suspiciunea clinică este prezentă. La tineri şi la adulţi constipaţia rebelă ridică problema unor cauze anatomice – megacolon, dolico-colon etc.

TABELUL XI

MEDICAMENTELE CARE AU CA EFECT NEDORIT CONSTIPAŢIA

1. Antiacide cu aluminium, bismut
2. Anticolinergice: atropină, compuşi catenari (propantelina)
3. Antisecretorii: omeprazol
4. Antiaritmice: propafenon
5. Blocante de canale de calciu: verapamil, diltiazem, nifedipin
6. Hipolipemiante: simbostatin, colestiramina
7. Antitusive: codeină, dextrometorphen, pholcodină
8. Antipsihotice: clorpromazin, tioridazin
9. Inhibitori de monoamino-oxidaze: phenelzine, isocarboxaza
10. Antidepresante ciclice
11. Stimulente centrale: amfetamina
12. Antiemetice: ondansetron, phenotiazine
13. Analgezice: morfina, codeina, metadon, pentazocin, heroină, dihidrocodeina
14. Antiepileptice: carbamazepine
15. Sudocrine: progesteron, bromocriptină
16. Agenţi citotoxici: alcaloizi de Vinca

Determinarea timpului de tranzit este rareori necesară deoarece celelalte date clinice sunt suficiente.

TRATAMENTUL MEDICAL ŞI CHIRURGICAL AL CONSTIPAŢIEI

Nu există un tratament specific al constipaţiei. Medicul practician trebuie să adapteze şi să stabilească tratamentul în funcţie şi de particularităţile sociale şi psihologice ale pacientului nu numai de particularităţile de ordin medical.

MĂSURI GENERALE

Se impune în primul rând o informare exactă a pacientului deoarece mulţi pacienţi care se consideră constipaţi şi vin la medic au în realitate tranzit normal.

Modul de viaţă şi habitusul alimentar care facilitează constipaţia trebuie de asemenea să constituie ţinta tratamentului medical. Sedentarismul voit sau impus va trebui să fie înlocuit cu mişcări fizice active, plimbări etc.

Reeducarea pacientului pentru a acorda timpul necesar defecaţiei, pentru a stabili un orar fix pentru acest act fiziologic şi a crea astfel reflexe condiţionate în acest scop. Amânarea momentului defecaţiei este cunoscută ca un factor de formizare al constipaţiei.

REGIMUL DIETETIC

Regimul sărac în fibre vegetale şi redus cantitativ constituie de cele mai multe ori cauza constipaţiei.

Prin fibre vegetale dietetice se înţeleg toate componentele vegetale care nu sunt digerate de enzimele digestive umane şi care sunt compuse din celuloză, hemiceluloză, pectine, polidextroze etc.

Aceste componente ajung la nivelul cecului total nedigerate şi sunt supuse acţiunii enzimelor bacteriene din colon. Unele dintre ele sunt transformate în gaze iar altele rămân netransformate şi absorb o cantitate imensă de apă. Atât gazele cât şi fibrele dietetice gonflate cu apă realizează un reziduu colonic crescut care stimulează mişcările propulsive şi accelerează tranzitul colonic.

Se recomandă aproximativ 15-20 g fibre dietetice pe zi. Conţinutul principalelor alimente în fibre este redat în tabelul XII. Este bine ca în constipaţiile accentuate să se indice de la început tărâţe de grâu care sunt cele mai bogate în rezidii celulozice.

TABELUL XII

CANTITATEA DE ALIMENTE CARE CONŢIN 5 G DE FIBRE DIETETICE MĂSURATE CA POLIZAHARIDE NONAMIDONOASE

Aliment	*Greutate (g)*	*Cantitate*
Pâine		
integrală	100	3-4 felii
neagră	140	4 felii
albă	300	6-10 felii
Tărâţe	10-15	2-3 linguri
Müsle (fulgi ovăz)	70-90	o porţie
Fasole gătită	130	o porţie
Mazăre	100-150	o porţie mare
Varză	150	2 porţii
Morcovi	200	2 porţii
Cartofi	500	3 porţii
Mere	275	3 mere (medii)
Banane	500	4-5 banane
Portocale	200-250	2 portocale
Pere	150	1-2 pere

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Se recurge la tratamentul cu laxative chimice când constipaţia este extrem de gravă şi măsurile generale şi dieta nu dau rezultate. Se foloseşte medicaţia per orală sau medicaţia locală cu supozitoare şi/sau clisme. Laxativele fac parte din următoarele categorii:

1. **Laxative care măresc bolul fecal.** Se administrează Ispagula (Psillium), un derivat de plantă asiatică ce are proprietatea de a fixa o mare cantitate de apă. Preparatul comercial se numeşte Metamucil şi se livrează în plicuri de 3-4 g, un plic pe zi fiind suficient. Poate declanşa reacţii alergice imediate.

Metilceluloza se găseşte în două forme farmaceutice: suspensie buvabilă sau tablete de 500 mg. În doză a 3 g/zi duce la creşterea volumului de materii fecale eliminate.

Acest tip de laxative sunt indicate în tratamentul de lungă durată al constipaţiei, dar pacienţii trebuie sfătuiţi să folosească în special tărâţele de

grâu care au acelaşi efect. Pentru amorsarea imediată a tratamentului şi îndepărtarea consecinţelor unei constipaţii severe se indică folosirea celorlalte tipuri de laxative.

2. **Dizaharidele hidrosolubile:** lactuloză şi lactilol se folosesc pentru inducerea unui scaun normal. Aceste dizaharide ajung la nivelul colonului unde sunt parţial hidrolizate şi exercită un efect osmotic. Lactuloza se foloseşte ca laxativ în doză de 15 ml sirop de două ori/zi, iar pentru copii 2-5 ml/ 2 ori/zi. Cantitatea de lactuloză este de 3-5 g pentru 5 ml sirop. Efectul se produce după aceste doze în 3-4 zile. Lactilolul, indicat la diabetici, se administrează în doză de 20 g/24 ore.

Sorbitolul are efecte similare cu lactuloza. Ingestia de 20 g/zi este comparabilă ca efect cu 20 g lactuloză.

3. **Laxativele antranoide** sunt derivate din plante ca: senna, aloe, cascara, frangula fiind din punct de vedere chimic glicozide care nu se hidrolizează şi nu se absorb în intestine. În colon sunt transformate în molecule active.

Antrachinonele sintetice de tipul dentronului şi dihidroxiantrachinonele nu sunt glicoside.

Compuşii activi stimulează motilitatea propulsivă şi secreţia de apă în electroliţi.

Senna se găseşte în tablete de 7,5 mg şi în soluţie buvabilă (7,5 mg/ 5 ml). Se administrează la culcare şi are efectul după 7-8 ore (tabelul XIII).

TABELUL XIII

PRINCIPALELE LAXATIVE ŞI TIMPUL ÎN CARE APARE EFECTUL

Scăderea consistenţei fecalelor 1-3 zile	*Fecale semifluide 6-8 ore*	*Evacuări apoase 1-3 ore*
1. Laxative care cresc masa materiilor fecale	Laxative stimulante	Laxative osmotice:
Tărâţe	1. Derivaţi de difenilmetan	Fosfat de sodiu
Preparate cu Psylium	Phenolphtaleină	Sulfat de magneziu
Metilceluloză	Bisocodyl	Lapte de magneziu
2. Laxative de suprafaţă	2. Derivaţi antranoizi	Citrat de magneziu
Docusat	Senna	
Poloxameri	Cascara	
Lactuloză	Sagroda	

Compuşii antranoizi produc *Pseudomelanosis coli.*

4. **Compuşii polifenolici** (diphenilmetan) sunt reprezentaţi de fenolftaleină, bisacodil şi picosulfit de sodiu. *Fenolftaleina* se absoarbe, are ciclu enterohepatic şi este alergizantă.

Bisacodil este folosit mai mult şi constituie un prodrog. El este metabolizat şi transformat în compusul activ în intestinul subţire şi este un puternic stimulent al peristalticii propulsive. Se găseşte în tablete enterosolubile de 5 mg şi se dau 5-10 mg seara.

Picosulfatul de sodiu este hidrolizat numai în colon şi se găseşte sub formă de suspensie de 1 mg/1 ml. Doza este de 10-15 mg la culcare.

Compuşii polifenolici se folosesc în tratamentele de scurtă durată, în special în constipaţii care apar ocazional. Deşi nu produc *Melanosis coli* ele induc apoptoza colonitelor.

Laxativele osmotice sunt săruri de sulfat de sodiu sau de magneziu (tabelul XIII) cu efect rapid, inducând eliminări de materii fecale de consistenţă apoasă.

Hidroxidul de magneziu se dă în doze de 1,2-3,6 g/zi, iar sulfatul de magneziu, care este mai activ, se dă în doze de 5-10 g. Sărurile de magneziu dau hipermagneziemie.

Docusat de sodiu (sulfosuccinat de diallil de sodiu) stimulează secreţia de natriu şi apă de către intestinul subţire şi gros. Se foloseşte în tablete de 100 mg, capsule de 250 mg şi soluţie buvabilă de 10 mg/1 ml. La adult doza este de maximum 500 mg/zi.

Supozitoare şi clisme. Cele mai folosite supozitoare sunt cele de glicerină şi de bisacodil (10 mg/sup.).

Clismele acţionează prin distensie şi stimularea peristaltismului. Se administrează fosfat de sodiu hipertonic, cu deosebită precauţie la bătrâni şi copii sub un an.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentul chirurgical al constipaţiei trebuie evitat deoarece poate induce morbiditate. Colectomia cu anastomoză cecorectală sau ileo-sigmoid-anastomoza nu dau rezultate bune. Cu excepţia anomaliilor de defecaţie constipaţia rămâne o condiţie tratabilă medical.

Bibliografie

Brunton L.L.: Agents affecting gastrointestinal water, flux and motility; emesis and antiemetics; bile acids and pancreatic enzymes în: Hardman G.J., Limbrid E.L. eds.: *Godman's, Gilman's:* The Pharmacological basis of Therapeutics, ed. a IX-a, Mc. Graw-Hill, New York, 1996: p. 917-949

Chang L.: Evolving therapies for functional colonic disorders. Current Opin. in gastroenterol., 1996; 12:32-38

Lenard-Jones E.J.: Constipation în Feldman M., Scharschmidt F.B., Sleisenger H.M. eds.: Sleisenger and Fordtren's Gastrointestinal and liver diseases 6-th ed., Saunder Co., Philadelphia-London, 1998: 174-197

Klauser A.G.: From symptoms to diagnosis: outlet obstruction în Demling L., Frühmorgen P. eds.: Nonneoplastic diseases of the anorectum, Kluver Academic Publishers, Dordrecht, 1992: 103-108

Mertz R.H.: Constipation, Current Opin. Gastroenterol., 1997; 13:28-33

CAPITOLUL XXIV

DIVERTICULOZA COLONICĂ

DR. **ION CĂLIN,** PROF. DR. **AL. OPROIU**

Definiţie 568
Epidemiologie 569
ETIOPATOGENIE 569
Habitusul alimentar 569
Tulburări de motilitate 569
Factori anatomici 571
Creşterea elastinei în teniile colonice 571
Modificarea conţinutului şi calităţii ţesutului colagen din mucoasa colonului 571
Apariţia zonelor de slabă rezistenţă în peretele colonic 571
ANATOMIE PATOLOGICĂ 571
SIMPTOMATOLOGIE 572
DIAGNOSTIC PARACLINIC 573
Modificări ale formulei leucocitare .. 573
Examenul radiologic 574
Colonoscopia 574
Arteriografia 574
Ecografia 574
Cistoscopia 574
FORME CLINICE 575
DIAGNOSTIC POZITIV ŞI DIFERENŢIAL 575
Cancerul colonic 575
Apendicita acută 576
Boala Crohn 576
Colita ischemică 576
Boli inflamatorii pelviene 576
Alte boli colonice 576
EVOLUŢIE ŞI ISTORIC NATURAL 576
COMPLICAŢII 576
Diverticulita acută 577
Hemoragia 577
Ocluzia intestinală 577
Abcesul pericolic 578
Fistula 578
Perforaţia diverticulară 578
TRATAMENT 579
Tratamentul formei comune 579
Regimul alimentar 579
Tratamentul medicamentos 579
Tratament chirurgical 579
Tratamentul complicaţiilor 579
Tratamentul diverticulitei acute . 579
Tratamentul ocluziei intestinale 580
Tratamentul hemoragiei diverticulare 581
Tratamentul fistulelor 582
Tratamentul perforaţiei 582

Definiţie

Diverticulii colonici sunt pungi de dimensiuni variabile formate prin hernieri sau protruzii în afara lumenului a mucoasei colonice. Localizarea colonică este cea mai frecventă din tractul digestiv. Sunt două tipuri de diverticuli colonici:

1) diverticuli câştigaţi, care sunt multipli şi se produc prin hernierea mucoasei prin stratul muscular cu localizare predominantă pe sigmoid;

2) diverticuli adevăraţi congenitali, unici, cu incidenţă redusă alcătuiţi din toate straturile peretelui colonic cu localizare la nivelul ascendentului şi cecului.

Diverticulul incomplet se extinde numai la submucoasă şi muscularis propria, iar diverticulul complet penetrează toate straturile peretelui colonic.

Epidemiologie

Termenul de diverticuloză colonică propus în 1914 se referă la prezenţa diverticulilor în absenţa oricărei stări morbide. Boala diverticulară se manifestă prin simptome, fiind rară sub 40 de ani şi creşte progresiv cu vârsta predominând la persoane între 60 şi 80 ani. Este mai frecvent întâlnită în ţările dezvoltate economic, datorită consumului crescut de glucide rafinate şi scăzut în cereale, spre deosebire de ţările africane şi cele din Orient unde este rar întâlnită pentru că în aceste ţări regimul alimentar este bogat în cereale. Prevalenţa la persoane peste 60 de ani este de aproape 50%. Dintre aceştia, aproximativ 20% sunt simptomatici. Complicaţiile majore apar la 30% din pacienţii simptomatici şi au indicaţie de tratament chirurgical. Raportul femei-bărbaţi este de 3:2 cu o uşoară predominaţă la femei.

ETIOPATOGENIE

În etiologia şi patogenia diverticulozei colonice câştigate intervin mai mulţi factori: habitusul alimentar, anomaliile funcţionale şi factorii anatomici.

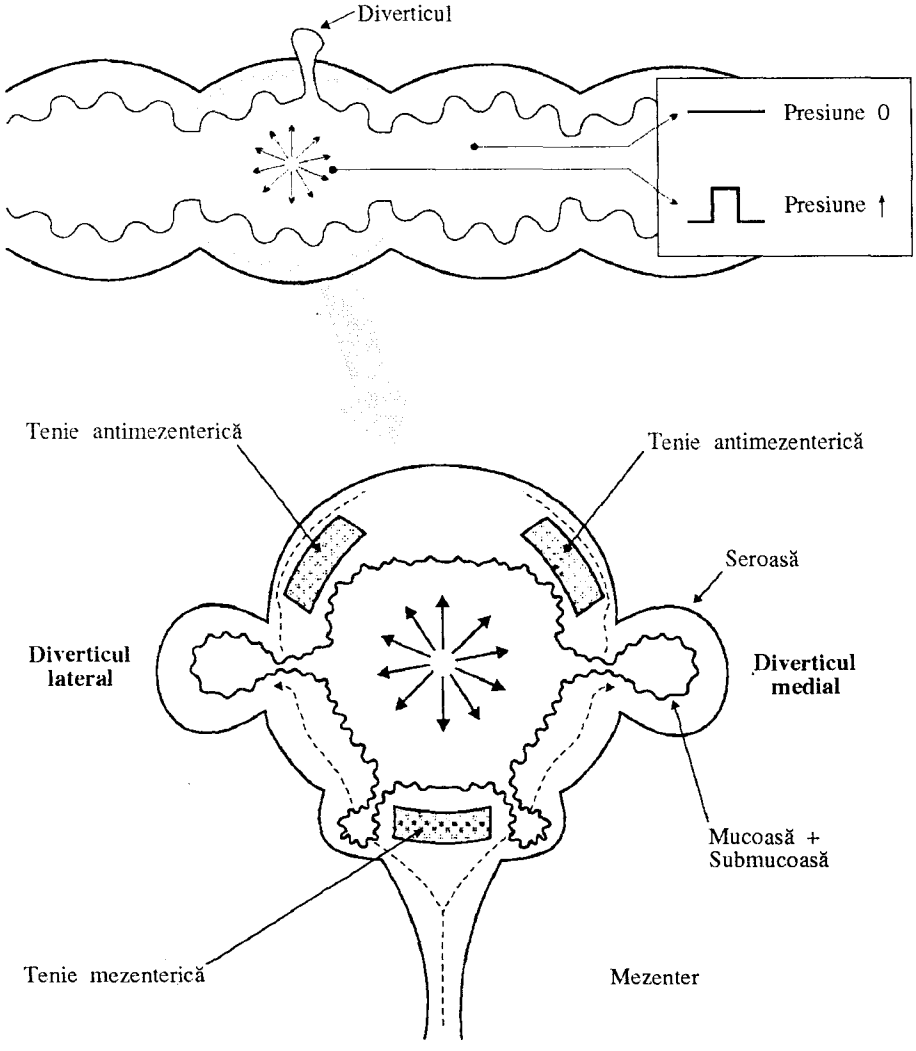
HABITUSUL ALIMENTAR

Distribuţia geografică a diverticulozei colonice demonstrează intervenţia tipului de alimentaţie. Astfel diverticuloza colonică este mult mai frecventă în SUA, Europa şi Australia, arii geografice în care populaţia consumă hidrocarbonate rafinate, proteine şi lipide şi foarte puţine fibre dietetice. În Africa şi Extremul Orient diverticulii se întâlnesc foarte rar (nici un diverticul pe 2 367 de necropsii în Africa). În aceste arii geografice, alimentaţia vegetală bogată în celuloză, hemiceluloză şi pectine este preponderentă.

TULBURĂRI DE MOTILITATE

Preponderenţa alimentelor sărace în fibre dietetice are drept consecinţă un conţinut colonic foarte redus care nu reuşeşte să destindă în mod suficient colonul şi care va duce la creşterea presiunii intraluminale colonice. Presiunea intraluminală este direct proporţională cu tensiunea musculaturii din peretele colonic şi invers proporţională cu raza segmentului colic (aplicarea legii Young-Laplace). Lipsa de rezidii celulozice datorită alimentaţiei deficitare face ca lumenul să aibă o rază mică, iar tonusul musculaturii colonice să fie extrem de ridicat. Au loc contracţii ale musculaturii circulare care sunt cu atât mai puternice cu cât conţinutul colonic este mai redus. Ele devin dise-

A. Formarea de mici vezicule într-un sigmoid cu „miochosis".



B. Secțiune transversală (schemă), în care se văd punctele principale de formare a diverticulilor, în spațiul dintre tenia mezenterică și teniile antimezenterice.

Fig. 1 – Etiopatogenia diverticulozei colonice.

cante şi segmentează traiectul colonului, împărţindu-l în cavităţi cuprinse între două contracţii inelare (vezi fig. 1, partea A). În interiorul acestor cavităţi se realizează o presiune luminală extrem de crescută care poate ajunge la 60-90 mmHg, faţă de numai 10 mmHg cât este valoarea normală.

FACTORII ANATOMICI

Presiunea intraluminală exagerat de mare din cavităţile delimitate de două inele contractile este cauza principală a genezei diverticulilor. Următorii factori anatomici intervin în favorizarea formării diverticulilor:

CREŞTEREA ELASTINEI ÎN TENIILE COLONICE

Musculatura longitudinală este grupată în trei fascicule care se numesc tenii şi care sunt dispuse la distanţă de aproximativ 120° pe conturul cilindric al colonului. Pe faţa mezenterică este o singură tenie, iar pe faţa antimezenterică sunt celelalte două tenii (fig. 1, partea B). În mod normal teniile sunt mai scurte de 4-6 ori decât lungimea colonului, ceea ce duce la apariţia de falduri pe întreaga lungime a colonului, falduri asemănătoare cu burduful unui acordeon. În diverticuloza colonică s-a dovedit dublarea conţinutului de elastină, ceea ce duce la scurtarea şi mai mare a teniilor şi apariţia unui număr crescut de falduri care deformează colonul (miochosis), favorizând segmentarea completă a lumenului în momentul contracţiilor circulare (fig. 1).

MODIFICAREA CONŢINUTULUI ŞI CALITĂŢII ŢESUTULUI COLAGEN DIN MUCOASA COLONULUI

Rezistenţa peretelui colonic la presiunea intraluminală este dată nu numai de ţesutul muscular din peretele colonic, dar şi de ţesutul colagen din submucoasă. Pe măsură ce se înaintează în vârstă se depun mai multe fibre la ţesutul colagen în submucoasă, dar ele sunt din ce în ce mai mici şi mai puţin rezistente. Ţesutul colagen nou depus îngroaşă peretele şi micşorează lumenul. Nu a fost dovedită hiperplazia şi/sau hipertrofia păturii musculare (fig. 1).

APARIŢIA ZONELOR DE SLABĂ REZISTENŢĂ ÎN PERETELE COLONIC

Ariile de rezistenţă scăzută sunt cele care se găsesc pe pereţii laterali ai colonului între tenia mezenterică şi cele două tenii antimezenterice (fig. 1, partea B). Rezistenţa este diminuată calitativ şi mai mult în regiunile dintre tenii datorită traversării acestora de către vasorecta intramurale. Apar şiruri de diverticuli între teniile antimezenterice şi teniile mezenterice. Aceste secvenţe patogenice sunt valabile pentru diverticuloza colonică spastică care apare în mod obişnuit în colonul sigmoid şi descendent.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Diverticulii adevăraţi sunt alcătuiţi din toate straturile peretelui colic spre deosebire de cei falşi care sunt formaţi din mucoasă, submucoasă şi seroasă. Numărul lor este variabil de la câţiva la câteva sute cu un diametru

de sub şi peste 1 cm. Relaţia strânsă dintre sacii herniari şi arterele care îmbracă vârfurile şi gâturile diverticulilor explică hemoragia la cei cu diverticuli fără diverticulită. Prin injurie la locul unde arterele penetrează stratul muscular se produce îngroşarea excentrică a intimei şi ulterior îngroşare concentrică a intimei cu ruptură şi hemoragie secundară.

De remarcat că tulburările din ţesutul conjunctiv explică asocierea diverticulilor cu alte boli: sindromul *Marfan,* sindromul *Ehlers-Danlos,* sindromul *Wiliams* şi sclerodermia. Peretele diverticulului este format din mucoasă, ţesut conjunctiv din submucoasă şi are drept bază ţesutul conjunctiv pericolic şi seroasă. Gâtul protruziei se continuă cu suprafaţa epitelială a lumenului colonic şi este situat între fasciculele stratului circular muscular. Protruzia mucosală este globuloasă sau piriformă. Lângă diverticul peretele colic este îngroşat (fig. 2). Localizarea sigmoidiană este predominantă (96%), fiind urmată de localizarea pe colonul descendent (40%), colon ascendent (10%), transvers (15%), cec (5%), rect (1%)(vezi fig. 3).

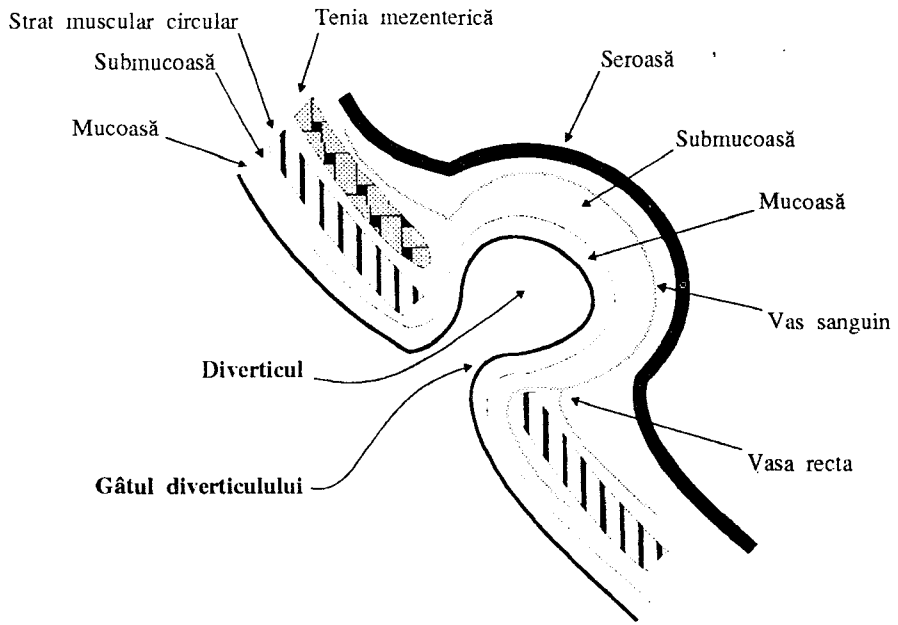


Fig. 2 – Structura unui diverticul.

SIMPTOMATOLOGIE

În 80% din cazuri, diverticuloza colonică necomplicată este asimptomatică şi folosim în acest caz termenul de boală diverticulară colonică, fiind descoperită întâmplător la laparotomie, irigografie, colonoscopie şi necropsie.

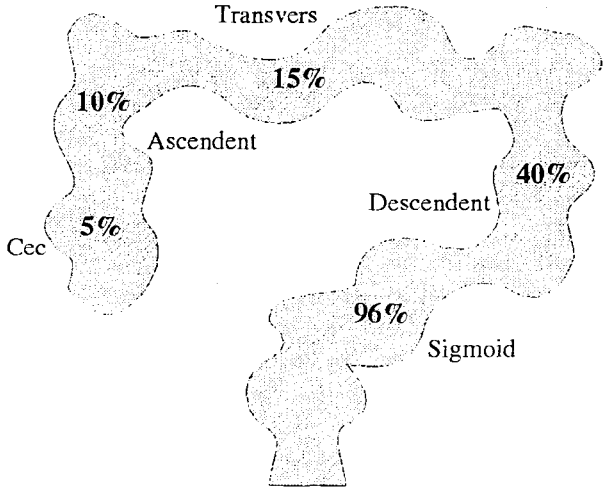


Fig. 3 – Distribuţia diverticulilor.

În stadiul prediverticular poate apare un episod singular sau repetitiv care precedă cu 2-5 ani diagnosticul pozitiv. Cel mai frecvent simptom este durerea, a cărei localizare este de obicei în fosa iliacă stângă. Durerea este agravată de mese copioase şi alcool cu o durată de câteva ore până la câteva zile. Durerea este de obicei moderată, alteori sub formă de crampă ce radiază dorsal, fiind calmată de emisia scaunului. Durerea se asociază cu greaţă, vărsături, meteorism, tulburări de tranzit intestinal în care alternează diareea cu constipaţia, tenesme, rectoragii, rareori hematochezie (în diverticuloza colonului ascendent) sau frisoane şi febră în diverticulită.

Examenul clinic relevă o sensibilitate la palpare în fosa iliacă stângă şi hipogastru. La tuşeul rectal se detectează o sensibilitate dureroasă în fundul de sac stâng. În caz de pericolită supurativă se palpează o masă abdominală mare, sensibilă, cu localizare în fosa iliacă stângă şi hipogastru. Când procesul inflamator prinde seroasa peritoneală apar semne de iritaţie peritoneală (apărare musculară, rigiditatea peretelui abdominal, pneumoperitoneu). Diverticulii din colonul ascendent sunt asociaţi în proporţie de 10% cu diverticuloza sigmoidiană. În caz de prediverticulite de colon ascendent se palpează o masă în fosa iliacă dreaptă. Diverticuloza de cec şi ascendent poate produce rareori hematochezie sau perforaţie în cavitatea peritoneală.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

MODIFICĂRI ALE FORMULEI LEUCOCITARE

Leucocitoza cu neutrofilie apare în caz de complicaţii supurative.

EXAMENUL RADIOLOGIC

Radiografia abdominală pe gol permite recunoaşterea unor complicaţii. Pneumoperitoneul traduce existenţa unei perforaţii cu peritonită generalizată. Diverticulita apare ca o colecţie gazoasă extracolică, iar alteori se remarcă o masă opacă ştearsă înconjurată de ansele intestinale pline cu aer. Diverticulii pot fi observaţi tardiv uneori după 5 luni la irigoscopie apărând ca nişte opacităţi suspendate prin reţinerea substanţei de contrast în lumenul lor.

Irigografia este metoda radiologică de elecţie pentru evidenţierea diverticulilor permiţând aprecierea întinderii şi gradul diverticulozei precum şi leziunile inflamatorii în anumite cazuri. Diverticulii apar ca pete rotunde sau ovalare cu un contur regulat şi de dimensiuni variabile, majoritatea între 2-3 cm rareori giganţi. Se evidenţiază mai bine după evacuarea bariului în special diverticulii de pe conturul colonului şi cei de faţă. Diverticulii de dimensiuni mici sunt identificaţi după insuflaţie gazoasă. Semnele radiologice care pot sugera diverticulita sunt: lumen îngustat, contracţii neuniforme ale haustrelor, contur neregulat şi zimţat, aspect în "roată dinţată", defecte de umplere triunghiulare sau defecte de umplere largi, superficiale prin edemul mucoasei.

COLONOSCOPIA

Colonoscopia este contraindicată în diverticulita fulminantă. Se contraindică insuflarea de aer existând riscul perforaţiei diverticulare. Este utilă în diagnosticul diferenţial cu cancerul colonic, rectocolita ulcerohemoragică şi boala Crohn. Aspectul endoscopic al diverticulozei constă în următoarele: limitarea motilităţii într-o zonă sigmoidiană, angularea ascuţită anormală în regiunea sigmoidiană, îngustarea lumenului colonic, saculaţii sigmoidiene sub forma unor pungi, prezenţa unor orificii de dimensiuni variabile în peretele sigmoidului unele dintre ele fiind blocate cu dopuri de materii fecale. În diverticulită mucoasa este edematiată şi hiperemică.

ARTERIOGRAFIA

Arteriografia selectivă mezenterică este utilă pentru precizarea sediului hemoragiei diverticulare când aceasta nu a putut fi precizată de colonoscopie.

ECOGRAFIA

Ecografia poate localiza abcesul diverticular iar tomografia computerizată permite aprecierea extinderii inflamaţiei şi abceselor pericolice precum şi posibilitatea drenajului nonchirurgical percutan.

CISTOSCOPIA

Cistoscopia este utilă pentru fistula colovezicală.

FORMELE CLINICE

Forma asimptomatică este descoperită întâmplător prin irigoscopie, colonoscopie, chirurgie sau necropsie. Forma simptomatică se prezintă sub următoarele forme:

I. *Necomplicată*
- diverticuloza spastică colonică frecventă în zonele cu prevalenţă ridicată
- diverticuloza simplă cu localizare sigmoidiană şi uneori în ascendent
- diverticuloza de colon drept frecventă în Orient şi Hawaii
- diverticul solitar pe sigmoid, cec, ascendent

II. *Complicată*
- diverticulita acută
- hemoragia
- ocluzia
- abcesul
- fistula
- perforaţia

DIAGNOSTICUL POZITIV ŞI DIFERENŢIAL

Diagnosticul pozitiv şi diferenţial este necesar pentru a stabili dacă simptomele diverticulozei colonice prezentate de bolnavi se datorează unor boli concomitente şi pentru a exclude alte boli care pot simula diverticuloza colonică. Diagnosticul diferenţial se face cu: neoplasmul colonic, rectocolita ulcerohemoragică, boala Crohn, colita ischemică, boli inflamatorii pelviene şi cu alte boli mai rare.

CANCERUL COLONIC

Cancerul colonic nu apare în zona diverticulară. De altfel diverticuloza nu e considerată afecţiune cu risc crescut pentru cancerul colonic. Ambele boli sunt frecvente, apar cam la aceleaşi vârste şi pot avea localizare sigmoidiană preferenţială şi nu rareori pot coexista. Irigografia permite de cele mai multe ori diferenţierea celor două boli. Aspectul radiologic de tumoră colonică în "cotor de măr" este patognomonică pentru cancerul colonic şi nu este întâlnită în diverticuloza colonică. Defectele sau deformităţile radiologice date de diverticulită sunt acoperite de mucoasă de aspect normal spre deosebire de cancer unde lizereul de siguranţă al mucoasei este întrerupt. În plus examenul radiologic repetat după o perioadă de timp în diverticuloza colonică relevă ştergerea iritabilităţii şi inflamaţiei, iar în cancerul colonic modificările radiologice sunt ireversibile. În cazurile radiologice neconcludente se indică colonoscopie şi dacă nici această metodă nu poate diferenţia cele două boli se impune laparotomia.

APENDICITA ACUTĂ

Apendicita acută impune diagnosticul diferenţial când durerea este localizată în fosa iliacă dreaptă. Două complicaţii ale bolii diverticulare pot fi complicate cu apendicita acută: diverticulita solitară cecală şi diverticulita sigmoidiană aderentă în fosa iliacă dreaptă. Apendicita acută este mai frecventă la tineri. Rectocolita ulcerohemoragică se poate prezenta sub forma unor rectoragii de cauză neprecizată, dar diagnosticul este stabilit de rectosigmoidoscopie. Există cazuri de asociere a celor două boli.

BOALA CROHN

Cele două boli se pot asocia. Din punct de vedere radiologic lungimea segmentului afectat în diverticulită este de 3-6 cm, spre deosebire de boala Crohn unde este de peste 10 cm. În caz de perforaţie diverticulară abcesul apare extramural în diverticulită şi mural ulcerat în boala Crohn. Fisurile transversale sunt prezente în boala Crohn şi absente în diverticulite.

COLITA ISCHEMICĂ

Colita ischemică este localizată la nivelul unghiului splenic, care este rareori sediul diverticulozei.

BOLI INFLAMATORII PELVIENE

Salpingita acută apare la femei tinere care pot prezenta concomitent boală diverticulară. În salpingita acută simptomele intestinale sunt absente.

ALTE BOLI COLONICE

Actinomicoza, sifilisul, amoebiaza, tuberculoza, colita de iradiere şi colagenozele sunt boli mai rare care ridică probleme de diagnostic diferenţial în anumite situaţii clinice.

EVOLUŢIE ŞI ISTORIC NATURAL

Sunt milioane de oameni cu diverticuloză colonică, dar numai 20% prezintă simptome, deci o boală diverticulară, iar dintre ei puţini prezintă complicaţii. Mai puţin de un bolnav din 10 000 decedează din cauza diverticulozei.

COMPLICAŢII

Cele mai frecvente complicaţii sunt: diverticulita acută, hemoragia, ocluzia intestinală, abcesul, fistula, perforaţia diverticulară cu peritonită secundară şi mai rar pileflebita, septicemia şi abcesul hepatic.

DIVERTICULITA ACUTĂ

Stadiile clinico-patologice ale diverticulozei şi diverticulitei colonice se instalează din punct de vedere cronologic în următoarea ordine:

- Stadiul I – Diverticuloză cu simptome funcţionale
- Stadiul II – Diverticulită acută sau recurentă
- Stadiul III – Peridiverticulită – proces inflamator strict localizat în imediata vecinătate a diverticulului
- Stadiul IV – Pericolită când procesul inflamator cuprinde ţesuturile din jur
- Stadiul IVA – Pericolită cu perforaţie acoperită
- Stadiul IVB – Pericolită cu perforaţie în cavitatea peritoneală.

Diverticulita acută apare în jurul sau în sacul diverticular la 10-22% din bolnavii cu diverticuloză colonică. Această complicaţie apare ca urmare a retenţiei de materii fecale şi bacterii în diverticul şi producerea stazei la nivelul gâtului şi pungii diverticulare. Există riscul perforaţiilor diverticulare care sunt de 3 ori mai frecvente în colonul stâng decât cel drept şi mai frecvente la bărbaţi decât la femei. Semnele clinice sunt: dureri în hipogastru, frisoane, febră, defecaţie dificilă, mici şi moderate rectoragii, rareori masive şi semne de iritaţie peritoneală. Tuşeul rectal evidenţiază o masă inflamatorie în rect, paraclinic leucocitoză cu neutrofilie. Complicaţiile diverticulitei sunt peritonita acută, sepsisul şi şocul.

HEMORAGIA

Hemoragia apare la 5-20% din totalul bolilor diverticulare. Uneori coincide cu diverticulita. Hemoragiile pot fi oculte sau manifeste când se exteriorizează sub forme de rectoragii. Hemoragia este masivă şi apare brusc. Sângerarea durează între 4 ore şi 6 zile. Se produce prin ruptura asimetrică a vaselor drepte care străbat lumenul diverticulului la vârful sau la marginea antimezenterică prin factorul traumatic exercitat de masa stercorală. Sângerarea din colonul distal este cu sânge roşu, rareori însoţit de cheaguri, iar cea din colonul proximal de culoarea vinului roşu închis. Sigmoidoscopia evidenţiază locul sângerării dacă sângele este roşu şi proaspăt. Dacă nu este concludentă, se indică colonoscopia. Nu se recomandă irigoscopia în timpul sângerării. În cazurile când nu este precizat sediul sângerării şi când debitul hemoragiei este de peste 0,5 ml/min este indicată arteriografia selectivă mezenterică.

OCLUZIA INTESTINALĂ

Ocluzia intestinală apare la 5-10% din bolnavi cu boală diverticulară colonică localizată pe sigmoid, rareori în colonul ascendent. Episoadele repetitive de diverticulită şi pericolită predispun la accentuarea obstrucţiei intestinale prin fibroză. În absenţa peritonitei acute şi a şocului, ocluzia beneficiază de tratament medical conservator. Numai obstrucţia completă necesită decompresiune bruscă chirurgicală.

ABCESUL PERICOLIC

Abcesul pericolic apare la 10% din cazurile de boală diverticulară colonică. Clinic se manifestă prin dureri abdominale intense, greaţă, vărsături, diaree sanguinolentă, sensibilitate la palpare cu apărare musculară, rigiditate abdominală localizată şi masă împăstată în fosa iliacă pseudotumorală stângă. Masa poate fi palpată şi la tuşeul rectal. Suspectăm abcesul în cazul unei diverticulite fără ameliorare clinică cu semne de sepsis, febră şi leucocitoză. La femei abcesul poate cuprinde uterul, trompele şi ovarul. Masa inflamatorie poate comprima ureterul cu hidronefroză secundară. Supuraţiile metastatice la distanţă sunt foarte rare.

FISTULA

Fistula apare la 2% din bolnavii cu diverticulită acută sub formă de fistule enterocolice, colocolice, colovezicală, fistulă colocutanată, în peretele pelvian abces ischiorectal sau fistulă perianală, fistulă rectovaginală. Cel mai frecvent sediu al fistulei este vezica urinară datorită raporturilor anatomice cu sigmoidul. Majoritatea fistulelor apar în partea inferioară a peretelui posterior al vezicii urinare, mai frecvent la bărbaţi. Semnul patognomonic este prezenţa de flatus şi fecale în urină, disurie, rareori hematurie, piurie.

PERFORAŢIA DIVERTICULARĂ

Perforaţia diverticulară apare în evoluţia unui proces inflamator acut sau ca primă manifestare clinică a bolii diverticulare. Perforaţia diverticulară se manifestă sub diferite aspecte şi stadii începând cu abcesul pericolic de dimensiuni mici şi terminând cu peritonita generalizată. Clasificarea Hinchey descrie patru forme de perforaţie care corespunde unui număr similar de stadii:

Stadiul I – Abces pericolic sau mezenteric

Stadiul II – Abces pelvin

Stadiul III – Peritonita generalizată purulentă

Stadiul IV – Peritonita generalizată fecaloidă.

Ruptura unui diverticul se poate produce spontan sau ca urmare a unei explorări endoscopice sau radiologice. Clinic semnele de perforaţie acută sunt identice unei rupturi a apendicelui. Simptomele şi semnele unei diverticulite acute precedă cu câteva zile perforaţia, dar ruptura poate apare şi cu semne minore. De obicei, durerea este foarte intensă şi este localizată la nivelul injuriei peritoneale şi se însoţeşte de greaţă şi vărsături. Rigiditatea peretelui abdominal în fosa iliacă stângă, cu absenţa undelor peristaltice la acest nivel poate sugera o perforaţie sigmoidiană. Febra şi leucocitoza cu neutrofilie sunt prezente în aceste cazuri. Sepsisul şi şocul pot fi fatale, necesitând intervenţie chirurgicală de urgenţă.

TRATAMENT

Diverticuloza colonică în lipsa semnelor clinice nu necesită tratament. Scopurile tratamentului în boala diverticulară colonică sunt îndepărtarea simptomelor şi prevenirea complicaţiilor.

TRATAMENTUL FORMEI COMUNE

REGIMUL ALIMENTAR

S-a recomandat o dietă care să conţină reziduuri nedigerabile, bogată în fructe şi vegetale. Dieta bogată în fibre vegetale, în special celulozice, conţinute în cereale, s-a demonstrat că nu creşte masa fecaloidă şi nu scade presiunea intraluminală, dar are drept efecte diminuarea până la dispariţie a durerii şi a simptomelor de însoţire. Rezultate favorabile au fost obţinute după folosirea tărâţelor de grâu în doze de 10-25 g/zi asociate cu carne, sucuri de fructe. Fibrele vegetale sunt degradate parţial de flora colonică şi cresc presiunea osmotică. Efecte similare au legumele, salatele şi fructele, ca de exemplu bananele şi merele.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Pentru creşterea bolusului fecal şi a conţinutului său în apă s-au folosit laxative hidrofilice coloide (Isogel, Normacol, Metamucil) care sunt bine tolerate. Mebeverina (Colospasmin) este un antispastic musculotropic care acţionează ca un relaxant selectiv al muşchilor netezi fără a induce efectele secundare ale medicaţiei anticolinergice. Nu este contraindicat în glaucom şi hipertrofie de prostată. Se administrează o tabletă de 100 mg de 4 ori/zi înaintea meselor şi la culcare. Se evită preparatul în caz de sarcină. Morfina este contraindicată pentru că provoacă creşterea presiunii intradiverticulare cu riscul perforaţiei diverticulare. Nu este indicată antibioterapia în cazurile de boală diverticulară necomplicată.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Indicaţiile tratamentului chirurgical sunt următoarele: diverticuloza recurentă, masă palpabilă, abdominală, rectală, vaginală, diformităţi marcate sau abcese pericolice, simptome urinare, fistule interne şi externe, ocluzie, hemoragie recurentă, suspiciune neoplasm, diverticulită severă şi progresia bolii diverticulare în ciuda regimului alimentar şi a tratamentului medicamentos.

TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

TRATAMENTUL DIVERTICULITEI ACUTE

Aproximativ 70-85% din bolnavii cu diverticulită acută răspund la tratamentul medical şi numai 15-30% din bolnavi necesită tratament chirurgical.

Aproximativ 2/3 dintre cei care la primul episod au fost trataţi medicamentos nu mai necesită respitalizări, dar rămân mulţi care prezintă simptomele bolii diverticulare.

Tratament medicamentos. Pacienţii cu dureri, febră, leucocitoză şi semne de iritaţie peritoneală sunt spitalizaţi. Punerea colonului în repaus se realizează prin repaus la pat şi fără alimentare perorală, atunci când sunt prezente greaţa, vărsăturile şi distensia abdominală. Dacă aceste manifestări sunt severe se montează o sondă de aspiraţie nasogastrică. Se determină diureza şi electroliţii serici şi se efectuează periodic hemoculturi şi uroculturi. Se administrează perfuzii i.v. pentru punerea în repaus a colonului şi corectarea unor eventuale tulburări electrolitice. În caz de evidenţiere a germenilor gram-negativi, ca de exemplu E. coli şi anaerobi Bacteroides fragilis, este indicat tratamentul cu gentamicină în doze de 3-5 mg/kg corp, asociat cu clindamicin 1,2-2,7 g/zi administrate parenteral la interval de 8 ore şi administrate cu precauţie la bolnavi cu insuficienţă renală. Durata tratamentului este de 7-10 zile. În cazurile necomplicate simptomele şi semnele se remit în 3-4 zile şi 7-8 zile în episoadele severe.

Tratamentul chirurgical este indicat în diverticulita acută cu peritonită generalizată prin perforaţia unui diverticul sau abces diverticular. În caz de abces este indicată antibioterapia. Există riscuri chirurgicale pentru persoanele în vârstă care prezintă ocluzie persistentă şi pentru cei cu infecţie urinară. În aceste situaţii pot apare complicaţii cardiovasculare, pulmonare şi renale. În caz de perforaţie diverticulară se practică rezecţia segmentară a segmentului colic afectat, iar în caz de fistulă procedeul Hartmann şi lavaj peritoneal. În caz de sepsis reconstituirea anastomozei colonice este hazardată şi se realizează cu ocazia celei de-a doua operaţii. Când pacientul nu tolerează rezecţia colonică se practică colostomie proximală. Folosirea a trei etape, şi anume: prima de drenaj, a doua rezecţie colonică şi a treia a refacerii tranzitului intestinal prin anastomoză este astăzi rareori justificată. Pentru abcesele pelvice operaţia se face în doi timpi: primul timp constă în drenajul abcesului şi colostomie proximală, iar rezecţia şi anastomoza colo-colică se face în al doilea timp. Se poate utiliza drenarea abceselor largi prin drenare la tomograf computer, iar rezecţia şi anastomoza se efectuează într-un singur timp.

TRATAMENTUL OCLUZIEI INTESTINALE

În majoritatea cazurilor tratamentul medical conservator realizat prin sondă de aspiraţie nasogastrică şi echilibrare hidroelectrolitică este urmat de răspuns favorabil.

Tratamentul chirurgical depinde de localizarea anatomică a ocluziei şi se impune după eşecul tratamentului conservator. Procedeele chirurgicale sunt variate. Drenajul local simplu sau sutura şi acoperirea perforaţiei urmată de drenaj se pot asocia cu colostomie proximală. Ulterior se face rezecţia colică a segmentului afectat cu închiderea colostomiei. Alt procedeu constă în

rezecţie imediată cu anastomoză şi colostomie proximală, fiind însă grevată de complicaţii severe: infecţii cu dehiscenţa suturii, fistule stercorale.

Cel mai indicat procedeu este rezecţia segmentului colic afectat cu exteriorizarea segmentului proximal sub forma unei colostomii proximale, iar segmentul distal se exteriorizează sau dacă este scurt se înfundă după procedeul Hartmann. Se asociază lavaj peritoneal şi drenaj larg. După 3 luni se restabileşte tranzitul prin anastomoză T-T.

TRATAMENTUL HEMORAGIEI DIVERTICULARE

Tratamentul medical constă în administrarea de sânge izogrup izo-Rh. Când există posibilitatea efectuării unei arteriografii mezenterice selective care să evidenţieze locul sângerării se pot injecta medicamente vasoconstrictoare intraarterial de tipul vasopresine în doze de 0,2 U/min. timp de 6-12 ore. Resângerarea se produce la 15-20% din cazuri. În caz de sângerare din colonul sigmoidian sau din cel ascendent se practică rezecţie colică segmentară cu anastomoză imediată sub controlul antibioterapiei. În hemoragiile severe algoritmul diagnosticului şi tratamentului este redat în fig. 4.

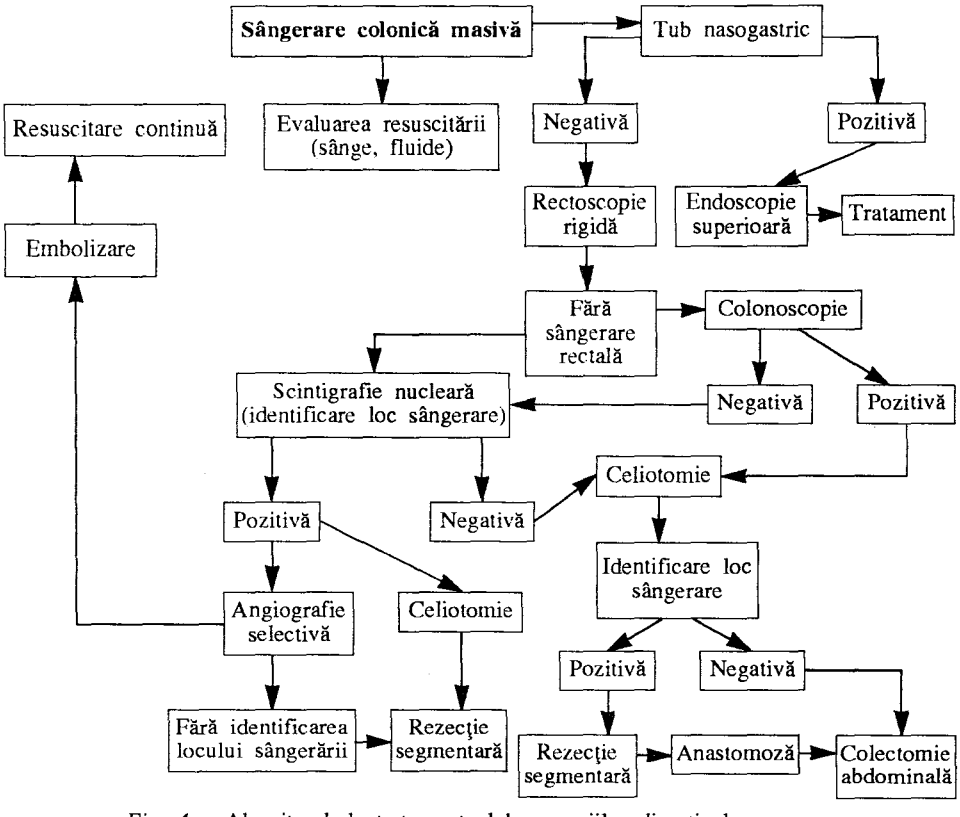


Fig. 4 – Algoritmul de tratament al hemoragiilor diverticulare severe.

TRATAMENTUL FISTULELOR

Fistulele colovezicale nu necesită tratament chirurgical de urgenţă. Alegerea procedeului chirurgical depinde de extinderea procesului inflamator. Într-un singur timp se face disecţia traiectului fistulos, sutura peretelui vezical, rezecţia segmentului colic afectat urmat de anastomoză T-T şi drenaj. Dacă există modificări inflamatorii în pelvis cu injurii pentru trigonul vezical şi uretere se impun două operaţii: colostomie proximală, rezecţie sigmoidiană şi a fistulei cu repararea vezicii urinare şi refacerea continuităţii colonice.

Fistula colouterină se tratează prin extirparea în bloc a uterului şi colonului invadat. Pentru fistula colojejunală sau coloileală în principiu se rezecă în bloc partea din intestinul subţire şi colonul afectat cu anastomoză T-T pe intestinul subţire. Pentru colonul restant unii preferă procedeul Hartmann, iar alţii restabilesc continuitatea colonică în aceeaşi şedinţă.

Fistula coloparietală nu necesită tratament chirurgical de urgenţă dar se impune tratament preoperator urmat în anumite cazuri de disecţia şi extirparea traiectului fistulos cu segmentul colic la nivelul căruia se află fistula.

TRATAMENTUL PERFORAŢIEI (fig. 5)

Perforaţia acoperită manifestată prin flegmon sau abces pericolic care cuprinde de obicei colonul sigmoid (tip Hinchey I), nu reprezintă o indicaţie de operaţie de urgenţă mai ales dacă lipsesc semnele de peritonită generalizată cu sepsis. În acest caz tratamentul constă în administrarea de fluide i.v., antibiotice cu spectrul larg şi punerea în repaus a colonului timp de 5-7 zile. Dacă acest tratament este ineficient, se recomandă tratament chirurgical, după o prealabilă pregătire colonică.

În caz de perforaţie cu formare de abces pelvin tip Hinchey II, se recomandă administrarea de fluide i.v., antibiotice, punerea în repaus a colonului şi drenarea abcesului prin drenaj percutant sub control tomograf computer cu o rată a succesului de 70%. Această metodă poate fi urmată de rezecţie şi colostomie terminală (vezi fig. 5). Pentru peritonitele tip Hinchey III purulentă şi Hinchey IV fecaloidă după reechilibrare hemodinamică şi administrarea antibioticelor cu spectru larg se recomandă rezecţia segmentului colonic perforat, eradicarea sepsisului abdominal, colostomie terminală şi Hartmann.

În caz de perforaţie a diverticulului localizat în colonul ascendent urmată de peritonită generalizată este indicată hemicolectomia dreaptă după reechilibrare hidroelectrolitică antibiotice cu spectrul larg în condiţiile în care starea generală a bolnavului permite această intervenţie. Dacă starea generală a bolnavului este precară cele două tranşe de secţiune sunt exteriorizate sub forma unei ileostomii şi a unei colostomii urmând ca anastomoza celor două segmente să fie realizată ulterior.

Profilaxie

Prevenirea diverticulozei colonice sau diverticulitei se face prin consumul unei diete bogate în fibre vegetale dietetice. 91% din bolnavii cu diverticuloză colonică care respectă acest regim rămân asimptomatici.

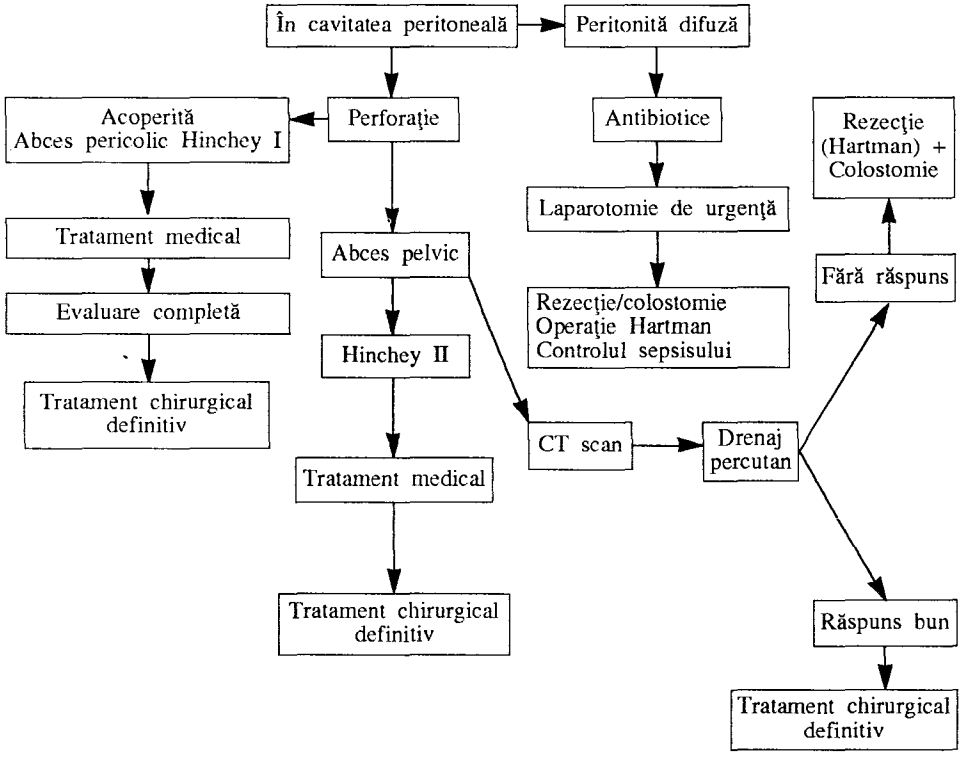


Fig. 5 – Algoritmul de tratament al perforaţiei diverticulare.

Bibliografie

Decanini C., Varela G.: Complications of diverticular disease Current opin. in gastroenterology, 1995; 11: 43-48.

Pemberton H.J., Armstrong N.D., Dietzen D.C.: Diverticulitis în Yamada T., Albers H.D., Owyang C., Powell W.D., Silverstein E.F. eds.: Textbook of Gastroenterology 2nd ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1995: 1 876-1 881.

Simang L.C., Schires I.G.: Diverticular disease of the colon în Feldman M., Scharschmidt F.B., Sleisenger H.M. eds.: Sleisenger and Fordtrans 6th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, 1 788-1 798.

Williams A.R., Davis P.I.: Diverticular disease of the colon în Haubrich S.W., Schaffner F., Berk E.J. eds. în Bockus Gastroenterology, 5th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1995: 1 637-1 656.

CAPITOLUL XXV

CANCERUL RECTOCOLONIC

PROF. DR. **AL. OPROIU**, DR. **GEORGE CĂLIN**

Definiţie 584
CARCINOMUL RECTOCOLONIC 585
Epidemiologie 585
Etiopatogenie 586
Cancerul rectocolonic polipos (CRCP) 586
Cancerul rectocolonic nonpolipos (CRCNP) 594
Cancerul rectocolonic asociat altor condiţii patologice 595
Anatomie patologică 596
Localizarea anatomică 596
Aspecte macroscopice 597
Aspecte microscopice 597
Evoluţia naturală şi diseminarea CRC 598
Stadializarea CRC 599
Tablou clinic 600
Explorările paraclinice 602
Explorările endoscopice 602
Explorările imagistice 603
Explorările suplimentare pentru stabilirea extensiei tumorale 605
DIAGNOSTICUL CRC 606
Diagnosticul pozitiv 606
Diagnosticul diferenţial 606
Forme clinice speciale de CRC 606
Cancerul colorectal LOH+ 607
Cancerul colorectal RER+ 608
Profilaxia CRC 608
Profilaxia primară 608
Profilaxia secundară 609
Tratamentul CRC 615
Tratamentul chirurgical 615
Tratamente nonchirurgicale 618
Prognosticul CRC 623
ALTE FORME DE CANCER RECTOCOLONIC 623
Limfoamele rectocolonice 623
Sarcoamele rectocolonice 624
Melanoamele maligne rectocolonice 624
Tumorile carcinoide rectocolonice .. 625
Carcinoamele anale 626

Definiţie

Sub denumirea de cancer rectocolonic sunt grupate toate tipurile de tumori maligne localizate la nivelul colonului şi rectului. Clasificarea histologică se realizează după tipul de celulă din structura peretelui colonic care proliferează malign (tabelul I). Se descriu două categorii de tumori maligne: 1) epiteliale – carcinoamele, cu originea în celulele epiteliului monostratificat intestinal – adenocarcinoamele, sau pluristratificat anal – carcinoamele epidermoide şi 2) nonepiteliale, care se dezvoltă din celulele mezenchimale – sarcoamele, celulele imune – limfoamele sau cele enterocromafine – tumorile carcinoide. La nivelul colonului au fost descrise şi metastaze cu originea în cancere de sân, ovar, prostată, plămân şi stomac sau de la melanoame maligne, leiomiosarcoame sau limfoame extraintestinale. Frecvenţa cea mai mare o au adenocarcinoamele colorectale care reprezintă peste 95% din total, motiv pentru care vor fi expuse pe larg sub denumirea generică de cancer rectocolonic.

CARCINOMUL RECTOCOLONIC

EPIDEMIOLOGIE

Incidenţa (numărul de cazuri noi într-un interval de timp) variază în diferite zone geografice de la 30-48‰ locuitori în SUA şi Noua Zeelandă la sub 15‰ de locuitori în zone întinse din Africa, Asia şi America de Sud. În majoritatea ţărilor din Europa incidenţa CRC este intermediară, situându-se între 15-35 la ‰. În România, în 1993, incidenţa CRC a fost de 11,7‰ situându-se pe primul loc în cadrul patologiei maligne digestive.

Mortalitatea prin cancer rectocolonic depinde de incidenţă şi de eficienţa depistării în stadii precoce. În ţările dezvoltate CRC este a doua cauză de mortalitate prin cancer reprezentând 14% din total. La noi în ţară mortalitatea este de 13,25‰, cu valori peste medie în judeţele Arad, Timişoara,

TABELUL I

CLASIFICAREA HISTOPATOLOGICĂ A TUMORILOR MALIGNE RECTOCOLONICE

Tipul de celule care proliferează malign	*Tumoră malignă*
Celule epiteliale	**Carcinoame**
Epiteliul *monostratificat* glandular	Adenocarcinom (carcinom tubular)
Epiteliul *monostratificat* de înveliş	Carcinom papilifer (vilos)
Epiteliul *pluristratificat* anal	Carcinom epidermoid
Celule din joncţiunea cutaneomucoasă	Carcinom cloacogenic
Melanocite	**Melanoame**
Celule mezenchimale	**Sarcoame**
Fibrocite	Fibrosarcom
Celule musculare netede	Leiomiosarcom
Adipocite	Liposarcom
Endoteliu vascular	Hemangiosarcom
Endoteliu limfatic	Limfangiosarcom
Imunocite	**Limfoame**
Limfocite B	Limfoame Non-hodgkiniene cu celule B
Celule Reed-Sternberg	Limfoame hodgkiniene
Celule enterocromafine (baza criptelor)	**Tumori enterocromafine**

Bihor sau în Bucureşti şi sub medie în judeţele Gorj, Vaslui, Teleorman sau în Harghita.

Repartiţia pe grupe de vârstă şi pe sexe. Aproximativ 90% din CRC sporadice sunt diagnosticate la vârste de peste 50 de ani (maxim între 50-69 de ani), riscul crescând progresiv din decada a treia până în a 8-a de viaţă. Tendinţa actuală este de scădere a vârstei de apariţie a CRC, înregistrându-se din ce în ce mai multe cazuri între 20 şi 40 de ani. Sexul masculin prezintă un risc de până la două ori mai mare de dezvoltare a CRC faţă de sexul feminin.

TABELUL II

FORMELE ETIOPATOGENICE DE CRC

Cancerul rectocolonic polipos (CRCP)
- *CRCP nonereditar ("sporadic")*
- *CRCP ereditar*
  - Sindroamele ereditare de polipoză adenomatoasă colonică
    - Polipoza adenomatoasă familială (FAP) şi sindromul Gardner
    - Polipoza adenomatoasă familială atenuată
    - Sindromul Turcot I
  - Sindroamele de hamartomatoză colonică ereditară
- *CRCP discret ereditar*

Cancerul rectocolonic nonpolipos (CRCNP)
- *CRCNP ereditar*
  - Sindroamele Lynch 1 & Lynch II (HNPCC)
  - Sindromul Muir-Torre
  - Sindromul Turcot II
- *CRCNP nonereditar*

Cancerul rectocolonic asociat altor condiţii patologice

ETIOPATOGENIE

CRC este o boală genetică care se desfăşoară ca un proces micro-evolutiv. În *formele sporadice leziunea genică iniţială* apare spontan sau indusă de agenţi din mediu în genomul unei singure celule stem colonice care dobândeşte astfel avantaj proliferativ faţă de celulele înconjurătoare. Se constituie *o clonă,* adică o populaţie celulară în care toate celulele au aceeaşi constituţie genomică şi, implicit, aceleaşi anomalii genice. În cadrul acesteia apar noi modificări genice, fiecare caracteristică unei subclone care evoluează în detrimentul celei iniţiale – *evoluţie clonală.* Aceleaşi alterări moleculare pot exista în genomul celulelor germinale, situaţie în care la descendenţi apar *cazuri ereditare* de CRC. Studiul molecular şi introducerea metodelor de diagnostic precoce au schimbat într-un mod radical înţelegerea oncogenezei colorectale şi au permis individualizarea a numeroase forme etiopatogenice cu probleme de diagnostic şi profilaxie particulare. O clasificare utilă orientării practice a medicului clinician este redată în tabelul II.

Din punct de vedere etiopatogenic cancerele rectocolonice se împart în trei categorii: 1) cancerul rectocolonic *polipos,* apărut la nivelul unui polip benign (tubular sau vilos) preexistent; 2) cancerul rectocolonic *nonpolipos,* carcinomul apărând direct din mucoasa normală şi 3) cancerul rectocolonic care complică *evoluţia afecţiunilor inflamatorii colonice nespecifice* (rectocolita ulcerohemoragică şi boala Crohn).

CANCERUL RECTOCOLONIC POLIPOS (CRCP)

Sunt descrise două forme: 1) CRCP ereditar şi 2) CRCP nonereditar.

Baza genetică. Modelul molecular al tumorigenezei colorectale s-a constituit prin disecţia moleculară a secvenţei "adenom-carcinom" (polip-carci-

nom). Genele alterate acţionează prin trei mecanisme principale (tabelul III). Primul implică *protooncogenele:* mutaţia uneia din cele două alele normale determină activarea lor în *oncogene (OG)* care produc transformarea celulară. Al doilea implică *genele de supresie a creşterii tumorale (GSCT),* denumite şi antioncogene: inactivarea ambelor alele (în general una prin deleţie şi

TABELUL III

PRINCIPALELE GENE IMPLICATE ÎN PATOGENIA CRC

Gena	*Tip*	*Localizare cromozomială*	*Funcţia proteinei codificate*	*% alterări în CRC*		*Aplicaţie clinică*
				sporadic	*ereditar*	
APC	genă supresoare	5q	semnalizare intracelulară	75	100	diagnostic FAP de novo stabilire susceptibilitate FAP
DCC	genă supresoare	18q	semnalizare intercelulară	75	–	–
DPC4	genă supresoare	18q	semnalizare intracelulară	25	–	–
MCC	genă supresoare	5q	semnalizare intracelulară	40	–	–
p53	genă supresoare	17p	controlul transcrierii, inhibarea replicării ADN	75-80	?	prognostic
K-ras	oncogenă	12p	semnalizare intracelulară	50	–	depistare cancere şi adenoame
hMLH 1	genă antimutatoare	3p	corectarea împerecherilor greşite ale bazelor azotate postreplicare	+	20	diagnostic HNPCC depistare şi prognostic CRC
hMSH 2	genă antimutatoare	2p	corectarea împerecherilor greşite ale bazelor azotate postreplicare	15	60	diagnostic HNPCC depistare şi prognostic CRC

unde: FAP – polipoză adenomatoasă familială şi HNPCC – cancer colorectal ereditar nonpolipos

cealaltă prin mutaţie) determină creşterea şi proliferarea celulară necontrolată. Descoperiri recente au evidenţiat şi un al treilea mecanism de malignizare care constă în alterarea unor *gene "antimutatoare"* sau *"de stabilitate":* mutaţiile lor conduc la repararea defectuoasă a leziunilor ADN, ceea ce are drept consecinţă acumularea unui număr impresionant de mutaţii (de ordinul zecilor de mii) în genomul colonocitelor pe cale de transformare. Secvenţa "epiteliu normal-adenom-carcinom" necesită acumularea într-o anumită ordine a unor leziuni genice specifice şi, de aceea, se constituie într-un interval de timp lung de 5-10 ani pentru apariţia adenoamelor mari şi încă 3-5 ani pentru dobândirea caracterului metastazant.

Studiul comparativ al frecvenţelor cu care sunt identificate alterările genice specifice adenoamelor şi carcinoamelor a sugerat existenţa unei *ordini preferenţiale* de apariţie a leziunilor ADN (fig. 1). *Evenimentul iniţiator* (în mucoasa de aspect normal) este acelaşi în ambele forme de CRCP – inactivarea prin mutaţii nonsens a genei de supresie a genezei tumorale *APC* (*a*denomatous *p*olyposis *c*oli) şi sinteza unei proteine APC trunchiate. În celulele colonice normale, APC activează o protein kinază din calea de semnalizare a oncogenei Wntl care degradează β-catenina, proteină implicată în

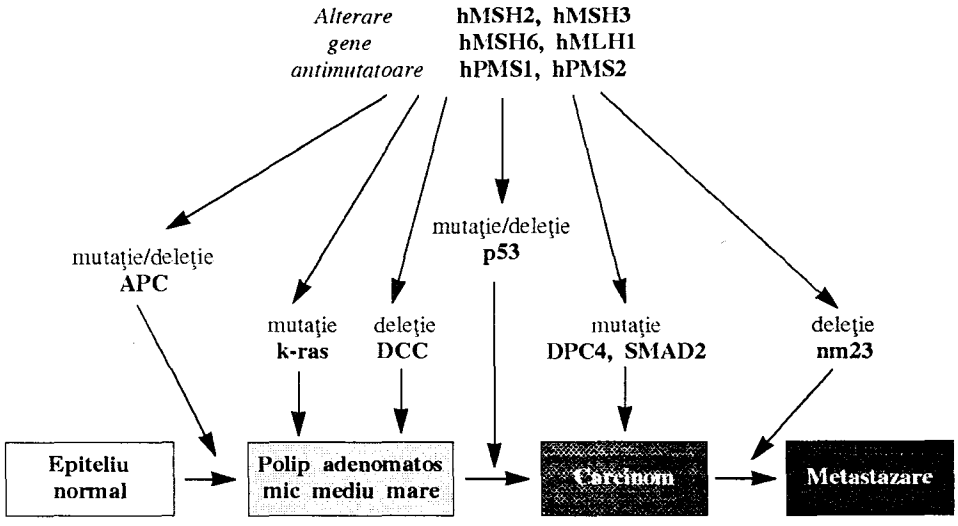


Fig. 1 – Modelul genetic al tumorigenezei colorectale. Procesul este declanşat de alterarea expresiei genei supresoare APC. Defectele genelor de stabilitate favorizează acumularea de mutaţii ale protooncogenelor (K-ras) sau ale genelor supresoare (DCC, DPC4, MCC, p53).

transducţia intracelulară a semnalelor. În celulele maligne, proteina anormală APC este inactivă, ceea ce are ca rezultat acumularea intracitoplasmatică de β-catenină şi activarea unor factori de transcriere. Consecinţa finală este exprimarea inadecvată a unor gene-ţintă încă necunoscute care alterează programele celulare fundamentale (de exemplu reducerea apoptozei, ceea ce permite acumularea de celule mutante în epiteliul colonic).

În stadiul de adenom mic apar deleţii şi mutaţii punctiforme ale GSGT *MCC* (*m*utated in *c*olorectal *c*ancer) şi amplificarea oncogenei *c-myc* (*c*elular homolog of avian *MC* 29 virus); în 50% dintre adenoamele mari au fost identificate mutaţii punctiforme ale genei *K-ras* (*K*irsten murine *sar*coma virus) şi deleţia genei *DCC* (*d*eleted in *c*olorectal *c*ancer). Perturbarea proliferării celulelor criptelor colonice consecutivă acestor alterări este potenţial reversibilă, fie spontan, fie terapeutic (sub influenţa antiinflamatoarelor nesteroidiene).

Dobândirea fenotipului malign (apariţia carcinomului in situ în polipii adenomatoşi) este precedată la 75-80% din pacienţii studiaţi de alterări ale ambelor alele ale GSCT *p53* (protein 53 kDa). În CRC cele mai frecvente mutaţii p53 sunt tranziţiile G:C la A:T, 70% dintre acestea având loc la nivelul unor secvenţe dinucleotidice CpG care includ codonii 175, 248, 273 sau 282. Paternul descris se conformează unui mecanism mutaţional intrinsec realizat prin dezaminarea 5-metil-citozinei din insulele CpG ale ADN-ului celulelor colonice. Altfel spus, în majoritatea cazurilor transformarea ireversibilă adenom-carcinom nu pare să necesite existenţa vreunui factor din mediu, ea fiind datorată unui proces mutaţional intrinsec genomului mamiferelor. Alterarea p53 apare ca o etapă limitantă a ratei la care se desfăşoară procesul malignizării colorectale deoarece proteina normală p53 blochează proliferarea aberantă celulară. Dispariţia ei din anumite celule adenomatoase permite selecţia evolutivă a acestora ca urmare a stimulării exagerate a proliferării şi a abrogării morţii celulare programate (apoptoza).

În progresiunea fenotipului malign un rol important este atribuit deleţiilor genelor supresoare *DCC* (75% din cazuri), *DPC4* (*d*eleted in *p*ancreatic *c*ancer) (25%) şi *SMAD2* (MADR2, *m*other *a*gainst *d*pp *r*elated) (7%) din regiunea cromozomială 18q21. Ultimele două codifică proteine implicate în etapele finale de transducţie a semnalelor pe calea TGF β (transforming growth factor β), ceea ce explică absenţa efectelor inhibitoare asupra creşterii tumorale ale acestui factor de creştere la unele CRC.

Bazele genetice ale procesului de metastazare sunt puţin cunoscute. Până în prezent a fost identificată o singură genă alterată specific în cursul dobândirii capacităţii invazive. Se consideră că gena *nm23* inhibă realizarea inadecvată ontogenetic a programului celular de invazivitate, iar diminuarea expresiei sau deleţia ei este asociată cu un potenţial metastatic ridicat. Diseminarea CRC necesită o pletoră de molecule cu cele mai diverse structuri şi funcţii biologice. Una dintre acestea este *antigenul carcinoembrionar (ACE),* o glicoproteină localizată pe membrana apicală a colonocitelor normale implicată în adezivitatea celulară şi în diferenţiere. Sintetizat în exces în celulele adenocarcinomatoase, ACE este răspândit pe întreaga suprafaţă membranară, precum şi în spaţiul intercelular. Rolul său în metastazare este dovedit de identificarea receptorilor specifici de pe suprafaţa celulelor Kupfer din ficat şi a macrofagelor alveolare pulmonare.

CRCP Nonereditar ("sporadic")

Reprezintă 70-80% din totalul CRC şi se dezvoltă la nivelul polipilor adenomatoşi. În etiopatogenie sunt implicaţi atât factori de mediu cât şi factori intrinseci.

Agenţii etiologici de mediu. Diferenţele în incidenţa CRC la populaţii cu regimuri alimentare diferite sau variaţia riscului cu migraţia populaţională constituie argumentele cele mai puternice pentru demonstrarea implicării factorilor de mediu. Din perspectiva naturii genetice a CRC aceste dovezi sunt de tip indirect, deoarece până în acest moment nu există argumentul indu-

cerii la om, in vivo, de alterări genetice sub acţiunea substanţelor mutagene prezente în conţinutul colic şi, implicit, în materiile fecale.

1) Factorii alimentari sunt cel mai bine studiaţi. Este posibil ca aceştia să nu aibă efecte mutagene ci doar "iritante" asupra epiteliului colorectal, conducând la stimularea regenerării tisulare, ceea ce are ca efect creşterea şansei de apariţie a alterărilor genice descrise anterior.

a) Conţinutul crescut în lipide de origine animală. Cea mai puternică asociere epidemiologică identificată până în prezent este cea dintre incidenţa crescută a cancerului de colon descendent şi de sigmoid şi ingestia de cantităţi mari de lipide (saturate sau nesaturate). În regiunile cu risc mare de CRC, consumul de lipide furnizează, în medie, 40-45% din totalul caloric, în timp ce la populaţiile cu risc scăzut reprezintă doar 10-15%.

Corelat consumului mare de lipide, au fost descrise şi alte asocieri etiologice, pentru care riscul relativ (forţa asocierii) este mai redus: *consumul de colesterol şi consumul de carne roşie.* Astfel, unii metaboliţi ai colesterolului (3-cetosteroizii) reprezintă iniţiatori sau promotori tumorali potenţiali. Până în prezent au fost identificaţi doi astfel de compuşi în concentraţie mai mare în materiile fecale de la persoanele cu risc crescut pentru cancer colonic (coprostanonul şi coprostanolul). De asemenea, raportul crescut dintre aportul de carne roşie (de vită) şi cel de carne de peşte sau de pui este puternic asociat cu creşterea incidenţei cancerului de colon. Explicaţia rezidă, probabil, în conţinutul lipidic diferit şi în variaţiile de concentraţie ale anumitor aminoacizi (triptofan, tirosină, metionină), care sub influenţa bacteriilor aerobe sau anaerobe colonice generează diferiţi metaboliţi cu posibil rol carcinogen.

Studii moleculare recente au adus un puternic suport pentru implicarea lipidelor în patogenia CRC (fig. 2):

– inactivarea APC determină *creşterea expresiei genei COX2* care codifică prostaglandin endoperoxid sintetaza 2 cu rol în formarea mediatorilor lipidici;

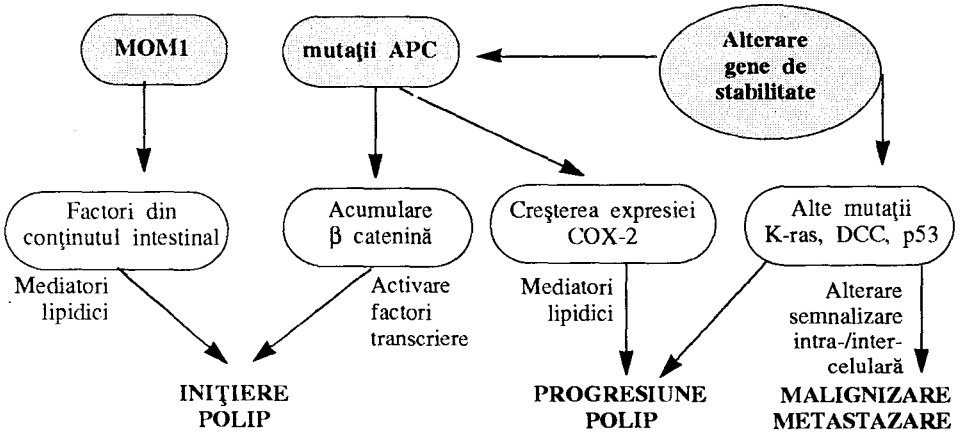


Fig. 2 – Gena APC şi metabolismul lipidic: implicaţiile în tumorigeneza colorectală. Unde: APC – gena Adenomatous Polyposis Coli, COX2 – gena prostaglandin endoperoxide synthase 2, MOM1 – gena Modifier of MIN (multiple intestinal neoplasia).

– produsul proteic al unei gene cu efect modificator al expresiei fenotipice a genei APC în polipozele familiale *(gena MOM1)* este *fosfolipaza A2 secretată (sPLA2),* enzimă implicată în producerea acidului arahidonic şi, consecutiv, a prostaglandinelor şi leukotrienelor. sPLA2 este secretată de către celulele Paneth în lumenul intestinal unde participă la digestia lipidelor şi are efect bactericid asupra florei colonice;

– acizii biliari secundari şi metaboliţii colesterolului (constituiţi la nivel intestinal sub influenţa enzimelor bacteriene colonice din acizi biliari primari şi colesterol) produc leziuni ale mucoasei colonice ce au ca rezultat activarea unor enzime implicate în *stimularea proliferării celulare* (ornitin decarboxilaza, protein kinaza C).

b) Alimentaţia săracă în fibre. Fibrele din alimentaţie reprezintă un material vegetal compus dintr-o mixtură heterogenă de hidrocarbonate (celuloză, hemiceluloză, pectine) şi noncarbonate (lignină), care este rezistentă la digestia enzimatică de la nivelul tractului digestiv superior. Studiile epidemiologice au corelat aportul crescut de fibre cu o incidenţă scăzută a cancerului colonic. Forţa acestei asocieri variază în mod considerabil în funcţie de sursa de fibre utilizate (vegetale, fructe sau cereale). S-a constatat că riscul de apariţie al CRC este cu atât mai semnificativ cu cât consumul de lipide animale este mai mare, iar cel de fibre vegetale mai redus (dietă de tip vestic, occidental). *Efectul protector* este explicat printr-o serie de acţiuni posibile:

– creşterea masei de materii fecale cu diluarea consecutivă a carcinogenilor şi favorizarea eliminării lor;

– scăderea timpului de tranzit intestinal şi reducerea duratei de contact a mutagenilor fecali cu mucoasa;

– scăderea concentraţiei intestinale a acizilor biliari secundari; diminuarea activităţii enzimelor bacteriene cu rol în activarea carcinogenilor;

– legarea directă de unele substanţe toxice şi anularea efectelor lor;

– formarea de acizi graşi cu lanţ scurt ce scad pH-ul colonic inhibând carcinogeneza.

c) Aportul insuficient de calciu. Studiile epidemiologice şi experimentale au argumentat un rol protector al calciului din alimentaţie faţă de dezvoltarea CRC. Această acţiune se poate explica prin mai multe efecte: reducerea semnificativă a ratei proliferării celulelor epiteliale colonice; inhibarea activităţii ornitin-decarboxilazei implicată în mitogeneză; formarea de săruri de calciu insolubile cu acizii graşi şi acizii biliari; scăderea raportului dintre acizii biliari di- şi cei trihidroxilici.

d) Carcinogenii fecali. Activitatea mutagenă a conţinutului colonic este identificată frecvent la subiecţii din populaţiile cu risc crescut de apariţie a CRC şi este absentă sau foarte scăzută la populaţiile cu risc mic. Sunt descrise mai multe tipuri de carcinogeni: *1) fecapentenii* – compuşi nesaturaţi produşi de către flora colonică. A fost sugerată o asociere pozitivă între nivelul fecapentenilor şi incidenţa polipilor colonici sau a CRC. Concentraţia lor intraluminală poate fi diminuată de fibrele alimentare sau vitaminele C

şi E; *2) produşii de piroliză* – compuşi rezultaţi din prăjirea sau frigerea cărnii la temperaturi înalte (de exemplu benzo [a] pirenul).

Acţiunea carcinogenilor şi a acizilor biliari a fost analizată în corelaţie cu pH-ul fecal. Studiile epidemiologice efectuate în zonele cu incidenţă crescută pentru CRC au documentat augmentarea riscului de cancer colonic la indivizii cu un pH ridicat al materiilor fecale. Mediul alcalin favorizează solubilizarea acizilor biliari cu sporirea consecutivă a fracţiunii libere şi creşterea efectului lezant al carcinogenilor.

e) Vitaminele şi microelementele. În prezent se studiază rolul protector al *vitaminelor A, C* (antioxidanţi) şi *E*, precum şi al sărurilor de *seleniu,* dar datele disponibile sunt încă limitate. Au mai fost sugerate asocierea pozitivă între consumul de *bere* şi CRC şi asocierea negativă cu consumul de *vegetale crucifere* (varză, napi, andive) sau de *tomate.*

2) Factori nealimentari. Sunt mai puţin cunoscuţi şi studiaţi, în prezent fiind dovedit doar rolul AINS (sulindac, aspirină) în regresia polipilor adenomatoşi (mai ales în polipoza adenomatoasă familială). Au fost descrise asocieri pozitive între utilizarea de medicamente antihipertensive şi de tranchilizante minore şi riscul de apariţie a cancerului colonic. Efectul fumatului şi al consumului de cafea sunt în curs de elucidare.

Mutageneza spontană. Analiza moleculară a oncogenezei colorectale a schimbat radical concepţia clasică conform căreia componenta etiologică preponderentă a CRC era cea mezologică. În prezent CRC este un exemplu de neoplazie în a cărei iniţiere (etiologie) rolul principal revine mutaţiilor de novo, spontane, apărute ca urmare a unor disfuncţionalităţi ale sistemelor de replicare/reparare ale ADN. Dovezile experimentale sunt din ce în ce mai numeroase şi, spre deosebire de cele obţinute pentru factorii de mediu, sunt de tip direct (prin analiză in vivo). Deleţia genei p53 este esenţială pentru transformarea polipilor adenomatoşi (leziuni benigne şi potenţial reversibile) în carcinoame in situ (leziuni maligne şi ireversibile) la aproximativ 80% din pacienţii cu CRC. Spectrul mutaţional p53 (localizarea şi tipul mutaţiilor) este caracteristic mutagenezei prin dezaminare endogenă: aproximativ 75-80% din mutaţii sunt tranziţii G:C la A:T în regiuni bogate în dinucleotide CpG. Tot de tip endogen este şi spectrul mutaţional al genei APC, atât la pacienţii cu CRC ereditar, cât şi la cei cu forme sporadice.

CRCP ereditar

Leziunile premaligne sunt polipii colonici caracteristici fenotipului unor sindroame ereditare:

a) Sindroamele ereditare de polipoză adenomatoasă colonică au transmitere autosomal dominantă şi sunt caracterizate fenotipic prin prezenţa, din cea de-a doua decadă de viaţă, a sute sau mii de adenoame colonice cu un risc de malignizare de 100% până la vârsta de 50 de ani (tabelul IV). Cele mai frecvent întâlnite (circa 1% din totalul pacienţilor diagnosticaţi cu CRC) sunt *polipoza adenomatoasă familială (FAP)* şi *sindromul Gardner (SG).* Alături de acestea au fost descrise şi alte entităţi mai rare – de exemplu *sindromul Turcot I* (asocierea cu meduloblastoame) – precum şi două varietăţi

TABELUL IV

PARTICULARITĂŢILE GENETICE ALE PRINCIPALELOR SINDROAME DE CRC EREDITAR

	FAP	*SG*	*ST-I*	*ST-II*	*HNPCC*
% total CRC	*~1%*	*~0,5%*	*rar*	*rar*	*5%*
transmitere	Autosomal dominantă				
gena mutantă	APC			hMSH2/hMSH3/hMSH6 hMLH1/hPMS1/hPMS2	
vârstă malignizare	timpurie (< 50 ani)				
nr. adenoame	> 100			< 10	
distribuţie adenoame	distală (stângă) sau totală	totală		predominant proximală (dreaptă)	
distribuţie CRC	întâmplătoare			predominant proximală	
alte neoplazii	periampulare	periampulare	meduloblastom	glioblastom	endometriale, ovariene etc.
alte manifestări fenotipice	hipertrofia epiteliului pigmentar retinian	osteoame lipoame fibroame	-	-	-

FAP – polipoză adenomatoasă familială, SG – sindrom Gardner, ST – sindrom Turcot, HNPCC – cancer colorectal ereditar nonpolipos.

genetice ale FAP – *sindromul adenoamelor plate (FAS)* şi *FAP atenuată.* Sindroamele descrise se datorează mutaţiilor genei APC. Variabilitatea fenotipică are explicaţia în *heterogenitatea genetică* existentă, până în prezent fiind cunoscute câteva sute de mutaţii dispersate în exonii şi intronii APC.

b) Sindroamele de hamartomatoză colonică ereditară. Studiile asupra evoluţiei histologice a polipilor hamartomatoşi au dovedit că transformarea malignă este o raritate. Cu toate acestea, în unele sindroame de polipoză hamartomatoasă familială există un risc de apariţie a CRC mai mare decât în populaţia generală: în *sindromul Peutz-Jeghers (SPJ)* malignizarea se realizează la nivelul focilor de epiteliu adenomatos din polipii hamartomatoşi; la copiii cu *polipoză juvenilă familială (PJF)* există un risc crescut de apariţie a cancerului de colon la nivelul polipilor micşti adenomatoşi-hamartomatoşi sau al celor adenomatoşi sincroni. Bazele moleculare ale acestor sindroame sunt, încă, necunoscute.

CRCP discret ereditar

Această entitate încă incomplet conturată include două tipuri de pacienţi:

– membrii unor familii în care au fost diagnosticate *adenoame colonice solitare şi tumori maligne rectocolonice,* modul de transmitere al fenotipului fiind autosomal dominant. La aceşti pacienţi adenoamele au o evoluţie na-

turală asemănătoare cu cele sporadice, iar carcinoamele apar la o vârstă asemănătoare cu cea din populaţia martor;

– pacienţii cu *CRC de tip "familial"*. Studii prospective largi efectuate pe populaţii de zeci de mii de persoane au identificat o creştere de două-trei ori a riscului de CRC la indivizii cu un istoric familial pozitiv pentru rudele de gradul întâi, *în absenţa unei transmiteri ereditare mendeliene*. Riscul este mai mare dacă se consideră persoanele sub 45 de ani (risc relativ 5,37) sau cei cu două sau mai multe rude cu CRC (risc relativ 2,75). Din totalitatea cazurilor de CRC, forma familială reprezintă circa 10% (dacă nu se ţine cont de vârstă) şi aproximativ 25% din cazurile diagnosticate sub 45 de ani.

Riscul de malignizare este semnificativ crescut pentru *polipii adenomatoşi mari* (peste 2 cm), pentru cei cu aspecte de displazie severă şi pentru cei de tip vilos: jumătate din adenoamele tubulare mari sau cu displazie moderată/severă prezintă zone de malignizare. În general, cu cât numărul polipilor adenomatoşi este mai mare, cu atât riscul de malignizare este mai ridicat.

CANCERUL RECTOCOLONIC NONPOLIPOS (CRCNP)

Poate fi clasificat în două forme: *1) ereditară* – CRC nonpolipos ereditar (HNPCC – *H*ereditary *N*onpolyposis *C*olorectal *C*ancer) şi *2) sporadică* – CRC nonpolipos nonereditar.

Baza genetică. În 80% din HNPCC şi în 15% din CRC sporadice au fost identificate alterări ale genelor sistemului "reparării împerecherilor greşite" – *hMSH2* (*h*uman *MutS h*omolog), *hMSH3, hMSH6, hMLH1* (*h*uman *MutL h*omolog), *hPMS1 şi hPMS2* (tabelul III), denumite *de stabilitate* sau *antimutatoare*. Consecinţa este apariţia unei instabilităţi genomice particulare manifestată prin prezenţa, într-o singură celulă, a zeci de mii de mutaţii la nivelul regiunilor ADN repetitive (microsateliţi) sau genice (APC, gena receptorului de tip II al TGF β sau K-ras). Fenotipul a fost denumit *RER+* ("*r*eplication *er*ror pozitive"), deoarece apare ca urmare a ineficienţei mecanismelor de corectare a leziunilor ADN (împerecheri greşite ale bazelor azotate) induse de replicare. S-a demonstrat că fenotipul RER+ precede apariţia mutaţiilor APC, dovedind că această instabilitate nu este un simplu epifenomen asociat tumorigenezei ci are un rol cauzal direct în CRC.

CRCNP ereditar

În anumite familii cu CRC ereditar riscul crescut de malignizare nu este asociat unui număr excesiv de polipi colonici; termenul *"nonpolipos"* se referă la *prezenţa unui număr mic de polipi colonici (de cele mai multe ori solitari, dar oricum sub 100)* în marea lor majoritate cu dimensiuni mici şi, uneori, cu un aspect macroscopic plat. Transformarea malignă a acestora este mai rapidă decât cea a polipilor populaţiei generale.

Circa 5-10% din totalul pacienţilor cu CRC fac parte din familii cu *cancer colorectal nonpolipos ereditar (HNPCC). Sindromul Lynch I* cuprinde pacienţii cu risc crescut de dezvoltare a CRC, iar *sindromul Lynch II* pe cei care asociază şi un risc crescut de apariţie a unor cancere extracolonice (cel

mai adesea ovar şi endometru). Au fost descrise varietăţile genetice ale HNPCC – *sindromul Muir-Torre* (având ca principale manifestări extracolonice cancerele cutanate) şi *sindromul Turcot II* (asocierea oligopolipozei cu glioblastoame) (tabelul IV).

Valoroase pentru identificarea clinică a pacienţilor cu HNPCC sunt *"criteriile Amsterdam":* 1) existenţa a cel puţin trei rude cu diagnostic de adenocarcinom colonic (histologic), 2) cel puţin una trebuie să fie rudă de gradul I cu celelalte două; 3) să fie afectate cel puţin două generaţii succesive şi 4) cel puţin un diagnostic să fie stabilit înaintea vârstei de 50 de ani. Există, însă, şi familii în care aceste criterii sunt îndeplinite doar parţial, situaţie în care numai identificarea fenotipului RER+ poate ajuta la încadrarea nosologică.

Caracteristicile principale ale pacienţilor cu HNPCC sunt vârsta de debut sub 50 de ani, localizarea tumorilor preponderent la nivelul colonului proximal (drept), frecvenţa crescută a cancerelor sincrone sau metacrone, bogăţia formelor mucinoase sau a celor slab diferenţiate histologic şi prognosticul mai bun al CRC.

CRCNP nonereditar. Este o formă de CRC puţin diagnosticată la noi în ţară – *tipul "subdenivelat/plat" de CRC* – a cărei etiopatogenie este necunoscută. Apare *de novo* la nivelul mucoasei colonice, histogenetic fiind posibilă preexistenţa adenoamelor plane nedetectabile macroscopic corespunzătoare ariilor de displazie din mucoasă. Se întâlnesc cu precădere pe colonul drept, fiind precoce infiltrante. Potenţialul invaziv este ridicat, embolizările limfatice producându-se rapid.

CANCERUL RECTOCOLONIC ASOCIAT ALTOR CONDIŢII PATOLOGICE

În *rectocolita ulcerohemoragică (RCUH)* riscul de malignizare crescut (de peste 30 de ori faţă de populaţia generală) se manifestă după 10 ani de la debut şi depinde de doi factori: a) *durata bolii* – circa 30% din pacienţi prezintă CRC la 25 de ani de la debutul RCUH şi b) *extensia leziunilor colonice* – riscul relativ este de 10 ori mai mare la pacienţii cu pancolită decât la cei cu proctită (18,8 faţă de 1,7). Nu există corelaţii certe între severitatea puseului de debut sau activitatea bolii şi riscul malignizării. De asemenea nu există diferenţe între durata de supravieţuire a pacienţilor cu cancer colonic şi a celor cu malignizare supraimpusă RCUH, o posibilă explicaţie fiind similitudinea mecanismului patogenic (de exemplu, şi în RCUH mutaţiile p53 sunt markeri ai progresiunii neoplazice).

Asocierea dintre *boala Crohn (BC)* cu localizare colonică şi CRC nu are aceeaşi forţă ca pentru RCUH, riscul fiind de 4-20 de ori mai mare decât pentru populaţia generală. Sunt caracteristice vârsta tânără de debut a CRC şi frecvenţa mare a carcinoamelor mucinoase (cu agresivitate mare).

Iradierea pelvină (în cadrul terapiei tumorilor de endometru, col uterin sau vezică urinară) creşte riscul de apariţie a tumorilor sigmoidiene. *Colecistectomia* sau *ureterosigmoidostomia* par a se asocia cu o frecvenţă crescută

a CRC, probabil ca urmare a măririi concentraţiei colonice de produşi iniţiatori sau promotori.

O asociere între *sindromul Barrett* şi carcinomul colonic a fost sugerată pe baza unor observaţii clinice, la fel ca şi cea dintre CRC şi *gastrectomia subtotală.*

Pacienţii cu *un CRC în antecedente* au un risc semnificativ crescut (risc relativ 3) de a dezvolta un al doilea CRC. Acesta poate coexista cu prima malignitate – carcinom *sincron* – sau poate fi ulterior – carcinom *metacron.* CRC sincron se dezvoltă în 75% din cazuri în regiuni colonice diferite faţă de prima tumoră, iar gradul de invazivitate este cel mai adesea diferit. Intervalul de timp dintre dezvoltarea CRC iniţial şi a celui metacron este de minimum 2 ani, în jumătate din situaţii fiind cuprins între 5 şi 7 ani. În majoritatea cazurilor, cel de-al doilea carcinom este localizat la distanţă de regiunea în care a apărut primul. Se consideră că aproximativ 5% din tumorile colorectale pot fi multiple fie în timp, fie ca localizare.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

LOCALIZARE ANATOMICĂ

Tumorile rectocolonice se pot dezvolta în orice segment al intestinului gros, cel mai adesea fiind localizate la nivelul colonului ascendent şi rectosigmoidului (rect, joncţiune rectosigmoidiană şi sigmoid) (fig. 3). Ca evoluţie istorică, în ţările cu risc crescut s-a constatat tendinţa de creştere a

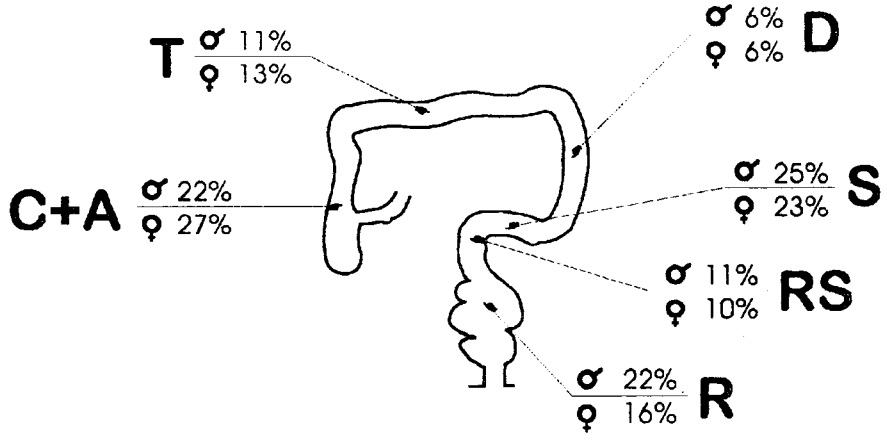


Fig. 3 – Frecvenţele diferitelor localizări ale CRC la cele două sexe. Unde: C – cec; A – colon ascendent; T – colon transvers; D – colon descendent; S – sigmoid; RS – joncţiune rectosigmoidiană; R – rect.

frecvenţei tumorilor la nivelul colonului proximal (drept), în detrimentul localizării distale. În regiunile cu risc scăzut cancerul rectal este mai frecvent decât în restul lumii.

ASPECTE MACROSCOPICE

Formele macroscopice de carcinoame colorectale variază în funcţie de localizarea tumorii (fig. 4). La nivelul colonului proximal (în special cec şi

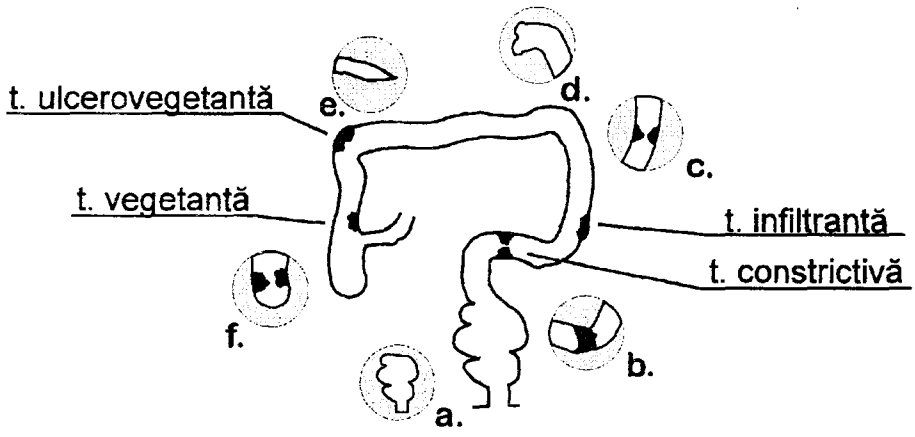


Fig. 4 – Aspectele macroscopice ale tumorilor colorectale şi câteva din imaginile radiologice tipice: a) rect amputat; b) cancer schiros sigmoidian; c) "cotor de măr"; d) "pantalon bufant"; e) stenoză în pâlnie; f) cancer vegetant "în virolă".

ascendent) predomină *formele vegetante (exofitice),* care tind să se dezvolte mai ales către lumen şi sunt localizate în general pe un singur perete colonic. Ca urmare a creşterii aberante rata proliferării celulare ajunge să o depăşească pe cea a angiogenezei şi apar necroze şi ulceraţii tumorale caracteristice *formelor ulcero-vegetante.* Pe colonul distal (descendent şi sigmoid) tumorile se dezvoltă predominent intramural – *formele stenozante (infiltrante),* iar unele pot cuprinde întreaga circumferinţă a peretelui – *formele constrictive (inelare).* Caracterul stenozant este datorat existenţei unei strome conjunctive bogate, iar aspectul circumferenţial dispoziţiei inelare a vaselor limfatice din perete. CRC apărute la pacienţii cu boli inflamatorii colonice prezintă, de obicei, un aspect infiltrant. Din totalul tumorilor colorectale două treimi sunt ulcerate şi aproximativ o treime vegetante.

ASPECTE MICROSCOPICE

Carcinomul tubular sau adenocarcinomul reprezintă tipul histologic major, identificat în 90-95% din cazuri. Se dezvoltă din epiteliul glandular şi conţine glande cu grade variate de diferenţiere mucosecretorie. **Carcinomul mucinos (coloid)** este identificat în circa 15% din CRC, cu precădere la pacienţii cu HNPCC şi RCUH malignizantă. Trăsătura definitorie o constituie prezenţa în cantitate mare a mucinei localizată extracelular care formează "lacuri" de mucus în care se găsesc celulele tumorale. **Carcinomul cu celule în inel cu pecete** este mai rar întâlnit şi conţine celule cu aspect morfologic

tipic care rezultă prin retenţia intracelulară de mucină şi dislocarea nucleului către periferia citoplasmei.

Puţin frecvente sunt aspectele de **carcinom schiros** sau **de linită plastică** primitivă, în care predomină ţesutul fibros care înconjoară rare structuri glandulare sau, respectiv, microtrabeculare.

Carcinomul vilos (papilifer) se dezvoltă ca urmare a proliferării structurilor epiteliale de înveliş; microscopic se decelează axe conjunctivo-vasculare căptuşite de celule epiteliale cilindrice cu grade diferite de anaplazie. **Carcinomul mixt (tubulovilos)** are în structură glande şi formaţiuni viloase.

Gradul de diferenţiere al CRC variază de la **carcinomul bine diferenţiat,** cu glande cu morfologie relativ păstrată, polimorfism nuclear minim şi mitoze rare (gradul 1 Broders) până la **carcinomul slab diferenţiat,** la care structurile glandulare pot fi identificate doar ocazional, celulele au un polimorfism marcat, iar mitozele sunt foarte frecvente (gradul 3 Broders).

EVOLUŢIA NATURALĂ ŞI DISEMINAREA CRC

CRC debutează ca o leziune localizată strict intraepitelial care în stadiile finale ajunge să invadeze întreg organismul. Timpul mediu de dublare a tumorii este determinat radiologic de circa 1,5-2 ani, iar prin studii de cinetică moleculară doar de ordinul zilelor. Această discrepanţă se explică prin procentul mare de celule tumorale care se pierd în lumenul digestiv (circa 98%); de aceea, CRC au o evoluţie lungă asimptomatică, răsunetul clinic apărând în stadii avansate.

Diseminarea se realizează pe căi multiple, cel mai adesea limfatic sau hematogen.

a) invazia locală. O tumoră poate progresa la nivel local fie *longitudinal* (paralel cu axul tubului digestiv), fie *transversal* (în profunzimea peretelui). Această din urmă modalitate este predominantă, astfel încât majoritatea tumorilor prezintă o creştere transmurală cu invazia consecutivă a seroasei şi diseminare peritoneală secundară (de exemplu în cancerul de perete anterior rectal) sau invazie directă în organele vecine (uter şi vagin la femeie sau prostată şi vezică urinară, la bărbaţi în cancerul de perete posterior rectal);

b) diseminarea limfatică. Se poate produce în două momente ale evoluţiei tumorale: *1) precoce,* atunci când creşterea în profunzime a tumorii cuprinde muscularis mucosae (în jurul căreia există un bogat plex limfatic) şi *2) tardiv,* odată cu penetrarea în vasele limfatice din ţesuturile perirectale sau pericolice. Mai semnificativ pentru prognostic este primul moment, întrucât s-a constatat că 10-20% din cancerele limitate la perete prezintă diseminare limfatică. Metastazarea ganglionară este secvenţială, primii prinşi fiind ganglionii paracolici (de-a lungul arcadelor vasculare marginale), ulterior cei intermediari (de la bifurcaţia ramurilor arteriale mari) şi tardiv cei centrali (din jurul arterelor mezenterice şi aortei). Blocarea acestora prin invazie tumorală produce un flux retrograd în arcadele limfatice marginale (proxi-

mală şi distală). Se consideră că riscul de diseminare ganglionară creşte direct proporţional cu gradul tumorii;

c) diseminarea hematogenă. Se datorează embolizării cu celule maligne prin reţeaua venoasă (intramurală sau extramurală) aferentă. Invazia arterială este excepţională (sub 1% din cazuri). CRC metastazează cel mai frecvent în ficat prin sistemul port (circa jumătate din cazurile de la necropsie prezintă metastaze doar în acest organ). Imediat următoare ca frecvenţă este localizarea pulmonară, prin venele hemoroidale inferioare şi mijlocii tributare cavei inferioare. Mai rare sunt diseminările osoase (în special sacrate sau vertebrale) şi cele din sistemul nervos central care se produc printr-un mecanism particular; spre deosebire de circulaţiile portală şi cavă (care sunt teritorii de presiune joasă), plexul venos vertebral este un sistem de presiune înaltă care se deschide numai în timpul defecaţiei (atunci când presiunea intraabdominală creşte) permiţând diseminarea vertebrală şi nervoasă;

d) diseminarea prin implantare. Constă în detaşarea din tumora primară de celule maligne şi grefarea lor pe alte suprafeţe. Au fost descrise trei situaţii distincte: 1) detaşarea intraluminală şi localizarea la distanţă în alt segment de colon sau la nivelul fistulelor, al abceselor sau hemoroizilor ulceraţi; 2) în tumorile transmurale desprinderea de pe seroasă şi grefarea peritoneală şi 3) depozitarea la nivelul plăgii cu ocazia manipulărilor chirurgicale.

STADIALIZAREA CRC

În prezent se consideră că cel mai important factor de apreciere a supravieţuirii sau recurenţelor după intervenţia chirurgicală potenţial curativă este reprezentat de stadiul tumorii. Stadializarea CRC are importanţă nu numai pentru stabilirea prognosticului dar şi pentru determinarea valorii metodologiilor de diagnostic precoce şi a eficienţei diferitelor tipuri de tratament.

Actualmente, cel mai utilizat este sistemul de stadializare propus de *Dukes* în 1932 şi modificat ulterior repetat. Clasificarea modernă foloseşte următoarele stadii:

A – tumoră limitată la *mucoasă;*

B1 – tumoră extinsă la *musculara proprie,* pe care nu o depăşeşte;

B2 – tumoră care invadează *întreaga grosime a peretelui* fără a interesa ganglionii limfatici;

B3 – aceeaşi extensie intramurală ca la B2, dar cu *invazia organelor/structurilor vecine;*

C1/C2/C3 – prezenţa de metastaze în *ganglionii limfatici* regionali şi extensie intramurală corespunzătoare lui B1, respectiv B2, sau afectare extramurală ca la B3;

D – metastazare în organe situate la distanţă indiferent de straturile parietale afectate.

Stadializarea internaţională *TNM* este dificil de realizat, dar constituie unica metodă de referinţă pentru studiile comparative privind eficienţa dife-

ritelor metode de tratament. Acest sistem cuantifică extensia tumorii primare (T), statusul ganglionilor regionali (N) şi prezenţa sau absenţa metastazelor la distanţă (M) (tabelul V).

TABELUL V

STADIALIZAREA TNM A CRC ŞI SUPRAVIEŢUIREA LA 5 ANI ÎN FUNCŢIE DE STADIU

Stadiul TNM	Descriere	Corespondent Dukes	Supravieţuire la 5 ani
Stadiul O			
Carcinom in situ	T_{is} N_0 M_0	A	96%
Stadiul 1			
Tumora invadează submucoasa	T_1 N_0 M_0	B1	
Tumora invadează musculara proprie	T_2 N_0 M_0	B1	90%
Stadiul 2			
Tumora invadează subseroasa sau ţesuturile pericolice/perirectale neacoperite de peritoneu	T_3 N_0 M_0	B2	76%
Tumora se extinde dincolo de organele adiacente	T_4 N_0 M_0	B3	76%
Stadiul 3			
Orice grad de invazie intramurală cu metastaze ganglionare			
N_1 1-3 ganglioni regionali	orice T_{1-2} N_{1-3} M_0	C1	48%
N_2 > 4 ganglioni regionali	orice T_3 N_{1-3} M_0	C2	
N_3 metastaze în orice ganglion regional	orice T_4 N_{1-3} M_0	C3	
Stadiul 4			
Orice grad de invazie intramurală cu sau fără metastaze ganglionare, dar cu metastaze la distanţă	orice T orice N M_1	D	6%

TABLOU CLINIC

În evaluarea clinică a pacienţilor cu CRC este necesar să se ţină seama de două aspecte esenţiale: **1) Existenţa unui larg interval clinic asimptomatic** (de aproximativ 5 ani pentru adenocarcinoame) datorat creşterii tumorale lente. Cu toate acestea, deoarece mai mult de jumătate din neoplasme sunt ulcerate, mulţi pacienţi fără simptomatologie clinică prezintă sângerări oculte. Existenţa unei lungi perioade asimptomatice explică eforturile de diagnosticare precoce a CRC. **2) Caracterul nespecific al simptomatologiei,** aceasta apărând ca urmare a modificărilor de la nivelul tumorii (necroză, ulceraţii etc.) şi tendinţei de dezvoltare intraluminală sau intraparietală (ob-

structie, masă palpabilă etc.). Semnele şi simptomele considerate sugestive pentru CRC apar cu o frecvenţă ridicată în populaţia generală (47% din femei şi 27% din bărbaţi cu vârste între 25-63 de ani), ceea ce determină o întârziere a diagnosticului de circa 7,5 luni pentru cancerul colonic şi de 9 luni pentru cel rectal.

Tabloul clinic al CRC poate fi sistematizat în scop didactic după cum urmează:

1. Semne şi simptome care sugerează o suferinţă colonică.

– *tulburările de tranzit* sau *modificarea tranzitului habitual: diaree* care apare fără cauză aparentă, *constipaţie* care se accentuează progresiv, *alternanţă* de perioade de constipaţie şi de diaree. Un aspect particular este reprezentat de *falsa diaree,* caracterizată prin emisii de materii fecale semiconsistente sau lichidiene reduse cantitativ la pacienţi cu neoplasme stenozante colonice. Tulburările de tranzit se pot însoţi sau nu de *tenesme rectale;*

– *durerile abdominale* sunt localizate de obicei pe traiectul colonului, la nivelul tumorii. În neoplasmele penetrante (cu invazia seroasei şi a peritoneului parietal) durerea devine continuă şi iradiază posterior. Tumorile de cec perforate mimează simptomatologia unei apendicite acute. În cancerele obstructive durerea este iniţial localizată pe traiectul colonului până la nivelul tumorii şi se percepe intermitent sub formă de crampe însoţite de balonare la acelaşi nivel. Ulterior ea creşte în intensitate, devine colicativă şi se asociază cu zgomote hidroaerice produse la propulsia conţinutului fecal prin zona stenozantă. Durerea dispare temporar după emisia de gaze şi evacuarea materiilor fecale (sindrom König). De remarcat că atunci când stenoza se instalează lent există posibilitatea ca simptomatologia dureroasă să fie foarte redusă deşi radiologic se poate găsi o obstrucţie aproape completă.

2. Semne şi simptome specifice pentru o suferinţă colonică.

– *hemoragiile digestive inferioare* pot fi acute sau, mai frecvent, cronice. *Sângerările acute* se manifestă diferit în funcţie de localizarea tumorii care s-a ulcerat. În cazul neoplasmelor de colon distal şi de rect (care reprezintă mai mult de jumătate din total) hemoragia se manifestă fie ca *rectoragie* – sânge roşu amestecat cu materiile fecale sau izolat la începutul scaunului, fie ca *hematochezie* – emisia de sânge parţial digerat de aspect roşu-cărămiziu. În tumorile stenozante de cec şi ascendent, ca urmare a stagnării intraluminale a sângelui, hemoragia se poate exterioriza şi sub formă de *melenă.* Sângerările cronice sunt mai rar macroscopice, cel mai adesea au un caracter ocult şi determină apariţia *anemiei hipocrome microcitare* (de tip feripriv).

– *ocluzia intestinală incompletă* constituie una din complicaţiile majore ale CRC. Se manifestă sub formă de dureri intense însoţite de balonări ale segmentului supraiacent leziunii, zgomote hidroaerice şi, eventual, accentuarea peristaltismului;

– *masa tumorală palpabilă* este identificată relativ târziu, în situaţia dezvoltării preponderent intraparietale şi extracolonice. Este dură, neregulată, mată şi indoloră; un caracter distinctiv îl prezintă neoplasmul de colon transvers la care masa palpabilă poate fi mobilă.

3. Semnele şi simptomele generale nespecifice apar de obicei tardiv în evoluţie CRC. Starea generală a pacientului este mult timp nealterată, astenia şi anorexia caracterizând stadiile avansate. Scăderea în greutate, deşi prezentă la 2/3 din pacienţi este, în general, nesemnificativă. Febra apare în cancerele cu necroze întinse şi în cele cu obstrucţii incomplete, traducând infecţia supraadăugată. Paloarea cutaneomucoasă este întâlnită la pacienţii cu sângerări oculte sau macroscopice.

4. Semnele şi simptomele datorate complicaţiilor apar în stadiile tardive, limitează posibilităţile de intervenţie chirurgicală şi agravează prognosticul. Complicaţiile CRC sunt variate. Au fost descrise complicaţii datorate *invaziei tumorale* către lumenul digestiv – *ocluzia intestinală joasă*, către seroasă – *perforaţia*, în vasele sanguine intramurale – sângerarea digestivă inferioară sau în organele vecine – *fistule vezicale, vaginale* etc. *Metastazarea* se exprimă clinic cel mai frecvent prin hepatomegalie tumorală şi icter *(diseminare hepatică)* sau ascită *(diseminare peritoneală)*. De o importanţă particulară este depistarea *sindroamelor paraneoplazice* care, deşi rare, pot fi unica expresie clinică manifestă chiar în stadii evolutive timpurii. Se pot identifica tulburări endocrine (sindrom Cushing, hipoparatiroidism), cardiovasculare (sindrom Raynaud, tromboflebite migratorii), nevralgice (polinevrite) sau cutanate (dermatomiozită, acanthosis nigricans).

Tuşeul rectal este o manevră clinică *obligatorie* la orice suspiciune de CRC deşi doar 5-10% din tumori sunt accesibile acestei explorări. Pe lângă evidenţierea tumorilor ampulare rectale, permite aprecierea prezenţei invaziei perirectale. Importanţa tuşeului rectal ca test de screening a fost infirmată pe studii statistice.

EXPLORĂRILE PARACLINICE

EXPLORĂRILE ENDOSCOPICE

Reprezintă cele mai utile investigaţii paraclinice pentru dovedirea existenţei unui CRC, impactul lor crescând permanent pe măsura progreselor tehnologice.

Rectosigmoidoscopia

Este justificată, ca examen de primă alegere, deoarece 50-60% din CRC sunt localizate pe ultimii 60 de centimetri ai intestinului gros. Există două modalităţi tehnice de efectuare a acestei explorări.

– *rectosigmoidoscopia rigidă (RSR)* permite explorarea ultimilor 20-30 cm ai colonului şi asigură: aprecierea distanţei de la orificiul anal până la tumoră, descrierea poziţiei pe perete a acesteia şi a gradului de extensie circumferenţială, precizarea aspectului macroscopic, prelevarea de endobiopsii dirijate multiple şi plasarea unei sonde de ecografie endorectală. Deşi furnizează informaţii utile pentru stabilirea conduitei terapeutice, RSR prezintă o serie de inconveniente, cum ar fi distanţa limitată de explorabilitate şi gradul înalt

de disconfort în comparaţie cu cel al explorărilor cu aparate flexibile. Rezultatele fals negative apar atunci când examinatorul nu insistă în vizualizarea unor arii anatomice mai dificil de abordat (fundul de sac anorectal, faţa proximală a valvulelor Houston) în care pot stagna reziduuri mucosanguinolente sau atunci când se prelevează numai detritus necrotic din centrul ulcerat al tumorii;

– *rectosigmoidoscopia flexibilă (RSF)* reprezintă o metodă ce înlocuieşte treptat RSR ca urmare a posibilităţilor superioare de explorare (aproximativ 35 sau 60 cm distali ai intestinului gros, funcţie de tipul aparatului), a vizualizării mai clare a mucoasei şi a disconfortului mai redus pe care-l provoacă pacientului. Ca urmare a acestor avantaje RSF tinde să înlocuiască complet RSR.

Colonoscopia

Reprezintă *cea mai sensibilă metodă* de diagnostic a CRC, randamentul ei variind în funcţie de indicaţie. În mâinile unui endoscopist experimentat este un examen sigur, riscul de perforaţie fiind de 2-4/1 000, iar mortalitatea de 2/10 000 de investigaţii. Unicul dezavantaj este cel al disconfortului resimţit de unii pacienţi. Colonoscopia permite vizualizarea morfologiei tumorale, fiind singura tehnică care oferă atât posibilitatea diagnosticului cât şi a îndepărtării leziunilor premaligne. În absenţa unei stenoze imposibil de depăşit, în 90% din cazuri se poate explora întregul cadru colic şi, uneori, ultima ansă ileală în scopul detecţiei CRC sindrone şi a realizării exerezei polipilor benigni asociaţi. Biopsiile endoscopice permit afirmarea naturii maligne a tumorii şi descrierea caracterelor microscopice (tipul histologic şi gradul de diferenţiere). Colonoscopia nu oferă posibilitatea aprecierii extensiei intraparietale a carcinomului (stadializarea preoperatorie), dezavantaj depăşit, pentru tumorile distale, odată cu introducerea în practică a ecografiei endoscopice.

Aspectele colonoscopice ale CRC sunt diverse: masă vegetantă cu sau fără ulceraţie; masă polipoidală sesilă sau pediculată; zonă de stenoză inelară circumferenţială sau zonă cu stricturi anfractuoase, neregulate; lumen tubular ce nu se destinde la insuflaţia de aer ca urmare a infiltrării neoplazice. Carcinoamele *de novo* au un aspect endoscopic plat, care poate fi supradenivelat, cu sau fără depresiune centrală, neted sau subdenivelat.

Colonoscopia virtuală este o tehnică modernă a cărei eficienţă este în curs de evaluare. Datele obţinute din tomografia computerizată spirală, efectuată la pacienţi pregătiţi ca pentru colonoscopie la care s-a introdus doar aer în colon, sunt sintetizate digital pentru obţinerea imaginilor tridimensionale ale întregii mucoase colonice.

EXPLORĂRILE IMAGISTICE

Ca urmare a dezvoltării endoscopiei digestive inferioare locul imagisticii în diagnosticul CRC a devenit secundar, utilitatea principală fiind în aprecierea extensiei tumorale.

Explorarea radiologică

Irigografia (clisma baritată) se realizează cu bariu fluid sau cu alte produse hidrosolubile de contrast, prin examinare în umplere (examen cu contrast simplu), după evacuare parţială sau după evacuare totală cu insuflaţie (examen cu dublu contrast bariu-aer). Actualmente, *indicaţiile principale* sunt: 1) eşecurile sau insuficienta vizualizare la endoscopie şi 2) pacienţii cu stare generală extrem de alterată sau foarte vârstnici, care nu pot suporta examenul colonoscopic. Acolo unde nu există facilităţi de endoscopie digestivă inferioară irigografia rămâne examenul de elecţie.

Imaginile radiologice diferă în funcţie de aspectul macroscopic al tumorii: formele vegetante dau o imagine de *lacună,* cele ulcero-vegetante de *nişă în lacună,* iar cele infiltrante de *stenoză.* În raport cu regiunea în care se dezvoltă CRC există o serie de aspecte caracteristice (fig. 4). La nivelul rectului imaginea revelatoare este de *"rect amputat";* pe colonul sigmoid şi descendent aspectul radiologic este de lacună sau de stenoză: marginile lacunei sunt abrupte şi bine circumscrise, iar stenoza poate fi parţială sau completă şi se întinde în sens longitudinal dând aspectul tipic de "cotor de măr". Cancerele localizate pe colonul transvers apar radiologic sub formă de stenoză (imagine în *"pantalon bufant"* sau *"în pâlnie").* Cancerele de cec au imaginea radiologică lacunară localizată la nivelul unui perete sau circumferenţial *(cancer vegetant "în virolă");* aceste aspecte ridică numeroase probleme de diagnostic pozitiv dată fiind greutatea umplerii cecului cu bariu, persistenţa de reziduuri fecale în cec sau deformarea cecului prin afecţiuni de vecinătate sau post apendicectomie.

Examenul abdominal pe gol în ortostatism este folosit doar în urgenţă, pentru diagnosticul complicaţiilor CRC (ocluzie, perforaţie). **Radiografia toracică** poate evidenţia prezenţa metastazelor pulmonare. **Radiografia sau scintigrafia osoasă** sunt folosite pentru depistarea metastazelor osoase.

Ecografia

Ecografia abdominală este utilă pentru identificarea maselor parietale digestive (mult îngreunată de interpoziţia de gaze), dar mai ales pentru aprecierea stadiului tumoral (infiltrarea în ganglionii limfatici, metastazarea hepatică sau prezenţa lichidului de ascită). Utilizarea biopsiei ghidate sub ecograf permite diagnosticul histologic al proceselor localizate intrahepatice de dimensiuni mici.

Ecografia endorectală (EER) asigură explorarea peretelui rectal şi al spaţiului perirectal şi se realizează fie cu o sondă rigidă fără ghidaj, fie cu un ecoendoscop. În prezent este considerat examenul de referinţă pentru evaluarea extensiei locoregionale a cancerului de rect, fiind util unei decizii terapeutice adecvate. Comparaţiile între rezultatele ecografiei endorectale şi examinările histopatologice corespunzătoare indică o precizie diagnostică de aproximativ 83% în evaluarea extensiei intraparietale şi de 63% pentru invazia ganglionară. Studiile comparative între EER şi tomografia computerizată au

arătat superioritatea celei dintâi în precizarea extensiei parietale sau ganglionare a CRC în stadiile 1-3 şi a ultimei pentru tumorile în stadiul 4 (care penetrează în organele vecine). O limitare a examinării EER este utilizarea ei post radioterapie când remanierile fibroinflamatorii secundare pot conduce la o supraestimare a extensiei tumorii.

Tomografia computerizată (TC)

Deşi permite analiza completă a cadrului colic nu este un examen de primă intenţie pentru diagnostic. TC este mai sensibilă decât ecografia în căutarea adenopatiilor, dar nu poate identifica extensia pericolică la debut. Este utilă şi pentru depistarea metastazelor viscerale.

Rezonanţa magnetică nucleară (RMN)

Prezintă, global, aceleaşi performanţe ca şi TC.

EXPLORĂRILE SUPLIMENTARE PENTRU STABILIREA EXTENSIEI TUMORALE

Diagnosticul imunologic

Diagnosticul imunologic constă în dozarea din sânge sau spălătură colonică a antigenului carcinoembrionar (ACE). Sensibilitatea testului variază în funcţie de stadiul CRC, în formele localizate fiind prea mică pentru a putea asigura depistarea precoce. Specificitatea de boală sau de organ este redusă, valorile crescute fiind prezente şi în alte afecţiuni colonice netumorale (rectocolita ulcerohemoragică), în alte neoplasme (pancreatic, hepatic, mamar, bronşic, de endometru), în afecţiunile hepatice inflamatorii, precum şi în sângele fumătorilor. Există o corelaţie puternică între concentraţia serică preoperatorie a ACE şi masa tumorală, iar după rezecţia curativă nivelul ACE revine la normal în circa 6 săptămâni. De aceea, determinarea ACE este utilizată ca un indicator de prognostic care semnalează extensia tumorală şi apariţia metastazelor (în situaţia în care nivelurile serice rămân înalte după tratamentul chirurgical). Au fost descrişi şi alţi markeri tumorali (CA 19-9, villina etc.) a căror semnificaţie în CRC nu este încă suficient precizată.

Cistoscopia

Cistoscopia este indicată atunci când datele clinice sau imagistice sugerează prezenţa unei invazii vezicale, nefiind un examen sistematic în stabilirea extensiei CRC.

Bilanţul biologic

Bilanţul biologic este practic nemodificat precoce fiind alterat doar tardiv. Anemia, în general moderată, se produce în special ca urmare a pierde-

rilor de sânge (oculte sau macroscopice) şi, mai rar, prin consumul biocatalizatorilor universali (vitaminele B_6 şi B_{12} şi acidul folic) sau prin hipoproducţie medulară datorată invaziei carcinomatoase. Localizarea la colonul transvers se asociază cel mai frecvent cu anemii severe. Leucocitoza survine în momentul apariţiei complicaţiilor infecţioase. VSH este moderat mărit (sub 60 mm/h), iar reactanţii de fază acută (alfa 2 globulinele, fibrinogenul şi proteina C reactivă) au de asemenea valori peste normal. Enzimele hepatice (transaminazele, gamaglutamiltranspeptidaza sau fosfataza alcalină) depăşesc limitele normale pe măsura metastazării hepatice. Preoperator este necesară realizarea unui bilanţ biologic extins (proteinogramă, coagulogramă etc.) în vederea descrierii cât mai precise a stării pacientului.

DIAGNOSTICUL CRC

DIAGNOSTICUL POZITIV

Există trei modalităţi de diagnosticare a pacienţilor:

– depistarea cazurilor izolate (case finding), datorată adresabilităţii pacienţilor la medic fie pentru o simptomatologie sugestivă, fie ca urmare a examinării clinice pentru acuze legate de alte organe. Anamneza şi examenul clinic ridică suspiciunea de CRC, explorările endoscopice şi/sau imagistice detectează tumora, iar histopatologia confirmă natura malignă a acesteia;

– screeningul populaţiilor cu risc mediu sau crescut de CRC. Se realizează în cadrul profilaxiei secundare şi identifică indivizii cu cea mai mare probabilitate de a avea CRC sau polipi colonici din grupul celor fără semne sau simptome de boală;

– supravegherea, adică monitorizarea indivizilor cu antecedente de boală rectocolonică predispozantă la CRC (inclusiv alt cancer colorectal).

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Există un număr mare de pacienţi simptomatici cu CRC la care diagnosticul este fie îndreptat către o altă afecţiune, fie este întârziat cu luni de zile. Principalele entităţi nosologice care pretează la diagnostic diferenţial cu CRC sunt prezentate în tabelul VI.

FORME CLINICE SPECIALE DE CRC

Diviziunea tradiţională (anatomică) a CRC în cancer colonic (drept şi stâng) şi cancer rectal nu mai este actuală, deoarece nu se au în vedere bazele etiopatogenice. Studiul sistematic al alterărilor genetice a permis identificarea a două forme de CRC: 1) *cancerul colorectal LOH+* şi 2) *cancerul colorectal RER+*, schematizare importantă în perspectiva din ce în ce mai apropiată a terapiei pe baze patogenice a cancerului.

TABELUL VI

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL CANCERULUI COLORECTAL

Boala	*Criteriile de diagnostic diferenţial*
Rectocolita ulcero-hemoragică şi boala Crohn colonică	– aspecte imagistice (radiologice şi colonoscopice) caracteristice – histologie specifică
Diverticuloza colonică	– aspecte radiologice şi imagistice caracteristice
Angiodisplazie	– imagine arteriografică sugestivă – extravazare sanguină la scintigrama cu hematii marcate – aspecte colonoscopice caracteristice
Colite infecţioase	– coproculturi şi/sau examene coproparazitologice pozitive – teste serologice pozitive – aspecte colonoscopice specifice (uneori)
Diaree HIV	– teste serologice pozitive – manifestări clinice sugestive – date epidemiologice
Colita pseudomembranoasă	– după administrare de antibiotice – identificarea toxinei Clostridium dificile în scaun – endoscopie sugestivă
Colita ischemică	– bătrâni – manifestări clinice: rectoragii + durere – rect indemn endoscopic – imagine arteriografică sugestivă
Tuberculoza colonică	– asocierea cu tuberculoza pulmonară (deseori) – identificare BK în scaun – aspecte imagistice (radiologice şi imagistice) caracteristice – histologie specifică
Colon iritabil	– excluderea tuturor cauzelor organice

CANCERUL COLORECTAL LOH+

Reprezintă grupul cel mai numeros de CRC (aproximativ 70%) caracterizat molecular prin *pierderea heterozigozităţii (LOH,* loss of heterozygosity) la o serie de loci, cu implicita reducere la hemizigozitate (prezenţa în genom a unei singure alele) sau homozigozitate (absenţa ambelor alele). Fenomenul este corelat cu inactivarea genelor de supresie a creşterii tumorale. Majoritatea tumorilor LOH+ se dezvoltă la nivelul polipilor preexistenţi şi sunt localizate pe colonul stâng (circa 80% din total).

Caracteristicile etiopatogenice principale sunt: instabilitatea cromozomială, manifestată prin anomalii numerice cromozomiale (aneuploidie) datorate defectelor de segregare mitotică; mutaţiile genei APC şi pierderile alelice ale genelor p53, DCC şi DPC4 sunt esenţiale iniţierii şi, respectiv, progresiunii tumorale.

Particularităţi clinice. Ca urmare a caracterului circumferenţial al tumorilor şi a diametrului mai redus al lumenului colonului stâng, cea mai frecventă manifestare clinică este tulburarea tranzitului intestinal. Sângerarea se exprimă mai ales prin hematochezie. Formele viloase rectale se pot manifesta prin falsă diaree ca urmare a secreţiei importante de mucus.

Diagnosticul endoscopic este cu atât mai uşor de realizat cu cât localizarea neoplasmului este mai aproape de orificiul anal.

CANCERUL COLORECTAL RER+ (REPLICATION ERROR)

Tumorile RER+ sunt situate aproape exclusiv pe colonul distal (drept), şi reprezintă 15-20% din CRC sporadice şi peste 95% din cancerele HNPCC.

Elementele etiopatogenice, distincte faţă de cele ale CRC LOH+, sunt: instabilitatea microsateliţilor, datorată deficienţei de reparare a împerecherilor greşite de baze azotate. Fenotipul definit prin incapacitatea reparării leziunilor ADN a primit denumirea de RER (replication error) sau fenotip mutator. Substratul molecular îl constituie alterarea genelor de stabilitate (antimutatoare); deleţiile alelice sunt absente, iar mutaţiile genelor APC şi p53 sunt mai puţin frecvente comparativ cu tumorile LOH+.

Clinic, cel mai frecvent sunt prezente simptomele generale (anemie, astenie, inapetenţă). Mai rar, se produc sângerări macroscopice (sânge parţial digerat amestecat cu materiile fecale). Masa abdominală palpabilă apare tardiv. Explicaţia acestei simptomatologii rezidă în predominanţa formelor vegetante de cancer rectocolonic la nivelul unui lumen digestiv cu diametrul transvers mare.

Aceste tumori sunt accesibile direct doar *colonoscopiei* (care trebuie în mod obligatoriu să exploreze întreg colonul – pancolonoscopie – la orice pacient cu suspiciunea de CRC); în unele situaţii (megadolicocolon, pregătire insuficientă etc.) pentru confirmarea localizării cecale este utilă şi efectuarea irigografiei.

PROFILAXIA CRC

PROFILAXIA PRIMARĂ

Obiectivul profilaxiei primare este evitarea iniţierii procesului patogenic prin identificarea şi eradicarea factorilor etiologici ai CRC.

În momentul de faţă, se folosesc două căi pentru atingerea acestui scop:

a) chemopreventia. Are la bază constatarea, încă nefundamentată patogenic, că administrarea cronică de antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS) reduce riscul de CRC. Studiile statistice şi metaanalizele ulterioare au dovedit că: 1) *aspirina* administrată timp de minimum o decadă în doze identice cu cele din profilaxia bolilor cardiovasculare diminuează substanţial riscul de apariţie a CRC; 2) *sulindacul* utilizat regulat timp de cel puţin 4 luni scade semnificativ numărul şi dimensiunile polipilor adenomatoşi la pacienţii cu

FAP şi 3) efectul AINS asupra polipilor colonici sporadici nu este important;

b) dieta protectivă. Au fost formulate de către OMS o serie de recomandări: 1) *diminuarea consumului de lipide alimentare* (animale sau vegetale) la maximum 20% din totalul caloric; 2) *creşterea cantităţii de fibre ingerate* la cel puţin 25 g/zi; 3) consumul zilnic de *fructe, legume şi cereale* în cantitate mare ("între 5 şi 8 gustări zilnice"); 4) evitarea consumului caloric excesiv şi a excesului ponderal. Practic, va fi dificil de obţinut un beneficiu semnificativ prin utilizarea izolată doar a unui anumit tip de dietă, studiile epidemiologice efectuate până în prezent indicând doar rezultate modeste explicabile, ţinând cont de patogenia foarte complexă a CRC.

PROFILAXIA SECUNDARĂ

Obiectivul profilaxiei secundare este *diagnosticul precoce* al CRC, înainte ca tumora să depăşească submucoasa şi să metastazeze, pentru ca intervenţia terapeutică să aibă eficienţa maximă. Metodele şi strategia profilaxiei secundare trebuie adaptate la particularităţile diferitelor forme etiopatogenice.

Testele de screening

Testul ideal de screening trebuie să satisfacă următoarele criterii de bază: să fie simplu, sigur, acceptat de populaţie, iar rezultatele obţinute să fie valide şi reproductibile. Până în prezent, în practica curentă nici unul din testele utilizate nu satisface toate aceste cerinţe, ceea ce determină utilizarea lor conjugată (tabelul VII).

TABELUL VII

COMPARAŢIE ÎNTRE EXAMENELE DE SCREENING ALE CRC

Examen screening	*Risc*	*Dificultate realizare*	*Cost*	*Sensibilitate (%)*	*Specificitate (%)*
Hemocult	nul	mică	mic	90-92	70
Hemocult cu rehidratare	nul	mică	mic	98-99	50
THOF imunologice	nul	mare	moderat	90-92	70
RSR	redus	mică	mic	redusă	redusă
RSF (60 cm)	redus	medie	moderat	înaltă	50
Irigografie dublu contrast	mic	dificilă	moderat	95	75
Colonoscopie	moderat	dificilă	ridicat	99	95
Detectare mutaţii ADN	nul	dificilă	ridicat	99	înaltă

THOF – test de detectare a hemoragiilor oculte în materiile fecale; RSR/F – rectosigmoidoscopie rigidă/flexibilă.

1) Identificarea hemoragiilor oculte în fecale. Cel mai utilizat este testul Haemoccult (HO) care reprezintă un test calitativ de culoare. Acesta se bazează pe activitatea pseudoperoxidazică a hematinei (un produs de degradare a hemoglobinei) care determină schimbarea culorii unei hârtii impregnate cu colorant. Se consideră cert pozitiv testul în care toate prelevările (de obicei 6, câte două din trei scaune consecutive) au determinat virajul de culoare. Folosirea unui regim alimentar special în timpul testării şi cu trei zile anterior nu a determinat, în studii epidemiologice largi, îmbunătăţirea rezultatelor. Se poate interzice, totuşi, consumul de alimente ce conţin peroxidaze (fructe şi vegetale crude) sau proteine cu hem (carne roşie). Rehidratarea creşte sensibilitatea testului pe seama specificităţii.

HO este singurul test de screening evaluat în trialuri randomizate controlate şi reprezintă dintre toate testele actuale cel mai acceptabil compromis între sensibilitate, specificitate şi cost. Complianţa populaţiilor supuse screeningului variază foarte mult (20-70%), fiind sub pragul necesar unei eficienţe maxime (70%). Procentul de teste pozitive reprezintă circa 1-6% din total, iar valoarea predictivă (proporţia de rezultate pozitive datorate bolii) este cuprinsă între 8-12% pentru carcinoame şi 20-40% pentru adenoame. Peste 50% din testele pozitive nu sunt cauzate de neoplasme (rezultate fals pozitive), deoarece sângerările au loc frecvent în afecţiuni nonneoplazice, iar numeroase alte substanţe prezente în materiile fecale au activitate peroxidazică. Pe de altă parte, HO nu detectează peste 40% din CRC curabile şi 75% din adenoame (rezultate fals negative) ca urmare a caracterului intermitent al sângerării.

În pofida acceptabilităţii limitate, eficienţa utilizării HO ca test de screening pare să fie semnificativă deoarece: 1) CRC depistate prin HO sunt în stadii mai precoce (Dukes A şi B) faţă de cele diagnosticate prin depistarea individuală, ceea ce conferă o şansă de curabilitate mai mare şi 2) a fost dovedită scăderea mortalităţii prin CRC cu 33% la cei ce au utilizat HO faţă de martori (această valoare fiind de jumătate din cea teoretică obţinută în situaţia utilizării în condiţii ideale a testului).

Există *teste cantitative* pentru sângerările microscopice (Hemo Quant) a căror valoare predictivă este ceva mai mare. În ultimii ani au fost dezvoltate o serie de *teste imunologice* de depistare a hemoragiilor oculte în scaun care utilizează anticorpi monoclonali anti hemoglobină umană. Acestea sunt mai sensibile, mai complexe, dar şi mai costisitoare şi, în plus, păstrează rata înaltă de rezultate fals negative inerente predictibilităţii reduse a hemoragiilor oculte în materiile fecale.

2) Screeningul endoscopic se efectuează la populaţia cu risc înalt şi la toţi subiecţii cu teste de hemoragii oculte în fecale pozitive din populaţia cu risc mediu. Specificitatea este superioară cercetării hemoragiilor oculte, în plus mucoasa poate fi inspectată direct şi biopsiată. Un alt avantaj este acela al timpului foarte redus de efectuare (de ordinul minutelor). Dezavantajul principal este cel al costului ridicat care devine semnificativ, mai ales în cazul urmăririi timp îndelungat a unei populaţii.

S-a dovedit că prin *RSR* se realizează: 1) diagnosticarea unui procent semnificativ mai mare de cancere rectosigmoidiene în stadiile precoce şi 2) reducerea mortalităţii prin aceste tumori în populaţiile supuse screeningului secundar.

Deşi efectele *RSF* ca test de screening sunt încă insuficient studiate, există un consens în aprecierea avantajelor certe ale acestei metode faţă de RSR: prin RSF pot fi depistate cel puţin 80% din toate CRC şi 95% din toate adenoamele, deoarece 2/3 din neoplaziile proximale (colon drept) au ca markeri adenoame distale ce pot fi identificate cu rectosigmoidoscopul de 60 cm. Astfel, RSF este un examen de depistare a cancerelor de colon distal şi de identificare a markerilor de risc ai CRC de colon proximal.

Colonoscopia este, teoretic, cel mai bun examen pentru profilaxia secundară, dar acceptabilitatea ei de către populaţia asimptomatică este extrem de mică (~6%), iar costul este ridicat. Probabil că în viitor utilizarea ei se va extinde datorită posibilităţii de intervenţie directă asupra leziunilor premaligne.

3) Polipectomia colonoscopică. Deoarece un număr însemnat de CRC provin din polipi adenomatoşi preexistenţi s-a considerat utilă identificarea şi extirparea lor, indiferent de dimensiune sau gradul anaplaziei. Studii recente au dovedit că polipectomia determină o incidenţă mai mică decât cea aşteptată de CRC la cei supuşi acestei metode. Cu toate acestea, avându-se în vedere că 30-50% din persoanele în vârstă de peste 50 de ani prezintă cel puţin un adenom şi că un număr mic de polipi parcurg secvenţa adenom-carcinom, este posibilă restrângerea indicaţiilor de polipectomie colonoscopică la adenoamele medii şi mari (> 1 cm).

4) Dozarea ACE. Este utilă pentru urmărirea postoperatorie a pacienţilor cu CRC.

5) Screeningul molecular. Se consideră că în următorul deceniu tehnicile geneticii moleculare vor suplini sau chiar vor înlocui metodele actuale de profilaxie secundară, deoarece satisfac toate cerinţele unui test de screening. De o importanţă particulară este sensibilitatea lor care poate atinge 100%: alterările genice sunt caracteristice doar leziunilor neoplazice (polipi şi CRC), iar prezenţa lor certifică întotdeauna existenţa acestora. Screeningul molecular are două aplicaţii importante: a) *în CRC ereditare,* stabilirea *predispoziţiei încă din perioada asimptomatică* (inclusiv prenatală). Au fost produse teste comerciale de identificare a mutaţiilor genei APC la membrii familiilor cu FAP, iar în viitorul foarte apropiat vor deveni disponibile teste pentru stabilirea alterărilor genelor hMLH1, hMSH2, PMS2 şi PMS1 în HNPCC; b) *în CRC sporadice, depistarea populaţiei ce va fi supusă screeningului endoscopic* ca urmare a detectării alterărilor genice caracteristice diferitelor stadii evolutive tumorale. La 80-90% din pacienţii cu CRC sau adenoame colonice este posibilă identificarea mutaţiilor punctiforme ale oncogenei K-ras în celulele exfoliate din materiile fecale.

Grupurile populaţionale şi strategiile adoptate

În funcţie de anamneza familială (esenţială şi obligatorie pentru încadrarea corectă a indivizilor) se pot diferenţia două populaţii supuse screeningului:

1) Populaţia asimptomatică fără risc crescut *(cu riscul mediu al populaţiei umane)* formată din toate persoanele peste 50 de ani (la care incidenţa CRC începe să devină semnificativ mai mare), fără nici un simptom clinic şi fără alţi factori de risc pentru CRC (inclusiv istoric familial negativ). Constituie grupul cel mai numeros şi, totodată, cel mai dificil de urmărit.

2) Populaţia asimptomatică cu risc crescut este reprezentată de **rudele de gradul I** ale pacienţilor la care s-a stabilit diagnosticul de CRC Polipos Ereditar sau CRC Nonpolipos Ereditar. Este un grup mai puţin numeros, dar datorită riscului semnificativ, mult mai important de urmărit. Acest grup cuprinde:

– *rudele pacienţilor cu FAP* sunt selectate pentru screening prin determinarea statusului de purtător al genei mutante APC. Numai cei la care s-a identificat mutaţia patogenică vor fi supuşi screeningului;

– *rudele pacienţilor cu HNPCC (sindrom Lynch I sau Lynch II).* Screeningul se bazează pe detectarea de rutină a mutaţiilor genelor de stabilitate hMSH2, hMLH1, hPMS1 şi hPMS2. Utilizarea tehnicilor moleculare permite selectarea încă din perioada asimptomatică a persoanelor cu risc care vor fi supuse investigaţiilor endoscopice. Încadrarea nosologică corectă a unor familii cu predispoziţie la CRC, esenţială pentru selectarea metodologiei de screening, se poate realiza uneori numai pe baze moleculare. Un exemplu tipic este cel al sindromului Turcot: la indivizii cu mutaţii APC (ca în FAP) sigmoidoscopia este suficientă, în timp ce la indivizii cu mutaţii ale genelor de stabilitate (ca în HNPCC) se impune colonoscopia datorită localizării preponderent proximale a tumorilor;

– *rudele pacienţilor cu sindrom de cancer şi adenoame colonice discret ereditare şi a celor cu formă familială de CRC.*

Populaţia supusă supravegherii este reprezentată de populaţia simptomatică cu risc crescut care cuprinde pacienţii cu: adenoame unice sau multiple, bolnavii operaţi pentru CRC sporadice sau ereditare (FAP sau HNPCC), şi cei cu afecţiuni inflamatorii colonice nespecifice. La aceştia se pot adăuga pacienţii cu diferite tipuri de hamartomatoză colonică ereditară (sindrom Peutz-Jegers sau polipoză juvenilă familială).

Metodologiile de screening şi supraveghere. Societatea Americană de Gastroenterologie a propus la începutul anului 1997 următoarele recomandări de screening şi supraveghere:

a) populaţia asimptomatică fără risc crescut (risc mediu). Screeningul începe la vârsta de 50 de ani printr-una din modalităţile următoare: 1) efectuarea anuală a testelor de hemoragii oculte fetale sau 2) efectuarea sigmoidoscopiei flexibile la fiecare 3-5 ani sau 3) teste de hemoragii oculte şi rectosigmoidoscopie flexibilă sau 4) irigografie (dacă este posibil

cu dublu contrast) la fiecare 5-10 ani sau 5) colonoscopie la fiecare 10 ani. În cazul hemoragiilor oculte fecale pozitive se recomandă explorarea endoscopică a întregului colon (fig. 5 a);

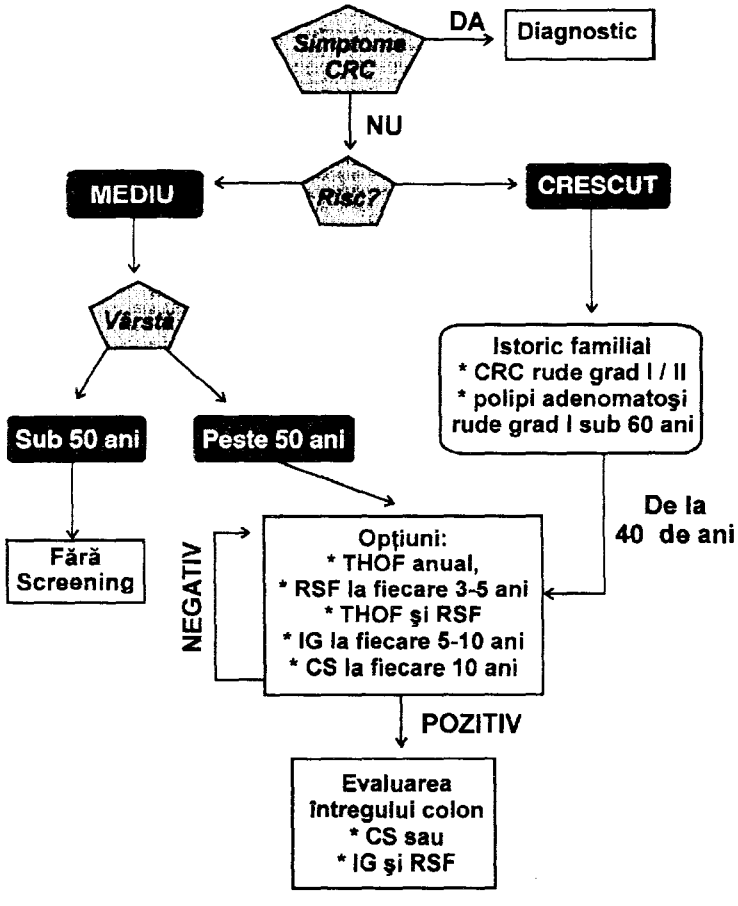


Fig. 5 – a) Algoritmul de screening al populaţiei cu risc mediu şi al subiecţilor cu istoric familial de adenoame sau carcinoame rectocolonice.

b) familiile cu FAP şi SG. Dacă la proband (cazul index) *s-a identificat mutaţia APC* (lucru realizabil prin testele comerciale actuale în 80% din cazuri), screeningul începe cu stabilirea în cadrul familiei a purtătorilor mutaţiei. Doar aceştia vor fi supuşi anual rectosigmoidoscopiei începând de la pubertate până în momentul identificării fenotipului. Ulterior se stabileşte de comun acord cu pacientul momentul optim pentru intervenţia chirurgicală profilactică. Urmărirea colonoscopică de rutină în vederea identificării polipilor malignizaţi nu este recomandată din cauza multitudinii de adenoame. Pentru situaţia în care rectul este conservat prin colectomie cu ileorec-

toanastomoză se indică rectosigmoidoscopie la fiecare 6 luni cu polipectomia adenoamelor nou apărute. Pentru familiile *fără mutaţii cunoscute,* vor fi supuşi screeningului toţi membrii (deşi doar 50% din ei au risc de CRC) (fig. 5 b);

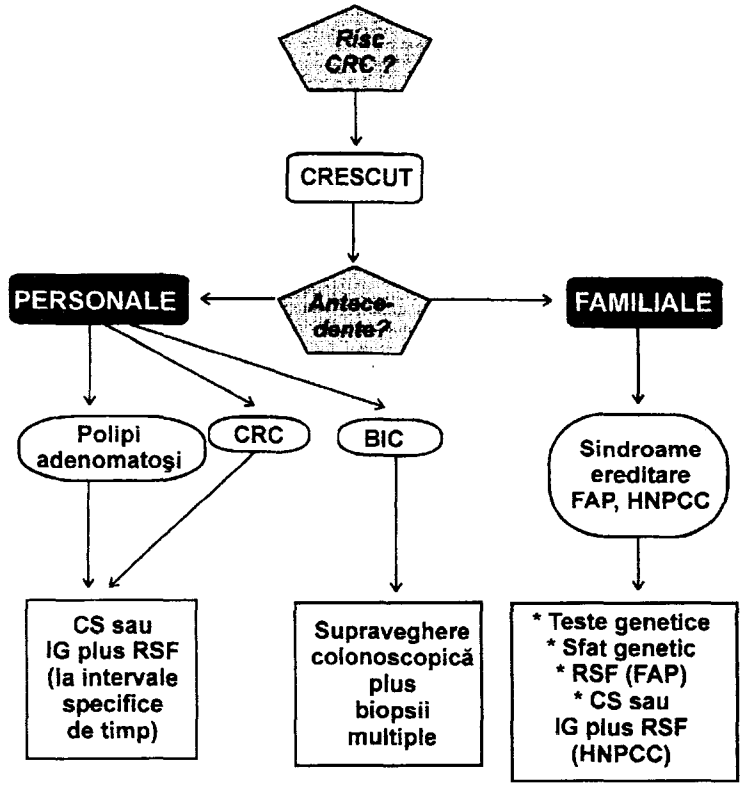


Fig. 5 – b) Algoritmul de screening al familiilor cu FAP, HNPCC, şi algoritmul de supraveghere a pacienţilor cu istoric personal de adenom sau carcinom rectocolonic sau boli inflamatorii colonice (BIC). Unde: THOF – testul hemoragiilor oculte în materiile fecale, RSR/RSF – rectosigmoidoscopie rigidă/flexibilă, CS – colonoscopie, IG – irigografie.

c) familiile cu HNPCC. Deoarece 80% din familii prezintă mutaţii în genele de stabilitate descoperite până în prezent, testele moleculare pot identifica o proporţie importantă de indivizi cu risc. Pentru familiile fără fenotip RER+ nu se poate face nici o distincţie între membri. Urmărirea începe la vârsta de 20-30 de ani prin practicarea anuală sau la doi ani a pancolonoscopiei (sau rectosigmoidoscopiei completată cu examen baritat); ulterior, după vârsta de 40 de ani, urmărirea se face anual. Pentru pacienţii cu sindrom Lynch II se vor utiliza în plus şi tehnici pentru depistarea celorlalte tipuri de neoplazii (examen genital, ecografie abdominală etc.). Demn de notat este faptul că screeningul trebuie aplicat şi familiilor care satisfac doar parţial criteriile Amsterdam (fig. 5 b);

d) indivizii cu istoric familial de cancer sau polipi. Subiecţii cu rude de gradul I (părinţi/fraţi/surori/copii) sau II care au fost diagnosticate cu cancer sau polipi adenomatoşi colorectali beneficiază de aceleaşi opţiuni de screening ca şi populaţia asimptomatică fără risc crescut. Diferenţa constă în vârsta de la care se începe investigarea – 40 de ani. Screeningul este cu atât mai important cu cât vârsta la care a fost diagnosticată ruda afectată a fost mai redusă (sub 55 de ani pentru CRC şi sub 60 de ani pentru adenoame) (fig. 5 a);

e) pacienţii cu istoric personal de adenoame colonice. Pacienţii la care s-au descoperit şi polipectomizat polipi adenomatoşi unici mari (diametrul > 1 cm) sau multipli vor efectua o nouă examinare colonoscopică (posibil tranzit baritat) la 3 ani interval. Atitudinea ulterioară este diferită funcţie de rezultatul acesteia. Dacă mucoasa colonică este normală sau se găseşte un singur polip mic tubular următoarea examinare poate fi peste 5 ani. Dacă se identifică adenoame sesile mari, adenoame multiple sau polipi cu carcinom *in situ*, intervalul de supraveghere trebuie scurtat. Nu există date suficiente pentru a face recomandări în privinţa vârstei la care se opreşte supravegherea, decizia finală fiind luată de comun acord de către medic şi pacient. Avantajul principal al colonoscopiei asupra irigografiei constă în posibilitatea efectuării polipectomiei (fig. 5 b);

f) pacienţi cu istoric personal din CRC. Supravegherea pacienţilor cu un CRC rezecat cu intenţie curativă în antecedente (şi la care nu s-a efectuat colonoscopie preoperatorie) se realizează prin examinarea completă colonoscopică (posibil irigografică) în primul an de la intervenţie. Dacă aceasta sau colonoscopia preoperatorie au fost normale, examinările ulterioare se vor efectua la 3 ani şi, dacă în continuare sunt normale, la fiecare 5 ani (fig. 5 b);

g) pacienţii cu boli inflamatorii colonice. La pacienţii cu RCUH supravegherea debutează după 8 ani (pancolită) sau după 15 ani (colită stângă) de la diagnostic. Se realizează prin colonoscopie anuală la 2 ani cu biopsii multiple, etajate (din 10 în 10 cm) necesare identificării displaziei. La pacienţii cu boala Crohn endoscopia este dictată de simptomatologie. Până în prezent nu există dovezi asupra eficienţei programelor de supraveghere la această categorie de pacienţi.

TRATAMENTUL CRC

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Chirurgia este *componenta esenţială* a tratamentului CRC, intervenţia putându-se adresa atât tumorii primare cât şi metastazelor (ganglionare sau parenchimatoase). Se consideră că 80% din CRC sunt potenţial curabile chirurgical în momentul diagnosticului.

Indicaţii. Teoretic orice pacient cu CRC poate fi supus tratamentului chirurgical:

– pentru *CRC localizat la peretele intestinal* (stadiul 1 TNM) intervenţia are scop curativ; în cazul *extensiei locoregionale şi la distanţă* (stadiile 2 şi 3 TNM) chirurgia asigură exereza tumorii primitive şi încearcă îndepărtarea cât mai completă a ţesuturilor invadate şi a metastazelor; *pentru CRC complicate (obstrucţie, perforaţie, hemoragie) şi/sau cu metastaze la distanţă* (stadiul 4 TNM) tratamentul chirurgical iniţial are, în general, un rol paleativ (rezolvarea complicaţiei); ulterior se poate completa cu o intervenţie curativă.

Contraindicaţii. În unele situaţii particulare tratamentul chirurgical nu se poate efectua, ca în CRC cu metastaze hepatice diseminate sau *cu metastaze în organe diferite* (de exemplu ficat şi plămân) sau în condiţii patologice asociate care contraindică intervenţia chirurgicală.

Vârsta avansată, per se, nu constituie un impediment major în practicarea cu rezultate bune a rezecţiei chirurgicale, mai ales în condiţiile progreselor tehnologice actuale (aparate de sutură automată, exereza curativă a cancerelor rectale mici pe cale transanală etc.).

Principii generale. 1) *Extensia rezecţiei.* Scopul principal al chirurgiei CRC este rezecţia completă a tumorii. Tratamentul chirurgical constă din excizia unui segment de intestin cu lungime adecvată distal şi proximal de tumoră (împreună cu mezoul corespunzător). Practic, utilizarea unor margini de siguranţă de 5 cm, atât în amonte cât şi în aval este considerată ca sigură oncologic, însă necesitatea ligaturilor vasculare impune, în general, o rezecţie mai amplă. În cazul tumorilor rectale restricţiile anatomice pelvine împiedică de obicei obţinerea acestui deziderat. 2) *Disecţia ganglionilor limfatici.* Intervenţia chirurgicală curativă necesită obligatoriu evidarea largă a ganglionilor din teritoriul de drenaj limfatic corespunzător. Uzual, se îndepărtează ganglionii paracolici şi cei intermediari; pentru disecţia celor centrali se iau în consideraţie vârsta pacientului, condiţiile medicale asociate precum şi particularităţile depistate intraoperator.

Tipurile de intervenţii chirurgicale curative. Factorul decisiv în alegerea tipului de intervenţie curativă este localizarea tumorii:

– pentru *cancerul situat în partea dreaptă a cadrului colic* se practică *hemicolectomie dreaptă,* extensia ei variind în funcţie de localizarea exactă a CRC. Dacă tumora infiltrează, valva ileocecală se rezecă 10-12 cm din ileonul terminal împreună cu mezoul corespunzător;

– în cazul *CRC localizat pe colonul descendent* se practică *hemicolectomie stângă;*

– *CRC sigmoidian* este extirpat prin *sigmoidectomie;*

– exereza curativă a *CRC rectal* depinde de distanţa faţă de orificiul anal: *între 12 şi 18 cm – rezecţie rectală* pe cale abdominală *cu colorectoanastomoză; sub 6 cm – amputaţie rectală* (cu desfiinţarea aparatului sfincterian anal) abdominoperineală cu colostomă stângă; *între 6 şi 12 cm* – decizia finală este hotărâtă intraoperator: *rezecţie rectală cu anastomoză joasă,* manuală sau mecanică (cu sau fără protecţie prin colostomă temporară) sau *amputaţie rectală cu colostomă iliacă stângă definitivă;*

– *exereza pe cale endoanală* este rezervată doar *cancerelor rectale în stadiile T1 sau T2* (la ecoendoscopie) care satisfac o serie de criterii riguroase.

Cura chirurgicală a metastazelor viscerale. Majoritatea metastazelor CRC se localizează în ficat: circa 1/4 din pacienţi au în momentul diagnosticului invazie hepatică (metastaze sincrone) şi aproximativ o cincime din cei operaţi dezvoltă în primii 5 ani metastaze metocrone hepatice.

Candidaţii pentru exereza chirurgicală sunt pacienţii cu tumoră hepatică sub 5 cm, solitară, fără nici o diseminare extrahepatică. În prezent, sunt acceptaţi şi unii pacienţi la care se consideră că, în pofida diseminării, ţesutul metastatic poate fi rezecat în totalitate.

Metodele de excizie sunt variate în funcţie de localizarea şi dimensiunile tumorii: exereze majore (hepatectomie dreaptă sau stângă) sau minore (mono– sau bisegmentectomii sau metastazectomii).

Rezultatele pe termen lung îndreptăţesc folosirea acestei tehnici: mortalitatea postoperatorie precoce este sub 10%, iar supravieţuirea la 5 ani este semnificativ mai bună faţă de grupurile de control (26% faţă de 14%).

Tratamentul CRC complicat. Tradiţional, *ocluzia* pe *colonul stâng* se rezolvă în trei timpi: 1) cecostomă sau colostomă pe transvers urmată la 10-14 zile de 2) rezecţia tumorii şi apoi de 3) închiderea colostomei şi repunerea în tranzit a colonului. La pacienţii cu stare biologică acceptabilă primii doi timpi se pot efectua împreună. Pentru obstrucţia de colon drept sau transvers se practică rezecţia tumorii şi ileo-coloanastomoză într-un singur timp.

Perforaţia acută în cavitatea peritoneală conduce la peritonită generalizată sau la abcese care impun pe lângă cura tumorii şi lavajul peritoneal. *Penetrarea în organele adiacente* (cu sau fără fistulizare) ridică probleme dificile de conduită chirurgicală: invazia extensivă în retroperitoneu, pereţii pelvici, duoden sau pancreas la pacienţii cu metastaze concomitente limitează intervenţia la bypass intestinal. În absenţa metastazelor, atitudinea chirurgicală trebuie să fie cât mai agresivă.

Tratamentul laparoscopic. Actualmente se consideră că laparoscopia în CRC nu este superioară chirurgiei tradiţionale în ceea ce priveşte eficacitatea oncologică. Avantajele dovedite constau în diminuarea durerii postoperatorii şi a duratei de spitalizare.

Situaţii particulare. *Tratamentul cancerului în polip* variază în funcţie de extensia ţesutului malign. Dacă acesta nu depăşeşte muscularis mucosae (carcinom *in situ)* se poate practica fie *polipectomia endoscopică,* fie cea *chirurgicală.* Dacă tumora invadează submucoasa se indică cura chirurgicală.

Profilaxia chirurgicală a malignizării adenoamelor în sindroamele ereditare de polipoză colonică. Intervenţia chirurgicală este singura modalitate efectivă de prevenire a malignizării, analiza moleculară putând optimiza procedura. În funcţie de localizarea mutaţiei *APC* se poate indica *momentul colectomiei:* mutaţiile dintre codonii 1 250 şi 1 464 ai exonului 15 determină forme severe de boală (> 5 000 de polipi) la care colectomia profilactică se face precoce (în jurul vârstei de 20 de ani), în timp ce alterările localizate

în exonii 3 şi 4 generează forme atenuate (< 100 de polipi şi cu debut mai tardiv), colectomia profilactică putându-se efectua la vârste mai avansate (în a treia decadă de viaţă). Mai mult decât atât, *tipul intervenţiei* poate fi stabilit pe baza spectrului mutaţional APC: s-a dovedit că la pacienţii cu mutaţii în aval (către extremitatea 3') de codonul 1 250 colectomia cu ileorectoanastomoză este tratamentul cu cele mai puţine complicaţii, iar la cei cu mutaţii în amonte de acest codon (extremitatea 5') se indică proctocolectomia restorativă (cu rezervor ileal) ca gest de primă intenţie.

TRATAMENTE NONCHIRURGICALE

Radioterapia

Raţiunea efectuării. Constituie o componentă importantă în tratamentul cancerului de rect (tabelul VIII): poziţia topografică a rectului în micul bazin unde vine în contact cu numeroase organe vecine determină, de multe ori, o exereză chirurgicală oncologic nesatisfăcătoare. În consecinţă, recidivele postoperatorii ale cancerelor rectale care au depăşit peretele sau au diseminat în ganglionii locali sunt mai numeroase faţă de alte localizări tumorale (variind între 20 şi 40% pentru grupul tratat doar prin chirurgie). În aceste condiţii radioterapia este utilizată pentru *îmbunătăţirea controlului local.* În plus, radioterapia are şi un *efect de "regresie a stadiului tumoral"* ("down-staging" effect) caracterizat prin diminuarea dimensiunilor tumorii şi a numărului de ganglioni diseminaţi, crescând şansele de radicalitate ale intervenţiei chirurgicale.

TABELUL VIII

RECOMANDĂRILE DE TRATAMENT ADJUVANT INTERVENŢIEI CHIRURGICALE ÎN CRC

	*Tratamentul adjuvant recomandat**
Cancer de colon	
Stadiile 1 şi 2 TNM	Fără
Stadiul 3 TNM	
Stabilit	5-FU +levamisole
Alternativă	5-FU +leucovorin
Stadiul 4 TNM	? (Fără/5-FU +leucovorin)
Cancer de rect	
Stadiul 1 TNM	Fără
Stadiile 2 şi 3 TNM	
Stabilit	5-FU (bolus) +iradiere pelvină
Alternativă	5-FU (perfuzie continuă) iradiere pelvină
Stadiul 4	? (Fără/5-FU +leucovorin)

* Aceste recomandări sunt supuse schimbărilor datorită acumulărilor de noi dovezi survenite cu mare repeziciune în acest domeniu; de aceea, ele trebuie adaptate permanent.

Modalităţi de efectuare. *Iradierea abdominală totală nu* are un raport eficienţă/efecte toxice dovedit. Cea mai utilizată este radioterapia locală realizată pe cale externă sau internă (endorectală).

Radioterapia adjuvantă. Se efectuează în completarea intervenţiei chirurgicale la pacienţii *în stadiile 2 şi 3 TNM* şi are ca obiective principale creşterea duratei de supravieţuire a pacienţilor şi scăderea riscului de recidivă locală.

Radioterapia izolată atât *postoperatorie* cât şi *preoperatorie* determină diminuarea semnificativă a recidivelor locale, cu un avantaj pentru cea din urmă. Iradierea *postoperatorie* determină, se pare, un procent mai mare de decese toxice (în special prin ileită toxică). Numai utilizarea preoperatorie a radioterapiei a dat în unele studii rezultate semnificative în ceea ce priveşte prelungirea supravieţuirii, fără a fi confirmate în altele. Beneficiul maxim este obţinut la pacienţii cu tumoră care a invadat ţesuturile vecine.

Studiile de laborator au sugerat un rol radiosensibilizant al fluorouracil (5-FU). În practică, asocierea *postoperatorie a radioterapiei cu chimioterapia (RT+CHT)* a condus la creşteri semnificative atât pentru intervalul fără recidivă cât şi pentru supravieţuirea globală a pacienţilor. De aceea există un consens în a considera *5-FU + iradierea pelvină tratamentul standard* al cancerelor rectale în *stadiile 2 şi 3.* Rezultatele RT+ CHT *preoperatorie* sunt încă incomplete, neexistând datele finale ale studiilor randomizate.

Asocierea postoperatorie a chimioterapiei cu radioterapia determină o creştere a efectelor toxice comparativ cu radioterapia singură, fără a fi, însă, mărită şi incidenţa efectelor de lungă durată.

În *cancerul de colon* beneficiul radioterapiei *nu* a fost dovedit.

Radioterapia cu scop paleativ se adresează recidivelor locale, tumorilor inoperabile şi metastazelor ganglionare sau viscerale. Efectele sunt reduse şi numai într-un număr relativ mic de cazuri regresia tumorală permite exereza chirurgicală secundară.

Radioterapia în cancerul rectal precoce se realizează *endorectal* şi necesită o selecţie foarte atentă a pacienţilor. Se utilizează ca unică metodă doar pentru tumorile cu diametru sub 3 cm, bine diferenţiate, complet mobile şi fără invazie ganglionară detectabilă la tuşeul rectal sau la ecoendoscopie.

Chimioterapia (CHT)

Raţiunea efectuării. Se apreciază că 80% din CRC sunt potenţial curabile chirurgical în momentul diagnosticului. Eşecurile se datorează ţesuturilor canceroase reziduale microscopice şi micrometastazelor, obiectivul chimioterapiei fiind îndepărtarea celulelor maligne viabile cu scăderea ratei de recidivă locală şi îmbunătăţirea supravieţuirii.

Modalităţi de efectuare. **a) Tratament adjuvant al cancerului de colon** (tabelul VIII). Se efectuează în continuarea intervenţiei chirurgicale

*Noţiunea de „semnificativ" se utilizează în acest subcapitol cu sensul statistic.

curative şi este indicat pacienţilor în stadiile Dukes B2 şi C (2 şi 3 TNM). Efectele agenţilor chimioterapici folosiţi în tratamentul CRC sunt contradictorii, dar numai combinaţiile pe bază de 5-fluorouracil (5-FU) s-au dovedit eficiente în trialuri clinice controlate. Chimioterapia poate fi efectuată pe cale sistemică sau portală.

În chimioterapia sistemică se pot recomanda mai multe scheme terapeutice care şi-au dovedit parţial eficienţa:

– *5-FU (sau Floxuridina) izolat sau asociat cu semustina (metil-CCNU) şi vincristina.* În ultimii 30 de ani 5-FU a fost principalul agent utilizat în tratamentul chimioterapic al CRC. Folosirea izolată ca tratament standard al CRC *nu este justificată.* La aceeaşi concluzie s-a ajuns şi în cazul folosirii 5-FU combinat cu semustina şi/sau vincristina;

– *5-FU şi levamisol.* O metodă modernă de creştere a efectului antitumoral al 5-FU este *modularea biochimică.* Aceasta constă din mărirea eficacităţii (sau diminuarea toxicităţii) 5-FU prin administrarea de medicamente care interferă cu produşii de metabolism intermediar ai 5-FU. Levamisolul, utilizat iniţial ca antiparazitar, s-a dovedit ulterior a fi şi un imunomodulator eficace. Asocierea 5-FU cu levamisolul are o *eficacitate certă* în tratamentul pacienţilor cu CRC în stadiul Dukes C (3 TNM) (reduce semnificativ riscul de recurenţă şi rata mortalităţii, creşte supravieţuirea la 5 ani). Pentru cei în stadiul Dukes B2 (2 TNM) rezultatele sunt echivoce. În prezent este *combinaţia standard* pentru tratamentul adjuvant al *cancerului de colon*

TABELUL IX

PRINCIPALELE SCHEME CHIMIOTERAPICE ÎN CANCERUL COLONIC

Chimioterapie adjuvantă (din ziua 28 postoperator)	Dukes B cu risc crescut Dukeş C	**5-Fluorouracil** 450 mg/m^2 i.v. în bolus 5 zile, *săptămânal 48 S* + **Levamisol** 50 mg × **3** p.o., *la 2 S timp de 12 luni* **5-Fluorouracil** 425 mg/m^2/zi i.v. Z1-5 + **Leucovorin** 20 mg/m^2/zi i.v. Z1-5, *la 4/5 S timp de 6 luni*
Chimioterapie paleativă	Dukes D	**5-Flourouracil** 425 mg/m^2/zi i.v. Z1-5 + **Leucovorin** 20 mg/m^2/zi i.v. Z1-5, *repetat la 4 S primele 2 cure, apoi la 5 S până când boala progresează sau apare intoleranţa* **Oxaliplatină** 100 mg/m^2 i.v. Z1 + **Farmorubicină** 500 mg/m^2 PEV de 2 ore urmat de PEV continuă cu **5-Fluorouracil** 1,5-2 g/m^2 Z 1, 2, *repetat la 2 S*

Dukes C (3 TNM), în stadiul Dukes B2 (2 TNM) având o indicaţie relativă (tabelul IX);

– *5-FU şi acid folinic (Leucovorin).* Această combinaţie îmbunătăţeşte semnificativ supravieţuirea la 3 ani comparativ cu administrarea de 5-FU +semustină+ vincristină, reprezentând o opţiune terapeutică alternativă.

– Recent, au fost începute o serie de trialuri pentru testarea eficacităţii altor biomodulatori (dipiridamolul, timidina, Interleukina-2, PALA – acidul N-fosfonoacetil L-aspartic).

Chimioterapia intraportală realizată prin administrarea intraportală de 5-FU nu s-a dovedit că micşorează metastazele hepatice.

b) Tratament adjuvant al cancerului rectal (tabelul VIII). Sunt folosite aceleaşi combinaţii chimioterapice, dar există o serie de diferenţe în eficacitatea diferitelor trialuri:

– administrarea de 5-FU izolată sau în asociere cu metil-CCNU determină creşterea supravieţuirii, dar nu scade rata recurenţelor locale;

– asocierea (preoperatorie sau postoperatorie) a 5-FU cu radioterapia este benefică pentru reducerea recidivelor locale în stadiile 2 şi 3 TNM. Administrarea continuă a chimioterapicului pare a fi mai eficace decât cea în bolus.

c) Chimioterapia CRC avansat. Se efectuează în stadiul Dukes D (4 TNM) cu scopul îmbunătăţirii supravieţuirii. Datele actuale pot fi sintetizate astfel:

– administrarea izolată a pirimidinelor fluorinate (5-FU sau Floxuridină) nu este utilă;

– imunomodularea biochimică a 5-FU cu metotrexat determină prelungirea nesemnificativă a duratei de supravieţuire;

– asocierea 5-FU cu Leucovorin conduce la o creştere semnificativă a ratei de regresie tumorală, a intervalului dintre tratament şi progresia bolii şi a calităţii vieţii în comparaţie cu utilizarea izolată de 5-FU. De aceea administrarea 5-FU cu acid folinic în doze mici poate fi considerat *tratamentul standard* al CRC cu metastaze. Efectele imunomodulării cu alte substanţe (interferon, PALA) sunt încă necunoscute;

– administrarea continuă intravenoasă nu are beneficii faţă de administrarea în bolus;

– administrarea intraarterială (în artera hepatică) de fluoxuridină are efecte modeste asupra îmbunătăţirii supravieţuirii.

Noi agenţi chimioterapici în cancerul de colon. Necesitatea îmbogăţirii arsenalului chimioterapic în CRC este imperativă deoarece două treimi din pacienţii în stadii avansate nu obţin răspunsuri terapeutice semnificative de pe urma utilizării regimurilor actuale, iar un număr important de pacienţi cu tumori rezecate şi tratament adjuvant prezintă recăderi. O serie de chimioterapice au fost recent testate în trialuri clinice. *Irinotecanul* (CPT-11) este un inhibitor al topoizomerazei I (enzimă care asigură relaxarea dublului helix ADN în cursul replicării) activ în terapia cancerelor de colon avansate. *Tomudexul,* un inhibitor al timidilat sintetazei, s-a dovedit a fi cel puţin la fel de eficace în cura CRC avansat ca şi combinaţia fluorouracil leucovorin. *Oxaliplatina* (un analog de cisplatină) a dat rezultate încurajatoare în asociere cu 5-FU, leucovorinul şi farmorubicina.

Reacţiile toxice şi rezistenţa dobândită la chimioterapie. *Reacţiile adverse* observate în cursul administrării regimurilor pe bază de 5-FU sunt datorate în mare măsură efectelor acestuia asupra ţesuturilor cu proliferare intensă şi sunt în general moderate, permiţând continuarea terapiei. Au fost descrise leucopenie, stomatite, diaree, greţuri şi/sau vărsături sau dermatite. În cazul asocierii 5-FU cu levamisolul s-au raportat trei reacţii toxice neîn-

tâlnite în monoterapia sau alte combinaţii ale 5-FU: 1) *leukoencefalopatia multifocală,* manifestată prin disfuncţii cerebeloase şi tulburări mentale; 2) *hepatotoxicitate* moderată reversibilă şi 3) *creşteri reversibile ale nivelului seric al ACE* în absenţa metastazelor hepatice decelabile.

Rezistenţa dobândită la chimioterapia CRC are un caracter *multifactorial. Un mecanism specific* rezistenţei la 5-FU este *amplificarea genei timidilat sintetazei (TS)* care codifică enzima ţintă inhibată de acest chimioterapic. Nivelurile enzimatice intracelulare crescute consecutiv diminuează efectele unei concentraţii nemodificate de 5-FU. S-a demonstrat că leucovorinul stabilizează complexul format de 5-FU cu timidilat sintetaza (enzimă care participă la sinteza ADN), augmentând efectul citotoxic al 5-FU chiar în condiţiile supraexprimării genei TS. Există şi *mecanisme generale* implicate în dobândirea unei rezistenţe multiple de către celulele adenocarcinomatoase colorectale. Unul dintre acestea este *inhibarea apoptozei* celulelor maligne cu leziuni ADN induse de chimioterapice ca urmare a deleţiei genelor proapoptotice *(p53)* sau amplificării celor antiapoptotice *(bcl-2).*

Terapia endoscpică – tratamentul paleativ cu laser

Se foloseşte ca terapie paleativă în cancerele rectale obstructive în vederea ameliorării temporare a simptomatologiei la pacienţii cu risc operator inacceptabil sau la care tumora este incurabilă în momentul diagnosticului (extensie locală semnificativă sau metastazare diseminată).

Se utilizează un laser neodynium-yttrium (Nd:YAG) în şedinţe succesive spaţiate la 3-4 luni interval. Metoda prezintă o mortalitate şi o morbiditate mică şi la peste 2/3 din pacienţi evită efectuarea unei colestome.

Terapia genică

Dovedirea naturii genetice a bolii canceroase impune ca modalitate raţională de tratament inhibarea fenotipului malign prin introducerea în celulele canceroase de material genetic extrinsec care să compenseze deleţia unei antioncogene sau să blocheze efectele unei oncogene. Date recente dovedesc că obţinerea efectelor scontate necesită ameliorarea unui singur defect genic din lanţul patogenic.

Una dintre metodele utilizate este *transferul genic,* adică introducerea în genomul celulelor neoplazice, cu ajutorul unui vector (în general un retrovirus inactiv), a copiilor normale ale unei gene alterate. Utilizarea formei normale p53 a produs inhibarea semnificativă a fenotipului colonocitelor maligne umane în care ambele alele p53 erau nefuncţionale. O altă modalitate, mult mai puţin complicată şi mai uşor de controlat, este folosirea în scopul corectării defectului genic de *medicamente "genetice",* adică de acizi nucleici complementari secvenţelor alterate. De exemplu, introducerea în celulele maligne colonice a unor oligonucleotide ADN sintetizate în sens invers faţă de ţinta intracelulară reprezentate de gena ras mutantă a deter-

minat blocarea selectivă a transcrierii şi dispariţia proteinei Ras alterate din celulele maligne. Se consideră că în ciuda dificultăţilor tehnice terapia genică va deveni într-un viitor apropiat componenta esenţială a tratamentului bolii canceroase.

PROGNOSTICUL CRC

Supravieţuirea la 5 ani de la diagnostic a pacienţilor cu CRC a cunoscut în ultimii 30 de ani o îmbunătăţire evidentă ca urmare a diagnosticării în stadii mai precoce şi a îmbunătăţirii mijloacelor de tratament. Cu toate acestea, global, aproape 50% din pacienţi decedează în primii 5 ani. Există o serie de indicatori de apreciere a prognosticului.

1. **Indicatorii histologici.** Cel mai folosit este *stadiul tumoral:* supravieţuirea la 5 ani în stadiul A este de 90-100%, în stadiul B1 de 75-90%, în stadiul B2 de 65-80%, în stadiul C1 de 40-65%, în stadiul C2 de 9-50%, iar în stadiul D de 1-30%. Histoprognosticul negativ cuprinde următorii parametri: invazia intramurală profundă, metastazarea în mai mult de 4 ganglioni, aspectul microscopic coloid (mucinos) sau în inel cu pecete şi prezenţa invaziei limfatice, venoase sau perineurale.

2. **Indicatorii clinici.** Puţine date clinice sunt relevante pentru aprecierea prognosticului. O evoluţie nefavorabilă poate fi suspicionată pentru pacienţii sub 30 de ani, pentru cei cu obstrucţie sau perforaţie sau la cei cu metastaze la distanţă. În schimb, s-a constatat că sângerarea rectală la debut se asociază cu un prognostic mai bun.

3. **Indicatorii biologici.** Cel mai utilizat este nivelul seric pre– şi postoperator (precoce şi tardiv) al *ACE.* Corelate cu prognosticul infaust sunt nivelul crescut preoperator şi persistenţa postoperatorie la concentraţii identice sau chiar mai mari decât cele iniţiale.

4. **Indicatorii genetici.** O serie de parametri moleculari s-au impus ca factori de prognostic independent de gradul tumoral. *O evoluţie nefavorabilă* o au CRC mucinoase cu amplificări ale oncogenei *c-myc* sau pacienţii cu mutaţii *K-ras* în ganglionii limfatici. Prognosticul este, de asemenea, corelat negativ cu deleţiile genelor *p53* sau *nm23.* Pacienţii cu HNPCC şi mutaţii ale genei *MLH1* au un *prognostic semnificativ mai bun* faţă de cei CRC sporadic.

ALTE FORME DE CANCER RECTOCOLONIC

LIMFOAMELE RECTOCOLONICE

Cele mai frecvente localizări ale *limfoamelor primitive* rectocolonice sunt cecul şi rectul. Aceste tumori pot apărea la orice vârstă, dar predomină după 50 de ani. Histologic majoritatea sunt limfoamele difuze non-Hodgkiniene cu celule B. Pot complica RCUH cu evoluţie lungă, terapia imunosupresivă, radioterapia sau ureterosigmoidoscopia.

Tabloul clinic se caracterizează prin dureri abdominale colicative, scădere ponderală şi modificarea tranzitului intestinal. Diareea şi rectoragiile sunt întâlnite în localizările rectale.

Diagnosticul pozitiv include efectuarea investigaţiilor imagistice. *Irigografia* poate evidenţia următoarele aspecte: formaţiune protruzivă intraluminală cu ulceraţie; masă tumorală lobulată; mucoasă cu nodularitate amintind pseudopolipii din RCUH; stricturi inelare sau rigidităţi segmentare; mase voluminoase care "ies" din conturul colonic. *Metodele endoscopice* – rectosigmoidoscopia şi colonoscopia – pun în evidenţă aspectul de tumoră cu caracter intramural (submucos): bombarea peretelui colonic şi mucoasa de acoperire normală. Caracteristic tumorilor nonepiteliale este "semnul cortului" la ridicarea mucoasei cu pensa de biopsie. *Endobiopsiile* prelevate sunt rareori elocvente, deoarece recoltează doar fragmente de mucoasă şi eventual submucoasă. Prezenţa ulceraţiilor facilitează diagnosticul histologic permiţând investigarea straturilor mai profunde ale peretelui rectocolonic.

Tratamentul standard este rezecţia chirurgicală a segmentului colonic afectat la care se asociază radio– şi polichimioterapia. Ultima este unica soluţie în cazul formelor difuze. Supravieţuirea la 5 ani este de aprox. 35%.

Limfoamele pot afecta intestinul gros *secundar* unei boli sistemice. Prognosticul este prost, afectarea colonică fiind multicentrică.

SARCOAMELE RECTOCOLONICE

Grupează tumori maligne heterogene histologic (cel mai des leiomiosarcoame) dezvoltate din celulele mezenchimale aflate în structura peretelui rectocolonic (tabelul I). Au o frecvenţă mult mai mică decât în restul tubului digestiv.

Tabloul clinic variază în raport cu dezvoltarea tumorii: protruzia intraluminală favorizează formarea de ulceraţii la suprafaţa tumorii şi producerea de hemoragii digestive inferioare de intensitate mică sau medie. În timp pot apărea stenoze complete sau incomplete. Dezvoltarea intraparietală şi extracolonică duce la apariţia de mase palpabile mobile sau imobile, în funcţie de segmentul colonic pe care se localizează.

Irigografia relevă aspectele comune tumorilor nonepiteliale (lacune, stenoze, ulceraţii), iar *sigmoidoscopia şi colonoscopia* identifică formaţiunile tumorale. Endobiopsiile efectuate concomitent au valoare limitată din cauza naturii subepiteliale a procesului patologic.

Tratamentul de elecţie este cel chirurgical (exereza tumorii cu anastomoză termino-terminală). Utilizarea radioterapiei sau a chimioterapiei în cazul recidivelor nu a avut succes.

MELANOAMELE MALIGNE RECTOCOLONICE

Melanoamele maligne *primitive* au originea în melanocitele situate la nivelul epiteliului pavimentos distal de linia pectinee, frecvenţa lor fiind mult

mai redusă decât a celor cutanate sau ale ochiului. Mai adesea tumora reprezintă o *leziune metastatică,* decelabilă în stadii tardive de evoluţie ale unui melanom primitiv situat extraintestinal.

Anatomie patologică. *Macroscopic* apar ca mici mase polipoidale submucoase, unice sau multiple. *Microscopic* aspectele variază, celulele maligne dispunându-se în fascicule sau grupuri alveolare pseudoepiteliomatoase. Punerea în evidenţă a pigmentului melanic este concludentă pentru diagnostic.

Tabloul clinic este necaracteristic. *Examenul local* trebuie efectuat cu atenţie pentru a observa caracterul melanic al masei tumorale care de obicei este mică şi uşor de confundat cu un hemoroid procident. Există şi leziuni amelanice. Diseminarea tumorii este foarte rapidă, adenopatia inghinală depistându-se precoce, urmată de metastazele hepatice, pulmonare sau în SNC.

Tratamentul este *ineficace* indiferent de metoda folosită.

Prognosticul este *foarte grav.* În absenţa metastazelor supravieţuirea poate ajunge la 20 de luni, în cazul diseminării reducându-se la maximum 5 luni de zile.

TUMORILE CARCINOIDE RECTOCOLONICE

Generalităţi. Tumorile carcinoide rectocolonice provin prin proliferarea celulelor enterocromafine (ale sistemului APUD, amine precursor uptake and decarboxilation) de la baza criptelor glandulare. Cea mai frecventă localizare intestinală este cea apendiculară, urmată de ileonul terminal şi rect. În general, tumorile carcinoide secretă o varietate de substanţe (5-hidroxi-triptofan, serotonina, histamina, catecolamine, motilina etc.) responsabile de manifestările caracteristice sindromului carcinoid (diaree, flushing etc.). Particularitatea tumorilor carcinoide rectocolonice este caracterul lor nesecretant, simptomatologia clinică datorându-se altor cauze: localizare, mărime sau dezvoltare intraluminală/intraparietală a tumorii.

Macroscopic adesea apar ca mici noduli submucosali; mai rar se pot prezenta sub forma unor mase tumorale polipoidale, inelare sau intraluminale. *Microscopia* descrie celule de tip glandular monomorfe cu rare mitoze. Caracterul malign este dovedit de extensia dincolo de peretele colonic şi de prezenţa metastazelor (de obicei hepatice). Acestea sunt corelate cu mărimea tumorii (> 2 cm) şi cu gradul invaziei.

Tumorile carcinoide apendiculare sunt în majoritatea lor asimptomatice. Pot debuta cu simptomatologia unei apendicite acute sau doar cu durere în flancul – fosa iliacă dreaptă. Tumorile sub 2 cm şi fără invazie în cec se *tratează* prin apendicectomie; cele invazive necesită hemicolectomie dreaptă. Supravieţuirea la 5 ani este de 99% în absenţa diseminării.

Tumorile carcinoide rectale sunt localizate într-o regiune limitată – între 1 şi 4 cm distal de linia pectinată. Se pot manifesta prin dureri, rectoragii şi constipaţie. Au fost descrise asocieri cu alte tumori maligne rectale. Sindromul carcinoid este extrem de rar prezent. *Tratamentul* constă în

excizia tumorilor sub 2 cm sau, pentru dimensiuni mai mari, rezecţia abdominoperineală. Supravieţuirea globală la 5 ani este de 80%, iar metastazarea este puţin obişnuită (aprox. 15%).

Tumorile carcinoide ale cecului, colonului drept şi stâng sunt cele mai puţin frecvente, dar au potenţialul cel mai mare de metastazare. *Simptomatologia* se aseamănă cu cea a adenocarcinoamelor, diagnosticul fiind frecvent pus când există deja diseminare. *Tratamentul* constă în rezecţia tumorii (şi a metastazelor hepatice atunci când este posibil). În cazul în care tratamentul chirurgical nu se poate efectua sau există metastaze este indicată polichimioterapia. S-a dovedit că asocierea 5-FU cu streptozocina aduce unele beneficii.

CARCINOAMELE ANALE

Cancerele anale includ tumorile maligne dezvoltate în regiunea anorectală care se întinde de la 1-2 cm superior (proximal) de joncţiunea anorectală (linia pectinată) şi până la orificiul anal. Histologic, este o zonă mixtă compusă din epiteliu cuboidal (tranziţional) proximal de linia pectinată (de unde provin *carcinoamele cloacogenice)* şi, distal de aceasta, din epiteliu pavimentos (din care provin *carcinoamele epidermoide).* Ocazional, carcinoamele pot apărea pe sigmoidul distal şi rect la nivelul ariilor de metaplazie pavimentoasă. Este de notat că *importantă pentru prognostic şi terapie este doar diferenţierea adenocarcinoame-carcinoame,* variatele categorii ale acestora din urmă fiind fără semnificaţie pentru clinician.

Etiopatogenie. Epidemiologic, au fost descrise asocieri pozitive între carcinoamele anale şi infecţia cu tipurile 16 şi 18 ale HPV (human papiloma virus) sau iritaţia anală cronică (hemoroizi, fisuri sau fistule anale, condiloame acuminate). Risc crescut au homosexualii (inclusiv cei HIV pozitivi) şi pacienţii cu transplant de organe.

Simptomatologia este de obicei foarte zgomotoasă: rectoragii importante şi dureri anale intense în momentul defecaţiei. În timp, dezvoltarea intraluminală a procesului tumoral produce obstrucţie sfincteriană care se traduce prin dificultăţi mari la defecaţie. Infiltrarea difuză a aparatului sfincterian duce la incontinenţă anală.

Examenul obiectiv. La inspecţie, în forma marginală, se vizualizează o tumoră vegetantă pseudocondilomatoasă sau o fisură cu margini indurate care sângerează uşor la atingere. Tuşeul rectal pune în evidenţă tumorile localizate la nivelul canalului anal care se percep sub forma unor protruziuni cu suprafaţă neregulată, dură, care ocupă o parte a canalului sau pot fi circumferenţiale. Examinarea este foarte dureroasă. Examenul obiectiv permite şi stabilirea eventualelor metastaze ganglionare perirectale (prin tuşeu rectal) sau în regiunea inghinală (inspecţie şi palpare).

Investigaţia paraclinică indispensabilă precizării diagnosticului este *rectoscopia* prin care se vizualizează tumorile situate peste limita atinsă de tuşeul rectal şi se pot obţine biopsii. Este capitală diferenţierea adenocarcinom/carcinom datorită conduitei terapeutice şi a prognosticului diferit.

Tratamentul de elecţie este asocierea concomitentă radioterapie externă – chimioterapie care conduce la dispariţia completă a circa 75% din tumorile mai mici de 5 cm şi la o rată de recurenţă sub 10%. Intervenţiile chirurgicale se indică doar în cazul cancerelor mici distale sau a celor care nu au răspuns la tratamentul medical.

Prognosticul este în funcţie de vârstă, durata evoluţiei, volumul tumorii, gradul de invadare limfatică şi tipul de tratament adoptat. În general este mai puţin sever decât cel al adenocarcinoamelor. Cele mai agresive carcinoame sunt la vârstele extreme, iar în funcţie de localizare, cele orificiale au un prognostic mai bun decât cele situate la nivelul canalului anal. Prezenţa adenopatiilor perirectale şi inghinale indică un prognostic foarte grav.

Bibliografie

Boyle P. – Global burden of cancer. The Lancet 349 (suppl. II): 23-26, 1997.

Bresalier R., Kim S.Y. – Malignant neoplasms of the large intestine. În: Schleisenger M.H. and Fordtran J.S. (eds.). Gastrointestinal Disease. Philadelphia W.B. Saunders Co., pp: 1450-1493, 1993.

Cohen A., Minsky B.D., Schilsky R.L. – Colon cancer. In: Cancer: Principles & Practice of Oncology. DeVita V.T. Jr., Hellman S. and Rosenberg S.A. (eds.). J.B. Lippincott Co., Philadelphia, pp: 929-977, 1993.

Kinzler K.W., Vogelstein B. – Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell 87: 159-170, 1997.

Laurent-Puig P. – Comment se coordonnent les alterations genetiques? Le cancer colique. Hepato-Gastro 1997; 4 (suppl. au no. 2): 76-84.

Rougier P., Ducreux M. – Optimiser la chimiotherapie dans les cancers digestifs. L'exemple des cancers colorectaux metastases. Hepato-Gastro, 4 (suppl. au no. 2): 91-101, 1997.

Sincrope F.A., Sugarman S.M. – Role of adjuvant therapy in surgically resected colorectal carcinoma. Gastroenterology 109: 984-993, 1995.

Toribara N.W., Sleisenger M.H. – Screening for colorectal cancer. The New Engl. J. Med. 332: 861-867, 1995.

Weichselbaum R.R., Kufe D. – Gene therapy of cancer. The Lancet 349 (suppl. II): 10-12, 1997.

Winawer S.J., Fletcher R.B., Miller L. et all. – Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 112: 594-642, 1997.

CAPITOLUL XXVI

SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL (SII)

DR. **CARMEN OPROIU**

Definiţie	628	DIAGNOSTIC	631
Epidemiologie	628	BOLI ASOCIATE	633
FIZIOPATOLOGIE	628	EVOLUŢIE	633
TABLOU CLINIC	629	TRATAMENT	634

Definiţie

Asociaţia Americană de Gastroenterologie consideră (1997) că intestinul iritabil poate fi definit ca o combinaţie de simptome gastro-intestinale, cronice sau recurente, neexplicabile prin anomalii structurale sau biochimice, atribuite intestinului: durere, tulburări de tranzit intestinal şi/sau simptome de balonare şi distensie.

Epidemiologie

Prevalenţa acestui sindrom în populaţie este de 20%, iar incidenţa este 1% pe an; cifrele sunt asemănătoare pentru SUA, Europa Occidentală, Japonia. După vârsta de 65 ani, prevalenţa este mult mai mică, de aproximativ 10%. În unele statistici sexul feminin este de 2 ori mai frecvent. Majoritatea pacientelor care se adresează medicului au vârsta de 30-50 ani. Nu toţi pacienţii cu SII se prezintă la medic pentru consultaţie. Se estimează că până la 70% din bolnavi nu solicită ajutor medical. Medicului generalist i se adresează aproximativ 12% din bolnavi, iar la specialistul gastroenterolog aproximativ 28%. Intestinul iritabil reprezintă aproximativ 40% din totalul bolilor funcţionale digestive.

FIZIOPATOLOGIE

Nu se cunoaşte o cauză sau un mecanism propriu corelat cu apariţia simptomelor din intestinul iritabil.

Simptomele pot să apară concomitent cu modificările cantitative ale motilităţii intestinale şi/sau prin sensibilitate viscerală crescută la diverşi stimuli sau chiar la contracţii intestinale normale. Caracterul motilităţii intesti-

nale este similar cu cel observat la persoanele sănătoase. Nu există deosebiri în ceea ce priveşte caracterul motilităţii la constipaţi faţă de diareici. Unii pacienţi cu diaree au tranzit accelerat al intestinului subţire sau colonului, pe când pacienţii cu constipaţie pot prezenta întârzierea tranzitului intestinal. Studii recente ale activităţii electrice a colonului nu confirmă datele anterioare după care în SII ar exista o predominanţă a activităţii electrice a colonului de 3 cicluri/minut. Se observă însă o creştere a motilităţii după anumiţi factori exogeni (stres, anumite alimente) sau intraluminali (particule chimice rezultate din digestie, diferite antigene alimentare). Deşi se situează în afara definiţiei SII, unii autori consideră că malabsorbţia lactozei şi a acizilor biliari poate determina tulburări de motilitate; aceste fenomene, şi în special intoleranţa la lactoză se observă deseori în practică, la bolnavii care au fost încadraţi în SII.

Deoarece nu există o corelaţie fermă între apariţia simptomelor şi tulburările de motilitate, dar în schimb există multe lucrări care demonstrează creşterea pragului sensibilităţii viscerale la distensia cu balonaş a intestinului, se apreciază că în SII există o creştere a sensibilităţii viscerale. Astfel, s-au observat o sensibilitate crescută la distensia lumenului intestinului subţire sau a colonului şi sensibilitate crescută la contracţiile fiziologice ale intestinului.

La bolnavii cu SII se descriu şi anomalii în inervaţia extrinsecă a intestinului. Disfuncţia vagală este asociată cu constipaţia, pe când cea simpatică cu diareea. Activitatea senzorială şi motorie periferică este controlată – modulată – de activitatea nervoasă centrală. În SII axa entero-cerebrală poate fi alterată la orice nivel, sau la toate nivelele. Alterarea sensibilităţii receptorilor, percepţiile nociceptive, alterarea căilor de transmisie aferentă, hiperexcitabilitatea neuronilor din coarnele posterioare pot altera informaţiile cognitive la nivelul scoarţei cerebrale; în acelaşi timp, poate fi modificată şi modularea pe care o exercită centrii superiori cerebrali asupra motilităţii, senzoriului şi secreţiilor tubului digestiv. Modularea este reglementată de numeroşi receptori din creier şi tubul digestiv. Aceleaşi modificări ar putea să explice şi durerea şi tulburarea de tranzit (fig. 1). Stresul psihologic influenţează funcţiile intestinului la orice individ, dar mai ales la cei suferinzi de SII. La aproximativ 50% din pacienţi apar simptome psihice, sau chiar boli psihiatrice, anxietate, fobie, paranoia etc. Stresul, ca cel observat în pierderea unei persoane apropiate, ori cel legat de efort fizic mare sau abuz sexual, este deseori observat ca factor agravant al bolii; calitatea vieţii acestor bolnavi devine mult mai precară. Stresul intervine prin afectarea activităţii nervoase centrale şi, în subsidiar, a funcţiilor intestinale. Aceste mecanisme pot fi prezente izolate sau asociate (fig. 1).

TABLOU CLINIC

Deoarece SII este o entitate funcţională, simptomatologia clinică subiectivă reprezintă elementul cel mai important, iniţial pentru diagnostic; anamneza este esenţială, şi ea furnizează criteriile pentru diagnostic. *Bolnavii pre-*

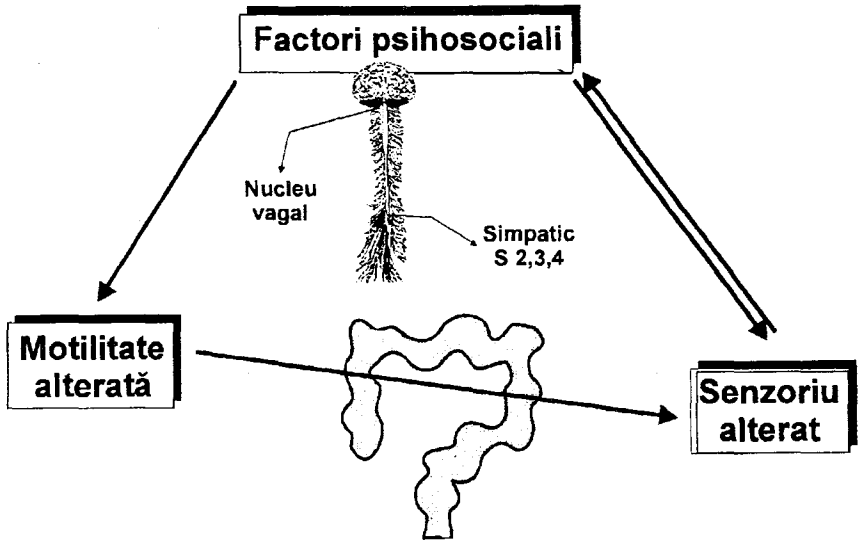


Fig. 1 – Mecanismul posibil al sindromului de intestin iritabil (Camilieri M., Choi M.G., 1977).

zintă o asociere de durere abdominală, tulburări de tranzit şi distensie abdominală, borborisme. Iniţial *Manning a stabilit o serie de criterii* pentru a deosebi simptomatologia funcţională de cea organică (tabelul 1): distensie abdominală evidentă durere care cedează la defecaţie, scaun moale la începutul durerii, scaune mai frecvente la începutul durerii, prezenţa mucusu-

TABELUL I

CRITERIILE MANNING PENTRU DIAGNOSTICUL DE INTESTIN IRITABIL

Durere care cedează la defecaţie
Scaune mai frecvente la începutul defecaţiei
Scaune moi la începutul durerii
Distensie abdominală vizibilă
Pasaj de mucus
Senzaţie de evacuare incompletă

TABELUL II

CRITERIILE ROME PENTRU DIAGNOSTICUL DE INTESTIN IRITABIL

Simptome continue sau recurente de:
durere continuă sau disconfort care cedează la defecaţie; şi/sau asociată cu modificări în frecvenţa scaunului şi/sau asociată cu modificări în consistenţa scaunului; şi două sau mai multe din următoarele, pentru cel puţin un sfert din ocazii sau zile:
frecvenţa scaunului modificată (în scop ştiinţific, modificat poate fi definit ca: mai mult decât trei emisii de scaun pe zi, sau mai puţin de trei emisii pe săptămână);
forma scaunului alterată (scaun cu scibale, moale, apos), pierderi de mucus, balonări sau senzaţie de distensie abdominală.

lui în scaun, senzaţie de defecaţie incompletă. Aceste simptome au o valoare predictivă de 77%. Ulterior aceste criterii au fost îmbogăţite, şi sunt cunoscute sub denumirea de *"Criteriile Roma"* (tabelul 2): persistenţa cel puţin 3 luni a următoarelor simptome continue sau recurente – durere abdominală sau disconfort asociat cu schimbare în frecvenţa scaunului sau asociat cu modificare în consistenţa scaunului. Două sau mai multe din următoarele simptome pentru cel puţin un sfert din ocazii sau zile: alterarea frecvenţei scaunului (în scop ştiinţific, "alterat" poate fi definit ca: mai mult decât 3 scaune pe zi, sau cel puţin 3 scaune pe săptămână); alterarea formei scaunului (scibale, scaun tare sau moale sau scaun apos); eliminare de mucus; balonare sau senzaţie de distensie abdominală. În afara acestor criterii este necesar să se ţină seama şi de alţi factori clinici: prezenţa rectoragiei presupune existenţa unei afecţiuni organice primare sau asociate SII, şi necesită de urgenţă explorările adecvate (rectocolonoscopie, irigoscopie, eventual angiografie). Durerea funcţională nu trezeşte niciodată bolnavul din somn. Sunt foarte importante datele referitoare la durata şi severitatea simptomelor: debutul recent, stare generală alterată, vârsta peste 50 de ani presupun existenţa unei boli organice. Femeile şi tinerii sunt mai frecvent afectaţi de boli funcţionale; cei cu polipoză sau cancer în familie sunt foarte suspecţi de tumori.

Spre deosebire de bolnavii organici la care tulburările psihice nu se întâlnesc decât la 20% şi de subiecţii de control la care incidenţa este de numai 10%, la pacienţii cu SII incidenţa lor este de 50%. Predomină anxietatea şi depresia. Bolnavii care au şi simptomatologie psihiatrică consultă mult mai frecvent medicul specialist.

După predominanţa simptomelor, *se descriu 3 forme clinice:*

1. SII cu predominanţa constipaţiei;
2. SII cu predominanţa diareei;
3. SII cu predominanţa balonărilor şi a distensiei abdominale şi durerilor.

Examenul fizic este negativ. Este extrem de important ca acesta să se efectueze foarte minuţios, să fie complet la prima examinare a pacientului, dar şi ori de câte ori este nevoie (prezentare la medic pentru accentuarea simptomatologiei, schimbarea tipului simptomatologiei, sau scădere ponderală).

DIAGNOSTIC

SII este un diagnostic de excludere foarte dificil, cu multe capcane. Nu sunt foarte rare cazurile ce au avut iniţial diagnosticul de intestin iritabil, ca după un an să se prezinte cu tumori extinse.

Pentru excluderea bolilor organice, pentru a stabili "diagnosticul de bază" al SII sunt obligatorii următoarele secvenţe: 1. evaluarea datelor clinice după "criteriile Roma". 2. Efectuarea unui set limitat de investigaţii biologice: explorări hematologice şi biochimice curente, examen coproparazitologic. 3. Rectosigmoidoscopie.

La pacienţii peste 50 de ani, se recomandă şi efectuarea unei irigografii şi/sau colonoscopii (vezi fig. 2).

În funcţie de subtipurile clinice, se mai pot efectua o serie de probe de laborator neinvazive: radiospirometrie cu lactoză la bolnavii cu diaree şi radiografie abdominală pe gol la cei cu dureri, constipaţie.

Pentru a evita efectuarea unor investigaţii costisitoare şi invazive, Societatea Americană de Gastroenterologie recomandă ca la bolnavii la care s-a stabilit diagnosticul de SII să se iniţieze un tratament simptomatic, bazat pe subtipurile clinice şi pacientul să fie reevaluat după 3-6 săptămâni.

Tratamentul trebuie să debuteze totdeauna cu liniştirea bolnavului că nu are o afecţiune gravă şi că în orice caz rămâne sub supraveghere medicală până la ameliorarea clinică. Regimul alimentar este de asemenea variabil în funcţie de subtipul clinic: bogat în fibre nedigestibile la cei cu constipaţie şi sărac în fibre şi fără lactate sau dulciuri concentrate la bolnavii cu diaree. La bolnavii cu constipaţie se recomandă laxative osmotice, loperamid la cei cu diaree şi antispastice la cei la care predomină durerile (fig. 2).

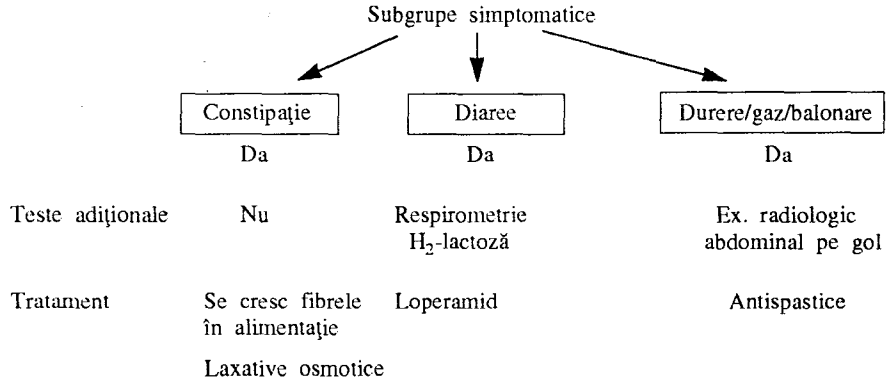


Fig. 2 – Tratamentul iniţial al SII bazat pe subgrupe simptomatice. (Drossman A.D. şi alţii, 1997).

Tratamentul psihologic şi/sau psihiatric este diferenţiat de la caz la caz, în funcţie de simptomatologie. Problemele psiho-sociale şi modificarea stilului de viaţă sunt rezolvate pe alte căi.

În caz că tratamentul iniţial al SII nu a dus la ameliorare clinică, se recomandă continuarea explorării, în funcţie de subtipul clinic.

La bolnavii cu constipaţie se recomandă – în caz că nu s-au efectuat la consultaţia primară – irigografia şi colonoscopia. În caz că acestea sunt negative, se recomandă efectuarea de investigaţii pentru demonstrarea tulburărilor funcţionale anorectale şi colonice: markeri radioopaci pentru evaluarea tranzitului colonului, manometrie anorectală, proctografie a defecaţiei. La bolnavii cu predominanţa diareei, se recomandă măsurarea volumului scaunului, teste biochimice de malabsorbţie, tranzit baritat al intestinului

subţire, biopsie jejunală, colonică (pentru evaluarea morfologică şi excluderea unor boli organice ca enteropatie glutenică, enterită, colită colagenică, lim-

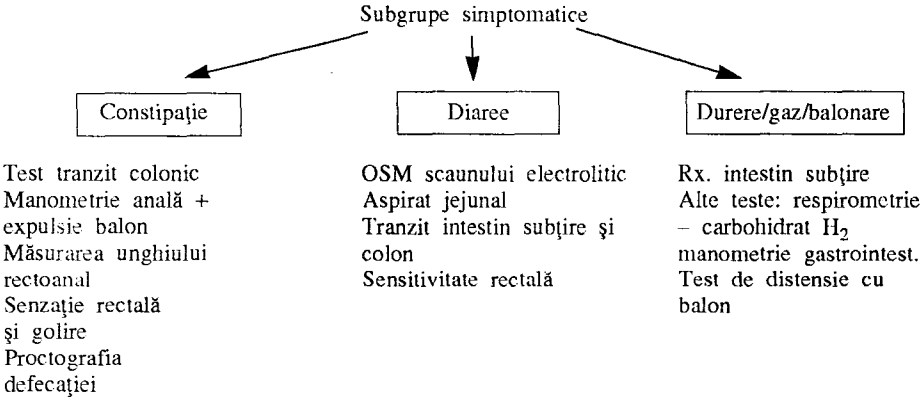


Fig. 3 – Explorări efectuate atunci când tratamentul iniţial nu a dat rezultate (după Drossman şi alţii, 1997).

focitică), radiorespirometrie (pentru evaluarea populaţiei bacteriene intestinale). La bolnavii cu predominanţa durerii şi a balonărilor, investigaţia va exclude în primul rând existenţa unei obstrucţii a intestinului subţire sau gros (fig. 3). În caz că nu există argumente pentru o afecţiune organică, atunci se va persevera în continuare cu tratamentul necesar afecţiunii funcţionale.

BOLI ASOCIATE

Asocierea dintre dispepsia cronică şi intestinul iritabil a fost descrisă în proporţii variabile, 14-87%, în funcţie de criteriile de selecţie a pacienţilor (şi în special localizarea durerii). Dintre subtipurile clinice, asocierea cea mai frecventă se observă cu "reflux like dispepsia"; nu s-a putut stabili dacă există o diferenţă între simptomele dispepticilor "puri" şi ale celor care se asociază cu intestinul iritabil, şi dacă tratamentul simptomelor intestinale rezolvă şi patologia dispeptică. Asocierea poate să fie însă şi pur întâmplătoare.

La bolnavii cu SII se descrie frecvent asocierea de simptome ce provin de la organele pelvine (dismenoree şi tulburări urinare) şi mai recent, fibromialgia şi sindromul de astenie cronică.

EVOLUŢIE

Bolnavii au o suferinţă cronică care poate să dureze ani de zile, dar cu o fluctuaţie mare a simptomelor. Este posibil ca simptomele să se remită

complet; este posibil însă să apară simptome alarmante (schimbarea caracterului durerii sau a caracterului tranzitului intestinal, anemie, scădere ponderală, hemoragie digestivă inferioară), care necesită explorarea adecvată urgentă. Chiar dacă nu există semne alarmante, aceşti bolnavi necesită consultaţii periodice, pentru a preveni riscul de a cădea în capcana de a nu recunoaşte o boală organică severă. Până în prezent nu există studii care să urmărească în timp care este evoluţia acestor bolnavi.

TRATAMENT

Măsuri generale. Unul din cei mai importanţi factori terapeutici este stabilirea unei relaţii de încredere reciprocă medic-pacient. Medicul, indiferent de specialitate, trebuie să recunoască faptul că acuzele bolnavului sunt "reale" şi nu "imaginaţia" unui suferind funcţional; indiferent dacă este funcţional sau organic, pacientul doreşte dispariţia simptomatologiei şi medicul este obligat să o realizeze. În acelaşi timp medicul are obligaţia să clarifice pacientului caracterul simptomelor sale, şi mai ales să-l asigure de evoluţia blândă şi uneori reversibilă a bolii. Liniştirea bolnavului este una din armele terapeutice importante.

Bolnavii trebuie ajutaţi să recunoască care sunt factorii care pot declanşa sau întreţine simptomele (factori alimentari, psihici, efort fizic sau sexual) pentru a-i elimina; schimbarea stilului de viaţă ar putea fi, în unele cazuri, un factor extrem de important pentru dispariţia simptomelor.

Regim alimentar. Deşi nu există un anumit regim care să fie indicat în intestinul iritabil, se consideră oportun ca bolnavii cu diaree să evite grăsimile, alimentele bogate în celuloză, dulciurile concentrate, alimentele care fermentează, alcoolul, cafeaua şi lactatele (la cei la care anamneza sau testele de toleranţă indică un deficit de lactază). La bolnavii constipaţi, se recomandă consumul de tărâţe de grâu (2 linguri fierte în apă sau lapte sau supă), pâine de graham sau pâine integrală.

Tratament medicamentos. Criteriile insuficiente de diagnostic, lipsa unor teste specifice împiedică adoptarea unei strategii terapeutice clare. În evaluarea diagnosticului nu au fost introdusă noţiunea de intensitate a simptomelor şi nici gradul suferinţei bolnavului; tratamentul SII este încă un tratament simptomatic.

Tratamentul durerii şi al balonărilor. În acest domeniu nu sunt decât puţine studii care evaluează acţiunea diferitelor droguri comparativ cu placebo. Până în prezent rezultatele cele mai bune de sedare a durerii au fost obţinute cu anticolinergice, antagonişti ai receptorilor muscarinici (atropină, beladonă, scobutil, buscopan, pirenzepin, telenzepin), care sunt net superioare medicaţiei placebo. Administrarea de supozitoare realizează o absorbţie mai rapidă şi o acţiune mai promptă. Un alt medicament utilizat cu succes este mebeverine (colospasmin, duspataline), care are de asemenea o acţiune superioară administrării placebo. La bolnavii cu balonări se utilizează cu succes prokineticele (metoclopramid, motilium, cisaprid).

Tratamentul bolnavilor constipaţi. Administrarea de fibre dietetice poate în multe circumstanţe să amelioreze constipaţia (scade timpul de tranzit intestinal, creşte volumul conţinutului intestinal şi deci stimulează activitatea motorie a colonului, diluează acizii biliari). Totuşi sunt situaţii în care administrarea de fibre poate fi ineficientă sau să declanşeze apariţia durerilor (creşterea volumului intestinal poate să producă distensia colonului, să crească presiunea în lumen şi să declanşeze durere). Pentru combaterea constipaţiei se folosesc prokineticele (cisaprid, motilium, metoclopramid). Ele produc ameliorări în cazurile uşoare sau medii. În celelalte situaţii se pot utiliza laxative osmotice.

Tratamentul bolnavilor diareici: se recomandă o alimentaţie săracă în fibre nedigestibile, dar şi evitarea laptelui şi a produselor lactate de tip iaurt, smântână, deoarece sunt multe situaţii în care la bolnavii cu SII se observă şi deficit de lactază. În ceea ce priveşte tratamentul medicamentos, se utilizează cu precădere loperamid (Imodium) 2-4 mg de 3-4 ori pe zi. Rezultatele sunt mulţumitoare deoarece loperamidul (un opioid care nu trece bariera hemato-encefalică) scade tranzitul intestinal, creşte absorbţia de apă şi săruri minerale, ameliorează urgenţa la scaun. Poate fi folosit şi scobutilul sau codeina, care scad tranzitul intestinal; acestea pot traversa însă bariera hematoencefalică şi produc simptomatologie asociată.

Tratamentul psihologic se iniţiază la cei cu forme medii sau severe de boală, la care simptomatologia a debutat după stres şi au mai puţin de 50 de ani. Poate diminua anxietatea şi reduce simptomele digestive, în special durerea şi diareea. Nu este încă precizat faptul dacă tratamentul psihologic (hipnoză, tratament de comportament cognitiv, psihoterapie dinamică sau în grup etc.) influenţează fiziologia intestinală sau modifică sensitivitatea enteroreceptorilor.

Medicaţia psihotropă foloseşte antidepresivele triciclice (amitriptilina, imipramine) şi în ultimul timp inhibitori ai serotoninei (fluoxitine, sertraline, paroxetine). Antidepresivele sunt neuromodulatoare şi analgezice centrale, independent de efectul lor psihotropic; este posibil ca ele să intercepteze căile aferente sau cele eferente inhibitorii care controlează durerea. De altfel ele au rezultate bune în special în controlul durerii. Tratamentul durează 3-4 săptămâni cu doze mari şi ulterior până la un an cu doze de întreţinere. În stările anxioase se utilizează benzodiazepinele, dar acestea creează dependenţă, interacţionează cu alte medicamente şi nu au rezultate semnificative faţă de placebo.

Bibliografie

*** – American Gastrointestinal Association Medical Position Statement: Irritable Bowel Syndrome – Gastroenterology, vol. 112, nr. 6, June 1997, p. 2 118-2 119.

Camilleri M.C., Choi M. – Review article: Irritable Bowel Syndrome. Alimentary, Pharmacology and Therapeutics, vol. 112, nr. 1, Febr. 1997, p. 3-15.

Delveaux M., Denis Ph., Allemond Hubert and The French Club of Digestive Motility – Sexual abuse is mose frecuently reported by IBS patients than by patients with organic

digestive diseases or centrales. Results of a multicenter inquiry. European Journal of Gastroenterology and Hepatology, vol. 9, nr. 4, apr. 1997, p. 345-353.

Drossman A.D., Whithead E.W., Camilleri M. – Irritable Bowel Syndrome. A Technical Review for Practice. Guideline Development. Gastroenterology, vol. 112, nr. 6, June 1997, p. 2 120-2 137.

Drossman Douglas A. – Irritable Bowel Syndrome and Sexual/Physical excese history. History. European Journal of Gastroenterology and Hepatology, vol. 9, nr. 4, apr. 1997, p. 327-331.

Manning A.P., Thompson W.G., Heaton K.W., Morris A.F. – Toward a positive diagnosis of the irritable bowel. Br. Med. J., 1978, 2, 653-654.

Scabini M., Arcidiaco M., Benedeti M., Valenti L. – A Real Malignant Tumor of the small intestin, clinical and therapeutic considerations on 23 observed cases. Chirurgie, 46(0), 1994, 44-49.

Talley N.J. – Spectrum of Chronic Dyspepsia in the Pressure of the Irritable Bowel Syndrome. Scand. J. of Gastroenterology, vol. 26, Suplement 182, 1991, p. 7-10.

Thompson W. Grant, Kenneth W., Heaton, Smyth Thomas, Smyth Carolyn – Irritable Bowel Syndrome: the view from general practice. European Journal of Gastroenterology and Hepatology, vol. 9, nr. 7, July 1997, p. 689-692.

D

Afecţiunile ficatului

CAPITOLUL XXVII

SINDROMUL ICTERIC

PROF. DR. **R. OANCEA**, DR. **R. O. ZAHARIA**

FIZIOPATOLOGIA SINDROMULUI ICTERIC 640
Metabolismul bilirubinei 640
Structura chimică şi proprietăţi 640
Sinteza bilirubinei 640
Transportul plasmatic al bilirubinei 641
Transportul intrahepatic al bilirubinei 641
Conjugarea bilirubinei 642
Circuitul enterohepatic 642
Concentraţia plasmatică a bilirubinei 642
Mecanismele fiziopatologice de producere a icterului 643
Icterele prehepatocitare 643
Icterele hepatocitare 643
Icterele posthepatocitare 644
DIAGNOSTICUL SINDROMULUI ICTERIC 645
Simptomatologia clinică a icterelor 645
Anamneza 645
Examenul obiectiv 646
Examene de laborator 647
Examenul sângelui periferic ... 647
Probe biologice 647
Profilul imunologic 648
Investigaţii paraclinice 648
Examenul radiologic 648
Ultrasonografia 649
Tomografia axială computerizată (TC) 649
Rezonanţa magnetică nucleară (RMN) 649
Explorările cu radionuclizi 649
Explorările invazive 650
Colangiografia directă intraoperatorie 650
Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă 650
Colangiografia transhepatică percutană 650
Biopsia hepatică 650
CLASIFICAREA ICTERELOR 651
Icterele produse prin exces de sinteză a bilirubinei 652
Icterele hemolitice 652
Icterele produse prin şunt metabolic 653
Icterele hepatocitare 653
Icterele prin deficit de captare a bilirubinei 653
Icterele prin deficit de conjugare a bilirubinei 654
Icterele prin deficit de excreţie a bilirubinei 657
Icterele posthepatocitare 661
Icterul litiazic 661
Icterul neoplazic 661
Etiologii rare de icter 662

Icterul reprezintă un sindrom caracterizat clinic prin coloraţia galbenă a tegumentelor şi mucoaselor, iar biologic prin hiperbilirubinemie serică (neconjugată, conjugată sau mixtă), asociată sau nu cu alte stigmate biochimice şi hematologice ale bolii de bază.

Sindromul icteric caracterizează marea majoritate a hepatopatiilor acute şi cronice, dar este întâlnit şi într-o serie de alte entităţi patologice extrahepatice.

Pentru ca icterul să fie identificabil la examenul clinic, este necesar ca valoarea serică a bilirubinei să fie de minimum 2,5 mg/100 ml.

De obicei nu există un paralelism riguros între intensitatea clinică a icterului şi nivelul plasmatic al bilirubinei. După revenirea la valori normale a pigmentului în ser, icterul mai poate persista un timp, retrocedarea sa fiind mai lentă.

Coloraţia galbenă a tegumentelor şi mucoaselor apare şi în circumstanţe neasociate cu hiperbilirubinemia (hipercarotinemie, tratamente cronice cu antipaludice, ingestie de acid picric), situaţii încadrate în termenul de pseudoicter.

FIZIOPATOLOGIA SINDROMULUI ICTERIC

METABOLISMUL BILIRUBINEI

În scopul înţelegerii corecte a mecanismelor de producere a icterului sunt necesare câteva noţiuni privind biochimia şi dinamica metabolică a pigmenţilor biliari, în special a bilirubinei.

STRUCTURA CHIMICĂ ŞI PROPRIETĂŢI

Din punct de vedere chimic, bilirubina este formată din 4 nuclee pirolice unite prin covalenţe între atomii de carbon, cu o atmosferă periferică de radicali care conţin legături carboxilice şi aminice. Între aceste grupări se stabilesc legături intramoleculare de hidrogen, relativ puternice, fapt care conferă moleculei caracter nepolar, implicit solubilitate redusă în apă. În interiorul hepatocitului, conjugarea moleculei de bilirubină cu acidul glucuronic, desface aceste legături de hidrogen, disponibilizând grupările polare ale moleculei, care devine astfel solubilă în apă.

Bilirubina neconjugată, cu caracter nepolar, este liposolubilă şi poate trece prin membranele biologice (placentă, epiteliu intestinal, barieră hematoencefalică). Forma neconjugată a pigmentului nu se excretă la nivel hepatocitar, astfel că bilirubina neconjugată nu apare în bilă, sau este prezentă numai în cantităţi reduse.

Expunerea la lumină albă sau albastră a bilirubinei neconjugate determină izomerizarea pigmentului în 2 compuşi: un fotoizomer polar şi "lumirubină" (rezultată prin ciclizarea intramoleculară a pigmentului).

SINTEZA BILIRUBINEI

Bilirubina este produsă prin degradarea enzimatică a hemului. Zilnic, producţia de bilirubină este de aproximativ 4 mg/kgcorp. Circa 80% din

această cantitate provine din hemul hemoglobinic, rezultat din liza hematiilor îmbătrânite (în ficat, splină, măduva osoasă). Restul provine din catabolismul hepatic al hemului rezultat din proteine non-hemoglobinice (citocromi), iar o fracţiune redusă se formează prin eritropoieza ineficientă (liza prematură în măduva osoasă sau în circulaţie a eritrocitelor tinere).

Molecula hemului este scindată de enzima hem-oxigenază, care abundă în ţesutul hepatic. Inducţia acestei enzime este mediată de cantităţi mari ale substratului (hem sau hemoglobină liberă). Hemul este convertit la biliverdină, care este ulterior redusă enzimatic (în prezenţa biliverdin-reductazei citosolice) la bilirubină.

O serie de compuşi sintetici, dintre care menţionăm protoporfirina, inhibă competitiv hem-oxigenaza, scăzând astfel producţia de bilirubină. Produsul este o variantă terapeutică recentă, utilizată în prevenirea icterului nuclear la nou-născuţii cu hiperbilirubinemie neconjugată severă.

TRANSPORTUL PLASMATIC AL BILIRUBINEI

În plasmă, bilirubina neconjugată este transportată legată de albumină (reversibil). Datorită afinităţii mari a pigmentului pentru albumină şi a insolubilităţii în apă, bilirubina neconjugată nu trece filtrul renal.

Bilirubina conjugată are afinitate redusă pentru albumină şi este solubilă în apă; se filtrează la nivel glomerular şi se resoarbe incomplet la nivel tubular. În situaţiile care induc hiperbilirubinemie, pigmentul apare în urină.

În plus, a fost descrisă o fracţiune a pigmentului care se leagă foarte strâns de albumină (posibil prin legături covalente), având acelaşi timp plasmatic de înjumătăţire ca şi albumina (aproximativ 17 zile). Prezenţa acestei fracţiuni poate explica unele cazuri de remisie lentă a hiperbilirubinemiei la bolnavii în convalescenţă după hepatita acută virală, precum şi la cei cu obstrucţii biliare rezolvate terapeutic. De asemenea, această fracţiune poate să fie responsabilă de persistenţa icterului cutanat, după normalizarea bilirubinei.

TRANSPORTUL INTRAHEPATIC AL BILIRUBINEI

Preluarea de către hepatocit a bilirubinei este facilitată de existenţa fenestraţiilor largi de la nivelul capilarelor sinusoide, care asigură pătrunderea proteinelor plasmatice în spaţiul Disse şi contactul intim al acestora cu membrana hepatocitară.

Preluarea bilirubinei de către hepatocit are loc printr-un proces de transport mediat de către un cărăuş membranar. În interiorul celulei, pigmentul se cuplează cu o proteină citosolică – ligandina – care reprezintă aproximativ 2% din proteinele citosolice ale hepatocitului uman. O cantitate mai redusă de pigment nu se cuplează cu ligandina şi ajunge direct la nivelul reticulului endoplasmic, unde are loc conjugarea.

CONJUGAREA BILIRUBINEI

Procesul de conjugare constă în esterificarea uneia sau a ambelor grupări carboxilice ale moleculei de bilirubină cu acidul glucuronic. În cantităţi foarte mici, bilirubina este conjugată cu glucoza sau xiloza. Reacţia de conjugare a pigmentului este catalizată de enzima UDP-glucuronil-transferaza microzomală.

Procesul de transport al bilirubinei conjugate la polul biliar al hepatocitului şi excreţia pigmentului sunt dependente de prezenţa unui transportor, care intervine şi în transportul brom-sulfon-ftaleinei şi a derivaţilor sulfo- şi glucurono-conjugaţi ai acizilor biliari.

Până la 80% din bilirubina prezentă în bila umană este diconjugată, derivaţii monoconjugaţi fiind întâlniţi numai în cantităţi infime.

Este de remarcat faptul că procesele de preluare hepatocitară a bilirubinei, de conjugare şi excreţie a pigmentului, sunt procese care necesită consum de energie, fiind direct dependente de funcţionalitatea sistemelor energetice celulare.

CIRCUITUL ENTEROHEPATIC

Bilirubina conjugată excretată la polul biliar al hepatocitului ajunge în bilă şi ulterior în intestin. Absorbţia acesteia de către epiteliul veziculei biliare şi epiteliul intestinal este neglijabilă. În ileonul terminal şi colon, sub acţiunea enzimelor florei microbiene saprofite, bilirubina este deconjugată şi transformată în urobilinogen. Cea mai mare parte a urobilinogenului este absorbită, ajunge la ficat şi este reexcretată în bilă. O parte din acesta se transformă, în colon, în stercobilinogen, care este eliminat prin fecale (100-200 mg/ 24 ore). O mică fracţiune a urobilinogenului apare în urină (1-3 mg/ 24 ore). Urobilinogenul este absent în bilă şi urina bolnavilor cu obstrucţie biliară completă.

CONCENTRAŢIA PLASMATICĂ A BILIRUBINEI

În mod normal este de 0,3-1 mg/100 ml. Nivelul plasmatic variază direct proporţional cu producţia de pigment şi invers proporţional cu clearance-ul hepatic. Aproximativ 90-95% din bilirubina prezentă în plasmă este neconjugată.

În sinteză, în dinamica metabolică a bilirubinei, se observă 3 mari etape:

1. Etapa prehepatocitară (sinteza pigmentului);
2. Etapa hepatocitară (captare, conjugare, excreţie);
3. Etapa posthepatocitară (excreţia biliară a pigmentului).

Din punct de vedere patogenic, icterul apare prin tulburări care intervin în una, două sau toate etapele metabolice ale pigmentului.

MECANISMELE FIZIOPATOLOGICE DE PRODUCERE A ICTERULUI

După etapa metabolică afectată, se disting:

A. Ictere prehepatocitare (prin hiperproducţie a bilirubinei).

B. Ictere hepatocitare (în principal alterarea conjugării şi/sau excreţiei pigmentului).

C. Ictere posthepatocitare (obstructive, colestatice).

ICTERELE PREHEPATOCITARE

În icterele prehepatocitare, creşterea producţiei de bilirubină apare cu precădere în bolile hemolitice. Sinteza crescută de pigment întrece capacitatea de epurare a ficatului, implicit creşte nivelul plasmatic al bilirubinei neconjugate, depunerea pigmentului în ţesuturi şi apariţia clinică a icterului. În aceste condiţii apare şi o creştere modestă a nivelului plasmatic al bilirubinei conjugate, care este produsă în exces şi depăşeşte posibilităţile de excreţie la nivelul polului biliar al hepatocitului.

În formele severe de boală hemolitică sau în situaţiile asocierii acesteia cu febra, hipotensiunea arterială, infecţiile grave, hipoxemia, capacitatea ficatului de a prelua bilirubina plasmatică scade şi icterul devine mai important. În bolile hemolitice cronice, nivelul plasmatic al bilirubinei depăşeşte rar 4-5 mg/100 ml. În condiţiile unei hemolize acute care depăşeşte cu mult posibilităţile de epurare hepatică, bilirubinemia creşte mult, fiind asociată şi cu apariţia în plasmă a fracţiunii conjugate a pigmentului.

Infarctele tisulare ca şi resorbţia colecţiilor hematice intratisulare, însoţite de hemoliză locală, conduc de asemenea la hiperbilirubinemie neconjugată, posibil asociată cu icter clinic, de regulă modest.

Prezenţa reticulocitozei, asociată cu creşterea urobilinogenului fecal şi scurtarea duratei de viaţă a eritrocitelor, la un bolnav icteric care nu prezintă evidenţe de boală hepatică, pledează pentru etiologia hemolitică a icterului.

Un procent de 15-20% din bilirubina neconjugată circulantă, derivă din alte surse decât eritrocitele circulante mature. Creşterea distrucţiei de eritrocite şi de precursori ai acestora la nivel medular, se produce în situaţiile de eritropoieză ineficientă (thalasemie, anemii megaloblastice, porfirie eritropoietică congenitală etc.). Studii recente indică ipoteza explicării unor cazuri de hiperbilirubinemie neconjugată prin hiperproducţie hepatică de bilirubină nonhemoglobinică, acest fenomen nefiind însă argumentat riguros. Sindromul icteric din situaţiile de eritropoieză ineficientă nu este foarte important clinic, cu excepţia unei entităţi rare şi anume hiperbilirubinemia de şunt, sau icterul diseritropoietic idiopatic.

ICTERELE HEPATOCITARE

În cadrul icterelor hepatocitare, tulburarea metabolică apare în una din etapele metabolice pe care le suferă bilirubina la nivelul celulei hepatice: tulburare a captării, a conjugării, sau a excreţiei pigmentului.

Alterarea procesului de captare a bilirubinei de către hepatocit. Acest mecanism, de sine stătător, intervine rar în producerea sindromului icteric, în majoritate asociindu-se şi cu o altă alterare a metabolismului hepatocitar al bilirubinei.

Este semnalată perturbarea procesului de captare indusă de unele medicamente (novobiocină, acid flavaspidic etc.) şi substanţe de contrast. Acestea determină creşterea bilirubinemiei neconjugate şi alterarea clearance-ului BSP. După unele cercetări, se pare că bolnavii cu sindrom Gilbert prezintă, pe lângă hipoactivitatea UDP-glucuronil-transferazei hepatocitare, şi un deficit de captare hepatică a bilirubinei (ilustrat prin modificarea clearance-ului BSP). Într-o măsură mai redusă, procesul de captare hepatocitară a bilirubinei este afectat în injuriile hepatocitare (virale sau toxice).

Alterarea etapei de glucurono-conjugare. Se caracterizează printr-o activitate insuficientă a UDP-glucuronil-transferazei microzomale. Deficitul de conjugare a bilirubinei determină acumularea şi creşterea nivelului plasmatic al bilirubinei neconjugate şi depunerea intratisulară a acesteia, cu sindrom icteric consecutiv.

Deficitul enzimatic poate fi congenital (sindromul Gilbert, sindromul Crigler-Najjar) sau dobândit (medicamente, agresiuni toxice sau infecţioase asupra hepatocitului). În icterul fiziologic al nou-născutului, tulburarea conjugării bilirubinei are caracter tranzitor, bilirubinemia normalizându-se în câteva zile.

Ca mecanism de producere a icterului, alterarea glucurono-conjugării poate acţiona fie singură (în special în deficitele congenitale ale enzimei), fie asociat cu alte mecanisme (captare, excreţie), în special în hepatopatiile toxice sau infecţioase.

Anomalii ale procesului de excreţie hepatocitară a bilirubinei conjugate. În marea majoritate a cazurilor se asociază cu hiperbilirubinemie mixtă, cu predominanţa fracţiunii conjugate. Defectul se situează în etapa post-microzomală a dinamicii intrahepatocitare a bilirubinei, respeciv în transportul bilirubinei către polul biliar al celulei şi excreţia acesteia. Se produce acumulare de bilirubină (predominant conjugată) cu creşterea nivelului plasmatic al acesteia şi icter clinic. Mecanismul este întâlnit într-o serie de boli ereditare (sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor, sindromul Sumerskill), cât şi în condiţii patologice câştigate (colestaze medicamentoase, unele ictere postoperatorii, hepatitele acute şi cronice, ciroza hepatică).

ICTERELE POSTHEPATOCITARE (OBSTRUCTIVE SAU COLESTATICE)

Mecanismul de producere al acestui tip de sindroame icterice este **obstrucţia arborelui biliar,** pornind de la canaliculele biliare mici, intrahepatice şi terminând cu căile biliare extrahepatice.

Modurile de producere ale obstrucţiei sunt diferite: litiază (cel mai frecvent), tumori, stricturi, compresiuni extrinseci de diverse cauze, maladii fibrozante. Litiaza biliară este cea mai frecventă cauză de icter obstructiv,

determinând majoritatea obstrucţiilor de căi biliare mari, extrahepatice. În ordinea frecvenţei urmează icterele colestatice induse de neoplasme, fie de vecinătate (neoplasme ale pancreasului cefalic, cu compresie pe căile biliare), fie neoplazii primitive, ale arborelui biliar (colangio-carcinom, ampulom etc.). În ciroza biliară primară şi colangita sclerozantă primitivă, icterul este indus în special prin obstrucţia căilor biliare mici, intrahepatice (colestază intrahepatică).

Indiferent de cauza obstrucţiei, icterele colestatice se caracterizează prin hiperbilirubinemie mixtă, cu dominaţia fracţiunii conjugate, la care se adaugă tabloul clinico-biologic al bolii de bază.

DIAGNOSTICUL SINDROMULUI ICTERIC

Scopul principal urmărit în faţa unui bolnav cu sindrom icteric este acela al elucidării cauzei de producere a sindromului, deci diagnosticul etiologic al icterului. Diagnosticul trebuie obţinut cât mai precoce după debutul icterului, stabilirea sa tardivă fiind mai dificilă.

Datele clinice şi biologice sunt foarte importante, deoarece, coroborate, pot stabili diagnosticul în aproximativ 70% din cazurile de icter. Examenul clinic şi profilul biologic pot elimina relativ uşor un icter hemolitic sau metabolic. Diagnosticul este mai dificil în icterul colestatic, rezultat prin tulburarea excreţiei biliare.

În faţa unei colestaze este vital a stabili diferenţa dintre o obstrucţie a căilor biliare extrahepatice, sau tulburare a excreţiei prin afectare hepatocitară. În prima variantă tratamentul este chirurgical, pe când în cea de-a doua, o eventuală intervenţie, poate agrava colestaza.

Algoritmul diagnostic în vederea stabilirii etiologiei unui sindrom icteric include: 1. anamneza şi examenul clinic complet; 2. analiza tabloului hematologic şi biologic; 3. explorările imagistice; 4. alte tehnici diagnostice.

SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ A ICTERELOR

ANAMNEZA

Anamneza oferă elementele de orientare. Se vor urmări:

– Antecedentele eredo-colaterale, de ex.: icter, hemoliză, litiază.

– Antecedentele personale: transfuzii de sânge şi plasmă, tratamente injectabile, intervenţii chirurgicale în sferă digestivă sau biliară, antecedente colicative biliare, prurit, antecedente de hepatită acută virală, etilism cronic, consum de droguri hepatotoxice etc.;

– Vârsta, de ex. frecvenţă mai mare la tineri a hepatitei colestatice, iar la vârstnici incidenţă mai mare a litiazei biliare;

– Sexul: frecvenţă mai mare a afecţiunilor biliare la femei;

– Modul de instalare al icterului are valoare diagnostică deosebită. Existenţa unei scurte perioade preicterice (24-36-48 ore), cu o cronologie ri-

guroasă în apariţia simptomelor (durere, frison, febră, icter), pledează pentru angiocolită prin litiază coledociană.

O perioadă preicterică de 10-14 zile, caracterizată prin simptome sistemice (astenie, anorexie, mialgii, cefalee, artralgii, tulburări digestive, subfebră, uneori erupţie cutanată) cu apariţia ulterioară a icterului, orientează către diagnosticul de hepatită acută virală.

Un debut insidios al icterului, fără durere, apiretic, cu alterarea progresivă a stării generale, pierdere ponderală, anorexie şi prurit, sugerează icter neoplazic.

Apariţia episodică a fenomenelor icterice, în special la bolnavi tineri, cu penetraţie familială de boli hemolitice, ridică posibilitatea etiologiei hemolitice a icterului. Aceşti bolnavi pot să dezvolte şi icter colestatic, prin obstrucţie biliară extrahepatică, dată fiind incidenţa mare a litiazei biliare pigmentare în bolile hemolitice.

Trei simptome au valoare particulară:

– **Febra,** ridică suspiciunea de angiocolită prin obstrucţie biliară extrahepatică. Este important a se face diferenţierea de hepatita acută virală, care poate mima uneori un tablou gripal, febril.

– **Durerea** în hipocondrul drept, cu caracter colicativ, care precede cu 24-36 ore febra şi icterul, sugerează un obstacol biliar extrahepatic. O durere epigastrică, în bară, cu iradiere posterioară, orientează spre o suferinţă pancreatică.

– **Pruritul** cu durată mare, care precede icterul, indică suferinţă hepatică cronică, cu componentă colestatică semnificativă. Episoadele cu prurit recidivant evocă colestază recidivantă benignă.

EXAMENUL OBIECTIV

Se va aprecia aspectul tegumentelor şi mucoaselor şi se va urmări coloraţia scaunului şi a urinei.

Icterul cutaneomucos prezintă grade şi nuanţe variate, de la subicter conjunctival până la icter verzui (în retenţia pigmentară cronică), însoţit de leziuni de grataj. Icterul devine evident clinic atunci când bilirubinemia depăşeşte 2-2,5 mg%.

Scaunele decolorate, cu urini hipercrome, apar în general în obstacolele extrahepatice.

Modificările cutanate sunt importante pentru diagnostic. Se vor urmări steluţele vasculare, eritroza palmară, circulaţia colaterală, coloraţiile particulare (hemocromatoză), modificările fanerelor.

Vor fi cercetate, în mod special, ficatul, vezicula biliară şi splina.

Ficatul: un ficat de volum normal, la care se asociază icter intens, instalat de câteva zile, sugerează hepatită acută; hepatomegalia regulată, cu margine rotunjită, se întâlneşte frecvent în colestaza extrahepatică; hepatomegalia neregulată, nodulară, cu margine ascuţită, pledează pentru ciroză, hepatită cronică sau formaţiuni tumorale.

Vezicula biliară: palparea unei vezicule mari reprezintă un semn important de obstrucţie coledociană; în situaţia unei hepatomegalii prin colestază, vezicula biliară, chiar de volum mare, nu poate fi evidenţiată clinic.

Splina: splenomegalia sugerează o condiţie hemolitică, sau o hepatopatie cronică.

EXAMENE DE LABORATOR

EXAMENUL SÂNGELUI PERIFERIC

Examenul sângelui periferic poate să arate modificări de formă şi dimensiuni ale eritrocitelor, care să orienteze diagnosticul spre o afecţiune hemolitică primitivă sau secundară. Leucocitoza cu neutrofilie, coexistând unui icter precedat de durere biliară, sugerează fie angiocolită acută, fie colecistită acută.

PROBE BIOLOGICE

Testele de explorare funcţională hepatică sunt primele care trebuie avute în vedere:

– *Dozarea bilirubinei conjugate şi neconjugate,* permite clasificarea în ictere cu bilirubină neconjugată, conjugată sau mixtă, orientând şi asupra mecanismului de producere.

– *Sindromul de colestază* asociază creşterea bilirubinei conjugate, a fosfatazei alcaline serice, a colesterolemiei şi scădere a concentraţiei de protrombină.

– *Sindromul de citoliză* se apreciază prin creşterea transaminazelor (aminotransferazelor).

– *Insuficienţa hepatocelulară* se evaluează prin scăderea concentraţiei albuminei serice şi a concentraţiei de protrombină.

– *Inflamaţia mezenchimală* se apreciază prin creşterea gamaglobulinelor serice.

– *Bilanţul imunologic* completează datele biologice precedente. Prezenţa antigenului HBs semnează diagnosticul de hepatită cu virus B. Detectarea anticorpilor anti-C, orientează către diagnosticul de hepatită cu virus C. Diagnosticul de hepatită cu virus A se susţine pe prezenţa în titru semnificativ a anticorpilor anti-A din clasa IgM.

Anticorpii anti-fibră musculară netedă sunt prezenţi în hepatitele cronice active non-B non-C, dar au specificitate mică.

Anticorpii antimitocondriali se găsesc în peste 95% din cazurile de ciroză biliară primitivă.

În practică, bilanţul biologic trebuie corelat cu investigaţiile clinice, repetat la nevoie şi *limitat la investigaţiile semnificative:*

– **Bilirubina neconjugată** sugerează fie hemoliză, fie deficit de conjugare; bilirubina conjugată sugerează colestază.

– **Fosfatază alcalină serică:** prezenţa sa este sugestivă pentru colestază, dar valori crescute ale acesteia se întâlnesc şi în afecţiuni osoase şi în sarcină. Pentru a atesta originea hepatică a enzimei, se urmăreşte nivelul seric al gama-glutamiltranspeptidazei (GTP), care creşte numai în afecţiuni hepatice. Asocierea unui nivel crescut de GTP cu valori mari ale fosfatazei alcaline serice, pledează pentru originea hepatică a celei de a doua.

– **Gamaglutamiltranspeptidaza** atestă colestaza, dar poate creşte solitar după abuz etanolic sau unele droguri.

– **Acizii biliari serici** sunt un indicator sensibil al colestazei.

– **Hipertransaminazemia** arată citoliză.

– **Proteinele serice:** hipoalbuminemia indică insuficienţă hepatocelulară, iar hipoprotrombinemia colestază sau insuficienţă hepatică. Creşterea gamaglobulinelor atestă activitate inflamatorie mezenchimală.

PROFILUL IMUNOLOGIC

Profilul imunologic: markeri virali, anticorpi antimitocondriali sprijină diagnosticul etiologic.

Pe baza datelor clinice şi biologice, unele ictere sunt uşor de diagnosticat, în special icterele hemolitice, icterul obstructiv coledocian, icterul din hepatitele virale (mai ales din infecţia cu virus B) şi icterul din hepatitele medicamentoase sau toxice, atunci când relaţia de cauză-efect este evidentă.

Icterele din ciroze pun probleme mai complexe de diagnostic, din cauza mecanismelor mai complexe de producere, adeseori asociate: agravarea insuficienţei hepato-celulare, colestază, hemoliză, transformare malignă, hepatită virală sau toxică supraadăugată, obstrucţii ale arborelui biliar.

Diagnosticul etiologic al icterelor de tip colestatic este în general dificil, necesitând în marea majoritate a cazurilor investigaţii imagistice invazive sau neinvazive asociate.

INVESTIGAŢII PARACLINICE

EXAMENUL RADIOLOGIC

Se poate practica cu substanţe de contrast, administrate pe cale orală sau intravenoasă. Nu se vor efectua examene cu substanţe de contrast la bolnavii cu icter important, cu valori ale bilirubinemiei peste 3 mg%, la cei în colică biliară sau colecistită acută, datorită probabilităţii mari a eşecului diagnostic şi/sau apariţiei complicaţiilor.

– *Radiografia simplă a hipocondrului drept,* poate pune în evidenţă calculii biliari radioopaci, uneori hidrocolecistul, chistul hidatic (cu calcificări) sau calcificări pancreatice.

– *Radiografia gastro-duodenală* poate evidenţia lărgirea cadrului duodenal şi neregularităţi ale marginii interne ale D II, sugestive pentru cancer de cap de pancreas. Leziunile neoplazice ale papilei dau aspectul caracteristic al unui "3" inversat.

ULTRASONOGRAFIA

Ultrasonografia aduce informaţii legate de morfologia ficatului şi căilor biliare. Poate stabili diagnosticul în practic 100% din cazurile de litiază a veziculei biliare, stabilind totodată şi dimensiunile calculilor. În unele cazuri se poate evidenţia şi litiaza coledociană, atât direct, cât şi în mod indirect, prin atestarea dilataţiei căii biliare principale, coexistând cu calculi veziculari.

Metoda permite de asemenea evaluarea morfologică a căilor biliare intrahepatice. Dilataţia ductelor biliare este înalt sugestivă pentru prezenţa unei obstrucţii. Vizualizarea unor canale biliare nedilatate nu exclude în mod sigur obstrucţia, care poate fi tranzitorie, sau recent instalată.

Mărirea pancreasului cefalic sugerează icter obstructiv prin compresiune extrahepatică.

Ecografia este metoda de elecţie în diferenţierea colestazei intrahepatice de cea extrahepatică, fiind fidelă, puţin costisitoare şi lipsită de riscuri.

TOMOGRAFIA AXIALĂ COMPUTERIZATĂ (TC)

Este o metodă de mare precizie utilizată în diagnosticul etiologic al icterelor, aducând informaţii legate de anatomia regiunii hepato-biliare, starea ductelor biliare, prezenţa unor elemente lezionale (tumori, chisturi etc.) hepatice, sau în organele vecine. Prin posibilitatea aprecierii densităţii tisulare, metoda poate ridica suspiciunea de steatoză hepatică sau hemocromatoză. Există posibilitatea – cu toată precizia metodei – ca în unele cazuri, să nu fie identificate dilataţiile ductale, mai ales în situaţiile de colangită sclerozantă sau ciroză, probabil datorită distensibilităţii reduse a arborelui biliar.

REZONANŢA MAGNETICĂ NUCLEARĂ (RMN)

Este o tehnică imagistică de fidelitate superioară tomografiei computerizate. Aduce informaţii morfologice precise, dar costul foarte ridicat o face puţin utilizabilă pe larg.

EXPLORĂRILE CU RADIONUCLIZI

Scintigrama hepatică are valoare relativ limitată în diagnosticul etiologic al icterelor. Se utilizează în general ca trasor, techneţiu coloidal (99m Tc) şi se obţin informaţii legate de morfologia hepatică şi prezenţa de eventuale procese ocupatoare de spaţiu.

Colangiocolecistografia izotopică utilizează ca trasori derivaţi de acid iminodiacetic, marcaţi cu techniţiu (HIDA DISIDA). În mod normal, trasorul este excretat în bilă şi apare în colecist, iar ulterior în duoden, la o oră după administrare. În colecistita acută, în situaţia în care canalul cistic este obstruat, nu se vizualizează colecistul la o oră după administrarea trasorului. Colecistograma aduce şi informaţii despre integritatea arborelui biliar (poate

evidenţia fistulele postoperatorii sau posttraumatice) şi date de anatomie a arborelui biliar (prezenţa de chisturi coledociene), iar la nou-născuţi diferenţiază icterul secundar unei hepatite acute de cel prin atrezie de căi biliare.

EXPLORĂRILE INVAZIVE

În situaţiile în care investigaţiile non-invazive au fost negative sau neconcludente pentru diagnostic şi în care suspiciunea clinică de obstrucţie biliară este mare, este necesară practicarea explorărilor invazive.

COLANGIOGRAFIA DIRECTĂ INTRAOPERATORIE

Se practică cu precădere în cazurile în care există suspiciune majoră de litiază coledociană. În cazuri selectate (la un pacient care a suferit anterior intervenţii pe căile biliare) colangiografia poate fi utilizată încă din etapele precoce ale algoritmului diagnostic. Tehnica are fidelitate mare în depistarea litiazei coledociene.

COLANGIOPANCREATOGRAFIA ENDOSCOPICĂ RETROGRADĂ

Este o tehnică combinată care reuneşte endoscopia gastro-duodenală cu evidenţierea şi cateterizarea ampulei Vater. Ulterior se injectează o substanţă de contrast, pentru vizualizarea (radiologică) a arborelui biliar şi a ductului pancreatic. Riscurile acestei tehnici sunt, evident, mai mici decât ale celei precedente, având totodată avantajul explorării concomitente a stomacului, duodenului şi regiunii periampulare. Metoda permite efectuarea de biopsii şi a unor manevre terapeutice (sfincterotomie cu extracţie de calculi coledocieni, plasarea unui "tutore" pentru a dilata o strictură pe coledoc etc.).

COLANGIOGRAFIA TRANSHEPATICĂ PERCUTANĂ

Se practică de regulă când există dilataţii biliare ductale identificate. Constă în puncţionarea ficatului cu un ac subţire, sub control ecografic şi pătrunderea într-un canal biliar intrahepatic periferic. Ulterior se injectează substanţă de contrast, lent, până la vizualizarea completă a arborelui biliar. Riscul de accidente sau complicaţii este mai mare decât în cazul colangiopancreatografiei endoscopice retrograde (infecţii, hemoragii, fistule). Factorii care orientează în alegerea tehnicii de investigaţie sunt: suspiciunea de localizare a leziunii, anticiparea unor manevre terapeutice, prezenţa unui fond patologic aparte.

BIOPSIA HEPATICĂ

Se practică cu precădere în cazurile de colestază intrahepatică, valoarea sa principală fiind legată de uşurarea diagnosticului diferenţial.

CLASIFICAREA ICTERELOR

Este dificilă o clasificare "perfectă" a sindromului icteric, care să satisfacă toate punctele de vedere, datorită în special polimorfismului entităţilor patologice asociate cu sindrom icteric. Există o multitudine de clasificări, cu valoare practică variabilă. După modul de debut se pot distinge ictere acute şi ictere cronice. După fracţiunea bilirubinică care creşte în mod dominant, icterele se împart în: ictere cu hiperbilirubinemie neconjugată; ictere cu hiperbilirubinemie conjugată; ictere cu hiperbilirubinemie mixtă.

Considerăm o clasificare operantă clinic, "de lucru", aceea care are drept criteriu etapa metabolismului bilirubinei, care este alterată (tabelul I).

TABELUL I

CLASIFICAREA ICTERELOR

I. *Ictere prin exces de producţie a bilirubinei* (prehepatice)
- 1. Ictere hemolitice
  - a. Ictere hemolitice de cauză globulară (congenitale)
  - b. Ictere hemolitice extraglobulare (câştigate)
- 2. Ictere prin şunt metabolic
  - a. De origine eritropoietică
    - i. Primitive – boala Israel
    - ii. Secundare – anemii megaloblastice, porfirie eritropoietică, saturnism, talasemie, anemie sideroblastică
  - b. De origine non-eritropoietică
    - i. Porfirie acută intermitentă
    - ii. Inducţie enzimatică hepatocitară

II. *Ictere hepatocitare*
- 1. Ictere prin deficit de captare a bilirubinei
  - a. Cauze medicamentoase
  - b. Un procent din cazurile de sindrom Gilbert
- 2. Ictere prin deficit de conjugare a bilirubinei
  - a. Ictere congenitale (sindroamele Gilbert şi Crigler-Najjar)
  - b. Icterul fiziologic neonatal
  - c. Ictere prin tulburări câştigate ale conjugării
- 3. Ictere prin deficit de excreţie a bilirubinei
  - a. Ictere congenitale (sindroamele Dubin-Johnson, Rotor, Sumerskill)
  - b. Boli şi condiţii care alterează excreţia bilirubinei (dobândite)
    - i. Hepatitele (acute, cronice) şi ciroza hepatică
    - ii. Colestaza medicamentoasă
    - iii. Icterul recurent din cadrul sarcinii
    - iv. Icterul postoperator

III. *Ictere obstructive* (posthepatice)
- 1. Icterul litiazic
- 2. Icterul neoplazic (cancerul de cap de pancreas, ampulomul vaterian, cancerul hilului hepatic, neoplasmul coledocian)
- 3. Etiologii rare de icter (pancreatite, ictere parazitare, obstrucţii congenitale)

ICTERELE PRODUSE PRIN EXCES DE SINTEZĂ A BILIRUBINEI

Sunt ictere prehepatice, induse în principal de afecţiuni hemolitice şi, într-un procent mai mic, de boli care determină şunt metabolic.

ICTERELE HEMOLITICE

Icterele hemolitice reprezintă circumstanţe patologice caracterizate prin hiperbilirubinemie neconjugată, rezultată din catabolismul exagerat al hemoglobinei. Excesul de bilirubină depăşeşte capacitatea de conjugare şi excreţie a hepatocitului, cu apariţia retenţiei de bilirubină neconjugată, iar clinic, a icterului.

Aspectul clinic include, de regulă, anemie cu splenomegalie, la care se asociază sindrom icteric.

Icterul este moderat şi apare în situaţiile în care este depăşită capacitatea ficatului de a epura pigmentul (există şi situaţii de hiperhemoliză fără icter). Urina poate avea culoare normală sau poate fi hipercromă, prin conţinutul crescut de urobilină. Scaunele sunt fie normocrome, fie hipercrome datorită creşterii stercobilinogenului fecal. Icterele hemolitice sunt nepruriginoase.

Anemia totdeauna prezentă, dar de grad variabil, se obiectivează prin paloarea tegumentelor, cu o tentă galben-pai. Prezenţa sa este legată de gradul de hemoliză şi de capacitatea compensatorie a măduvei hematogene.

Splenomegalia este în general moderată. Splina poate fi dureroasă în puseele hemolitice.

Icterele hemolitice cronice induc în timp unele complicaţii, dintre care mai frecvente sunt litiaza pigmentară, ulcere gambiere (tulburări trofice), deformări scheletice (mai ales ale viscero-, sau/şi neurocraniului), tromboze vasculare.

Examenele de laborator arată anemie cu caracter regenerativ şi morfologie eritrocitară sugerând hemoliză, reducerea duratei de viaţă a hematiilor şi rezistenţă globulară scăzută. Hiperbilirubinemia se face pe seama fracţiunii neconjugate. Urobilinogenul urinar şi stercobilinogenul fecal sunt în general crescute. Etiologii principale ale sindromului hemolitic sunt sintetizate în tabelul II.

TABELUL II

CIRCUMSTANŢE INDUCTOARE ALE ICTERELOR HEMOLITICE

I. *Cauze corpusculare* (ereditare)
- A. Defecte ale membranei eritrocitare
  - a. Sferocitoza ereditară
- B. Anomalii intraeritrocitare
  - a. Defecte enzimatice
  - b. Defecte în şuntul hexozo-monofosfaţilor
  - c. Hemoglobine anormale
    - i. Hemoglobinopatii
    - ii. Thalasemii

II. *Cauze extracorpusculare* (dobândite)
A. Hipersplenism
B. Boli hemolitice imune
a. Autoimunitate
b. Induse medicamentos
c. Alloimunitate
C. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
D. Toxine
E. Paraziţi (malaria)
F. Hemoliza microangiopatică
III. *Hemoliză extravasculară*
Resorbţie hematoame sau colecţii hematice intratisulare (postoperatorii sau posttraumatice)

ICTERELE PRODUSE PRIN ŞUNT METABOLIC

În aceste circumstanţe, creşterea excesivă a bilirubinei neconjugate este rezultatul hipercatabolizării compuşilor heminici la nivel medular sau este provenită din degradarea unor precursori ai hemului. Stercobilinogenul fecal este crescut. Testele de hemoliză şi durata de viaţă a hematiilor sunt normale. În icterele produse prin şunt metabolic hiperbilirubinemia poate fi de origine eritropoietică sau non-eritropoietică.

Hiperbilirubinemia de origine eritropoietică se produce prin eritropoieză ineficace. Această condiţie se întâlneşte în special în:

– Boala Israel, boală rară, cu transmitere ereditară, caracterizată prin hiperbilirubinemie neconjugată moderată, cu icter, fără anemie. Măduva osoasă este normoblastică. Ficatul are dimensiuni normale, iar splenomegalia apare în 50% din cazuri. Durata de viaţă a hematiilor este normală.

– Mai numeroase sunt cauzele secundare de eritropoieză ineficientă, întâlnite în anemia Biermer, talasemie, porfiria eritropoietică, saturnism, anemia sideroblastică.

Hiperbilirubinemiile de origine non-eritropoietică se întâlnesc în: porfiria acută intermitentă şi condiţiile cu inducţie enzimatică hepatocitară.

ICTERELE HEPATOCITARE

ICTERELE PRIN DEFICIT DE CAPTARE A BILIRUBINEI

Apar în condiţiile administrării unor droguri (acid flavaspidic, novobiocină, unele substanţe de contrast), care se pare că intră în competiţie cu bilirubina în procesul de fixare al acesteia pe ligandină, crescând astfel nivelul bilirubinei neconjugate.

La o parte din cazurile de sindrom Gilbert, s-a constatat, pe lângă deficitul în activitatea UDP-glucuronil-transferazei, şi o alterare a procesului de captare hepatică a pigmentului, atestat prin tulburarea clearance-ului la BSP.

ICTERELE PRIN DEFICIT DE CONJUGARE A BILIRUBINEI

Icterul fiziologic al nou-născutului. În timpul vieţii intrauterine placenta asigură excreţia bilirubinei fetale. După naştere, această funcţie este preluată de ficatul nou-născutului. În fazele postnatale precoce, activitatea UDP-glucuronil-transferazei hepatice nu este suficientă pentru conjugarea bilirubinei produse în organismul nou-născutului. Rezultă astfel o acumulare a bilirubinei neconjugate, cu apariţia consecutivă a icterului. Această condiţie apare la majoritatea nou-născuţilor în zilele 2-5 de viaţă. În general hiperbilirubinemia nu depăşeşte 5 mg/100 ml şi se normalizează în câteva zile, odată cu creşterea progresivă ("maturarea") UDP-glucuronil-transferazei.

La prematuri, activitatea enzimei este deprimată într-o măsură mai severă, ceea ce determină prelungirea duratei icterului şi creşterea intensităţii sale clinice. Icterul este de asemenea mai pronunţat şi la nou-născuţii care asociază o condiţie hemolitică. În astfel de cazuri, nivelul bilirubinei neconjugate poate să depăşească 15-20 mg/100 ml.

Icterul fiziologic nu trebuie să fie prezent la naştere. În situaţia în care acesta este prezent, vor fi considerate alte cauze.

În producerea icterului neonatal, pe lângă activitatea scăzută a UDP-glucuronil-transferazei hepatocitare, au mai fost incriminate şi alte două mecanisme:

– deficitul tranzitor de ligandină (proteină din citosolul hepatocitului care transportă pigmentul neconjugat până la nivelul reticulului endoplasmic);

– defectul parţial de excreţie al bilirubinei conjugate, ceea ce ar explica prezenţa ocazională a hiperbilirubinei conjugate în unele cazuri de icter neonatal fiziologic.

De regulă, aceste două fenomene nu se prelungesc după restabilirea funcţiei de conjugare.

Dacă din diferite cauze nivelul bilirubinemiei depăşeşte 20 mg%, există riscul apariţiei icterului nuclear. La aceste cazuri este necesar tratament, respectiv fototerapie, care transformă bilirubina în izomeri solubili, excretabili fără conjugare prealabilă. Rezultate favorabile se obţin şi prin administrarea de inhibitori ai hem-oxigenazei (metaloprotoporfirină, respectiv staniu-protoporfirină), care reduc producţia de bilirubină.

Sindromul Gilbert (icterul juvenil Meulengracht). Este o maladie ereditară, cu transmitere probabil autosomal-dominantă. Frecvenţa bolii este apreciată la aproximativ 5-7% din populaţia generală. Este un icter cu hiperbilirubinemie neconjugată, iar patogenic există mai multe verigi care afectează metabolismul pigmentului:

– Scăderea activităţii UDP-glucuronil-transferazei hepatocitare.

– Tulburarea procesului de captare hepatocitară a bilirubinei;

– Asocierea cu hemoliză discretă-moderată, la aproximativ 50% din cazurile de boală. S-a observat şi scăderea duratei de viaţă a hematiilor. Scăderea activităţii enzimatice, asociată sau nu cu alterarea captării hepatocitare a bilirubinei, determină scăderea epurării hepatice a bilirubinei.

Icterul din sindromul Gilbert este intermitent, fluctuent, precipitat de perioadele de post prelungit, de infecţii intercurente sau intervenţii chirurgicale. Numai în situaţii rare depăşeşte 3-3,5 mg% bilirubină neconjugată (tabelul III).

Testele funcţionale hepatice sunt normale, la fel ca şi aspectul histologic al ţesutului hepatic.

Diagnosticul de sindrom Gilbert este un diagnostic de excludere, bazat pe: hiperbilirubinemie neconjugată discretă-moderată; lipsa simptomelor clinice hepato-biliare sau sistemice; hemoliză subclinică (eventual); normalitatea testelor hepatice; histologic, ficat normal (de regulă nu este necesară puncţia hepatică) (tabelul II).

Sindromul Gilbert este important de considerat în diagnosticul diferenţial, fiind frecvent confundat cu afecţiuni hepato-biliare mai severe.

Sindromul Crigler-Najjar tip I. Este o boală foarte rară, transmisă autosomal recesiv, caracterizată prin absenţa UDP-glucuronil-transferazei hepatice.

Maladia se manifestă după naştere, cu icter intens, hiperbilirubinemie neconjugată severă (20-50 mg%, de regulă peste 20 mg%) şi absenţa totală a bilirubinei conjugate în bilă. Nivelul foarte ridicat al bilirubinei neconjugate şi caracterul său nepolar, determină trecerea acesteia prin bariera hemato-encefalică, cu depunerea în nucleii cenuşii subcorticali şi apariţia icterului nuclear. Testele funcţionale hepatice de rutină şi morfologia ţesutului hepatic obţinut la puncţie, sunt normale.

Fototerapia poate să reducă tranzitor şi temporar nivelul plasmatic al pigmentului. Răspunsul la fenobarbital (care determină stimularea activităţii enzimatice) este nul, datorită absenţei totale a enzimei.

Copiii afectaţi mor în primul an de la naştere, cu toate că au fost citate cazuri de supravieţuire până în a doua sau chiar a treia decadă. Decesul intervine de regulă prin icter nuclear (tabelul III).

Sindromul Crigler-Najjar tip II. Este o boală ereditară, relativ puţin întâlnită, cu transmitere probabil autosomal-dominantă, caracterizată prin scăderea marcată (până la niveluri nedecelabile) a activităţii UDP-glucuronil-transferazei hepatocitare. Bilirubina plasmatică neconjugată poate să atingă valori de până la 35-40 mg%, dar în majoritatea cazurilor nu depăşeşte 20 mg%. Este posibil ca icterul să nu se manifeste până la adolescenţă. Fenomenele encefalopatice sunt rare. În bilă se decelează niveluri variabile ale bilirubinei monoconjugate.

Fenobarbitalul, prin inducţia sintezei enzimatice, determină scăderea nivelului plasmatic al bilirubinei neconjugate (administrat în doză de 0,2 g/zi). Boala are o evoluţie benignă (tabelul III).

Ictere induse prin deficitul dobândit al glucurono-conjugării. Apar în circumstanţe etiologice variate, fiind sau nefiind asociate cu alte tulburări ale metabolismului bilirubinei.

Unele medicamente (novobiocina, cloramfenicolul, vitamina K) şi o serie de substanţe de contrast, pot induce o diminuare a activităţii UDP-glu-

TABELUL III

ICTERELE EREDITARE PRIN DEFICIT DE CONJUGARE HEPATICĂ A BILIRUBINEI

Sindrom	*Incidență*	*Transmitere*	*Defect metabolic*	*Nivelul bilirubină serică*	*Sechele clinice*	*Epurare BSP*	*Răspuns la fenobarbital*	*Tratament*
Sindromul Gilbert	5-7% din populație	Probabil dominantă	Scăderea activ. Glc. Tr. hepatice Posibil defect de captare a pigmentului	Până la 3 mg% Predominant neconjugată	Nu	Ușor scăzută (sub 15% la 45 minute)	Da	Nu este necesar
Sindromul Crigler-Najjar (tip I)	Foarte rar	Recesivă	Absența Glc. Tr. hepatice	17-50% (de regulă peste 20 mg%) În totalitate neconjugată	Icter nuclear (deces la vârste mici)	Normală	Nu	Posibil transparent hepatic
Sindromul Crigler-Najjar (tip II)	Rar	Probabil dominantă	Scăderea importantă a Glc. Tr. hepatice	6-45 mg% (de regulă sub 20 mg%) Neconjugată	Rar icter nuclear	Normală	Da	Fenobarbital

Glc. Tr. = UDP – glucoronil – transferaza hepatică.

curonil-transferazei hepatice, urmată de hiperbilirubinemia neconjugată consecutivă. Unii copii, hrăniţi cu lapte matern, pot .dezvolta sindrom icteric, care este pus pe seama inhibării UDP-glucuronil-transferazei de către 3-beta, 20-alfa pregnandiol, steroid prezent în laptele matern.

Secreţia inadecvată a hormonului tiroidian poate să inducă persistenţa icterului neonatal până la săptămâni, sau chiar luni, probabil prin întârzierea "maturaţiei" UDP-glucuronil-transferazei.

Este demonstrat faptul că injuriile hepatocitare (toxice sau infecţioase) induc tulburarea glucurono-conjugării. În aceste situaţii, se mai asociază însă şi alterarea captării, respectiv a excreţiei pigmentului conjugat, precum şi un grad variabil de hiperproducţie a bilirubinei, mecanismul patogenic al icterului fiind mixt.

ICTERELE PRIN DEFICIT DE EXCREŢIE A BILIRUBINEI

Pot fi induse de boli ereditare, sau de condiţii patologice dobândite. În majoritatea cazurilor se asociază cu hiperbilirubinemie mixtă, cu predominanţa fracţiunii conjugate.

Maladii ereditare. Sindromul Dubin-Johnson *(icterul cronic idiopatic).* Este o boală ereditară relativ rară, transmisă autosomal recesiv, caracterizată prin tulburarea excreţiei bilirubinei conjugate, la polul biliar al hepatocitului. Prognosticul afecţiunii este benign.

Nivelul plasmatic al bilirubinei poate atinge 15-20 mg%, dar de obicei nu depăşeşte 7 mg%, 60% din aceasta fiind conjugată. În plasmă se găsesc derivaţi diconjugaţi, faţă de sindromul Rotor şi bolile colestatice dobândite, în care plasma conţine mai mult derivaţi monoconjugaţi.

Diagnostic. Bolnavii pot să acuze o serie de simptome necaracteristice de ordin digestiv. Obiectiv, pe lângă icterul moderat, se decelează o discretă hepatomegalie, uşor sensibilă, la aproximativ 25% din cazuri. Deficitul de excreţie al bilirubinei se asociază şi cu tulburarea excretorie a substanţelor de contrast, ceea ce determină imposibilitatea vizualizării arborelui biliar la colecistografia orală sau colangiografia intravenoasă.

În mod caracteristic, se decelează un vârf tardiv în curba de eliminare a brom-sulfon-ftaleinei (BSP), la 90 minute.

Din punct de vedere histopatologic, trăsătura dominantă a bolii constă în prezenţa unui pigment brun sau negru în hepatocite, în special în regiunile pericentrolobulare.

În urină, raportul coproporfirină III/coproporfirină I este subunitar, faţă de normali, la care acesta este supraunitar.

Fosfataza alcalină serică este normală la toţi pacienţii cu sindrom Dubin-Johnson, dacă nu sunt prezente alte hepatopatii asociate. În marea majoritate a cazurilor, elementele specifice colestazei (prurit, steatoree) lipsesc.

Boala nu necesită tratament deosebit, cu amendamentul evitării estrogenilor, care cresc gradul de colestază. În situaţiile cu hiperbilirubinemie importantă se poate administra colestiramină, în vederea cuplării bilirubinei la nivel intestinal şi a eliminării acesteia (tabelul IV).

TABELUL IV

ICTERELE EREDITARE PRIN DEFICIT DE EXCREŢIE HEPATOCITARĂ A BILIRUBINEI

Sindrom	*Incidenţă*	*Transmitere*	*Defect metabolic*	*Nivelul bilirubină serică*	*Epurare BSP*	*Colecistografie*	*Histopatologie hepatică*	*Răspuns la fenobarbital*	*Tratament*
Sindrom Dubin-Jonhson	Rar	Recesiv	Alterarea excreţiei biliare a bilirubinei conjugate	1-25 mg% (frecvent sub 7 mg% 60% conjugată)	Retenţie la 45 min. sub 20% Al II-lea vârf la 90 min.	Nu se vizualizează arborele biliar	Prezenţă de pigment pericentrolobular	–	Se vor evita drogurile care induc colestaza
Sindrom Rotor	Rar	Recesivă	Alterarea excreţiei biliare a bilirubinei conjugate	1-20 mg% (frecvent sub 7 mg% 60% conjugată)	La 45 min. retenţie 30-50% Fără creştere secundară	Normală	Normală	–	Nu necesită

Sindromul Rotor *(icterul cronic familial nehemolitic).* Este o afecţiune rară, transmisă autosomal recesiv, caracterizată prin tulburarea excretorie a bilirubinei conjugate. Boala este asemănătoare sindromului Dubin-Johnson, cu următoarele diferenţe:

- Lipsa pigmentului la nivelul hepatocitelor.
- În plasmă predomină derivaţii monoconjugaţi.
- Sistemul biliar se poate vizualiza la colecistografie sau colangiografie.
- Curba de excreţie a BSP nu arată vârf secundar la 90 minute.
- Este prezentă o creştere globală a coproporfirinelor urinare.

Hiperbilirubinemia plasmatică este predominant conjugată, cu niveluri care pot atinge 15-20 mg%, dar de regulă nu depăşesc 7 mg%. Prognosticul bolii este benign. Se observă că în sindromul Rotor tulburarea excretorie este mai puţin pregnantă decât în sindromul Dubin-Johnson, fapt atestat de excreţia evasinormală a substanţelor de contrast. În aceste condiţii, se pare că în sindromul Rotor este alterată capacitatea de stocare a hepatocitului (tabelul IV).

Sindromul Sumerskill *(colestaza familială recurentă benignă).* Este o afecţiune rară, caracterizată prin pusee de icter însoţit de prurit. Etiologia bolii este necunoscută, dar este posibilă intervenţia unui factor ereditar, dată fiind vârsta precoce a apariţiei şi frecvenţa mare în familiile cu antecedente de boală.

În timpul puseelor icterice, fosfataza alcalină serică şi acizii biliari prezintă creşteri importante, iar aspectul histologic este sugestiv pentru colestază. Arborele biliar se vizualizează normal la colangiografie, fără a se evidenţia obstrucţie biliară.

Pe durata remisiunilor, funcţia hepatică şi aspectul histologic hepatic sunt normale. Perioadele de activitate durează una, până la patru luni.

Nu necesită tratament deosebit, dar dacă valorile plasmatice ale bilirubinei sunt mari, se poate administra colestiramină.

Boli şi condiţii dobândite care induc tulburarea excretorie a bilirubinei. *Hepatitele (acute, cronice) şi ciroza hepatică.* Reprezintă entităţile patologice cel mai frecvent asociate cu icter. În leziunile hepatocitare se produce alterarea globală a metabolismului bilirubinei, respectiv captarea, conjugarea şi excreţia pigmentului. În injuriile hepatocitare, cea mai afectată verigă este etapa de excreţie a bilirubinei, care determină creşterea nivelului seric al bilirubinei conjugate şi în măsură mai mică a fracţiunii neconjugate a pigmentului. Explicaţia creşterii în ser a bilirubinei neconjugate ţine de alterarea captării şi conjugării pigmentului, precum şi de gradul crescut de hemoliză, frecvent întâlnit la bolnavii cu hepatopatii cronice active.

Colestaza medicamentoasă. Sindromul de colestază intrahepatică a fost observat la bolnavii trataţi cu diverse droguri cu structură chimică şi acţiuni diferite (tabelul V). Colestaza medicamentoasă poate fi de sine stătătoare, sau se poate asocia cu grade variate de atingere inflamatorie hepatocitară.

Icterul recurent din cadrul sarcinii. Tulburările funcţiei hepatice la gravide apar de regulă în ultimul trimestru al sarcinii şi se obiectivează printr-o moderată retenţie a BSP, precum şi prin creşteri variabile ale fosfatazei alcaline serice.

TABELUL V

MEDICAMENTE IMPLICATE ÎN PRODUCEREA ICTERULUI COLESTATIC

1. Steroizi anabolizanţi (17-a-substituiţi) •
2. Antitiroidiene (Methimazol) ••
3. Hipoglicemiante orale (Clorpropamidă) ••
4. Tranchilizante (Clorpromazină) ••
5. Antibiotice (Eritromicină) ••
6. Estrogeni •

• = Colestază însoţită de manifestări inflamatorii.
•• = Colestază fără modificări inflamatorii.

Nivelul crescut al fosfatazei alcaline la gravide, pare să fie de origine placentară şi mai puţin de provenienţă hepatică. În timpul unei sarcini normale, fie nu există creşteri ale bilirubinei, fie acestea sunt discrete (până la 2 mg%). Într-o proporţie redusă, gravidele pot să prezinte colestază intrahepatică, cu icter pruriginos şi hiperbilirubinemie până la 6 mg%. Fosfataza alcalină şi colesterolemia prezintă creşteri importante, în contrast cu celelalte probe hepatice, care sunt normale, sau numai discret alterate.

Biopsia hepatică arată grade variate de colestază, fără modificări celulare semnificative.

După naştere anomaliile dispar în 7-14 zile. Prognosticul afecţiunii este benign, evoluţia fiind, de regulă, autolimitată. În general, afecţiunea nu necesită tratament.

Icterul recurent al sarcinii trebuie diferenţiat de alte afecţiuni cu gravitate mare, în speţă de hepatita acută virală, degenerescenţa acută grasă idiopatică, steatoza indusă de tetraciclină.

Icterul postoperator. Este un sindrom cu etiopatogenie complexă, mai frecvent întâlnit în practică în ultimii ani, care apare cu precădere după intervenţiile chirurgicale laborioase, în special în chirurgia cardiovasculară. Bolnavii prezintă hiperbilirubinemie conjugată, dezvoltată la 1-10 zile postoperator, însoţită de creşteri ale fosfatazei alcaline şi 5-nucleotidazei, cu discretă scădere a activităţii protrombinice şi creştere moderată a transaminazelor.

Din punct de vedere etiologic (tabelul VI), se consideră că icterul este indus atât prin hiperproducţie de bilirubină (hiperhemoliză), cât şi prin alterarea pasajului hepatocitar al pigmentului, indus de hipotensiune, hipoxemie sau infecţii, solitare sau asociate.

De menţionat importanţa diferenţierii acestui sindrom de icterul postoperator prin obstrucţie biliară, necroză hepatică acută şi hepatită posttransfuzională, aceste entităţi prezentând prognostic şi tratamente diferite. În general, rezolvarea icterului postoperator este spontană, intervenind odată cu ameliorarea status-ului funcţional general al pacientului.

TABELUL VI

ENTITĂŢI PATOLOGICE IMPLICATE ÎN PRODUCEREA ICTERULUI POSTOPERATOR

I. *Creşterea producţiei de bilirubină*
   a. Hemoliză
   b. Transfuzii (sânge conservat)
   c. Resorbţia colecţiilor hematice extravasculare

II. *Afectarea funcţiei hepatocitare*
   a. Hipotensiune, hipoxemie, şoc
   b. Droguri hepatotoxice
   c. Infecţii (sistemice sau hepatice)

III. *Obstrucţii pe căile biliare extrahepatice*
   a. Leziuni pe ductele biliare
   b. Litiază coledociană

ICTERELE POSTHEPATOCITARE (OBSTRUCTIVE; PRIN COLESTAZĂ EXTRAHEPATICĂ)

ICTERUL LITIAZIC

Este cel mai frecvent, predomină la sexul feminin.

Trecutul patologic hepato-biliar este frecvent, iar tabloul clinic evocator este caracteristic: icter febril şi dureros, cu succesiune în apariţia simptomelor: colică biliară-febră, frison-icter.

ICTERUL NEOPLAZIC

Cancerul de cap de pancreas. Icterul are debut insidios, fără dureri, fără febră, cu intensificare progresivă, fiind în general neremisiv. Este însoţit de prurit important, care adeseori precede icterul. În marea majoritate a cazurilor apar şi semne generale, cu anorexie, pierdere ponderală, dureri abdominale. Vezicula biliară poate fi palpabilă, sub tensiune (semnul Courvoisier-Terrier).

În forme atipice, poate mima angiocolita acută.

Cancerul ampulei Vater *(ampulomul vaterian).* Realizează un tablou asemănător cu cel al neoplasmului de cap de pancreas. Vezicula biliară este, de obicei, mărită. Icterul poate evolua cu remisiuni şi recidive, cu episoade de angiocolită. Se poate asocia cu hemoragie digestivă superioară (de regulă ocultă, rar melenă sau hematemeză). Pentru diagnostic este necesară uneori laparotomia exploratorie.

Cancerul hilului hepatic. Pe un fond patologic general, sugerând impregnaţia neoplazică, apare icter progresiv, neremisiv, în absenţa unei creşteri a volumului veziculei biliare.

Neoplasmul coledocian. Mimează cancerul de pancreas. Diagnosticul se poate face bioptic (colangiopancreatografie endoscopică retrogradă), dar în mod frecvent acesta se stabileşte intraoperator, datorită caracterului schiros al acestei neoplazii.

În *pancreatite,* la etilicii cronici. Uneori necesită derivaţie bilio-digestivă.

Ictere *parazitare,* ascarizi, chist hidatic rupt în căile biliare.

Obstrucţii congenitale, în atrezia căilor biliare.

Bibliografie

Isselbacher K.J. – Bilirubin Metabolism and Hyperbilirubinemia, în Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th Ed, McGraw-Hill, 1992.

Scharschmidt B.F. et al. – The jaundiced patient: Diferential diagnosis and clinical approach, Saunders Co., 1987.

Scharschmidt B.F. – Bilirubin Metabolism and Hyperbilirubinemia, în Cecil's Textbook of Internal Medicine, 19th Ed, Saunders, 1992.

Schiff L., Schiff Er. (eds.) – Disease of the liver, J. B. L. Lippincott, 1993.

Sherlock S. – Disease of the Liver and Biliary System, 8th Ed, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1989.

CAPITOLUL XXVIII

SINDROMUL DE HIPERTENSIUNE PORTALĂ

PROF. DR. **R. OANCEA**

Definiţie. Generalităţi 663
ETIOLOGIA HIPERTENSIUNII PORTALE 664
PATOGENEZA HIPERTENSIUNII PORTALE 666
Clasificarea hipertensiunii portale ... 667
Hipertensiunea portală prin obstacol prehepatic 668
Hipertensiunea portală prin obstacol intrahepatic 669
Hipertensiunea portală prin obstacol posthepatic 669
Hipertensiunea portală fără obstacol 669
TABLOU CLINIC 670
INVESTIGAŢII PARACLINICE 674
TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII PORTALE 677

Definiţie. Generalităţi

Hipertensiunea portală (HP) se caracterizează printr-o creştere patologică şi permanentă a presiunii şi a volumului sanguin din sistemul portal, precum şi prin formarea de colaterale portosistemice.

Fluxul sanguin venos din porţiunea subdiafragmatică a tubului digestiv, din splină, pancreas şi căile biliare extrahepatice drenează, în cele din urmă, în vena portă şi, de aici, în ficat. Sistemul portal se caracterizează prin existenţa, la cele două extremităţi, a unei reţele venoase. La origine, reţeaua venoasă provine din vena splenică (ce drenează sângele din splină), din vena mezenterică superioară (care aduce sângele venos din intestinul subţire şi jumătatea dreaptă a colonului) şi din vena mezenterică inferioară, ce drenează sângele din jumătatea stângă a colonului. La terminarea sa, reţeaua portală se răspândeşte în ficat, de unde sângele este drenat spre inimă prin venele suprahepatice şi vena cavă inferioară.

În condiţii normale, valoarea presiunii intrasplenice este de 12-20 cm apă sau 10-15 mmHg. Presiunile venoase descresc de la splină spre ficat. Presiunea din vena portă şi presiunea sinusoidală sunt de 6-10 mmHg. Presiunea din vena suprahepatică este de 3-6 mmHg.

Hipertensiunea portală (HP) apare ca o consecinţă a unui obstacol ce survine în scurgerea fluxului portal sau hepatic. Se consideră HP o creştere a presiunii portale intrasplenice care depăşeşte 20-25 cm apă sau 18 mmHg.

Presiunile din vena portă sunt mai mari decât presiunile din venele sistemice. Presiunea suprahepatică blocată este echivalentă cu presiunea sinusoidală (6-10 mmHg). Valoarea presiunii suprahepatice libere este de 3-6

mmHg. Există un gradient de presiune între presiunea suprahepatică blocată şi presiunea din vena cavă inferioară (VCI), care în mod normal nu depăşeşte 6 mmHg. Hipertensiunea portală (HP) este semnificativă când gradientul de presiune dintre presiunea portală şi presiunea din VCI este mai mare de 6 mmHg. De obicei, problemele clinice ale HP apar atunci când acest gradient depăşeşte 10 mmHg.

ETIOLOGIA HIPERTENSIUNII PORTALE

Cauzele hipertensiunii portale (HP) sunt clasificate după localizarea lor ca prehepatice, intrahepatice şi posthepatice. Cauza cea mai frecventă a HP şi a consecinţelor sale clinice este ciroza hepatică. Totuşi, există numeroase alte cauze ale HP, care pot produce multe din manifestările comune ale HP, cum sunt splenomegalia, circulaţia colaterală, varicele esofagiene sau ascita (tabelul I).

TABELUL I

CAUZELE HIPERTENSIUNII PORTALE

1. *Cauze prehepatice*
   - Tromboza venei porte şi a venei splenice.
   - Anomalii congenitale ale venei porte (atrezii, stenoze, cavernomul portal).
   - Invadare tumorală malignă adiacentă.
   - Leziuni pancreatice (pancreatită cronică, pseudochist, tumoră).
   - Fistule arterioportale.
   - Traumatisme.
2. *Cauze intrahepatice*
   - Cirozele hepatice.
   - Hepatitele cronice active (inclusiv hepatita alcoolică).
   - Boli infiltrative ale ficatului (sarcoidoza, boli mieloproliferative).
   - Carcinomul hepato-celular.
   - Boala polichistică hepatică.
   - Schistosomiaza.
   - Fibroza hepatică congenitală.
   - Boala venoocluzivă.
   - Scleroza hepato-portală.
   - Agenezia unui lob hepatic (mai frecvent stângul).
   - Hiperplazia nodulară regenerativă.
   - Pelioza hepatică.
3. *Cauze posthepatice*
   - Cardiopatii decompensate.
   - Pericardita constrictivă (sindromul Pick).
   - Tromboza venelor hepatice (sindromul Budd-Chiari).
   - Tromboza venei cave inferioare (la nivelul venelor suprahepatice).
   - Malformaţii congenitale (stenoze şi hipoplazii ale venelor hepatice sau ale venei cave inferioare).

Cauzele prehepatice ale hipertensiunii portale (HP) sunt dominate de tromboza splenoportală şi anomaliile congenitale ale venei porte. De obicei,

tromboza venei porte este secundară unui alt proces patologic, cum sunt tulburările de hipercoagulare (policitemie, trombocitoză), invadarea tumorală de vecinătate, infecţii ale venei ombilicale, infecţii intraabdominale (apendicită acută, enterocolită acută, procese septice în regiunea subhepatică) sau stări septice cu diverse localizări (osteomielită). Totuşi, HP prehepatică este întâlnită mai des la copii sau adolescenţi şi este produsă de anomalii congenitale ale venei porte (atrezii, stenoze, cavernom portal). Fistulele arterioportale şi traumatismele sunt cauze rare, dar posibile, ale HP prehepatice (tabelul II).

Hipertensiunea portală de cauză intrahepatică este cea mai frecvent întâlnită în practică şi în aproximativ 90% din cazuri este produsă de către ciroză hepatică. În ficatul cirotic, oricare ar fi stadiul sau etiologia sa, se produc modificări vasculare intrahepatice importante, care sunt cauza HP. Ficatul cirotic se caracterizează prin afectarea ramurilor venei porte, a sinusoidelor şi venelor hepatice cu reducerea întinsă şi deformarea vascularizaţiei portale intrahepatice (aspect de arbore mort). În plus, nodulii de regenerare şi procesul de scleroză, prin compresiune, creează baraj venos portal şi arterial hepatic. Apar astfel şunturi intrahepatice între vena portă şi venele hepatice şi adeseori între vena portă şi artera hepatică. Şunturile venoase portohepatice, precum şi şunturile portoarteriale sunt consecinţa obstacolului intrahepatic postsinusoidal, caracteristic pentru ciroza hepatică.

Totuşi, există numeroase alte boli hepatice, necirotice, care pot genera HP (tabelul I). Hepatita cronică activă, mai ales alcoolică, se poate însoţi de HP. Fibroza perivenulară sau centrolobulară din hepatita etanolică ar putea să explice HP în absenţa cirozei. Hipertensiunea portală apare mai rar în polichistoza hepatică, sarcoidoză, pelioza hepatică şi hiperplazia nodulară regenerativă. Sunt recunoscute ca generatoare de HP intrahepatică fibroza hepatică congenitală, agenezia unui lob hepatic (mai frecvent stângul), scleroza hepato-portală, schistosomiaza şi boala venoocluzivă. Scleroza hepatoportală necirotică se caracterizează prin obliterarea progresivă şi lentă a ramurilor portale periferice intrahepatice. Cauza bolii este necunoscută, motiv pentru care mai este denumită HP idiopatică. Schistosomiaza, boală parazitară produsă de Schistosoma mansoni, este răspunzătoare de obliterarea venulelor portale, uneori cu aspectul unei scleroze "în ţeavă de pipă" a venulelor portale. Boala venoocluzivă se caracterizează prin tromboza şi fibroza sistemului venos hepatic, în special a venelor centrolobulare. Boala este produsă de consumul excesiv de alcaloizi seneca, terapie cu citostatice, anticoncepţionale şi iradiere hepatică. Forma acută cu hepatosplenomegalie şi ascită se întâlneşte mai des la copii şi are prognostic grav, cu mortalitate mare. La adult evoluţia este mai lungă, iar HP devine deosebit de proeminentă.

Hipertensiunea portală idiopatică (HPI) sau scleroza hepato-portală (SHP) este o boală de etiologie necunoscută. Termenul de hipertensiune portală idiopatică este relativ nou şi corespunde la denumirea mai veche de sindrom Banti. De asemenea, boala mai poartă denumirea de fibroză periportală necirotică.

Boala este frecventă în India şi Japonia (25-35% din hipertensiunile portale). Este mult mai rară în Europa şi America de Nord, unde nu reprezintă decât 1-2% din cazurile de HP.

Hipertensiunea portală este de tip presinusoidal sau mixtă, sinusoidală şi presinusoidală. Procesul patologic este progresiv şi se caracterizează prin obliterarea lentă a ramurilor portale din ficat. Evoluţia bolii este de lungă durată, arhitectura lobulară este multă vreme conservată, dar în ultimă instanţă ficatul poate deveni mic şi fibrotic. Atrofia parenchimului hepatic este secundară perfuziei portale scăzute, cauzată de obliterarea ramurilor periferice ale venei porte. Apar noduli de regenerare, care împreună cu fibroza mutilează arhitectura lobulară, ceea ce realizează aspectul de ciroză hepatică.

Boala se caracterizează prin splenomegalie, hemoragii digestive (cele mai adeseori prin ruptura varicelor esofagiene) şi pancitopenie (leucopenie, anemie şi trombopenie). După o perioadă lungă de timp poate să apară insuficienţă hepatocelulară, similară cu cea din ciroza hepatică.

Cauzele posthepatice ale hipertensiunii portale includ insuficienţa cardiacă congestivă, greu reductibilă şi pericardita constrictivă, care produc creşteri importante ale presiunii în atriul drept şi în vena cavă inferioară (VCI). Etiologia cea mai reprezentativă o deţine obstrucţia venelor suprahepatice (sindromul Budd-Chiari), asociată sau nu cu cea a VCI. De obicei, în sindromul Budd-Chiari obstrucţia venelor hepatice este datorită unei tromboze formate local sau prin extindere de la VCI. În cele mai multe cazuri (70%) cauzele trombozei venelor suprahepatice nu sunt cunoscute. Pot interveni tulburări de coagulare (policitemie, trombocitoză), invadarea tumorală de vecinătate, consum excesiv de alcaloizi seneca, tratament cu citostatice, anticoncepţionale orale şi iradiere hepatică. De asemenea, HP posthepatică este produsă de tromboza VCI (la nivelul venelor suprahepatice) şi de malformaţii congenitale (stenoze şi hipoplazii ale venelor hepatice sau a VCI (tabelul I)).

PATOGENEZA HIPERTENSIUNII PORTALE

Ficatul face parte dintr-un sistem vascular cu rezistenţă redusă şi capacitate mare, ceea ce înseamnă că fluxul portal hepatic este menţinut în prezenţa unei presiuni portale scăzute. Hipertensiunea portală survine în caz de creştere a rezistenţei vasculare la un nivel variabil al sistemului port. Rezultă o dilataţie a patului portal în spatele obstacolului şi dezvoltarea de colaterale pentru a deriva sângele spre zone cu presiune mai mică. Creşterea presiunii portale depinde de gradul obstrucţiei vasculare, de importanţa fluxului sanguin splanhnic şi de importanţa dezvoltării derivaţiilor venoase.

Presiunea portală este determinată, în principal, de interrelaţia dintre fluxul sanguin portal şi rezistenţa vasculară care se opune acestui flux. În consecinţă, *HP poate surveni atât prin creşterea fluxului sanguin cât şi prin*

creşterea rezistenţei vasculare. În condiţii normale, circulaţia porto-hepatică se adaptează uşor la variaţiile mari ale fluxului sanguin doar cu modificări minore ale presiunii portale. În condiţii patologice, HP este totdeauna iniţiată de creşterea rezistenţei vasculare faţă de fluxul sanguin portal. Obstacolul şi rezistenţa crescută pot fi localizate la orice nivel de-a lungul axului splenoportal, precum şi în circulaţia intrahepatică sau posthepatică. Creşterea rezistenţei la flux în formele de HP intrahepatice este realizată de compresia venulelor portale şi hepatice prin noduli de regenerare, fibroză, necroză hepatică asociată cu colaps hepatocitar, dar şi prin depunerea de colagen în spaţiul Diese cu capilarizarea sinusoidelor hepatice. Este probabil ca la creşterea rezistenţei la flux să intervină şi factori funcţionali (creşterea tonusului vascular prin stimulare simpatică, intervenţia endotelinei).

La ora actuală este cunoscut că atunci când HP este bine stabilită şi însoţită de colaterale portosistemice, există de asemenea o creştere importantă a fluxului sanguin portal. Fluxul sanguin crescut contribuie la agravarea şi menţinerea HP şi explică în parte menţinerea HP chiar după formarea derivaţiilor venoase, ce pot şunta până la 90% din sângele portal. În plus, creşterea rezistenţei vasculare poate apărea şi la nivelul colateralelor portosistemice, ceea ce agravează HP.

Un *alt factor important* care promovează şi menţine HP *este vasodilataţia splanhnică.* Aceasta este mediată de substanţe vasodilatatoare umorale. Agenţii cu acţiune vasodilatatoare splahnică circulă în exces, ca rezultat al reducerii metabolismului hepatic sau/şi şuntului portosistemic intra- sau extrahepatic. Dintre aceste substanţe, mai cunoscute sunt glucagonul, prostaciclina, endotoxine şi oxidul nitric. Vasodilataţia – hiperemia splanhnică se asociază cu o circulaţie sistemică hiperdinamică, reducerea rezistenţei vasculare sistemice şi a presiunii arteriale periferice – elemente care conduc în final la activarea neuroumorală care stimulează retenţia de sodiu şi expansiunea volumului plasmatic. *Expansiunea volemică* contribuie, de asemenea substanţial, la creşterea fluxului sanguin portal şi a presiunii venoase portale.

CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII PORTALE

Clasificarea formelor de hipertensiune portală se face în raport de nivelul obstacolului şi ţinând cont de două criterii.

Criteriul anatomoclinic împarte HP în *prehepatică, intrahepatică şi posthepatică,* având în vedere localizarea obstacolului faţă de ficat. După **criteriul fiziopatologic** se disting HP *presinusoidală, sinusoidală şi postsinusoidală,* diferenţierea lor bazându-se, în mod principal, pe rezultatele presiunii suprahepatice blocate şi ale presiunii portale, precum şi pe gradientul dintre presiunea suprahepatică blocată şi presiunea din VCI. În HP prin obstacol presinusoidal, presiunea portală este mare, în timp ce presiunea suprahepatică blocată este normală, gradientul de presiune fiind normal. În HP prin obstacol sinusoidal şi postsinusoidal, atât presiunea portală cât şi pre-

siunea suprahepatică blocată sunt crescute, iar gradientul de presiune este crescut (tabelul II).

TABELUL II

CLASIFICAREA HIPERTENSIUNILOR PORTALE

1. **Hipertensiunea portală prin obstacol prehepatic**
   Caractere: ficatul este normal, PP mare, PSHB normală, GP normal, scintigrama hepatică normală, varicele esofagiene prezente, ascita absentă sau foarte rară.
   Cauzele cele mai frecvente sunt trombozele splenoportale şi anomaliile venei porte.

2. **Hipertensiunea portală prin obstacol intrahepatic**
   a. *HP prin obstacol intrahepatic presinusoidal*
   Clinic şi biologic se aseamănă cu HP prehepatică. PP este mare, PSHB normală, GP normal.
   Cauze: fibroza hepatică congenitală, schistosomiaza, sarcoidoza, agenezia unui lob hepatic, hiperplazia nodulară regenerativă.
   b. *HP prin obstacol intrahepatic sinusoidal şi postsinusoidal*
   Caractere: ficat patologic, PP mare, PSHB crescută, GP crescut, scintigramă hepatosplenică modificată, varicele esofagiene şi ascita sunt prezente.
   Cauze: ciroza hepatică, hepatita cronică activă, boala venoocluzivă, pelioza hepatică.

3. **Hipertensiunea portală prin obstacol posthepatic**
   Caractere: ficat congestiv, PP mare, PSHB crescută, GP redus, varicele esofagiene şi ascita prezente.
   Cauze: cardiopatii decompensate, pericardită constrictivă, tromboze şi malformaţii ale venelor hepatice şi a venei cave inferioare.

4. **Hipertensiunea portală fără obstacol**
   Caractere: HP de tip presinusoidal, ficatul şi axul splenoportal sunt normale, fără obstacol, PP este mare, PSHB normală, GP crescut.
   Cauze: fistulă arterioportală, splenomegalie mediteraniană sau din hemopatii, HP funcţională tranzitorie.

Notă: HP – hipertensiune portală; PP – presiune portală; PSHB – presiune suprahepatică blocată; GP – gradientul de presiune dintre presiunea portală şi presiunea venei cave inferioare.

Totuşi, deosebirea dintre presiunea sinusoidală şi postsinusoidală este dificilă, deoarece creşterea presiunii înregistrată la nivelul cateterului blocat în venula suprahepatică depinde în mod sigur de existenţa unui obstacol postsinusoidal, dar de asemenea de o hipertensiune în teritoriul sinusoidal.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ PRIN OBSTACOL PREHEPATIC

Hipertensiunea portală prin obstacol prehepatic *este de tip presinusoidal* şi este determinată de un obstacol la nivelul axului splenoportal.

Ficatul este normal, presiunea portală mare, presiunea suprahepatică blocată normală, gradientul de presiune normal, scintigrama hepatosplenică este normală, cu excepţia splenomegaliei, varicele esofagiene sunt prezente, iar ascita este absentă sau foarte rară.

Cauzele cele mai frecvente sunt trombozele splenoportale şi anomaliile congenitale ale venei porte.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ PRIN OBSTACOL INTRAHEPATIC

Hipertensiunea portală prin obstacol sau blocaj intrahepatic *poate fi presinusoidală* (de obicei produsă de cauze necirogene) sau *sinusoidală şi postsinusoidală* (în care etiologia este dominată de ciroza hepatică) (tabelul II).

a. **Hipertensiunea portală prin obstacol intrahepatic presinusoidal** se aseamănă din punct de vedere clinic şi biologic mai mult cu HP prehepatică. Presiunea portală este mare, în vreme ce presiunea suprahepatică blocată este normală, ceea ce creează un gradient cu valori normale.

Cauzele sunt multiple şi includ mai ales fibroza hepatică congenitală, schistosomiaza, sarcoidoza, agenezia unui lob hepatic şi hiperplazia nodulară regenerativă.

b. **Hipertensiunea portală prin obstacol intrahepatic sinusoidal şi postsinusoidal.** Este forma de hipertensiune portală cea mai frecvent întâlnită în practică. Ficatul este patologic, presiunea portală mare, presiunea suprahepatică blocată crescută, gradientul de presiune crescut, scintigrama hepatosplenică modificată, varicele esofagiene şi ascita sunt prezente.

Etiologia cea mai frecventă este ciroza hepatică. De asemenea, pot fi în cauză hepatita cronică activă, boala venooclu zivă şi pelioza hepatică.

Aproximativ 5% din cazurile de ciroză hepatică fac tromboză a venei porte, ceea ce realizează o *HP cu obstacol mixt intrahepatic şi prehepatic.* În astfel de condiţii are loc agravarea insuficienţei hepatocelulare, creşterea bruscă a splenomegaliei şi ascitei şi poate surveni hemoragia digestivă superioară.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ PRIN OBSTACOL POSTHEPATIC

Hipertensiunea portală prin obstacol posthepatic *este de tip postsinusoidal* şi este determinată, în principal, de cardiopatii decompensate, pericardită constrictivă, tromboze şi malformaţii ale venelor hepatice şi a VCI.

Ficatul este congestiv, presiunea portală şi presiunea suprahepatică blocată sunt crescute, gradientul dintre presiunea suprahepatică blocată şi presiunea venei cave inferioare este redus, varicele esofagiene şi ascita sunt prezente.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ FĂRĂ OBSTACOL

Această formă de hipertensiune portală *este de tip presinusoidal.* Ficatul şi axul splenoportal sunt normale, fără nici un obstacol. Presiunea portală este mare, presiunea suprahepatică blocată normală, iar gradientul de presiune este crescut.

HP fără obstacol se întâlneşte în fistulele arterioportale, în splenomegaliile mediteraniene, în splenomegaliile din hemopatii şi în HP funcţională tranzitorie.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice pot fi în legătură directă cu modificările anatomice, cum este hemoragia digestivă prin ruptura varicelor esofagiene sau, în mod indirect, ţin de modificări fiziopatologice (ascita) şi tulburări metabolice (encefalopatia hepatică).

Aproape toate tipurile de hipertensiune portală, indiferent de nivelul obstacolului, produc varice esofagiene şi hemoragie digestivă. Totuşi, există unele diferenţe în alte manifestări clinice, cum este ascita, care se întâlneşte în mod predominant în HP intrahepatică postsinusoidală, dar este foarte rară în HP prehepatică.

Tabloul clinic al HP depinde în principal de boala de bază şi include simptomatologia comună, cum sunt circulaţia colaterală, varicele esofagiene şi splenomegalia, precum şi manifestări clinice diferenţiale în care sunt cuprinse afectarea ficatului, ascita, icterul şi encefalopatia (tablelul III).

I. **Circulaţia colaterală,** prin care sângele din teritoriul portal este deviat către circulaţia sistemică, este consecinţa blocajului şi a hipertensiunii por-

TABELUL III

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ

	HP prin obstacol prehepatic	*HP prin obstacol intrahepatic*	*HP prin obstacol posthepatic*
I. Caractere comune ale HP Circulaţie colaterală	Rară	Prezentă	Prezentă
Varice esofagiene	Prezente	Prezente	Moderate
HDS	Prezentă	Prezentă	Posibilă
Splenomegalie	Prezentă	Prezentă	Prezentă
II. Caractere diferenţiale ale HP Ficat	Normal	Volum variabil	Mare şi dureros
Ascită	Foarte rară	Frecventă	Frecventă
Icter	Absent	Destul de frecvent	Rar
Encefalopatie hepatică	Excepţională	Frecventă	Excepţională
III. Investigaţii paraclinice Biologie hepatică	Normală	Modificată	Normală sau puţin modificată
PBH	Ficat normal	Ficat patologic	Ficat de stază
PIS	Crescută	Crescută	Crescută
PP	Crescută	Crescută	Crescută
PSHB	Normală	Crescută, rar normală	Crescută
GP	Normal	Crescut	Redus

HP – hipertensiune portală; PBH – puncţie-biopsie hepatică; PIS – presiunea intrasplenică; PP – presiunea portală; PSHB – presiunea suprahepatică blocată; GP – gradientul de presiune dintre PSHB şi presiunea venei cave inferioare; HDS – hemoragie digestivă superioară.

tale. Dezvoltarea derivaţiilor portocave permite sângelui portal să ocolească ficatul şi să ajungă direct în zonele cu presiune mai scăzută, pe care le constituie sistemul cav inferior şi superior. Aproximativ 90% din fluxul sanguin portal normal poate fi deviat către aceste şunturi.

Derivaţiile portosistemice se formează prin deschiderea şi dilatarea canalelor vasculare preexistente, ce conectează sistemul nervos portal cu vena cavă inferioară şi superioară. În condiţii normale, anastomozele portocave naturale sunt închise sau puţin funcţionale. Dilatarea acestor căi noi venoase are loc din cauza presiunii portale mari. Nu se ştie dacă în dezvoltarea circulaţiei colaterale mai intervin şi alţi factori.

Anastomozele între vena portă şi VCI, induse de HP, includ venele hemoroidale, colateralele splenorenale şi câteva colaterale ale peretelui abdominal şi retroperitoneal. Legătura cu VCS cuprinde, în mod principal, colateralele către vena azigos prin varicele esofagiene şi gastrice.

Derivaţia portocavă cea mai importantă este aceea care utilizează vena coronară gastrică (contra curent) şi venele gastrice ale tuberozităţii mari, apoi venele submucoase din cele 2/3 inferioare ale esofagului, care se dilată considerabil (varice esofagiene). Mai departe sângele portal se drenează în vena azigos şi vena cavă superioară. Varicele esofagiene sunt răspunzătoare, în cele mai multe cazuri, pentru hemoragia digestivă superioară, complicaţia cea mai redutabilă a HP.

Mult mai rar, pot exista varice antrale, duodenale, colice şi rectale. În schimb, se pot dezvolta numeroase alte reţele, obiectivate pe angiografie, ce interesează venele mezenterice inferioare, venele epiploice, renale stângi, suprarenale, rahidiene şi chiar venele aderenţelor postoperatorii.

La examenul obiectiv, se observă circulaţia colaterală de tip portocav, dezvoltată mai ales la nivelul flancurilor. În sindromul Cruveilhier-Baumgarten, vena ombilicală permeabilă şi foarte dilatată, ce ia naştere din ramura stângă a venei porte, întâlneşte la nivelul ombilicului venele subcutanate abdominale, după care fluxul sanguin venos drenează în venele iliace primitive şi VCI.

Importanţa clinică a circulaţiei colaterale este reprezentată de posibilitatea de sângerare şi devierea sângelui portal de la circulaţia normală şi funcţională intrahepatică.

II. **Varicele esofagiene** sunt consecinţa dezvoltării circulaţiei colaterale. Ele sunt incluse în sistemul anastomotic colateral gastroesofagian, ce se drenează în vena azigos şi VCS. Varicele apar din cauza creşterii importante a debitului sanguin şi a presiunii venoase la nivelul venelor esofagului inferior (tabelul III).

Gradul de mărime al varicelor esofagiene se determină endoscopic. După clasificarea lui Degradi (în 5 grade), varicele esofagiene sunt de gradul I (diametru 2 mm) până la gradul IV (diametru 5-8 mm) sau de gradul V atunci când varicele obstruează total lumenul esofagian supracardial. Gradarea varicelor se poate face şi pe baza procentului pe care îl reprezintă protruzia

vasculară în lumenul esofagian: mari (peste 50%), medii (25-50%) şi mici (sub 25%).

Varicele esofagiene şi varicele gastrice sunt *cauza majorităţii hemoragiilor digestive superioare* la bolnavii cu ciroză hepatică (aproximativ 85% din cazuri). Riscul de sângerare variceală se asociază cu prezenţa varicelor mari, cu extensie proximală, cu aspect tortuos şi în special cu prezenţa "semnelor roşii" (spoturi sau linii roşi, roşeaţă difuză) la nivelul varicelor. Cele mai multe episoade de sângerare, ce pun viaţa bolnavului în pericol, aparţin rupturii varicelor esofagiene.

III. **Hemoragia digestivă superioară** (HDS) prin ruptura varicelor esogastrice este complicaţia şi, în acelaşi timp, manifestarea clinică principală a hipertensiunii portale. Ea reprezintă una din cauzele majore de moarte a bolnavilor cu ciroză hepatică. HDS survine fără dureri prealabile, se exteriorizează prin hematemeză şi melenă şi este totdeauna importantă. Ea poate fi imediat gravă prin abundenţa sau repetarea ei, dar poate rămâne izolată şi se repetă cu o frecvenţă extrem de capricioasă şi imprevizibilă.

Mecanismul de producere a HDS prin ruptura varicelor esofagiene nu este pe deplin elucidat. *Teoria erozivă* sugerează că varicele sângerează din cauza traumatismului extern asupra pereţilor subţiri şi fragili ai varicelor, cauzat de deglutiţia alimentelor solide şi de refluxul gastroesofagian. Această teorie a fost abandonată din cauza lipsei de dovezi obiective care să o susţină. A doua ipoteză clasică admite că evenimentul principal ce duce la sângerare este *presiunea hidrostatică excesivă* din varice, datorită HP. Totuşi, după măsurarea presiunii portale la bolnavii cu şi fără HDS, există puţin sprijin pentru această ipoteză. Studii recente susţin că ruptura varicelor esogastrice este determinată de presiunea exercitată asupra peretelui varicos. După această ipoteză, varicele se rup din cauza unei *tensiuni excesive la nivelul peretelui varicos.*

Secvenţa evenimentelor ce duce la hemoragie prin ruptura varicelor esogastrice este iniţiată de o presiune portală mare, care promovează deschiderea colateralelor şi formarea varicelor. Menţinerea unei presiuni crescute împreună cu un flux sanguin mare favorizează dilatarea progresivă a varicelor. Deoarece varicele se dilată, pereţii săi devin subţiri. Acest proces va aduce tensiunea peretelui varicos la un nivel maxim, peste care orice creştere a presiunii şi a mărimii varicelui sau orice leziune a peretelui varicos va determina ruptura varicelor şi apariţia HDS.

HDS prin ruptura varicelor esofagiene reprezintă o urgenţă medicală dramatică, cu letalitate mare, ce se situează între 20 şi 80% pe episod sângerând. Media în cele mai multe statistici este de 30%. Acest prognostic sumbru este agravat de faptul că aproximativ 50% din bolnavi repetă sângerarea în 6 luni.

Prognosticul episodului de sângerare este determinat de cantitatea de sânge pierdut şi de gradul insuficienţei hepatice. Exceptând cazurile de bolnavi cu hemoragie masivă, care mor prin exsanguinare înainte de a ajunge la spital, gradul insuficienţei hepatice este de departe cel mai important în

determinarea prognosticului. În sprijinul acestei afirmaţii stă faptul, bine demonstrat pe statistici, că mortalitatea prin HDS la bolnavii cu insuficienţă hepatică avansată este peste 70%, în vreme ce la bolnavii cu funcţie hepatică moderat sau puţin afectată anterior, mortalitatea este sub 15%.

IV. **Gastropatia portală** este produsă de dilataţia mare a capilarelor mucoasei gastrice şi a venelor din submucoasă. Inflamaţia este minimă sau total absentă. Leziunile au fost descrise endoscopic şi se pot găsi în orice parte a stomacului, dar cele mai severe sunt în corpul gastric. Gastropatia din hipertensiunea portală (HP) reprezintă o sursă de sângerare şi mai poartă numele de gastropatie hemoragică sau gastropatie vasculară. Sângerarea nu provine din varicele esofagiene sau gastrice.

Pe baza aspectelor endoscopice, gastropatia portală a fost clasificată în *formă uşoară şi formă gravă sau severă.* În forma uşoară, mucoasa gastrică este hiperemiată difuz sau conţine pete multiple mici eritematoase, cu contur de culoare galbenă, ceea ce sugerează aspectul de mozaic. În gastropatia portală severă petele roţii sunt mai intense, uneori confluente şi pot fi însoţite de eroziuni şi hemoragie mucoasă difuză. Numai gastropatia portală severă produce sângerare clinică importantă.

Patogeneza bolii nu este clarificată. Totuşi, sângerarea din gastrita portală are o bază vasculară. Congestia venoasă a stomacului joacă un rol major în patogeneza gastropatiei din hipertensiunea portală. Venele submucoase sunt dilatate şi tortuoase, uneori cu şunturi arteriovenoase. Toţi bolnavii cu gastropatie portală au presiuni portale mari, dar nici o corelaţie nu a fost făcută între dilataţia capilarelor gastrice şi gradul HP. Gastropatia portală este mai frecventă în ciroze, decât în alte cauze ale HP. Deşi leziunile sunt de departe cele mai frecvente în stomac, ele de asemenea pot fi găsite în jejun şi colon.

Sângerarea din gastropatia portală este o complicaţie gravă a hipertensiunii portale. Ea poate fi insidioasă, cu aspect de anemie feriprivă sau este brutală şi severă, cu hematemeză şi melenă. Cele mai multe sângerări din HP care nu ţin de varicele esogastrice, pot fi atribuite gastropatiei congestive. Riscul de moarte din hemoragia mucoasei gastrice este mai mic decât cel din ruptura varicelor esofagiene, dar adeseori sângerarea este suficient de importantă sau persistentă pentru a produce deteriorarea funcţiei hepatice la bolnavii cu ciroză. Recidiva sângerării este frecventă (60% din cazuri). De asemenea riscul sângerării din gastropatia portală poate fi crescut după scleroterapia cu succes a varicelor esofagiene.

V. **Splenomegalia** este una din manifestările clinice cele mai constante ale HP şi apare ca urmare a stazei venoase şi a hiperplaziei celulelor sistemului reticuloendotelial al splinei. Creşterea de volum a splinei este importantă şi uneori poate ajunge la dimensiuni foarte mari.

Splenomegalia explică hipersplenismul secundar, întrucât stagnarea sângelui la nivelul splinei favorizează distrucţia elementelor figurate ale sângelui. Hipersplenismul hematologic se manifestă prin leucopenie, trombocitopenie şi mai rar anemie.

VI. **Ascita** rezultă numai în parte din cauza hipertensiunii portale. Totuşi, HP potenţează celelalte cauze generale, cum sunt hipoalbuminemia şi retenţia hidrosalină renală. De asemenea, *hiperproducţia limfatică,* ce apare în caz de hipertensiune sinusoidală şi mai ales postsinusoidală, contribuie la formarea ascitei şi la conţinutul crescut al proteinelor din lichidul de ascită (3-4 g%).

VII. **Hipervolemia,** care se poate întâlni în ciroza hepatică, este generată numai în parte de HP. Creşterea volumului plasmatic ţine, probabil, de expansiunea sistemului colateral al patului venos portal şi a celui splanhnic. Uneori în ciroza hepatică se adaugă un *sindrom hiperkinetic* cu debit cardiac crescut şi hipervolemie. Creşterea volumului plasmatic creşte HP şi poate duce la ruptura varicelor esofagiene.

VIII. **Datele clinice şi de explorare ale ficatului,** inclusiv biopsia hepatică, sunt necesare pentru aprecierea severităţii leziunilor hepatice şi capacităţii de rezervă a ficatului, în vederea unei posibile intervenţii chirurgicale.

IX. **Icterul** este destul de frecvent în caz de HP prin obstacol intrahepatic, este rar în obstacolul posthepatic şi absent în caz de HP prin obstacol prehepatic.

X. Encefalopatia hepatică este frecventă în HP prin obstacol intrahepatic şi excepţională în HP prin obstacol prehepatic sau posthepatic (tabelul III).

INVESTIGAŢII PARACLINICE

Diagnosticul hipertensiunii portale se bazează pe investigaţiile paraclinice, care au drept scop evidenţierea cauzelor HP şi modificările anatomice produse de aceasta, cum sunt varicele esofagiene şi circulaţia colaterală.

Explorarea paraclinică a HP a progresat mult în ultimii ani, ceea ce a permis o înţelegere mai bună a tulburărilor hemodinamice din HP şi a mecanismelor de sângerare, precum şi a efectelor formelor noi de terapeutică farmacologică.

Explorarea bolnavului cu HP trebuie să includă în primul rând căutarea varicelor esofagiene şi studii hemodinamice şi radiologice ale sistemului portal. Metodele de investigaţie sunt multiple şi deosebit de utile pentru diagnostic şi explorarea preoperatorie. Din punct de vedere hemodinamic şi radiologic există diferenţe mari între diversele forme de HP.

Varicele esofagiene se caută prin *radiografia esofagului* şi prin *esofagoscopie.* Acurateţea examenului radiologic este de 50% din cazuri, în vreme ce esofagoscopia evidenţiază varicele esofagiene cu o precizie de aproximativ 90% din cazuri.

Examenul radiologic trebuie să utilizeze pastă baritată în cantitate mică, clişee luate în procubitus şi tehnici speciale, cum este manevra Valsalva.

Varicele apar pe radiografie sub formă de imagini lacunare, rotunjite, alteori ca nişte ancoşe marginale sau cordoane lungi sinuoase de-a lungul esofagului inferior. Varicele gastrice ale tuberozităţii mari apar pe radiografie sub forma unor imagini lacunare a părţii interne a tuberozităţii mari, dar imaginea este tipică atunci când are aspectul unui ciorchine de strugure.

Esofagoscopia este explorarea de elecţie, care permite vizualizarea directă a varicelor sub formă de cordoane venoase, mai mult sau mai puţin voluminoase, situate la nivelul esofagului inferior şi a tuberozităţii gastrice mari. În plus, examenul endoscopic oferă posibilitatea de a grada mărimea varicelor pe o scară de la I la V, fapt deosebit de important, deoarece sângerarea este legată, în mod direct, de mărimea varicelor. De asemenea, are importanţă aspectul endoscopic al peretelui varicos. Sângerarea este mai frecventă în caz de varice cu pete roşii şi telangiectazii.

Presiunea varicelor esofagiene poate fi măsurată endoscopic folosind puncţia directă a varicelor sau cu ajutorul unui aparat endoscopic sensibil la presiune, ce permite măsurarea presiunii varicelor fără a fi puncţionate. Pentru a evita riscul hemoragiei, măsurarea presiunii prin puncţie directă a varicelor trebuie să fie limitată la bolnavii la care se practică scleroterapia. Este posibil ca măsurarea presiunii variceale să poată avea o aplicare în aprecierea riscului de sângerare.

Măsurarea presiunii portale se poate face direct prin puncţia venei porte sau a unei colaterale (intraoperator), cât şi prin puncţia percutanată transhepatică şi cateterizarea venei porte sau prin cateterismul transvenos (transjugular) al venei porte. Aceste tehnici sunt invazive, motiv pentru care sunt rar folosite. În practică, pentru măsurarea presiunii portale, se recurge la metode indirecte cum sunt puncţia intrasplenică şi presiunea suprahepatică blocată.

Presiunea intrasplenică (PIS) se măsoară cu ajutorul unui ac introdus în splină. Ea apreciază destul de fidel presiunea portală. În condiţii normale, valoarea presiunii intrasplenice este de 12-20 cm apă sau 10-15 mmHg. Se consideră HP o creştere a presiunii portale intrasplenice care depăşeşte 20-25 cm apă sau 18 mmHg (tabelul III).

Presiunea suprahepatică blocată (PSHB) se obţine prin cateterizarea venei suprahepatice. Blocarea sondei la nivelul venei hepatice măsoară PSHB, care este echivalentul presiunii sinusoidale (6-10 mmHg). Retrăgând cateterul, se măsoară presiunea suprahepatică liberă (3-6 mmHg).

Gradientul de presiune (GP) se defineşte prin diferenţa dintre presiunea portală (PP) şi presiunea din vena cavă inferioară (VCI). În condiţii normale, PP este cu 2-6 mmHg mai mare decât cea din VCI.

Dezvoltarea circulaţiei colaterale este direct proporţională cu GP dintre vena portă şi VCI. De obicei, manifestările clinice ale HP apar atunci când GP creşte peste 10 mmHg. Rareori varicele esofagiene apar la un GP mai mic de 12 mmHg. În general, în caz de ciroză hepatică, GP este de peste 17 mmHg. Este evident că măsurarea presiunii portale trebuie făcută atât ca valoare absolută, cât şi ca gradient de presiune.

Explorarea radiologică a sistemului portal este de mare utilitate în practică. Ea include splenoportografia şi portografia directă.

Splenoportografia sau portografia percutanată se efectuează prin injectarea în parenchimul splenic a unui produs de contrast, ceea ce vizualizează axul splenoportal şi un eventual obstacol la acest nivel, precum şi prezenţa şunturilor portocave spontane sau chirurgicale. Uneori apare circulaţia intrahepatică.

Portografia directă sau ileoportografia, de obicei se practică preoperator prin laparotomie şi cateterizarea venei iliace. Este indicată în caz de rezultate neconcludente ale splenoportografiei sau pentru explorarea sistemului portal la bolnavii splenectomizaţi. Această metodă permite o evaluare mai fidelă a axului splenoportal, precum şi a circulaţiei colaterale şi intrahepatice.

Ultrasonografia (US) este o metodă total neinvazivă şi foarte utilă, motiv pentru care este din ce în ce mai des utilizată în explorarea hipertensiunii portale. US pune în evidenţă vena portă, precum şi prezenţa şi sediul trombozei venei porte; metoda permite aprecierea diametrului venei porte şi fluxul sanguin portal cu metoda Doppler. Acurateţea în detectarea trombozei portale este mult crescută prin explorarea HP cu ajutorul *ultrasonografiei Doppler*. US şi măsurarea fluxului Doppler sunt de asemenea utile în aprecierea permeabilităţii şuntului chirurgical portocav şi splenorenal.

Explorarea izotopică a sistemului portal se poate efectua prin injectarea intrasplenică de Xe^{133} sau $Tc^{99}O_4$. Metoda permite investigarea permeabilităţii axului portal, direcţia prioritară a refluxului, precum şi caracterul centripet sau centrifug în colaterale.

Utilizarea a două substanţe radioactive (hipuratul marcat cu I^{131} şi macroagregate de albumină marcate cu I^{131}) poate stabili dacă există un obstacol în vena portă (tromboză). De asemenea, se pot evidenţia varicele esofagiene şi şunturile portocave.

Măsurarea fluxului sanguin azigos oferă posibilitatea de apreciere a fluxului sanguin prin circulaţia colaterală gastroesofagiană, ce include varicele esofagiene şi care drenează în vena azigos. În cursul investigaţiilor hemodinamice de rutină, măsurarea fluxului venos azigos este un procedeu simplu şi necesită cateterizarea retrogradă a venei azigos.

Este bine demonstrat că fluxul sanguin azigos este mult crescut în hipertensiunea portală. Valorile normale ale fluxului sanguin azigos sunt de 150-250 ml pe minut, în vreme ce la bolnavii cu ciroză hepatică şi HP, fluxul sanguin azigos este crescut şi apreciat la aproximativ 650 ml pe minut. Valorile crescute ale fluxului sanguin azigos scad mult după şuntul chirurgical portocav sau tamponamentul esocardial cu ajutorul unei sonde cu balonaş.

Fluxul sanguin azigos este corelabil cu presiunea portală şi există un paralelism între fluxul sanguin azigos şi mărimea HP şi a varicelor esofagiene. Totuşi, fluxul sanguin azigos poate fi crescut în absenţa varicelor esofagiene, deoarece colateralele periesofagiene de asemenea se drenează în vena azigos. În consecinţă, măsurarea fluxului sanguin azigos nu poate stabili, în

mod sigur, riscul hemoragiei din varicele esogastrice. În schimb, măsurarea fluxului sanguin azigos dă posibilitatea să se aprecieze efectele medicamentelor vasoactive folosite în mod curent în tratamentul HP. Este demonstrat că unele medicamente, cum este propanololul, produc scăderi mai mari ale fluxului sanguin azigos decât a presiunii portale. Există astfel medicamente cu efecte specifice la nivelul sistemului colateral gastroesofagian, care nu pot fi apreciate corespunzător numai prin măsurarea presiunii portale.

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII PORTALE

Tratamentul hipertensiunii portale are drept scop ameliorarea supravieţuirii bolnavilor cu ciroză prin prevenirea hemoragiei din varicele esofagiene şi/sau gastrice, una din cauzele principale de moarte în ciroza hepatică. Realizările obţinute în acest domeniu sunt remarcabile şi cu efecte favorabile asupra prognosticului. La ora actuală, tratamentul este axat, în mod principal, pe administrarea medicamentelor care scad HP, precum şi pe efectuarea scleroterapiei endoscopice sau a unei intervenţii chirurgicale.

Administrarea medicamentelor care reduc presiunea portală şi fluxul sanguin din vena portă şi derivaţiile venoase constituie tratamentul medical de bază al HP. Cele mai multe studii şi experienţa cea mai bogată privesc utilizarea propranololului.

Propranololul, antagonist neselectiv al beta-receptorilor, reduce fluxul splanhnic şi presiunea portală. Datorită blocadei adrenoreceptorilor beta-2 vasodilatatori, propranololul scade debitul cardiac, diminuă vasoconstricţia splanhnică, ceea ce favorizează reducerea fluxului sanguin portal şi în colaterale şi diminuă presiunea portală.

Doza de propranolol folosită variază de la 20 la 60 mg administrată per oral, tot la 6 ore. În general, se recomandă ca propranololul să fie folosit în dozele maxime tolerate. Totuşi, se impune adaptarea dozei, prin creştere treptată, în funcţie de toleranţa clinică, apreciată prin alura ventriculară şi tensiunea arterială. Scăderea alurii ventriculare cu 30%, dar nu sub 55 pe minut, este considerată corespunzătoare pentru a determina doza eficace. Este foarte probabil ca măsurarea ultrasonografică Doppler a fluxului sanguin portal să poată permite aprecierea mai adecvată şi neinvazivă a răspunsului la propranolol.

În studiile recente se apreciază că scăderea presiunii portale este moderată, dar există, în acelaşi timp, o reducere importantă a fluxului sanguin azigos. În plus, nu se ştie până în prezent cât de mult trebuie redusă presiunea portală pentru a preveni sângerarea din varicele esofagiene. Datele actuale sugerează că profilaxia sângerării este obţinută aproape în toate cazurile în care are loc scăderea gradientului de presiune portală sub 12 mmHg.

Indicaţia majoră a propranololului este profilaxia episodului iniţial de sângerare. De asemenea, propranololul poate fi eficace şi în prevenirea recidivei de sângerare, deşi, în această privinţă, rezultatele sunt discordante.

Impedimentul major al tratamentului cu propranolol este lipsa de răspuns la aproximativ o treime din bolnavii cu HP la care nu se poate obţine nici o reducere a presiunii portale, în pofida unei betablocade adecvate. Cauzele nu sunt cunoscute, dar probabil ţin de creşterea rezistenţei vasculare în teritoriul portal şi în colaterale. Pe de altă parte, propranololul nu trebuie administrat în plină sângerare, deoarece el blochează răspunsul cardiovascular (puls şi TA) la hipovolemie.

Tratamentul HP cu **vasodilatatoare** a fost introdus relativ recent şi se bazează pe faptul că mai multe medicamente, din acest grup, s-au dovedit eficace în reducerea presiunii portale (nitroglicerina, clonidina, prazosinul şi izosorbid dinitrat). Mecanismele sunt mai puţin bine conturate, dar probabil că ţin de scăderea rezistenţei vasculare portale şi în colaterale şi, în unele cazuri, de scăderea fluxului sanguin splanhnic. De asemenea, în prezent este în studiu terapia combinată, ce asociază betablocantele cu medicaţia vasodilatatoare.

Vasopresina, glypresina şi **somatostatina** scad fluxul sanguin splanhnic şi presiunea portală. Efectele sunt imediate şi se menţin atât timp cât se administrează medicamentul. Medicamentele semnalate sunt folosite mai ales în caz de hemoragie din varicele esofagiene. Ele sunt eficace şi permit să se obţină stabilitatea hemodinamică până când se ia în considerare o terapie definitivă.

Vasopresina este un vasoconstrictor puternic, care reduce fluxul sanguin din teritoriul splanhnic. Rezultă diminuarea fluxului sanguin şi a presiunii din sistemul portal şi, în consecinţă, scăderea fluxului sanguin azigos şi a presiunii din varicele esofagiene.

Vasopresina se administrează i.v., iniţial 10-20 u în 20-30 minute. Se continuă apoi cu o perfuzie i.v. lentă de 0,4 u pe minut, care se menţine până se opreşte sângerarea. Oprirea sângerării din varicele esofagiene se obţine în aproximativ 60% din cazuri. Efectele favorabile durează atât timp cât se menţine perfuzia. La nevoie, doza de medicament poate fi crescută (până la 0,8 u pe minut).

Vasopresina are numeroase efecte secundare, care ţin de vasoconstricţia sistemică şi cardiotoxicitate (insuficienţă cardiacă, bradicardie, aritmii, hipertensiune arterială, dureri abdominale ischemice, hiponatremie).

Efectele secundare sunt neobişnuite în caz de injectare a 10-20 unităţi în 20-30 minute, dar frecvente în caz de perfuzie continuă, mai ales după 48 ore de perfuzare. Perfuzia mai lungă de 48 ore trebuie să fie evitată.

Asocierea vasopresinei cu nitroglicerina, administrată sublingual, i.v. sau percutanat, s-a dovedit utilă în reducerea presiunii portale, concomitent cu diminuarea efectelor adverse asupra inimii şi circulaţiei sistemice.

Glypresina (triglicil-vasopresina) este un analog al vasopresinei, care este mai bine tolerată, are o durată mai lungă de acţiune şi este mai eficace decât vasopresina.

Glypresina are acţiune prelungită în reducerea fluxului sanguin splanhnic şi a presiunii portale, similară cu acţiunea propranololului. De aseme-

nea, se pare că Glypresina reduce fluxul sanguin la varicele esofagiene. Glypresina se administrează în doză de 0,2 mg la 4 ore, în perfuzie i.v.

Somatostatina produce vasoconstricţie splanhnică selectivă, datorită inhibiţiei peptidelor vasodilatatoare. Rezultă diminuarea fluxului sanguin şi a presiunii în sistemul portal şi în colaterale. Utilizarea somatostatinei este o alternativă pentru vasopresină.

Administrarea somatostatinei se începe cu un bolus de 50-250 micrograme, injectat i.v., urmat de perfuzie continuă i.v., în doze de 250-500 micrograme pe oră.

Eficacitatea somatostatinei este similară cu aceea a vasopresinei, dar este lipsită de efectele adverse ale vasopresinei asupra circulaţiei sistemice. Se pare că prin administrarea i.v. de injecţii repetate în bolus se pot obţine scăderi mult mai mari ale presiunii portale şi ale fluxului sanguin azigos decât în caz de perfuzie continuă.

Scleroterapia endoscopică are drept scop obliterarea varicelor esofagiene şi prevenirea sau oprirea sângerării din varice.

În general, scleroterapia se efectuează pe o perioadă de una-două săptămâni, până la obliterarea sau dispariţia varicelor. Medicamentele sclerozante cele mai folosite sunt moruatul de sodiu, tetradecil sulfatul, etanolamina, polidecanolul şi alcoolul.

Refacerea varicelor esofagiene este frecventă şi necesită repetarea scleroterapiei. Complicaţiile sunt relativ frecvente. În 5-10% din cazuri survin hemoragia digestivă şi stenoza esofagiană. Ulcerul esofagian, disfagia tranzitorie şi revărsatul pleural sunt mult mai frecvente.

Eficacitatea scleroterapiei endoscopice profilactice este controversată. În câteva studii nu a fost găsită nici o diferenţă între scleroterapia endoscopică şi tratamentul cu propranolol în ceea ce priveşte prevenirea sângerării. O altă analiză recentă însă ajunge la concluzia că scleroterapia profilactică, efectuată cu polidecanol, este o metodă eficace în prevenirea sângerării, la persoanele cu risc crescut de sângerare.

Tratamentul chirurgical este în mod principal indicat în caz de hemoragie digestivă din varicele esofagiene, în condiţiile în care sângerarea nu a putut fi oprită prin tratament medicamentos sau scleroterapie endoscopică.

Operaţiile care se practică mai des includ şuntul portocav termino-lateral, şuntul splenorenal distal (operaţia Warren) şi ligatura varicelor esofagiene.

Operaţiile de şunt comportă riscul encefalopatiei hepatice, mai ales pentru anastomoza portocavă. În anastomoza splenorenală selectivă (Warren) riscul encefalopatiei este mai mic, în schimb procentul de trombozare ulterioară a şuntului este mare.

Ligatura varicelor esofagiene are efecte temporare şi este mai puţin eficace în reducerea presiunii portale şi în prevenirea recidivei de sângerare.

Anastomozele chirurgicale portocave sunt eficace în reducerea presiunii portale şi în prevenirea hemoragiei din varicele esofagiene. Totuşi, aplicabilitatea lor este limitată din cauza incidenţei relativ mari a encefalopatiei hepatice.

În prezent, se admite că operaţiile de şunt nu trebuie să fie practicate în mod profilactic, din cauza supravieţuirii reduse. Şunturile sunt indicate pentru prevenirea recidivei de sângerare din varicele esofagiene, la bolnavii care au supravieţuit primului episod hemoragic.

Bibliografie

Benhamon J.P., Vulla D. – Intrahepatic portal hypertensive. În: McIntyre N., Benhamon J.P., Bicher J., Rozzetto M., Rodes J. (Eds.), Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford University Press 1992, 400-407.

Blei A.T. – Portal hypertension. Curr. Opin. Gastroenterol., 1994, 10, 295-302.

Bosch J. Pizcueta P., Fen F. et al. – Pathophysiology of portal hypertension. Gastroenterol. Clin. North. Am., 1992, 21, 1-14.

Farddy J.M., Laupacis A. – A meta-analysis of prophylactic endoscopic sclerotherapy for esophageal varices. Am. J. Gastroenterol., 1994, 89, 1938-48.

Hoefs J.C. – Portal Hypertension. În: Principles and Practice of Gastroenterology and Hepatology. Editor: G. Gitnick. Elsevier, New York, 1988, 1225-1267.

Jaffe D.L., Chung R.T., Friedman L.S. – Management of portal hypertension and ils complications. Med. Clin. North. Am., 1996, 80, 1021-34.

Kleber G., Sauerbruch T. – Pathophysiology and management of esophageal varices. Current opinion Gastroenterol., 1992, 8, 583-590.

Setlacec D. – Hipertensiunea portală. În: Tratat de Medicină Internă. Bolile aparatului digestiv, partea a II-a, sub redacţia Radu Păun, Editura Medicală, Bucureşti, 1986, 397-428.

Setlacec D., Popovici A., Şerbănescu Maria – Hipertensiunea portală prin obstacol presinusoidal, Editura Medicală, Bucureşti, 1987.

CAPITOLUL XXIX

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

PROF. DR. **AL. OPROIU**

Definiţie. Cadrul nosologic .. 681
TABLOU CLINIC 682
Semne neurologice 682
Tulburări psihice 682
Foetor hepaticus 683
Simptome generale nespecifice . 683
DIAGNOSTICUL PARACLINIC SPECIFIC AL EH 684
Metode electroneurofiziologice 684
Teste psihometrice 685
Metode imagistice 685
Parametrii biochimici 686
STADIALIZAREA ENCEFALOPATIEI HEPATICE 686
ETIOPATOGENIA ŞI FIZIOPATOLOGIA EH 687
Factorii patogenici esenţiali 688
Consecinţele fiziopatologice ale factorilor patogenici esenţiali 691
Tulburările funcţiei cerebrale 693
ANATOMIE PATOLOGICĂ 705
FORME CLINICE 706
DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL 706
TRATAMENT 707
Tratamentul curativ 708
Combaterea hiperamonioemiei ... 708
Îmbunătăţirea neurotransmiterii .. 710
Deblocarea complexului receptor GABA-benzodiazepinic 711
Transplantul hepatic 711
Ierarhizarea metodelor de tratament în EH 711
Tratamentul profilactic 712

Definiţie. Cadrul nosologic

Encefalopatia hepatică (EH) reprezintă un sindrom neuropsihic care se poate instala progresiv sau brusc ca urmare a pierderii totale sau parţiale a celor trei funcţii hepatice principale: sinteză, inactivare (detoxifiere) şi excreţie.

EH are şi alte două denumiri care se folosesc în acelaşi sens: comă hepatică şi encefalopatie portosistemică.

EH sau coma hepatică se prezintă sub trei forme clinice distincte:

– *EH fulminantă* care se instalează brusc şi survine pe un ficat normal, prin leziuni preexistente ca urmare a unei necroze hepatocitare întinse sau totale, realizându-se o hepatectomie virtuală.

– *EH cronică* survine la pacienţi cu ciroză hepatică preexistentă, se instalează lent, cu o evoluţie ondulantă şi în care se pot identifica factori endogeni şi exogeni care induc coma.

– *Degenerarea hepatocerebrală* (pseudosindrom Wilson) constă în simptome neurologice preexistente şi evolutive cu tulburări psihice minore.

Leziunile medulare de demielinizare induc o paraplegie progresivă iar leziunile cerebeloase şi ale ganglionilor bazali produc tremor, parkinsonism. Această formă apare la bolnavi cu şunturi portosistemice mari şi cu evoluţie îndelungată.

Particularităţile EH sunt reprezentate de:

– patogenie multifactorială;

– combinaţia factorilor patogenici este diferită la fiecare bolnav şi la acelaşi bolnav de la un episod de EH la altul;

– leziunile histopatologice cerebrale sunt minime şi necaracteristice, ceea ce confirmă mecanismele neurobiochimice ale comei hepatice.

TABLOU CLINIC

Semnele clinice ale EH sunt nespecifice dar apariţia lor la pacienţi care suferă de ciroză hepatică este suficientă pentru stabilirea diagnosticului. Simptomele pacienţilor se grupează în semne neurologice, alterarea stării de conştiinţă şi foetor hepaticus.

SEMNE NEUROLOGICE

Semnele neurologice sunt variate şi se pot instala progresiv sau brusc.

Asterixis ("flapping tremor") constituie semnul neurologic major care constă în mişcări nonritmice ale extremităţilor datorită imposibilităţii pacientului de a menţine o poziţie fixă. Mişcările sunt de amplitudine mare, frecvenţă mică, asimetrice şi pot fi spontane sau provocate. Clasic flapping-ul se poate provoca prin fixarea antebraţului şi hiperflexia dorsală a mâinii. Pacientul nu poate susţine această poziţie, hiperextensia reducându-se treptat prin mişcări de flexie şi extensie de amplitudine din ce în ce mai mică. "Flapping tremor" mai poate fi provocat prin hiperflexia piciorului pe gambă, prin imposibilitatea de a menţine buzele în poziţia de fluierat sau prin imposibilitatea menţinerii ochilor închişi. Explicaţia constă în întreruperea curenţilor de acţiune care menţin poziţia fixă datorită alterării impulsurilor aferente către formaţia reticulară din trunchiul cerebral.

"Flapping tremor" nu este specific pentru encefalopatia hepatică, el întâlnindu-se în toate situaţiile care se însoţesc de hipercapnie (insuficienţă respiratorie, insuficienţă cardiacă) precum şi în uremie.

Alte semne neurologice sunt prezente în stadiile incipiente de comă: exagerarea reflexelor osteotendinoase, clonus, rigiditate în "lamă de briceag" etc. Aceste semne dispar în coma profundă (stadiul IV).

TULBURĂRI PSIHICE

Foarte multe tulburări psihice *apar concomitent cu cele neurologice* dar la aproximativ 30% din pacienţii cu EH ele *pot preceda simptomatologia neurologică* şi să rămână simptomele dominante.

Tulburări de comportament. Pacienţii cu EH prezintă substanţiale modificări de comportament. Ei pot deveni apatici, irascibili, agitaţi, agresivi, impudici şi frapează anturajul prin schimbările fundamentale ale felului lor de a fi în mod obişnuit.

Tulburările de conştiinţă sunt progresive. Ele încep cu inversarea ritmului de somn. Ulterior se instalează o stare de somn profund, pacientul păstrând însă posibilitatea de a răspunde la stimulii externi şi îşi păstrează controlul sfincterelor. Dacă encefalopatia nu regresează, se instalează coma profundă, pacientul nu mai răspunde la stimuli, nu mai controlează sfincterele.

Tulburările intelectuale sunt complexe şi progresive. La început pacientul nu mai poate face operaţii aritmetice simple, cum ar fi adunări, scăderi etc. Ulterior prezintă tulburări de scris şi nu reuşeşte să deseneze sau să construiască din beţe de chibrit figuri simple, cum ar fi: un romb sau o stea. Un test psihometric simplu cum este testul Reitan – care constă în unirea în ordine a unor cifre aranjate disparat – nu mai poate fi efectuat. Uneori acest test este pozitiv înainte de apariţia oricăror altor semne neuropsihice şi constituie manifestarea principală a EH subclinice. Se instalează o stare de dezorientare în timp şi spaţiu: bolnavul nu mai ştie în ce an, lună şi zi se găseşte, nu mai cunoaşte data naşterii, nu cunoaşte unde se află.

Tulburările de vorbire se instalează lent şi progresiv şi pot fi reversibile. La început apare bradilalie, caracterizată prin pronunţia distanţată a cuvintelor, greoaie şi monotonă care progresează către disartrie.

FOETOR HEPATICUS

Este un simptom dominant şi constă în existenţa unei halene fetide, urât mirositoare. În literatură există numeroase descrieri ale foetor-ului hepatic, din care redăm numai câteva: miros de mucegai, miros de ou stricat şi usturoi, miros de cadavru proaspăt deschis, miros de fructe putrede.

Halena fetidă se datorează prezenţei în aerul expirat a mercaptanilor (metanetiol şi dimetildisulfid) generaţi în colon de aminoacizii aromatici care conţin sulf (metionină). În ciroza hepatică mercaptanii trec în circulaţia generală prin şunturile portosistemice spontane şi sunt eliminaţi prin aerul expirat. În mod normal ei sunt catabolizaţi în ficat.

SIMPTOME GENERALE NESPECIFICE

În stadiile terminale ale comei hepatice apar o serie de simptome nonhepatice.

Hiperpirexie apare mai tardiv şi concomitent cu hiperventilaţia.

Hiperventilaţia se datorează vasodilataţiei precapilare şi capilare şi comunicaţiilor arteriovenoase directe.

DIAGNOSTICUL PARACLINIC SPECIFIC AL EH

Metodele de diagnostic paraclinic specifice se referă la punerea în evidenţă a acelor modificări electroencefalografice şi imagistice care permit diagnosticul de EH. Pe lângă aceste metode în EH se folosesc un grup de alte metode care au drept rol evidenţierea mecanismelor patogenice.

METODE ELECTRONEUROFIZIOLOGICE

Electroencefalograma (EEG). Modificarea EEG constă în încetinirea ritmului undelor de activitate electrică cerebrală cu apariţia ritmului delta şi generalizarea undelor (teta). Astfel de la un ritm alfa în medie de 11 cicli secundă (8-13 cicli secundă) se ajunge la un ritm delta de 4 cicli secundă. Generalizarea ritmului lent pe întreg creierul se face progresiv începând cu regiunea frontală şi continuând până la regiunea occipitală. De remarcat că stimulii senzoriali externi care de obicei cresc ritmul activităţii cerebrale nu mai au acest efect. Ritmul delta este un ritm anormal şi nu se întâlneşte la nici un adult în stare de veghe. El apare în condiţii fiziologice numai la bătrânii în stare de somn dar este întâlnit în condiţii metabolice anormale: hipercapnie, uremie, hipoglicemie, deficit de vitamina B_{12}.

Ritmul teta are o frecvenţă de 4-7 cicli secundă, este prezent în mod normal la copii şi apare la adult în regiunea temporală numai în stare de somnolenţă. În EH el constituie alături de ritmul delta tipul major de activitate electrică cerebrală. Gradarea modificărilor EEG în EH este redată în tabelul I.

EEG cuantificată, realizată cu ajutorul computerelor, execută analiza spectrală a amplitudinii diferitelor ritmuri electrice cerebrale şi dă rezultate concludente în EH subclinică.

Potenţialele evocate studiază modificările ritmului electric cerebral produse (evocate) de stimuli externi specifici care sunt cei vizuali, auditivi şi somatic-senzitivi. Reacţiile electrice evocate în sistemul nervos central de aceşti stimuli sunt anormale. Studiul potenţialelor evocate este util pentru diagnosticul EH subclinice şi nu pentru EH patentă.

TABELUL I

GRADAREA ANOMALIILOR EEG ÎN ENCEFALOPATIA HEPATICĂ*

Gradul	*Aspectul EEG*
A	Suprimarea generală a ritmului alfa
B	Ritm alfa instabil pe fondul căruia apar episoade de 5-7 c/s
C	Voltaj mediu, unde de 5-6 c/s bilateral, în lobii frontali şi temporali; ritm alfa ocazional
D	Ritm constant de 5-6 c/sec. în tot creierul
E	Unde de 2-3 c/s sincrone bilateral, predominând în lobii frontali cu tendinţă de răspândire în sens occipital. Episodic ritm rapid 5-6 c/sec.

Modificat după Ferenci P: Hepatic encephalopathy in Hunbrich S.W., Scaffner F.; Eds.: Bockus Gastroenterology, 5th ed., W.B. Saunders Co. – Philadelphia-London, 1995; 1988-2003.

În ultimii ani s-a introdus **determinarea potenţialelor cognitive** sau potenţialele legate de evenimente intrapsihice (endogene) sau de mediu cum sunt cele vizuale P 300 (apar după 300 milisecunde), precum şi variaţia contingentă negativă. Ele sunt însă folosite numai în diagnosticul EH subclinice.

TESTE PSIHOMETRICE DE EVALUARE A TULBURĂRILOR NEUROPSIHICE

Tulburările intelectuale minore nu se pot aprecia decât prin folosirea unor teste psihometrice, singurele care permit diagnosticul de EH subclinică.

Modificările de scris, imposibilitatea de a desena sau a construi figuri geometrice simple apar deja tardiv, de multe ori concomitent cu apariţia "flapping tremor-ului", şi nu pot fi cuantificate. Ele pot fi folosite pentru a urmări evoluţia EH spre agravare sau ameliorare.

Testele psihometrice permit aprecierea cantitativă a tulburărilor neuropsihice. Se explorează defectele şi deficitele cognitive prin bacterii de teste dar care nu au intrat încă în practică.

Testul Reitan este un test de conectare mecanică a primelor 25 de numere care trebuie efectuat în maximum 60 secunde. Orice depăşire este anormală. Testul Reitan permite aprecierea EH subclinice.

METODE IMAGISTICE

Metodele imagistice, tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară, sunt folosite pentru diagnosticul diferenţial şi precizarea unor aspecte de patogenie ale EH.

Tomografia computerizată poate arăta atrofie cerebrală dar care, chiar în prezenţa unei ciroze hepatice severe nu poate fi considerată ca efect al unei encefalopatii. Un aspect normal al TC pledează pentru EH deoarece atestă lipsa oricărei leziuni organice.

Rezonanţa magnetică nucleară. Cele mai importante secvenţe de înregistrări sunt T_1 şi T_2 ponderate. În EH se obţin imagini hiperintense ale ganglionilor de la baza creierului şi sistemului extrapiramidal prin depozitarea de mangan la acest nivel.

Spectroscopia protonică prin rezonanţă magnetică a arătat că în EH se găseşte o creştere a glutaminei şi o scădere a colinei în creier. Scăderea mioinositolului în creier a fost constant întâlnită în EH şi se consideră că poate constitui un marker de EH.

Tomografia cu emisie de protoni a pus în evidenţă neurotransmiţătorii intracerebrali "in vivo" prin aprecierea activităţii sinaptice integrate local folosind apă marcată cu O^{15}. S-au dovedit modificările dopaminei şi ale receptorilor benzodiazepinici.

PARAMETRII BIOCHIMICI

Testele biochimice care se folosesc în diagnosticul EH se încadrează în două grupe: teste care să dovedească existenţa EH şi teste biochimice care să faciliteze diagnosticul factorilor precipitanţi.

Determinări biochimice care să ateste EH. Aceste determinări nu sunt specifice dar oferă un suport pentru diagnosticul EH în contextul clinic bine individualizat (semne clinice sigure de ciroză hepatică).

Hiperamoniemia reprezintă markerul biochimic al EH şi se găseşte până la 90% din cazuri. Valoarea hiperamonioemiei nu se corelează cu gravitatea EH. Se consideră hiperamonioemie depăşirea valorii de 40 micromoli ‰.

Determinări biochimice care să ateste ciroza hepatică. Sunt incluse transaminazele, fosfataza alcalină, gamma-glutamiltranspeptidaza, bilirubina totală şi fracţiunile directe şi indirecte, albuminemia, ureea, glicemia.

STADIALIZAREA ENCEFALOPATIEI HEPATICE

Din punct de vedere clinic şi pentru orientarea metodelor terapeutice este necesară stadializarea EH. În tabelul II sunt redate tulburările neuropsihice, prezenţa "flapping-tremor" şi modificările EEG în raport cu stadiile EH.

Stadiul 0 este posibil să fie diagnosticat numai prin teste psihometrice şi eventual prin analiza computerizată a EEG. Prin aceste teste stadiul 0 este

TABELUL II

STADIILE ENCEFALOPATIEI HEPATICE

Stadiul	*Simptome psihice – tulb. de comportament*	*Tulb. neurologice*	*EEG*
Subclinic	Clinic normal, teste psihometrice anormale	–	Fără modificări
I	Atenţia şi concentrarea diminuate, euforie, deprimare, inversarea ritmului somn/veghe	Dizartrie, apraxie, modificarea sorisului	Unde trifazice (5 cicli/sec)
II	Somnolenţă, tulburări majore de comportament, dezorientare în timp, amnezie	"Flapping", bradilalie, control sfincter prezent	" "
III	Confuzie, dezorientare spaţiu, somn prelungit	Răspunde la stimuli externi, "flapping", incontinenţă sfincteriană, clonus, rigiditate musculară Babinski	" "
IV	Comă	Nu răspunde la stimuli, pupile dilatate, reflex oculogir, (decerebrare)	Unde delta

diagnosticat la 70% dintre pacienţii cu EH cu comportament normal, dacă rezultatele se corelează cu vârsta.

Stadiul I este caracterizat de tulburări psihice minore dar fără flapping şi modificări EEG.

Stadiul II este dominat de tulburările psihice dar semnele neurologice ("flapping") şi modificările EEG sunt prezente. Tulburările psihice sunt dominate de dezorientarea în timp.

Stadiul III de precomă se deosebeşte de stadiul IV prin faptul că pacientul răspunde la stimulii externi şi se diferenţiază de stadiul II prin faptul că nu păstrează controlul sfincterelor.

Stadiul IV este coma propriu-zisă în care pacientul nu răspunde la stimuli. În momentul în care activitatea electrică cerebrală dispare, coma este ireversibilă şi bolnavul poate fi menţinut numai prin suport artificial. Urmărirea clinică a bolnavilor trebuie să fie continuă deoarece simptomatologia neuropsihică este fluctuantă, evoluând fie spre agravare fie spre ameliorare.

ETIOPATOGENIA ŞI FIZIOPATOLOGIA EH

Caracterul fluctuant, ondulant al comei hepatice şi reversibilitatea sa, atunci când factorii precipitanţi sunt îndepărtaţi, pledează pentru patogenia sa metabolică.

Simptomatologia neuropsihică predominantă în absenţa unei leziuni histopatologice potente (vezi morfopatologia) argumentează conceptul că EH este un sindrom neurobiochimic.

Patogenia EH este multifactorială, diferiţii factori patogeni acţionează sinergic dar cu o pondere diferită la fiecare episod.

Factorii patogenici şi fiziopatologici se desfăşoară pe trei planuri (fig. 1). *Primul plan:* se constituie insuficienţa hepatocelulară (IHC) şi şunturile portosistemice secundare hipertensiunii portale.

Al doilea plan este format din consecinţele pe care le generează IHC şi şunturile portosistemice. Datorită IHC nu se mai sintetizează substanţele necesare metabolismului cerebral. Existenţa şunturilor portosistemice are drept consecinţă trecerea produşilor toxici (rezultaţi din acţiunea florei bacteriene colonice asupra aminoacizilor şi compuşilor celulozici) direct în circulaţia generală şi de aici la creier. Şunturile portosistemice şi insuficienţa hepatocelulară realizează tulburarea metabolismului intermediar.

Al treilea plan patogenic şi fiziopatologic este la nivelul creierului şi se datorează consecinţelor rezultate în planul precedent.

Se produce astfel interferarea metabolismului energetic, tulburarea neurotransmiterii intracerebrale şi o susceptibilitate crescută a creierului la diferite noxe.

FACTORII PATOGENICI ESENŢIALI (fig. 1)

Sunt constituiţi din IHC şi şunturile portosistemice.

1. **Insuficienţa hepatocelulară** este de ordin cantitativ şi calitativ. Populaţia de hepatocite scade pe măsură ce leziunile hepatocelulare progresează iar hepatocitele restante nu au echipament enzimatic corespunzător. Produşii toxici rezultaţi din acţiunea bacteriilor din colon trec în circulaţia sistemică prin sistemul de vene colaterale portosistemice. Manganul absorbit în colon ajunge de asemenea în circulaţia sistemică colaterală.

Produşii toxici proveniţi din proteine şi din degradarea aminoacizilor reprezintă factori importanţi în generarea EH.

Amoniul (fig. 3) Constituie încă unul din factorii patogeni ai EH. Valoarea normală a amoniului sanguin variază între 60-110 micrograme/dl în funcţie de metoda utilizată. Această valoare provine din surse exogene şi endogene.

– *Amoniul colonic* este sursa principală de amoniu a organismului. Aproximativ 4 g de amoniu se absoarbe zilnic la nivelul mucoasei colonice şi ajungând la ficat intră în ciclul ureogenetic şi este transferat în uree. Amoniul din colon provine din proteinele ingerate şi în caz de hemoragie din proteinele din sânge (în 100 ml sânge sunt 20 g proteine).

O cantitate semnificativă de NH_4 colonic provine din ureea care se elimină prin mucoasa colonică şi care este imediat scindată în amoniu. Bacteriile care sunt producătoare de urează fac parte din următoarele tipuri: bacteroides, enterobacter, clostridia şi Klebsiella aerobacter. Ureaza mucosală are o activitate de 10 ori mai redusă decât ureaza bacteriană. Absorbţia HN_4 este extrem de mică deoarece are o difuziune redusă, deseori este o bază slabă care la pH intraluminal de 7,4 este sub formă nondifuzibilă. Creşterea pH-ului peste 7,4 duce la transformarea NH_4 în NH_3 extrem de difuzibil. Rezultă că pentru a opri difuziunea NH_4 mediul intracolonic trebuie să devină acid pentru a opri transferarea lui NH_4^+ în NH_3.

– *Amoniul generat de către celula tubulară distală* în momentul diurezelor excesive (vezi fig. 4) reprezintă o sursă semnificativă şi care precipită apariţia EH. Sub influenţa diureticelor de ansă (furosemid) şi a hidroclorotiazidei se produce, de obicei, o hipopotasemie cu scăderea stocului de potasiu intracelular, inclusiv în celula tubulară distală. Pentru a se asigura reabsorbţia Na^+ se disociază NH_4^+ în NH_3 şi H^+. Hidrogenul este secretat masiv în tubul distal ducând la alcaloză sanguină şi ulterior alcaloză celulară, inclusiv neuronală. Alcaloza neuronală favorizează captarea NH_3 şi transformarea sa în NH_4^+.

– *Amoniul generat în stomac* din scindarea ureei de către ureaza produsă de Helicobacter pilori s-a dovedit o altă sursă de care trebuie să se ţină seama la pacienţii cu EH.

– *Scăderea masei musculare striate* întâlnită în EH constituie o altă sursă de hiperamoniemie deoarece în fibrele musculare striate o mare cantitate de amoniac (NH_3) se combină cu acidul glutamic pentru a da glutamina.

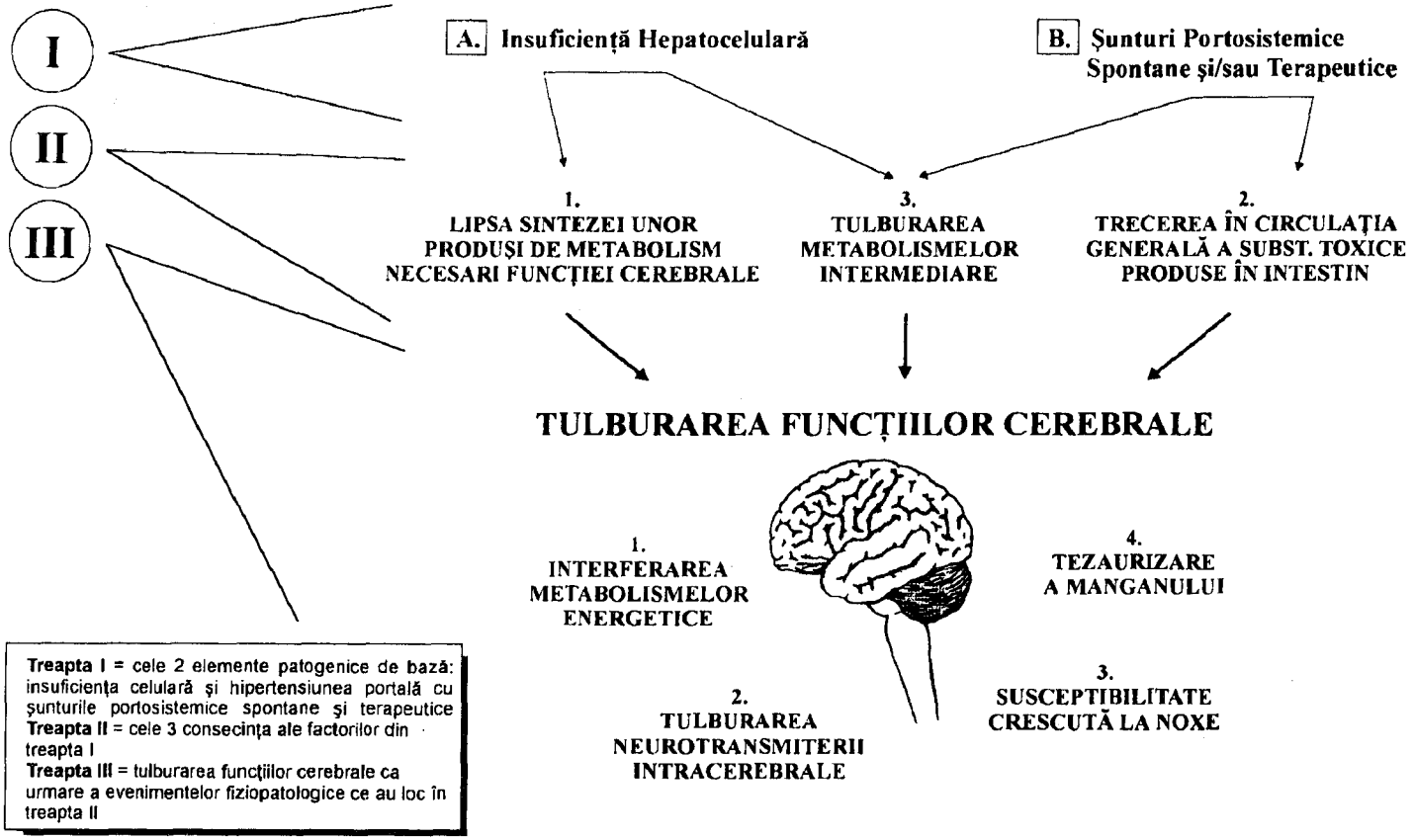


Fig. 1 – Mecanismele patogenice ale encefalopatiei hepatice.

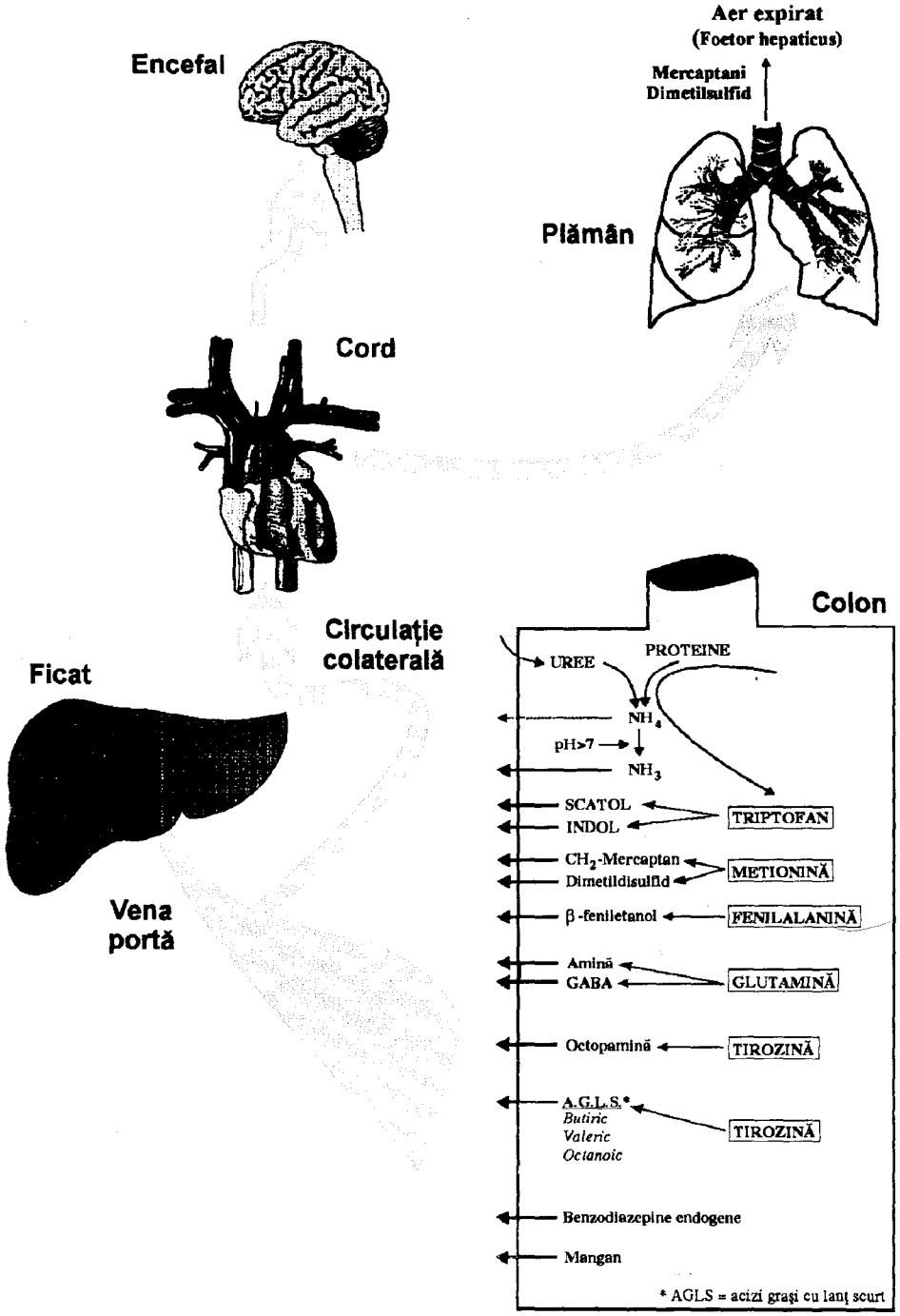


Fig. 2 – Patogenia encefalopatiei hepatice.

Degradarea aminoacizilor se face prin enzimele bacteriilor anaerobe şi are loc tot în colon (fig. 2). Toţi produşii de degradare ai aminoacizilor aromatici ajung în circulaţia portă şi din cauza barajului hepatic ajung în cea mai mare parte în circulaţia generală şi la creier. Triptofanul este transformat în scatol şi indol. Metionina este transformată în nenumărate substanţe toxice de tipul mercaptanilor. Dintre aceştia metilmercaptanul şi dimetilsulfidul se elimină prin aerul expirat producând foetor hepaticus. În afecţiunile în care funcţia hepatocitară este normală nu se instalează EH în ciuda existenţei şunturilor portosistemice.

2. **Şunturile portosistemice** realizează trecerea sângelui portal în circulaţia sistemică pe calea circulaţiei colaterale naturale. Circulaţia colaterală este extrem de largă şi realizează trecerea în circulaţia sistemică a unei mari cantităţi de sânge portal încărcat cu substanţe toxice din colon. La circulaţia colaterală extrahepatică se adaugă şunturile intrahepatice formate de anastomozele dintre circulaţia portală şi cea venoasă suprahepatică din jurul nodurilor de regenerare hepatică.

CONSECINŢELE FIZIOPATOLOGICE ALE FACTORILOR PATOGENICI ESENŢIALI

1. Lipsa sau diminuarea sintezei unor produşi metabolici strict necesari funcţiei cerebrale reprezintă consecinţa IHC. Importantă este scăderea gluconeogenezei cu niveluri scăzute de glicemie şi glucopenie cerebrală secundară. Hipoglicemia se găseşte în insuficienţa hepatică fulminantă şi poate apare în comele hepatice profunde. Hiposerinemia influenţează indirect metabolismul cerebral. Hipoalbuminemia, care este rezultatul sintezei hepatocitare reduse, afectează aportul la creier a substanţelor care circulă sau se transportă legate de albumine.

2. Trecerea în circulaţia sistemică a produselor toxice generate în colon reprezintă consecinţa existenţei şunturilor portosistemice spontane şi/sau terapeutice (fig. 2). Flora microbiană colonică acţionează asupra proteinelor şi substanţelor celulozice din alimentaţie. Din triptofan şi metionină rezultă scatol, indol, mercaptan şi dimetildisulfid.

Fenilalanina, un aminoacid aromatic important pentru sinteza noradrenalinei prin decarboxilare duce la formarea beta-feniletanolaminei iar tirozina la octopamină. Atât beta-feniletanolamina cât şi octopamina sunt pseudomediatori de tip inhibitor.

Acizii graşi cu lanţ scurt şi acizii graşi cu lanţ mediu proveniţi din degradarea bacteriană a celulozicelor. Din produşii celulozici se produc prin degradarea bacteriană acizi graşi cu lanţ scurt: acid butiric, acid valerionic şi acid octanoic.

Benzodiazepinele endogene iau naştere în colon din acţiunea florei bacteriene asupra unor produse alimentare insuficient de bine individualizate.

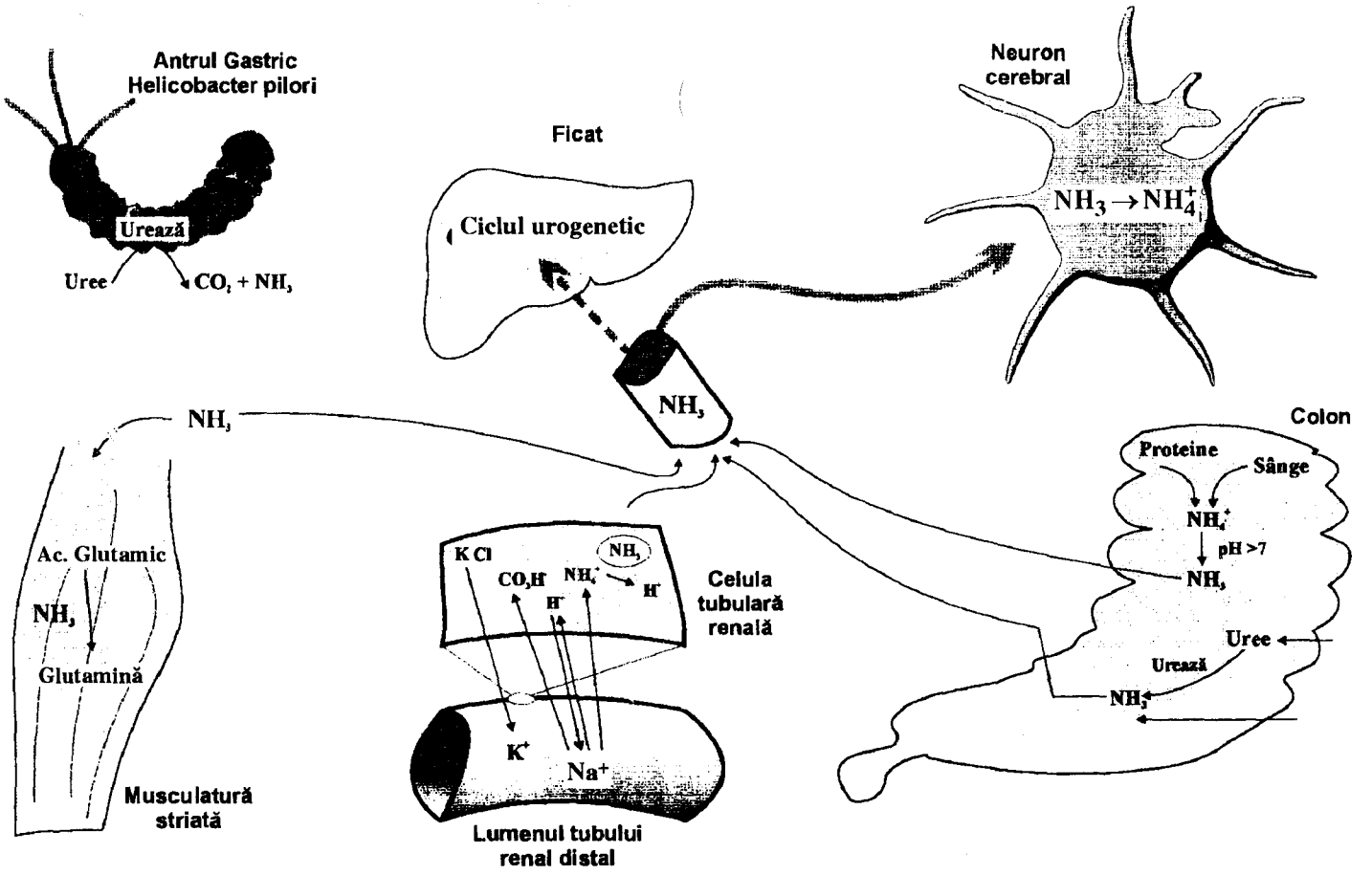


Fig. 3 – Sursele de amoniu şi cauzele hiperamonioemiei.

3. Tulburarea metabolismelor intermediare reprezintă efectul insuficienţei hepatocelulare şi a existenţei şunturilor portosistemice (fig. 5) şi interesează metabolismul aminoacizilor ramificaţi şi al aminoacizilor aromatici şi soarta catabolismului insulinei.

În mod normal aminoacizii ramificaţi reprezentaţi în special de leucină, isoleucină şi colină sunt absorbiţi la nivelul intestinului subţire şi pe calea venei porte ajung la ficat pe care îl traversează fără a fi metabolizaţi. Din ficat trec în circulaţia generală şi sunt metabolizaţi la nivelul muşchilor striaţi. Catabolismul lor se face sub influenţa insulinei. Aminoacizii aromatici (triptofan, fenilalanină, tirozină) sunt absorbiţi în intestinul subţire şi ajung la ficat tot pe calea venei porte. Ei sunt în parte transformaţi, în parte catabolizaţi la nivelul ficatului. Acest comportment diferit al aminoacizilor aromatici şi ramificaţi face ca nivelul seric al aminoacizilor ramificaţi să fie de trei ori mai mare decât al celor aromatici (3:1).

Insulina secretată de celulele beta din pancreasul endocrin este şi ea catabolizată în proporţie de 40% la prima trecere prin ficat (fig. 4).

În ciroza hepatică întregul catabolism al aminoacizilor ramificaţi, aromatici şi ai insulinei este modificat. Astfel, datorită şunturilor portosistemice insulina rămâne nedegradată şi ajunge în cantitate mare în circulaţia generală ducând la un catabolism exagerat al aminoacizilor ramificaţi la nivelul musculaturii striate. Consecinţa este scăderea marcată a nivelului seric al aminoacizilor ramificaţi. Aminoacizii aromatici însă şuntează ficatul şi ajung în cantitate mare în circulaţia generală. Din cauza insuficienţei hepatocitare nici cantitatea mică de aminoacizi aromatici care ajung la ficat nu pot fi catabolizaţi.

Concentraţia serică a aminoacizilor aromatici va fi foarte mare în tip ce consumul crescut de aminoacizi ramificaţi la nivelul musculaurii striate prin insulină în exces va duce la scăderea concentraţiei acestora. Raportul aminoacizi ramificaţi/aminoacizi aromatici se inversează ajungând la 1:2.

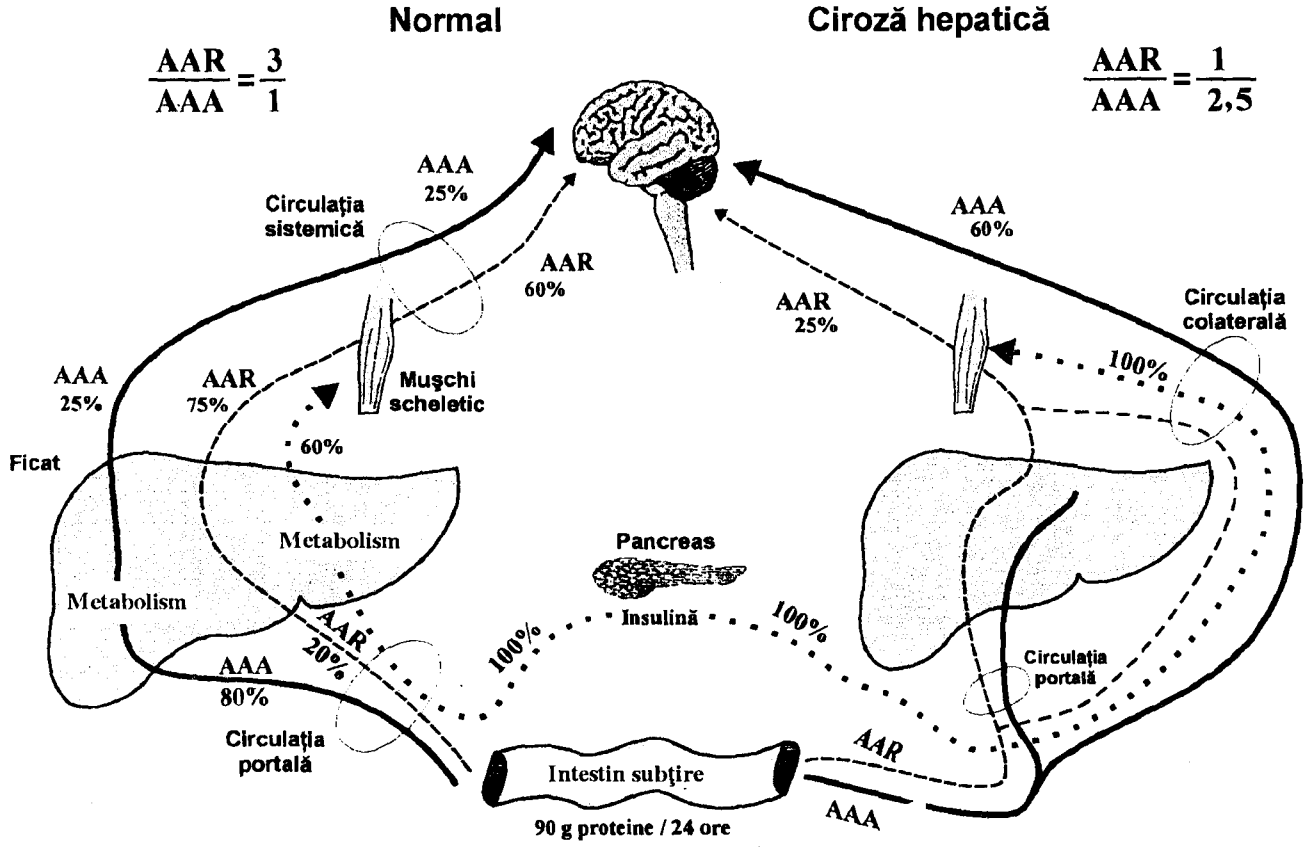
TULBURĂRILE FUNCŢIEI CEREBRALE

Toţi factorii patogenici enumeraţi mai sus au drept consecinţă tulburarea profundă a funcţiei cerebrale prin interferarea metabolismului energetic al creierului, modificarea profundă a neurotransmiterii intracerebrale şi crearea unei susceptibilităţi crescute la noxe.

1. Interferarea metabolismului energetic este dovedită prin scăderea consumului de oxigen în creierul pacienţilor cu EH. Scăderea consumului de oxigen este rezultatul acţiunii NH_3, mercaptanilor şi acizilor graşi cu lanţ scurt.

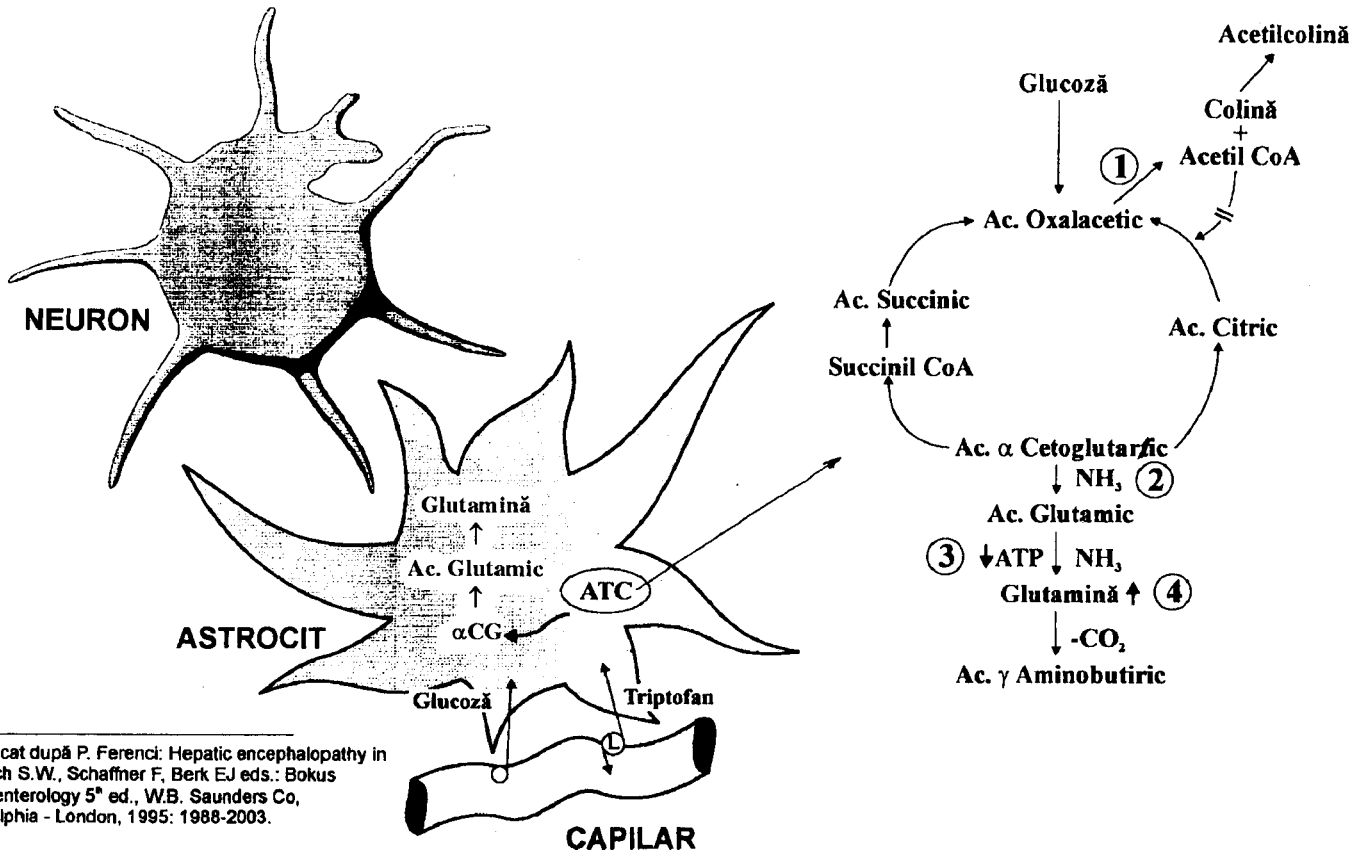
Amoniul scade metabolismul energetic prin mecanisme multiple:

– creşte permeabilitatea barierei hematoencefalice şi prin aceasta facilitează accesul substanţelor toxice din colon şi al aminoacizilor aromatici la nivelul neuronilor cerebrali:



(AAA = aminoacizi aromatici ; AAR = aminoacizi ramificați)

Fig. 4 – Modificarea metabolismelor intermediare în ciroza hepatică.



* Modificat după P. Ferenci: Hepatic encephalopathy in Haubrich S.W., Schaffner F, Berk EJ eds.: Bokus Gastroenterology 5th ed., W.B. Saunders Co, Philadelphia - London, 1995: 1988-2003.

Fig. 5 – Efectele hiperamonioemiei în metabolismul cerebral*.

– interferează ciclul acizilor tricarboxilici şi prin aceasta întregul metabolism al astrocitului Alzheimer II şi al neuronilor cerebrali (fig. 5). Ciclul acizilor tricarboxilici care generează metabolismul energetic al astrocitului, este întrerupt la nivelul acidului alfa-cetoglutaric care se combină cu NH_3 în exces pentru a da acid glutamic (punctul 2, fig. 5), iar acesta consumă în exces ATP pentru a fixa încă o moleculă de NH_3 şi a genera glutamină (punctul 3 şi 4 din fig. 5). Se produce astfel o depleţie a metabolismului energetic prin epuizarea ATP-ului macroergic şi întreruperea ciclului acizilor tricarboxilici.

Mercaptanii care iau naştere din catabolismul bacterian al metioninei în colon acţionează sinergic cu NH_3. Dintre mercaptani metanetiol şi dimetildisulfid potenţează toxicitatea amoniacului diminuând metabolismul energetic al neuronilor.

Acizii graşi cu lanţ scurt (AGLS) şi acizii graşi cu lanţ mediu (AGLM) iau naştere în colon din polizaharide sub acţiunea florei bacteriene. Cei mai cunoscuţi AGLS sunt acidul acetic (C2), acidul propionic (C3), acidul butiric (C4). AGLM sunt acidul hexanoic (C6), acidul heptanoic (C7) şi octanoic (C8). Argumentele implicării AGLS şi AGLM în patogenia EH sunt de ordin experimental. Mecanismul prin care AGLS şi AGLM induc EH este mai puţin cunoscut dar se pare că reduc metabolismul energetic prin inhibiţia activităţii ATP-azei Na^+/K^+ şi creşterea concentraţiei Na^+ intracelular.

Mercaptanii proveniţi din scindarea în colon a metioninei au de asemenea acţiune de inhibare a metabolismului energetic.

Acţiunea sinergică a produşilor din axul intestino-cerebral. Datele clinice arată o concordanţă nesatisfăcătoare între gradul EH şi concentraţia serică a fiecărui tip de produs toxic incriminat în grupa EH. Argumente experimentale şi clinice pledează pentru acţiunea sinergică a acestor compuşi atunci când sunt prezenţi împreună la acelaşi bolnav. Cantitatea de amoniu necesară pentru producerea comei este redusă substanţial dacă există concomitent mercaptani şi AGLS.

2. Tulburarea neurotransmiterii intracerebrale reprezintă fenomenul fiziopatologic care determină în mare măsură simptomatologia psihică şi comportamentală din EH. Tulburarea neurotransmiterii cerebrale constă în dezechilibrul dintre neurotransmiţătorii excitatori şi cei inhibitori. *În EH se produce creşterea activităţii neurotransmiţătorilor inhibitori şi diminuarea până la depleţie a neurotransmiţătorilor excitatori.*

a) Creşterea neurotrasmiţătorilor inhibitori adevăraţi şi falşi.

Neurotransmiţătorii inhibitori adevăraţi în special acidul γ-aminobutiric (GABA) şi serotonina sunt sintetizaţi în exces. Acţiunea inhibitorie este augmentată de neurotransmiţătorii falşi de tipul octopaminei şi fenoletanolamina.

Acidul γ-aminobutiric (GABA) şi benzodiazepinele endogene. Sinteza GABA se face prin decarboxilarea acidului glutamic de către glutamat decarboxilaza. În EH există două surse de GABA. Sursa endogenă este reprezentată de sinteza GABA pornind de la acidul glutamic care se formează din

acidul α-cetoglutaric care fixează NH_3 ce se găseşte în cantităţi mari în EH (fig. 4 şi fig. 5). Sursa colonică reprezintă GABA care se formează din acidul glutamic din colon sub acţiunea decarboxilazelor bacteriene şi care, pe calea circulaţiei colonice, ajunge în circulaţia generală nefiind supus transaminării hepatice.

GABA care traversează bariera hematoencefalică şi GABA care este sintetizat intracerebral sunt stocate în veziculele din neuronii presinaptici.

Eliberarea se face în fanta sinaptică şi GABA ajunge la receptori după membrana neuronilor postsinaptici (fig. 5 şi fig. 6).

Receptorii situaţi pe membrana postsinaptică sunt de tip $GABA_A$ şi au o structură specială deoarece sunt, de fapt, un complex de trei receptori care declanşează efectul inhibitor pe aceeaşi cale şi care se potenţează reciproc. Astfel, lângă receptorii $GABA_A$ care au ca ligand specific GABA mai există şi receptorii benzodiazepinici şi receptorii barbiturici care au ca liganzi benzodiazepinele şi, respectiv, barbituricele. Efectul inhibitor se realizează prin deschiderea canalelor de clor după ce GABA şi/sau benzodiazepinele sau barbituricele se cuplează cu receptorii specifici (fig. 6). Intrarea unei cantităţi mari de Cl^- produce hiperpolarizarea membranei şi creează starea de inhibiţie.

Receptorii benzodiazepinici sunt stimulaţi de benzodiazepinele endogene şi de drogurile benzodiazepinice. Importante sunt benzodiazepinele endogene care se formează tot în colon prin flora microbiană şi care în EH sunt în cantităţi crescute în sânge, lichid cefalorahidian şi urină. Concentraţia de benzodiazepine din LCR se corelează cu severitatea EH.

Sinteza complexului de receptori $GABA_A$ – benzodiazepinici este stimulată de hiperamonioemie şi de mangan. Terminaţiile GABA-ergice sunt aglomerate în hipocampus, striatum, glubus pallidus, hipotalamus, substanţa neagră, cerebel.

GABA şi benzodiazepinele contribuie la pierderea tonusului muscular, somnolenţă şi la tulburările de memorie caracterizate prin amnezie anterogradă.

Serotonina (5-hidroxitriptamina: 5-HT). Serotonina provine din triptofan, aminoacid aromatic care, împreună cu ceilalţi aminoacizi aromaici (fenilalanină şi tirozină), se găsesc în concentraţii mult crescute în circulaţia sistemică.

Triptofanul care se găseşte în concentraţii mari în creier şi lichidul cefalorahidian la cirotici, trece bariera hematoencefalică şi va ajunge în cantităţi mari în neuroni unde sub acţiunea triptofan-hidrolazei va genera 5-hidroxitriptamina (serotonina).

5-HT în exces explică starea depresivă şi somnolenţa şi inversarea ritmului somn-veghe care apar la pacienţii cu EH.

Falşi neurotransmiţători inhibitori. Pseudoneurotransmiţătorii falşi provin din două surse. Pe de o parte din octopamina şi β-feniletanolamina care iau naştere în colon din decarboxilarea bacteriană a tirozinei şi fenilalaninei şi care ajunşi în circulaţia sistemică traversează bariera hematoencefalică şi ajung în neuronii cerebrali. A doua sursă este metabolismul intracerebral al tirosinei şi fenilalaninei. La nivelul barierei hematoencefalice aminoacizii ramificaţi

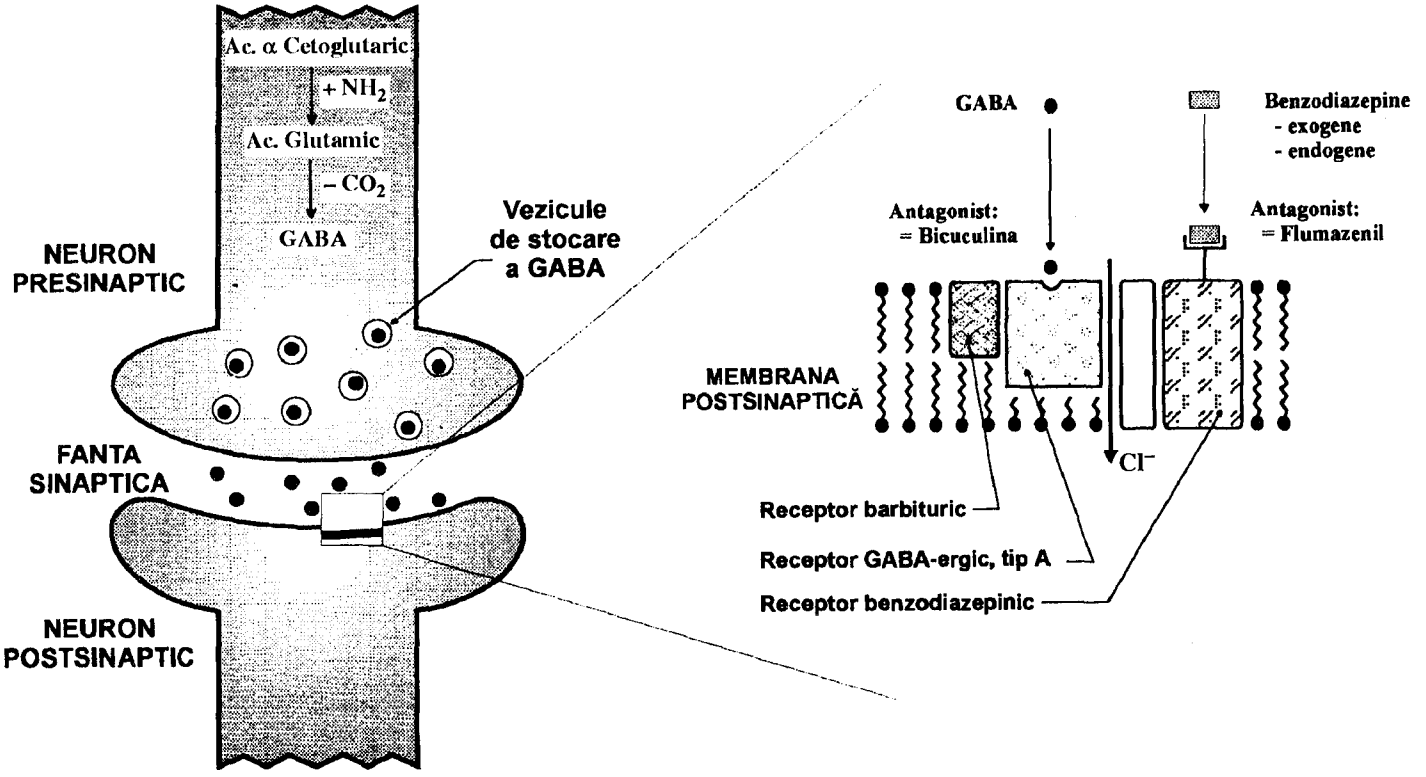


Fig. 6 – Complexul receptor GABA şi realizarea efectului inhibitor.

(AAR) sunt în competiţie cu aminoacizii aromatici (AAA). În condiţii normale AAR vor traversa cu prioritate bariera hematoencefalică deoarece concentraţia lor serică este mai mare decât a AAA. În ciroza hepatică AAA fiind în concentraţie mai mare traversează bariera hematoencefalică.

În neuronii specializaţi fenilalanina şi tirozina în exces iau altă cale de metabolizare care duce la crearea de pseudoneurotransmiţători (fig. 8).

Astfel din fenilalanină se va forma şi β-feniletanolamina iar din tirozină octopamină.

Aceşti doi pseudoneurotransmiţători falşi la care se adaugă GABA şi serotonina va face ca în final să predomine neurotransmiţătorii inhibitorii.

b. Scăderea neurotransmiţătorilor excitatori

În EH neurotransmiţătorii excitatori principali cum sunt acidul glutamic, noradrenalina şi dopamina intracerebrală scad în mod dramatic.

Acidul glutamic este unul dintre cei mai potenţi neurotransmiţători excitatori al cărui metabolism intracerebral se desfăşoară în compartimentul astrocitar şi în compartimentul neuronal (fig. 7). În astrocit, acidul glutamic este singurul compus care îndepărtează NH_3 provenit din circulaţia sistemică deoarece în creier nu există ciclul ureogenetic. Sub influenţa glutaminsintetazei acidul glutamic fixează NH_3 şi se transformă în glutamină.

În neuronii excitatori specializaţi glutamina livrată de astrocite este retransformată în acid glutamic care în condiţii normale este stocat în vezicule şi eliberat în fanta sinaptică în momentul stimulării.

În EH alterarea metabolismului acidului glutamic neuronal se face în două faze (fig. 7). Într-o primă fază datorită glutaminei în exces se produce şi un plus de acid glutamic care este responsabil de convulsiile din fazele incipiente ale EH. Ulterior în a doua fază se produce depleţia de acid glutamic. Depleţia se face datorită acţiunii toxice a acidului glutamic sintetizat în neuronii excitatori glutaminergici, ceea ce face ca sinteza acidului glutamic să diminue progresiv şi concomitent şi numărul de receptori din neuronul postsinaptic (fig. 7). Prin rezonanţă magnetică nucleară s-a dovedit că în EH acidul glutamic cerebral este în cantităţi semnificativ mai mici, iar glutamina în cantităţi mult mai mari în comparaţie cu martorii.

Noradrenalina şi dopamina reprezintă doi neurotransmiţători excitatori importanţi în creierul uman şi a căror sinteză este mult diminuată în EH (fig. 8).

Datorită creşterii concentraţiei sanguine a AAA şi scăderii concentraţiei AAR bariera hematoencefalică devine permeabilă pentru AAA. Aceştia se vor acumula în neuronii cerebrali. Creşterea fenilalaninei în neuronii excitatori inhibă tirosinhidroxilaza şi formarea dioxifenilalaninei (DOPA) precursorul norepinefrinei. Apare depleţia atât de dopamină cât şi de noradrenalină.

Tirozina se va afla sub influenţa enzimei aminoacid decarboxilază şi se va transforma în tiramină şi octopamină care sunt falşi neurotransmiţători. La tiramina şi octopamina ce se formează în neuroni se adaugă tiramina şi octopamina produsă în colon.

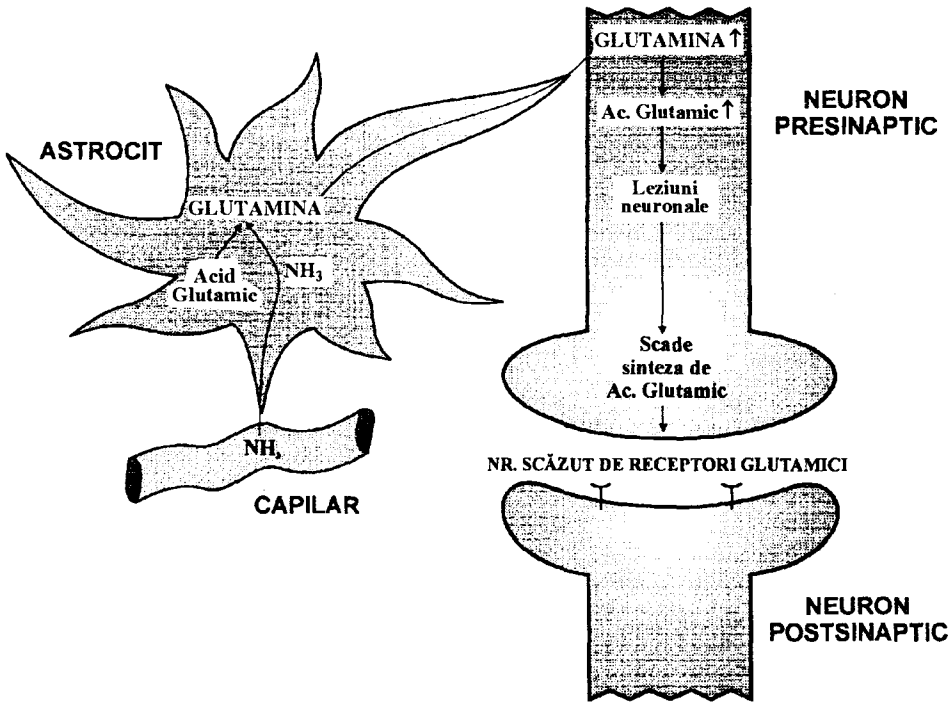


Fig. 7 – Mecanismul diminuării sintezei acidului glutamic, neuromediator excitator.

Fenilalanina generează în mod normal tirozină prin hidroxilare. În EH hidroxilarea fenilalaninei este oprită astfel încât nu se mai obţine tirozină. Fenilalanina va lua calea decarboxilării şi va avea ca produs final β-feniletanolamina, alt pseudoneurotransmiţător care se produce şi în colon.

Dopamina este neurotransmiţătorul excitator prezent în regiunile nigrostriată şi mezolimbocorticală. Scăderea dopaminei explică o serie de tulburări neuropsihice care apar în EH cum sunt diminuarea activităţii motorii, hipokinezie, tremurături şi tulburări cognitive, diminuarea memoriei.

Noradrenalina este concentrată în sistemele noradrenergice prezente în locus ceruleus care se proiectează în hipocampus, cerebel şi neocortex. Depleţia noradrenalinei din EH produce depresie, indiferenţă şi diminuarea atenţiei selective.

3. Tezaurizarea manganului în encefal. În ultimii ani s-au adus argumente că depunerea manganului (Mn) în creier este responsabilă de o parte din simptomele neuropsihice care se întâlnesc la pacienţii cu EH. Depunerea de Mn este dovedită prin semnalul de rezonanţă magnetică T_1. În mod normal conţinutul de Mn în nucleii de la baza creierului se găseşte în ordine descrescândă, începând cu globus pallidus, putamen, lobul caudat şi în structurile cerebrale: lobul occipital şi lobul frontal. La pacienţii cirotici Mn este

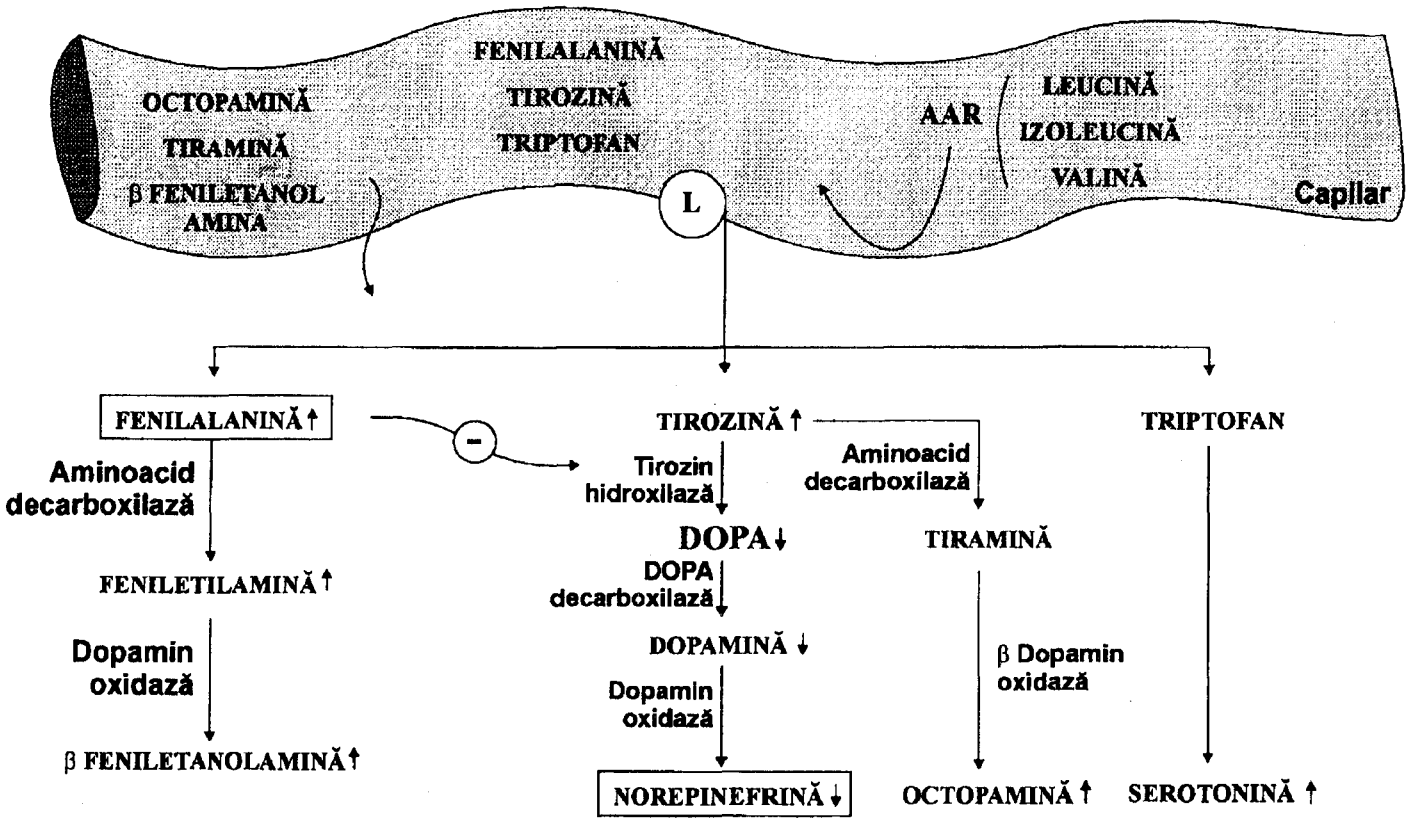


Fig. 8 – Depleţia neurotransmiţătorilor excitatori şi acumularea celor inhibitori DOPA: dioxifenilalanina.

în cantitate de trei ori mai mare în globus pallidus, de 2,1 ori în putamen, cu 64% mai mult în lobul caudat. Datele clinice şi experimentale susţin că depunerea de Mn în nucleii de la baza creierului şi în structurile cerebrale este expresia şunturilor portocave şi deficienţelor în fluxul hepatobiliar.

4. Susceptibilitatea crescută a creierului la noxe. Datorită mecanismelor complexe prin care diminuă metabolismul energetic al creierului şi care induc predominanţa neurotransmiţătorilor inhibitori, echilibrul funcţional cerebral este extrem de instabil. La pacienţii cu EH este suficient să apară o serie de noxe care să strice acest echilibru fragil şi să precipite apariţia encefalopatiei de diferite grade. În tabelul III sunt enumeraţi *principalii factori precipitanţi ai EH* şi modul lor de acţiune. În general aceşti factori se grupează în două categorii: factori care acţionează prin hiperamonioemie şi nonhiperamonioemie.

Hemoragiile digestive reprezintă una din cauzele frecvente de declanşare al EH prin mecanisme complexe. Factorul important îl constituie excesul de amoniu provenit din acţiuni bacteriene asupra proteinelor din sânge dar şi cel adus de sângele perfuzat. Cu cât timpul de conservare este mai mare, cu atât amoniul din sângele perfuzat este mai mult (vezi tabelul III). Concomitent, hemoragia digestivă compromite funcţia renală prin hipovolemie, hipoxie şi şoc.

Diureticele administrate intempestiv. Diureticele care nu economisesc potasiul, cum sunt hidroclorotiazida şi furosemidul, induc EH. Hipopotasemia creşte producerea de NH_3 la nivelul celulei tubulare renale prin accentuarea secreţiei de H^+ provenit din NH_4. Alcaloza împreună cu hipopotasemia favorizează captarea NH_3 în celulă, inclusiv în neuroni. Diureza forţată şi paracenteza induc hipovolemie şi cresc deficitul de irigaţie al ficatului.

Uremia contribuie la hiperamonioemie datorită eliberării crescute a ureei la nivelul colonului şi descompunerii ei de către ureaza bacteriană.

Colonizarea antrului gastric cu Helicobacter pilori generează NH_4 din ureea care se elimină prin mucoasa gastrică.

Constipaţia constituie un factor declanşator de EH prin favorizarea proliferării florei bacteriene colonice şi amoniogenezei.

Regimul hiperproteic constituie un alt factor declanşator de EH deoarece produce brusc generarea unei cantităţi mari de NH_3.

Stările infecţioase intercurente cu localizări respiratorii, urinare, digestive, peritoneale produc amoniu în exces prin exacerbarea catabolismului proteic şi creşterea azotului endogen. Stările febrile potenţează toxicitatea amoniului şi induc deshidratare şi hipovolemie.

Cauzele nonamonioemice care precipită EH acţionează asupra metabolismului cerebral şi neurotransmiterii intracerebrale. Dintre acestea, cel mai frecvent întâlnite sunt următoarele:

– *Consumul de benzodiazepine* constituie unul dintre factorii precipitanţi ai EH frecvent întâlniţi. Ei stimulează complexul de receptori $GABA_A$-benzodiazepinici producând deschiderea canalului de Cl^- şi inducând o puternică stare de inhibiţie la bolnavii cu ciroză hepatică.

TABELUL III

FACTORII PRECIPITANŢI AI ENCEFALOPATIEI HEPATICE

Factorii precipitanţi	*Mecanismul de declanşare al comei*
Factori amoniogeni	
1. Hemoragii digestive	1. Aduce substratul de creştere al producerii de amoniu în colon (100 mg sânge: 15-20 g proteine) 2. Sângele perfuzat are o concentraţie de NH_3 în funcţie de durata conservării: 1 zi: 100 μg/dl; 4 zile: 330 μg/dl; 21 zile: 900 μg/dl 3. Socul hemoragic, hipovolemia, hipoxia compromit funcţia hepatică şi renală
2. Tratament intempestiv cu diuretice	1. Alcaloză şi hipopotasemie, creşte NH_3 în vena renală, favorizează captarea NH_3 în neuroni 2. Hipovolemie
3. Uremia	Sporeşte eliminarea ureei prin colon şi producerea de NH_3
4. Infecţia	1. Creşte catabolismul tisular, N endogen şi NH_3 în exces 2. Deshidratare şi hipovolemie 3. Hipertermia potenţează toxicitatea NH_3
5. Constipaţia	Favorizează dezvoltarea florei amoniogene
6. Helicobacter pilori	Favorizează hiperamonioemia
Factori nonamoniogeni	
1. Benzodiazepinice – barbiturice sedative	Fixarea pe complexul receptori $GABA_A$ – benzodiazepinici (vezi amănunte tabelul IV)
2. Analgetice opioide	Nemetabolizate în ficat cu timp de înjumătăţire prelungit
3. Hipoxia	Deprimă metabolismul energetic hepatic şi cerebral
4. Anemia	Exagerează deprimarea metabolismului energetic cerebral şi hepatic prin hipoxia anemică
5. Hipotiroidism	Contribuie la deprimarea metabolismului energetic al creierului

Riscul inducerii EH de către benzodiazepine depinde de timpul de înjumătăţire, sistemul de transport, dacă acţionează ca atare sau prin metaboliţi activi (vezi tabelul IV).

Dintre benzodiazepinele cu acţiune lungă care are cel mai mare potenţial de inducere al EH este diazepamul urmat de clordiazepoxid. Toxicitatea lor este augumentată de hiposerinemie, de insuficienţa hepatocitară datorită căreia nu pot fi inactivate şi de magnitudinea circulaţiei colaterale care permite şuntarea ficatului şi trecerea direct în circulaţia sistemică şi de timpul de înjumătăţire al metaboliţilor activi (tabelul IV). La pacienţii cu EH posologia benzodiazepinelor cu acţiune de lungă durată trebuie să fie redusă la jumătate sau la 1/3 din doza obişnuită. Benzodiazepinele cu acţiune intermediară sau de scurtă durată pot fi administrate în doze obişnuite deoarece parametrii lor farmacokinetici sunt modificaţi în mai mică măsură.

TABELUL IV

MEDICAŢIA TRANCHILIZANTĂ ŞI SEDATIVĂ CARE INDUCE ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

Benzodiazepinice	*T ½ ore*	*Metaboliţi intermediari (T ½)*	*Legat de proteine %*	*Clearance ml/min/ kgcorp*	*Precauţii în administrare la EH*
		Acţiune lungă (peste 24 ore)			
Diazepam (Valium)	20-70 (↑ CH)	Demetildiazepam (30-60) Oxazepam (5-15) Temazepam (10-12,4)	98% (↓CH)	0,38-0,06 ↓CH	Doza redusă la ½
Clordiazepoxid (Librium)	5-30 (↑ CH)	Demetilclordiazepoxid (18)	96% (↓CH)	0,54±0,49	Doza redusă la ½
Ketazolam	2	Demetildiazepam (10-100) Diazepam (20-70) N-metilketazolam (34-52)	93% (↓CH)		Doză redusă la ½-1/3
		Acţiune scurtă şi intermediară			
Oxazepam	5-15	–	97% ↓CH	1,05±0,36	Doza normală în CH
Nitrazepam	16-48	–	87% ↓CH	0,86-0,12	Doza normală în CH
Clonazepam	18-50	–	96%	–	
Lorazepam	15-20	–	87% ↓CH	1,1±0,4	Doza normală în CH
Midazolam (Dormicum)	1,9 ±0,6 ↑ CH	α-Hidroximidazolam		6,6±1,8 ↓CH	Doza redusă
Barbiturice					
Pentobarbital (acţiune scurtă)	15-50	–	–	–	–
Fenobarbital (acţiune lungă)	8-120	–	89% ↓CH	0,64±0,04	Doza redusă

– *Consumul de barbiturice.* Barbituricele reprezintă un alt factor medicamentos care induce EH. Acţiunea lor farmacologică constă în inducerea a diferite grade de inhibiţie a sistemului nervos de la sedare uşoară până la anestezie. Ele acţionează pe un receptor diferit de receptorii benzodiazepinici şi GABA dar care face parte din acelaşi complex de receptori.

La pacienţii cu CH barbituricele induc EH prin acţiunea receptorilor $GABA_A$, din neuronul postsinaptic şi prin faptul că ficatul cirotic nu este capabil că metabolizeze şi să le inactiveze prin oxidare, hidroxilare, disulfurare etc. Din această cauză perioada de înjumătăţire este mult crescută şi induce coma hepatică (tabelul IV).

Fenobarbitalul se poate folosi la cirotici în administrare parenterală sau per os dar numai în stări de agitaţie extreme, în doze care să nu depăşească jumătate din doza admisă şi numai în caz de forţă majoră. Nu se recomandă folosirea cronică a acestui barbituric la pacienţii cu CH.

– *Alte medicamente cu acţiune sedativă.* La pacienţii cu CH folosirea altor sedative cum ar fi paraldehida, cloralhidrat şi meprobamat este contraindicată. Paraldehida se metabolizează în ficat în proporţie de 70-80% şi administrarea sa la pacienţii cu ciroză hepatică creează concentraţii serice mari şi comă hepatică. Cloralhidratul acţionează după ce este convertit de către alcooldehidrogenază în tricloroetanol care este compusul activ. Acesta acţionează pe receptorii $GABA_A$ având efect asemănător cu barbituricele. Se contraindică folosirea sa în CH deoarece poate induce coma hepatică. Meprobamatul folosit ca medicamet anxiolitic, are efecte asemănătoare cu benzodiazepinele. Este inactivat în sistemul microsomal hepatic ceea ce înseamnă că în CH concentraţia serică şi timpul de înjumătăţire este mult prelungit. Folosirea sa în CH este contraindicată.

– *Admnistrarea de analgetice opioide şi opiacee.* Substanţele opioide sunt toate produsele farmacologice care au activitate asemănătoare cu morfina precum şi peptidele opioide naturale sau sintetice.

Opiaceele sunt medicamente derivate din opiu cum sunt morfina, codeina şi o mare varietate de congeneri semisintetici. Toate substanţele opioide sunt inactivate în ficat. În ciroza hepatică opioidele ajung în circulaţia generală prin circulaţia colaterală ocolind ficatul. O cantitate mică de opioide ajung prin circulaţia portă în ficat dar sunt insuficient inactivate. Prin aceste mecanisme se realizează concentraţii mari de substanţe opioide în circulaţia generală iar modificările de permeabilitate ale barierei hematoencefalice produse de NH_3 realizează trecerea de cantităţi sporite de opioide în neuroni. Administrarea unor doze normale de opioide la cirotici induc EH. Din această categorie fac parte morfina, codeina, methadona, meperidina (Mialgin), pentazocina (Fortral).

– *Hipoxia, anemia, hipotiriodismul* reprezintă factorii de inducere ai EH deoarece creează o scădere permanentă a metabolismului energetic şi cresc susceptibilitatea creierului la acţiunile nocive ale oricăror noxe.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

În EH cronică leziunile histopatologice sunt minore ceea ce confirmă conceptul că această complicaţie a cirozei hepatice constituie un sindrom nerobiochimic.

Leziunile sunt localizate la nivelul astrocitelor care sunt celulele cu prelungiri citoplasmatice în stea ce vin în contact cu peretele capilarelor precum şi cu prelungirile, corpii neuronilor şi fantele sinaptice interneuronale. Funcţiile lor principale constau în realizarea barierei hematoencefalice, menţinerea echilibrului hidroelectrolitic şi recaptarea şi metabolizarea neurotransmiţătorilor la nivelul sinapselor.

Leziunile astrocitare sunt de tip Alzheimer I şi constau în existenţa unui conţinut dublu de DNA în nuclei. Leziunile tip Alzheimer II constau în tumefierea şi neregularităţile nucleilor.

Cauza leziunilor astrocitare se pare că este hiperamonioemia.

FORME CLINICE

EH se prezintă sub numeroase forme clinice în funcţie de severitatea insuficienţei hepatice şi magnitudinea şunturilor portosistemice.

EH subclinică sau preclinică este prezentă la peste 2/3 din pacienţii cu ciroză hepatică care au însă un comportament aparent normal. Diagnosticul este pus numai pe baza testelor psihometrice.

EH acută apare brusc la pacienţii cu ciroză hepatică ca urmare a factorilor precipitanţi. EH acută este indusă de consumul de benzodiazepinice, opiacee şi sedative. În ordinea frecvenţei urmează administrarea neraţională de diuretice şi paracentezele largi, hemoragiile digestive superioare, variceale sau nonvariceale, infecţiile inclusiv peritonita spontană. Mai rar, se întâlneşte constipaţia şi consumul hiperproteic printre factorii generatori de EH. Intervenţiile chirurgicale la pacienţii cirotici sunt urmate de EH care este responsabilă de indicele de mortalitate crescut în aceste situaţii. Şuntul transjugular portosistemic intraheptic induce encefalopatie hepatică în 25-35% dintre cazuri şi constituie o cauză frecventă de EH acută.

EH acută se remite atunci când factorii precipitanţi sunt îndepărtaţi şi când se instituie tratamentul adecvat, dar poate să reapară în momentul în care acţionează aceiaşi sau alţi factori precipitanţi. Acest tip de EH poartă numele de EH remitentă.

EH cronică reprezintă forma de EH caracterizată prin manifestări neropsihice şi tulburări continue de gradul I-III fără nici o tendinţă de regresie spre stadiul subclinic sau asimptomatic. Apare în special la pacienţi cu şunturi portosistemice extinse sau după şuntul portosistemic intrahepatic (PSIH) transjugular. Apariţia EH la pacienţii cu şunt PSIH-transjugular este favorizată de vârstă (peste 60 ani), sex (preponderent la femei) şi hipoalbuminemie marcată.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Simptomatologia neuropsihică a EH ridică deosebite probleme de diagnostic diferenţial, cu atât mai mult cu cât ciroza hepatică poate coexista cu afecţiuni neuropsihice (tabelul V).

TABELUL V

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL ENCEFALOPATIEI HEPATICE

1. *Afecţiuni hepatice*
   Boala Wilson (degenerescenţa hepatolenticulară)
2. *Encefalopatii metabolice*
   1. Hiperamonioemia nonhepatică
      Tulburarea congenitală a ciclului ureogenetic
      Sindromul Rey
      Ureterosigmoidostoma
   2. Precoma şi coma uremică
   3. Hipercapnia de diferite etiologii
   4. Cetoacidoza diabetică sau de alte etiologii
   5. Endocrinopatii: hipotiroidism, boala Addison
3. *Encefalopatii toxico-medicamentoase*
   1. Alcool: intoxicaţii acute, sindromul de sevraj, sindrom Wernicke
   2. Intoxicaţii medicamentoase voluntare sau accidentale: tranchilizante, barbiturice
4. *Psihoze:*
   1. Sindrom depresiv
   2. Paranoia
5. *Leziuni neurologice intracraniene şi meningeale*
   1. Tumori
   2. Hemoragie intracerebrală, ramolisment
   3. Abcese cerebrale
   4. Encefalite
   5. Meningite

Diagnosticul diferenţial cu boala Wilson se impune pentru orice pacient de vârstă tânără cu manifestări neuropsihice patente. Diagnosticul este facilitat de faptul că în boala Wilson tulburările neurologice sunt dominate de mişcările coreoatetozice şi nu prezintă evoluţie ondulantă sau fluctuaţie, fiind permanente.

Dintre encefalopatiile metabolice, coma uremică este dificil de diferenţiat de EH deoarece creşterea ureei poate fi prezentă şi în CH.

Tulburările neuropsihice se întâlnesc foarte frecvent în alcoolismul acut şi în sindromul de sevraj. Delirium tremens prezintă un tremor fin, cu mişcări de amplitudine mică şi mult mai frecvente decât "flapping-tremor" din EH iar halucinaţiile terifiante ajută stabilirea diagnosticului.

Leziunile intracraniene şi meningiene sunt mult mai uşor de diagnosticat clinic şi imagistic.

TRATAMENT

Tratamentul EH prevede un tratament curativ şi un tratament profilactic.

TRATAMENTUL CURATIV

Tratamentul curativ al EH are drept scop îndepărtarea factorilor patogenici şi restabilirea funcţiilor centrale normale pentru revenirea pacientului la o calitate corespunzătoare a vieţii.

Obiectivele tratamentului curativ se adresează mecanismelor patogenice ale EH (tabelul VI).

TABELUL VI

TRATAMENTUL CURATIV AL ENCEFALOPATIEI HEPATICE

1. *Combaterea hiperamoniemiei* (intervenţii pe axul enterocerebral)
   1. Reducerea amoniogenezei şi absorbţiei enterale
      a) Regim dietetic hipo- sau aproteic
      b) Îndepărtarea florei bacteriene amoniogene: antibiotice
      c) Administrarea de dizaharide nonabsorbabile: lactuloză, lactilol
      d) Evacuarea conţinutului intestinal: clisme, purgative
      e) Înlocuirea florei bacteriene amoniogene cu bacterii nonamoniogene:
         Lactobacillus acidofilis
         Enterococus faecium
   2. Îndepărtarea amoniului tisular
      Ornitin aspartat
      Analogii ceto- ai aminoacizilor
      Benzoat de sodiu
      Acid fenilacetic
      Suplimentare cu zinc
2. *Îmbunătăţirea neurotransmiterii*
   Aminoacizii ramificaţi
   Levo-DOPA
   Bromcriptină
3. *Deblocarea receptorilor benzodiazepinici – GABA*
   Antagonişti de receptori GABA-benzodiazepinici
      Flumazenil

COMBATEREA HIPERAMONIOEMIEI

Întrucât amoniul în exces constituie un factor patogenic şi fiziopatologic dovedit şi foarte important în producerea EH numeroase măsuri terapeutice sunt îndreptate spre reducerea producerii de amoniu, împiedicarea absorbţiei, blocarea amoniului circulant şi inactivării sale în ţesuturi.

1. Reducerea amoniogenezei şi absorbţiei enterale este principalul obiectiv al tratamentului. El se realizează prin următoarele metode:

a) Regimul dietetic. În EH acută trebuie să se îndepărteze total proteinele din alimentaţie pentru a stopa producerea de NH_4, asigurându-se un aport de 2000 calorii pe zi. Imediat ce EH se îmbunătăţeşte, pacientul trebuie să primească un minimum de 0,8-1 g proteine pe kgcorp/zi. Alimentaţia proteică se introduce progresiv începând cu 20 g/zi şi creşte progresiv cu

10 g/zi la fiecare 3-5 zile până se stabileşte toleranţa pacientului la o cantitate convenabilă care nu trebuie să fie de sub 1 g/kgcorp/zi.

Se preferă proteinele vegetale care sunt mai puţin amoniogenice şi conţin mai puţini aminoacizi aromatici.

Toleranţa la cantităţi crescute de proteine se realizează prin adăugarea de antibiotice sau lactuloză.

b) Reducerea florei bacteriene amoniogene reprezintă un alt factor important al tratamentului care se realizează prin mai multe metode.

Administrarea de antibiotice mai puţin absorbabile sau nonabsorbabile este eficientă şi diminuă rapid semnele neuropsihice de EH. Se foloseşte neomicina, metronidazol, rifaximin. Neomicina se administrează fracţionat în doză totală de 4-6 g/zi. Administrarea sa în această doză nu trebuie să depăşească 4-5 zile deoarece ea se absoarbe totuşi în cantităţi de până la 1% şi poate produce efecte nedorite datorită toxicităţii renale şi asupra nervului auditiv. Metronidazol în doze de 750-800 mg/zi pe perioada de 5-7 zile are efecte similare cu neomicina. Efectele sale nedorite constau în greaţă, gust metalic. Rifampicina este un derivat nonabsorbabil al rifampicinei neînregistrat în România dar care în doze de 1 200 mg/zi are efecte asemănătoare neomicinei asupra florei bacteriene.

c) Administrarea de dizaharide nonabsorbabile. Lactuloza (β-galactosido-fructoza) şi lactilolul (β-galactosido-sorbitol) sunt dizaharide pentru care nu există dizaharidaze în marginea în perie. Ele ajung nemodificate în ileon şi colon unde sunt supuse degradării florei bacteriene care le transformă în acid lactic. Modul de acţiune al lactulozei şi lactilolului este complex şi constă în accelerarea transportului şi diaree osmotică şi golirea colonului de flora bacteriană, scăderea pH-ului luminal cu inhibarea florei amoniogene şi împiedicarea transformării NH_4 nonabsorbabil în NH_3 uşor difuzibil şi absorbabil. Dozarea ambelor dizaharide nonabsorbabile este asemănătoare administrându-se 20 ml de trei ori pe zi până când pacientul elimină 2-3 scaune diareice semisolide pe zi dar evitându-se producerea unei diarei apoase. Reacţiile nedorite sunt diareea apoasă cu inducerea de hipopotasemie, dureri abdominale sub formă de crampe şi borborisme accentuate. Lactilolul este mai convenabil decât lactuloza deoarece este eficient în doze mai reduse decât lactuloza, de 10 g de trei ori pe zi (0,5 g/kgcorp/zi), are o acţiune mult mai rapidă decât lactuloza, este mai puţin dulce şi se prezintă sub formă de pudră ce poate fi pusă în alimente ca orice îndulcitor acaloric. Produce mult mai puţine efecte adverse.

În lipsa acestor dizaharide sintetice nonabsorbabile se poate folosi cu efecte similare lactoza, dizaharid din lapte, deoarece rata pacienţilor deficienţi de lactază este suficient de crescută.

d) Evacuarea conţinutului intestinal: clisme şi purgative constituie măsuri rapide de îndepărtare a florei amoniogene. Clismele pot fi făcute cu lactoză, lactuloză, fosfat de sodiu. Purgativele sunt mai puţin sigure deoarece dau pierderi mai mari de electroliţi.

e) Înlocuirea florei bacteriene amoniogene cu bacterii nonamoniogene. În acest scop s-au folosit culturi de Lactobacillus acidofilus şi enterococus faecium în perioada de 4 săptămâni la intervale de 2 săptămâni fără tratament.

f) Eradicarea Helicobacter pilori. Date neconfirmate suficient consideră că amoniul generat de ureaza sintetizată de Helicobacter pilori care colonizează antrul gastric contribuie la agravarea sau chiar la precipitarea EH.

Deşi încă nu sunt suficient de concludente argumentele pentru intervenţia H. pilori în EH totuşi în multe clinici din străinătate a intrat în practică eradicarea germenului la pacienţii cu ciroză hepatică şi diferite tipuri de EH. Se aplică schema de eradicare de la UD.

2. Îndepărtarea amoniului tisular reprezintă un obiectiv al tratamentului EH. Se folosesc aminoacizi din ciclul ureogenetic sau acidul glutamic în scopul fixării NH_3 în exces.

Ornitin aspartat fixează NH_3 şi scade amoniemia. Efectul se produce atât prin administrare orală cât şi prin administrare parenterală. Per oral se folosesc doze de 9-12 g/24 ore cu efect similar cu al lactulozei. Ornitin alfacetoglutarat nu are nici un efect.

Arginina nu are indicaţii în tratamentul EH deoarece pentru a fixa NH_3 este nevoie de un echipament enzimatic, suficient pentru a se transforma întâi în ornitină. Folosirea ei este neraţională.

Analogii ceto- ai aminoacizilor sunt mai activi în îndepărtarea NH_3 tisular. Administrarea parenterală a analogilor ceto- a dus la rezultate contradictorii în EH.

Benzoatul de sodiu administrat per oral în două doze de 5 g, în total 10 g/zi; reacţionează cu glicina şi formează acidul hipuric.

Acidul phenilacetic reacţionează cu glutamina. Se formează fenacetilglutamatul. Benzoatul de sodiu şi acidul phenilacetic au o eficienţă comparabilă cu a lactulozei.

Zincul intră în compoziţia a două enzime din ciclul ureogenetic. În CH se produce o depleţie de Zn datorită pierderilor excesive prin urină. Suplimentarea raţiei alimentare cu 600 mg Zn/24 ore a dus în studii recente la scăderea amoniemiei concomitent cu restabilirea nivelului seric al Zn.

ÎMBUNĂTĂŢIREA NEUROTRANSMITERII

Întrucât schimbarea raportului dintre AAR şi AAA în favoarea ultimilor favorizează scăderea neurotransmiţătorilor excitatori şi apariţia de falşi neurotransmiţători şi predominanţa neurotransmiţătorilor inhibitori, a început administrarea de AAR. Aceştia pot fi prescrişi fie în perfuzii, fie preoral. Perfuzia se efectuează cu soluţii de aminoacizi în care cantitatea de AAR să fie mai mare decât a AAA. Trialurile au dat rezultate neconcludente datorită criteriilor neuniforme de selecţie a cazurilor. AAR administraţi per oral au dat rezultate la pacienţii cu intoleranţă la cantităţi mici de proteine.

Levo-DOPA şi bromocriptina au teoretic justificare pentru a fi folosiţi în tratamentul EH deoarece ei pot îmbunătăţi transmiterea noradrenergică. Eficienţa lor nu a fost însă probată.

DEBLOCAREA COMPLEXULUI RECEPTOR GABA-BENZODIAZEPINIC

Flumazenil este un antagonist benzodiazepinic, dar cu rezultate numai pe timpul administrării. La sfârşitul tratamentului fenomenele neuropsihice reapar. Trialurile puţine la număr şi efectuate pe un număr mic de pacienţi au arătat o recuperare clinică incompletă.

TRANSPLANTUL HEPATIC

Transplantul hepatic este indicat în EH cronică sau în formele acute.

IERARHIZAREA METODELOR DE TRATAMENT ÎN EH (fig. 9)

Encefalopatia hepatică reprezintă o complicaţie a EH care poate fi controlată şi la care se poate obţine remisiunea, dacă se urmează scheme corecte de reanimare şi nu se fac greşeli majore.

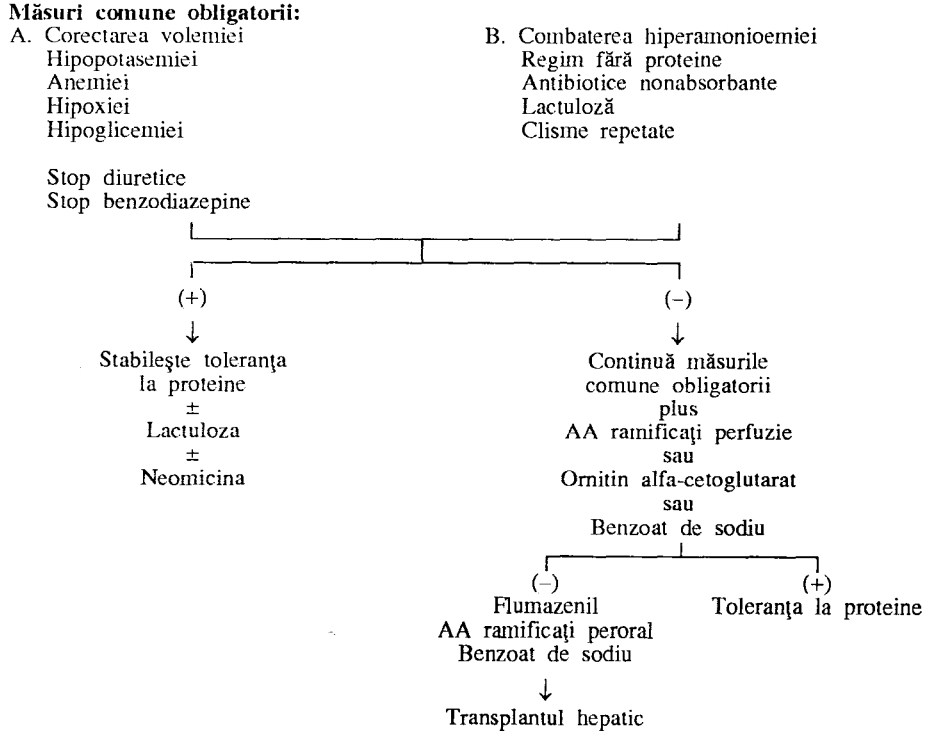


Fig. 9 – Tratamentul encefalopatiei hepatice.

Rezultate bune se obţin dacă se încep concomitent următoarele măsuri terapeutice:

– Identificarea şi combaterea factorilor precipitanţi.

– Testele screening pentru uremie, hipoglicemie, hiposerinemie, hipopotasemie, anemie trebuie executate imediat şi corectate de urgenţă.

– În caz de hemoragie digestivă superioară de etiologie variceală sau nonvariceală trebuie corectată imediat hipovolemia şi oprită hemoragia prin metode corespunzătoare.

– În aceste cazuri şi în regimul hiperproteic măsurile de combatere ale amoniogenezei în exces trebuie de asemenea imediat aplicate: dieta fără proteine; antibiotice, lactuloză, clisme evacuatoare. Prin aceste măsuri recuperarea se obţine la 60-70% dintre bolnavii la care se opreşte hemoragia.

– Administrarea de soluţii perfuzabile în care sunt preponderenţi aminoacizii ramificaţi a fost urmată de rezultate echivoce. Benzoatul de sodiu a dat rezultate mai bune.

– Consumul de benzodiazepinice reprezintă o altă cauză de precipitare a EH. În această situaţie aceleaşi măsuri sunt extrem de eficiente. Numai în cazuri deosebite se pune problema administrării de flumazenil deşi rezultatele, aşa cum s-a arătat mai sus, nu sunt spectaculoase.

– Peritonita spontană a ciroticilor şi infecţiile trebuie tratate cu promptitudine dar concomitent cu măsurile generale de combatere a amoniemiei.

TRATAMENTUL PROFILACTIC

Tratamentul profilactic al EH are o importanţă majoră şi atunci când este bine condus are un raport cost/eficienţă convenabil. În tabelul VII sunt listate metodele de tratament profilactic care trebuie aplicat la pacienţii care sunt şi pe listele de aşteptare pentru transplant hepatic ortotopic.

Prevenirea hemoragiilor digestive constituie obiectivul principal întrucât encefalopatiile hepatice consecutive sunt grevate de mare mortalitate.

Deşi nu există suficiente date obiective, totuşi sunt unele care arată că H. pilori este o importantă sursă de NH_3 la cirotici şi că eradicarea sa se impune.

Una din cauzele frecvente de EH este tratamentul iniţial cu diuretice. Folosirea diureticelor noneconomisitoare de potasiu de tipul hidroclorotiazidelor şi furosemidului, cu producere de diureze mari fără suplimentare de potasiu, sunt generatoare de NH_3 în exces. Menţinerea unor diureze moderate, care la bolnavii cu ascită dar fără edeme nu trebuie să depăşească 1 500 ml/24 ore şi nu trebuie să ducă la scădere în greutate mai mare de 500 g previne EH şi instalarea sindromului hepato-renal. Concomitent administrarea de albumină umană 20% desodată pentru corectarea hiposerinemiei este benefică.

Tratamentul peritonitei spontane şi al tuturor infecţiilor intercurente trebuie să se facă rapid administrându-se antibiotice cu spectru larg fără a se aştepta culturile şi antibiograma.

TABELUL VII

PROFILAXIA ENCEFALOPATIEI HEPATICE

Profilaxia factorilor precipitanţi amoniogeni

1. Prevenirea hemoragiilor digestive:
   - Variceale: prevenirea primei hemoragii: propranolol, isosorbid mononitrat
     prevenirea resângerării: scleroterapie, bandare, TIPS
   - Nonvariceale: evită corticosteroizii, antiinflamatorii nonsteroidice; tratamentul ulcerului duodenal, gastric
2. Eradicarea infecţiei cu Helicobacter pilori
3. Tratamentul raţional cu diuretice
   - Administrarea de diuretice economisitoare de kaliu
   - Diureză 1000-1500 ml/zi când nu sunt edeme
     nelimitată când sunt edeme
   - Suplimentarea cu kaliu atunci când este tendinţă la hipokaliemie
4. Tratamentul prompt al peritonitei spontane şi tratamentul preventiv
5. Tratamentul prompt şi în condiţii de spitalizare al infecţiilor urinare, respiratorii etc.
6. Combaterea constipaţiei (lactuloza)
7. Aport proteic adecvat 1-1,2 g/kgcorp
   Creşte toleranţa prin adminstrarea concomitentă de lactuloză şi neomicină

Profilaxia factorilor precipitanţi nonamoniogeni

1. Administrarea cu prudenţă a benzodiazepinicelor şi barbiturice în doze mici de preferat oxazepam, nitrazepam
2. Corectarea permanentă a hipoxiei şi anemiei

Regimul dietetic trebuie să asigure un aport proteic de minimum 1-1,2 g/kgcorp/zi. Este o eroare gravă menţinerea unui regim cu 20-30 g proteine/24 ore. Pentru pacienţii care nu tolerează cantitatea necesară de proteine se indică asocierea cu lactuloză şi pentru perioade limitate chiar asocierea lactuloză cu neomicină.

Toleranţa se stabileşte progresiv începând de la 30 g proteine/zi şi urcând la fiecare 3-4 zile cu câte 10 g. Concomitent cu determinarea hiperamonioemiei se vor asigura proteine vegetale cam 50% din raţia de proteine. La apariţia unor mici semne de EH şi creşterea amonioemiei se va administra imediat lactuloză şi/sau neomicină.

Prevenirea factorilor precipitanţi nonamoniogeni este extrem de importantă. Consumul de diazepam şi barbiturice este generator de EH. Se pot prescrie mai bine oxazepam, nitrazepam etc.

Bibliografie

Aiba N., Okita N., Yata Y., Okada K., Furui K., Nampu S. et. al. – Classification of on cirrhotic hepatic encephalopathy due to enormus portal-systemic shunt. Hepathology, 1997; 26: S 1365

Baron J.C. – Tomografia cu pozitroni şi neuropsihologie în Botez I.M. ed.: Neuropsihologie clinică şi comportamentală, ed. a II-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1996: 129-144

Beeley Linda – Siguranţă în prescrierea medicamentelor, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993.
Clausen R.M., Mortensen B.P. – Lactulose, disacharides and colonic flora. Drugs 1997; 55:930-942
Foley F.P., Dodd R.P. – Neural indices of hepatic encephalopathy: influence of associated diseases. Hepathology 1997; 26:S 296
Ferenci P. – Hepatic encephalopathy în Haunbrich S.W., Schaffner F., Berk E.J. eds.: Bokus gastroenterology 5th ed, W.B. Saunders Co, Philadelphia, London, 1995, p. 1988-2003.
Fitz Q – Systemic complications of lever disease in Feldman M. Scharschmidt F.B., Sleissenger A.M. eds.: Gastrointestinal and lever disease, 6th ed., W:B. Saunders Co, Philadelphia, 1998, 1334-1354
Hobbs E.W., Raul W.T., Verdoorn A.T. – Hypnotics and sedatives; Hardman G.J., Limbird E.L., Mollinoff B.P., Ruddon W.R.: Goodman and Gillman's The pharmacological basis of therapeutics, Ninth Ed., Mc Grow Hill. New York, 1996: 361-396
Miyaki H., Ito S., Azuma T., Ito Y., Suto H., Yamazaki. et al – Hyperamonemia and Helicobacter pylori. Gastroenterology 1997; 112: A R22
Quero C.J., Hartmann J.I., Meulstee ., Hop J.C.W., Schala W.S. – The diagnostis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using Neuropsyochological Tests and automated electroencephalogram analysis. Hepatology 1996; 24; 556-560.
Riordan M.S., Williams R. – Current concepts: Treatment of hepatic encephalopathy. New Eng. J. Med., 1997; 337: 473-479
Rose C., Butterworth F.R., Zayad J., Spaar L., Huet M.P., Gareau L. et al – Manganese deposition in basal ganglio structures results from beth portal systemic shunting and impaired hepatobiliary elimination. Hepatology 1997; 26 PT 2, 182 A
Ross Covinard A. – Tehnicile electrofiziologice în Botez I.M. ed.: Neuropsihologie clinică şi comportamentală, ed. a II-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1996 p. 97-101
Sherlock S., Dosley J.: Diseases of the liver and biliary sistem, 10th Ed., Blackwell Sc., 1997:87-102.
Tagle M., Schiff R.E. – Complications of cirrhosis. Current Opinion in Gastroenterology 1996; 12: 300-305
Wiedman B., Klauck S., Kirocheis G., Günter I., Malfertheiner P. – The influence of the Helicobacter pylori infection on the ammonia levels and psycohometric tests in cirrhotic patients Gastroenterology 1997; 112:A1415

CAPITOLUL XXX

INSUFICIENŢA HEPATICĂ FULMINANTĂ

PROF. DR. **AL. OPROIU**

Definiţie. Generalităţi	715	Simptomatologia tardivă	717
ETIOLOGIE	715	DIAGNOSTIC PARACLINIC	719
Infecţii virale hepatotrope	716	DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL	720
Medicamente şi toxice	716	PROGNOSTIC	721
TABLOU CLINIC	716	TRATAMENT	722
Semne de debut	717		

Definiţie. Generalităţi

Insuficienţa hepatică fulminantă (IHF) reprezintă o afecţiune extrem de gravă în care se produce o suprimare bruscă a funcţiilor hepatocitare de sinteză (hipocoagulabilitate extremă), de detoxifiere (encefalopatie) şi de excreţie (icter) la pacienţii la care nu a existat un istoric de afecţiune hepatică.

În cadrul acestei definiţii generale se disting mai multe entităţi în funcţie de apariţia în timp a coagulopatiei, encefalopatiei şi icterului.

Insuficienţa hepatică hiperacută este forma de IHF în care se produce rapid o marcată coagulopatie cu reducerea factorilor de coagulare sub 50% faţă de normal şi debutul encefalopatiei în prima săptămână de icter. Această formă se produce în intoxicaţia cu paracetamol sau amanita phaloides.

Insuficienţa hepatică acută este o altă formă de IHF în care encefalopatia se manifestă între 1-4 săptămâni de la debutul icterului.

Insuficienţa hepatică subacută, denumită şi subfulminantă, are debutul encefalopatiei mai tardiv, între 5-12 săptămâni de la debutul icterului.

Din punct de vedere clinic există o mare suprapunere între aceste forme dar un pacient fără afecţiuni hepatice în antecedente şi care prezintă coagulopatie semnificativă, icter şi encefalopatie hepatică trebuie considerat că are IHF şi că poate fi un candidat pentru transplant hepatic.

ETIOLOGIE

Cauzele IHP sunt multiple (tabelul I) şi au pondere variată în funcţie de ariile geografice şi de alţi factori epidemiologici. Sunt două mari categorii de factori etiologici.

TABELUL I

CAUZELE INSUFICIENŢEI HEPATICE FULMINANTE

Cauze frecvente

1. Hepatite virale
   Hepatite A, B, B suprainfectate cu D, C, E, nonA-E: G, GB-C
2. Medicamentoase
   Acetaminophen, isoniazidă, halothan, cocaina, hidantoina, ketoconazol, tegretol, valproate, altele
3. Intoxicaţii acute
   Amanita phaloides, tetraclorură de carbon
4. Sarcină
   Ficatul gras acut al sarcinei
5. Hepatita autoimună, B. Willson (la prezentare iniţială)

Cauze rare

1. Infecţii virale (altele decât hepatitele virale A-G) la pacienţii imunocompromişi
2. Afecţiuni vasculare: Budd-Chiari, boală hepatică veno-ocluzivă
3. Neoplasme hepatice primare sau secundare în care parenchimul hepatic este înlocuit în mare parte
4. Nefuncţionarea primară a ficatului transplantat.

INFECŢII VIRALE HEPATOTROPE

Hepatita acută cu virus A se complică mai rar cu IHF. În schimb suprainfecţia cu virus D a pacienţilor cu hepatită cronică B este mult mai frecvent întâlnită. Hepatita cu virus C este mult mai rar complicată cu IHF în Europa şi mai frecvent în Japonia. Se pare că VHG se poate complica cu IHF în proporţie mai mare. Alte cauze virale ale IHF ar fi citomegalus, adenovirusurile, parvovirus B-19, Epstein-Barr.

MEDICAMENTE ŞI TOXICE

Paracetamolul (acetaminofen) este una dintre cele mai frecvente cauze de IHF în SUA şi în Anglia. Dozele toxice sunt cele care depăşesc 10-12 g, dar la alcoolici pot fi şi sub 4 g. Halotanul, antiinflamatoriile nonsteroidice, antidepresivele, asocierile între rifampicină şi isoniazid produc reacţii anafilactice cu necroza hepatocitară masivă.

În România, intoxicaţia cu ciuperci otrăvitoare, Amanita phaloides este o cauză foarte frecventă de IHF. În tabelul I sunt redate cauzele mai rare.

TABLOU CLINIC

Simptomatologia se datorează distrugerii masive a parenchimului hepatic şi pierderii bruşte a funcţiilor hepatice. În IHF nu intervin şunturile intra- şi extra- hepatice ca în encefalopatia hepatică. Simptomele de debut sunt urmate de apariţia icterului şi ulterior de encefalopatie şi de celelalte simptome a căror prezenţă are semnificaţia gravităţii progresive a bolii.

SEMNE DE DEBUT

Debutul are o *simptomatologie nespecifică* şi constă în greaţă, vărsături, stare de. rău care se accentuează ulterior. Urmează instalarea progresivă a icterului. Durerea abdominală este rară. *Ficatul este mic.* Injuria hepatocelulară induce un sindrom hemoragipar grav datorită sintezei reduse sau abolite a factorilor I, II V, VII, IX şi X. Hemoragiile cutanate, gingivale, digestive se pot asocia cu hemoragii intracerebrale. *Sindromul hemoragipar* este caracteristic pentru IHF supraacută.

Hipoglicemia apare ca urmare a reducerii gluconeogenezei şi a hiperinsulinemiei prin reducerea catabolismului insulinic, acidoza metabolică ca urmare a glicolizei celulare anaerobe cu producere de acid lactic. Hipoglicemia contribuie la disfuncţie cerebrală prin glucopenie cerebrală iar acidoza la tulburări cardiovasculare.

Hipopotasemia se instalează rapid ca urmare a pierderilor de potasiu prin urină.

SIMPTOMATOLOGIA TARDIVĂ

Simptomatologia asociată apare după perioada de debut, pe măsură ce se instalează consecinţele insuficienţei hepatocelulare.

Encefalopatia se instalează mai rapid decât la pacienţii cu afecţiuni hepatice preexistente. Starea de agitaţie, confuzie, de comportament patologic violent, delir zgomotos sunt urmate de instalarea comei profunde. "Flapping" tremor este prezent o scurtă perioadă de timp dar "factor hepaticus" este totdeauna prezent.

Cauza encefalopatiei în IHF este imposibilitatea ficatului de a conjuga şi inactiva substanţele toxice. Amoniul sanguin este crescut dar concentraţia sa nu se corelează cu gradul comei. Gradele 3 şi 4 de encefalopatie (stupor şi coma) au prognostic prost.

Edemul cerebral se asociază de regulă cu IHF şi constă în creşterea progresivă a volumului cerebral datorită acumulării de apă.

Manifestările clinice ale edemului cerebral sunt de tip neurologic: creşterea tonusului muscular, mioclonus, extensia şi hiperpronaţia braţelor, extensia picioarelor, mişcări necoordonate ale ochilor, strabism. Dacă nu se face tratamentul adecvat sau dacă nu răspunde la tratament dispar reflexele pupilare şi se produce stopul respirator prin hernierea creierului.

Mecanismul patogenic al edemului cerebral este multifactorial, dar principalii factori patogenici sunt reprezentaţi de ruperea barierei hematoencefalice cu pierderea de plasmă în ţesutul cerebral (edem vasogenic) şi modificările toxice ale citoplasmei neuronale cu atragerea osmotică a apei intraneuronal (edem citotoxic). Se ajunge astfel la o creştere a presiunii intracerebrale care va împiedica irigarea creierului cu atât mai mult cu cât presiunea sistemică, inclusiv cea carotidiană, este scăzută ca urmare a hipotensiunii arteriale. Se realizează o irigaţie sanguină redusă a creierului cu hipo-

xie secundară şi accentuarea permeabilităţii barierei hematoencefalice şi a edemului. Hernierea trunchiului cerebral este cauza morţii la 18% din cazurile fatale.

Infecţiile reprezintă un aspect clinic important al IHF. Apar sub formă de *bacteriemii* (25%), dar la 80% dintre bolnavi se manifestă sub formă de *infecţii urinare* şi *respiratorii.* Febra şi leucocitoza sunt totdeauna prezente. Germenii cei mai frecvent întâlniţi sunt stafilococi, streptococi şi gramnegativi. Infecţiile cu fungi de tipul Candida albicans şi, mai rar, Aspergillus, se întâlnesc la 20-35% dintre pacienţi. Diagnosticul infecţiilor trebuie stabilit cu maximă urgenţă, iar tratamentul cu antibiotice cu spectru larg trebuie început imediat după ce s-au recoltat probele patologice, înainte de rezultatele examenului bacteriologic şi antibiogramei. Atunci când febra persistă şi leucocitoza nu este modificată în ciuda tratamentului cu antibiotice devine plauzibilă infecţia fungică.

Patogenia infecţiilor din IHF este complexă până în prezent fiind implicaţi următorii factori favorizanţi:

1. Manevrele invazive la care sunt supuşi pacienţi cu IHF, cum ar fi cateterizări vasculare, intubaţie respiratorie, sonde urinare. 2. Translocarea florei bacteriene din intestin şi pierderea funcţiei antibacteriene a celulelor Kupfer din ficat şi trecerea bacteriilor în circulaţia sistemică. 3. Sinteza deficitară a reactanţilor de fază acută şi tulburarea reacţiilor antimicrobiene complement-mediate. Infecţia cu fungi este favorizată de terapia cu antibiotice şi insuficienţa renală.

Infecţiile necontrolate la pacienţii cu IHF influenţează prognosticul transplantului hepatic producând 40% din decesele posttransplant şi constituind criterii de excludere de la transplant la 25% dintre pacienţi.

Sindromul de insuficienţă organică multiplă reprezintă consecinţa la distanţă a IHP. Se manifestă prin hipotensiune, edem pulmonar, necroză tubulară acută, coagulare intravasculară diseminată, pancreatită acută.

Hipotensiunea arterială este frecventă în IHP şi se datorează scăderii rezistenţei vasculare periferice care se produce prin excesul de substanţe vasodilatatoare care nu mai sunt inactivate de ficatul necrotic. Hipotensiunea este agravată de infecţie şi endotoxinemie, prostaglandine şi nitric acid, şi de leziunile trunchiului cerebral.

Insuficienţa respiratorie se traduce prin edem pulmonar şi sindromul de detresă respiratorie al adultului care se întâlnesc la 37% şi respectiv 33% dintre pacienţii cu IHF. Aspiraţia conţinutului gastric produce pneumonie de aspiraţie care agravează simptomatologia respiratorie.

Insuficienţa renală acută apare ca urmare a sindromului hepatorenal la 50% dintre pacienţi, iar acidoza renală tubulară acută reprezintă manifestarea principală a insuficienţei organice multiple. Markerul biochimic în această situaţie îl reprezintă creatinina serică şi nu ureea a cărei sinteză nu se mai poate face de către ficatul insuficient.

Coagulopatia în IHF are o patogenie complexă. Alături de lipsa de sinteză a factorilor de coagulare (cu excepţia factorului VIII), intervine o fibrinoliză exagerată cauzată de coagularea intravasculară.

Timpul de protrombină reprezintă parametrul paraclinic cel mai folosit pentru monitorizarea funcţiei de coagulare şi criteriul de prognostic pentru indicaţia transplantului.

Pancreatita acută necrotico-hemoragică este greu de diagnosticat deoarece simptomatologiă sa este mascată de starea comatoasă a pacientului. Cauzele pancreatitei în IHF sunt de asemenea multiple dar hemoragia intrapancreatică, şocul, duodenita şi posibil tropismul pancreatic al unor virusuri hepatitice sunt factori care pot interveni.

Diagnosticul este în special imagistic deoarece amilazemia poate avea valori normale la aproximativ 70% dintre pacienţi.

DIAGNOSTIC PARACLINIC (tabelul II)

TABELUL II

INVESTIGAŢIILE PARACLINICE ÎN INSUFICIENŢA HEPATICĂ FULMINANTĂ

	Scop diagnostic	*Monitorizare (scopul)*
Teste hematologice		
Hemoglobină	+	Gradul anemiei, aprecierea unor eventuale pierderi
Trombocite	+	Trombocitopenia = coagulare intravasculară diseminată
Leucocite	+	Urmărirea infecţiilor
Activitate protrombină	+	Urmărirea evoluţiei
Teste biochimice		
Glicemia	+	Conducerea tratamentului
Bilirubinemia	+	Tipul de IHF
TGO-TGP	+	
Ureea	+	Instalarea insuficienţei organice multiple
Creatinina	+	idem
Electroliţii serici	+	Conducerea tratamentului
Amilazemia	+	Diagnosticul pancreatitei acute
Markeri virali		
Anticorpi IgM virus hep-A		
Anticorpi IgM anti HBc		
Anticorpi anti VHC		
Anticorpi anti VHD		
Investigaţii bacteriologice		
Hemocultură	+	Monitorizarea stărilor septice
Urocultură	+	
Spută	+	
Investigaţii imagistice		
Ecografie	–	Monitorizarea dimensiunilor hepatice, starea pancreasului
CT	?	?
Puncţie-biopsie hepatică		În stadiile tardive pentru indicaţia transplantului

Metodele paraclinice sunt utile nu numai pentru diagnosticul pozitiv şi diferenţial dar şi pentru monitorizarea pacienţilor în cursul tratamentului.

Investigaţii hematologice. Testele de coagulare şi în special timpul de protrombină sunt foarte importante pentru a cunoaşte gradul leziunilor hepatice şi pentru a conduce tratamentul. Trombocitopenia sugerează o coagulare intravasculară diseminată.

Investigaţii biochimice: glucoza, creatinina, electroliţii serici, bilirubinemia sunt importanţi parametri pentru diagnostic şi tratament. Albuminele şi transaminazele au o valoare mai limitată.

Markerii virali specifici pentru diferitele tipuri de hepatită virală trebuie testaţi în vederea stabilirii etiologiei IHF. Pentru diagnosticul hepatitei acute A se testează anticorpii IgM antivirus hepatită A, pentru hepatita B se caută anticorpii IgM anti-HBc. Anticorpii antivirus hepatită C nu sunt prezenţi în stadiile foarte precoce de boală.

Examinările imagistice. *Ecografia* este uşor de efectuat şi furnizează date utile despre dimensiunile ficatului şi situaţia pancreasului. Ea poate fi folosită în scopul monitorizării parametrilor mai sus-menţionaţi. *Computer tomografia* este mai puţin utilă deoarece pacientul în stare gravă nu poate fi transportat uşor în laboratorul de CT.

Puncţia biopsie hepatică ar avea indicaţie pentru determinarea extinderii leziunilor de necroză şi indicaţia de transplant. Necroza peste 50% din parenchimul hepatic este o indicaţie de transplant hepatic.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial de IHF se face cu toate stările în care se asociază icter şi tulburări neuropsihice până la comă. Această asociere de simptome se întâlneşte în stările septice, eclampsie, leptospiroză şi în bolile cronice hepatice.

Stările septice se însoţesc de icter, tulburări psihice, coaguloptie, hipotensiune prin şoc endotoxic. Diagnosticul diferenţial se face prin determinarea factorului VIII care este prezent şi cu valori normale în IHF şi scăzut sau absent în stările septice.

Preeclampsia şi eclampsia apar la femei gravide şi sunt însoţite de regulă de hipertensiune.

Leptospiroza se manifestă cu icter, sindrom hemoragipar dar este însoţită şi de semne meningeale şi nu de semne psihice.

Insuficienţa hepatică fulminantă care apare în hepatopatii cronice ridică deosebite probleme de diagnostic. Alcoolicii care consumă o cantitate foarte mare de băuturi alcoolice pot prezenta o IHF care survine pe un ficat alcoolic preexistent. Hepatomegalia dură, splenomegalia şi existenţa de steluţe vasculare şi hiperemie tenară şi hipotenară pledează pentru apariţia IHF pe fondul unui ficat alcoolic.

PROGNOSTIC

Aprecierea prognosticului pentru fiecare pacient în parte este importantă deoarece în funcţie de acesta se stabileşte indicaţia de transplant hepatic.

Gradul de encefalopatie este un factor de prognostic semnificativ. Pacienţii care sunt în comă de gradul III sau IV au supravieţuire de numai 20% dacă nu sunt transplantaţi. Pacienţii în comă de gradul I sau II au o supravieţuire de 65%.

În tabelul III sunt redaţi factorii de prognostic fatal care trebuie luaţi în consideraţie pentru indicaţia de transplant hepatic.

TABELUL III

FACTORII PREDICTORI DE PROGNOSTIC GRAV LA PACIENŢII CU INSUFICIENŢĂ HEPATICĂ FULMINANTĂ*

Vârsta:	Sub 10 ani; peste 40 ani	
Diagnostic etiologic:	Paracetamol	
Nonparacetamol:	hepatita A, B, B+D, C, boala Wilson, droguri, Amanita phaloides	
Evoluţia:	Apariţia precoce a encefalopatiei la mai mult de o săptămână după începutul icterului	
Severitate:	Encefalopatie de gradul III sau IV	
Parametrii de laborator:	Bilirubină >18 mg/dl	Importante pentru IHF indusă de paracetamol
	Timpul protrombină >3,5 martor normal	
	Creatinină serică >3,4 mg/dl	
	pH arterial <7,3	

Modificat după Killenberg G.P.: Fulminant hepatic failure in Killenberg G.P., Clavien P.A.: Medical care of the liver transplant patient, Blackwell Science, London, 1997, p. 34-48.

Etiologia IHF influenţează în mod decisiv prognosticul. Intoxicaţia acută cu paracetamol are o mortalitate de 20-30%. Formele fulminante de hepatita A şi B au o mortalitate de 45-50% iar cele de hepatită C ajung la o mortalitate de 80%.

La pacienţii cu IHF indusă de paracetamol (acetaminofen) prezenţa unuia din factorii de prognostic sever este asociată cu mortalitate de 55% iar acidoza severă se asociază cu o mortalitate de 95%.

Pacienţii cu IHF de alte cauze care au un singur factor de prognostic sever prezintă un risc de mortalitate de 80%, dar prezenţa a 3 factori creşte riscul de mortalitate la 95%.

Criteriile semnalate sunt orientative şi au o valoare limitată în stabilirea prognosticului. Capacitatea de regenerare a ficatului este factorul important care asigură supravieţuirea dar este greu de apreciat, iar factorul de creştere al hepatocitelor umane nu a fost testat suficient ca indicator de regenerare.

Cauzele morţii în IHF sunt hemoragiile masive – inclusiv cele cerebrale, insuficienţa cardiacă, respiratorie şi renală din cadrul sindromului de insuficienţă organică multiplă, hipoglicemia, infecţiile respiratorii şi urinare şi pancreatita.

TRATAMENT

Măsurile terapeutice corecte permit controlul funcţiilor vitale şi supravieţuirea bolnavului.

Reguli generale de îngrijire. Pacientul cu IHF trebuie îngrijit în secţii speciale de terapie intensivă cu asistenţă permanentă. Se monitorizează la fiecare oră gradul de comă şi continuu temperatura, pulsul, tensiunea arterială, aportul şi pierderile de lichide. Se indică aspiraţia nasogastrică şi administrarea de antisecretorii intravenos: ranitidină, famotidină sau omeprazol pentru a preveni sângerarea digestivă.

Se vor monta cateter urinar, linie venoasă şi arterială, după ce coagularea se restabileşte.

Tratamentul patogenic şi fiziopatologic este redat în tabelul IV.

TABELUL IV

TRATAMENTUL PATOGENIC ŞI FIZIOPATOLOGIC AL INSUFICIENŢEI HEPATICE FULMINANTE

Tulburarea fiziopatologică	*Tratamentul*
Encefalopatia portosistemică	Fără sedative sau benzodiazepine Stop ingestia de proteine Lactuloză 30 ml/doză
Edemul cerebral	Linişte în cameră, absenţa vizitatorilor Capul ridicat (30° deasupra liniei orizontale) Manitol i.v.
Hipoglicemia (determinată la fiecare oră)	Pacientul conştient: administrarea orală de dulciuri Comă prezentă: administrare soluţii perfuzabile 100 mg glucoză 10% dacă glicemia scade sub 60 mg/dl. Până la 3000 ml glucoză 10% pe 24 ore în funcţie de valoarea glicemiei Corectarea hipokaliemiei
Hipocalcemia	Gluconat de calciu 10 ml. sol. 10% zilnic
Insuficienţa renală	Hemodializă (creatinina este peste 4-5 mg/dl)
Insuficienţa respiratorie	Oxigen cu mască Intubaţie în starea comatoasă Ventilaţie mecanică pO_2 < 10 KPa, pCO_2 65 KPa
Hipotensiunea	Dopamină (doze mici), acetilcisteina (?) Nu epinefrină, norepinefrină
Infecţiile	Ceftazidim, ampicilină. Amfotericină inf. cu fungi Nu. aminoglicoside
Coagulopatia	Fitomenadion, plasmă proaspătă, trombocite NU: CORTICOSTEROIZI

Nu exisă o prioritate în aplicarea metodelor terapeutice necesare. Ele trebuie aplicate atât curativ cât şi profilactic. **Encefalopatia portosistemică**

trebuie prevenită de la internare. Dacă pacientul prezintă la internare diferite grade de encefalopatie tratamentul trebuie început imediat.

Edemul cerebral se apreciază în special după parametrii clinici – indicaţia metodelor paraclinice fiind evitată cât se poate. Osmoterapia cu manitol este eficientă în 60% din cazuri. Thiopentalul are un efect bun, similar cu manitolul, dar are dezavantajul că produce hipotensiune.

Hipoglicemia trebuie corectată cu promptitudine evitându-se soluţiile perfuzabile de glucoză 5% care pot produce hipovolemie şi pot să accentueze edemul cerebral.

Insuficienţa renală impune monitorizarea atentă a aportului de lichide. Este preferabilă hemofiltrarea arteriovenoasă hemodializei, numai când creatinina depăşeşte 4,5 mg/dl. În stadiile incipiente se va încerca îmbunătăţirea filtrării glomerulare cu dopamină.

Insuficienţa respiratorie trebuie corectată cu promptitudine pentru a evita hipoxia (vezi tabelul IV).

Hipotensiunea se va trata în funcţie de factorii care o produc. În caz de hipovolemie se va corecta volumul circulant cu sânge sau substituenţi coloidali. N-acetilcisteina, folosită în special în intoxicaţia cu acetaminofen, ameliorează debitul sanguin, precum şi eliberarea şi extracţia oxigenului la nivelul capilarelor tisulare. Administrarea N-acetilcisteinei în doză de 100 mg/16 ore pe perioade lungi de timp ameliorează tensiunea arterială, scade edemul cerebral şi reduce insuficienţa renală.

Infecţia trebuie tratată profilactic şi curativ. Administrarea peroral de antibiotice în scopul evitării translocării bacteriilor din tubul digestiv a dat rezultate contradictorii şi este grevată de selectarea unor tulpini rezistente. Se foloseşte tratamentul enteral de decontaminare intestinală selectivă cu neomicină, colistină şi nistatin.

Ciprofloxacina favorizează selecţia de Candida atunci când este administrată fără nistatin.

Aminoglicozidele trebuie evitate deoarece au o nefrotoxicitate apreciabilă. Infecţiile fungice sunt tratate cu amfotericina B.

Suportul hepatic artificial suplineşte funcţia hepatică până ce procesul de regenerare recuperează funcţia hepatică sau până când se poate executa transplantul. În prezent sunt testate aparate prevăzute cu tuburi capilare învelite de culturi de hepatocite umane sau nonumane. Peretele tuburilor capilare este penetrat de compuşi cu greutate moleculară mai mică de 70 de mii de daltoni.

Transplantul hepatic este o alternativă de tratament la pacienţii cu comă de gradul III şi IV care au o rată de supravieţuire de numai 20%. Contraindicaţiile sunt constituite de infecţiile active, insuficienţa respiratorie a adultului, pupile dilatate care persistă mai mult de una oră şi presiune de perfuzie cerebrală de peste 40 mmHg. Contraindicaţii relative ar fi: necesitatea prelungită a medicaţiei vasopresoare, infecţiile persistente sub tratament, probleme psihice.

Bibliografie

Killenberg G.P.: Fulminant hepatic failure in Killenberg G.P., Clavien A.P. eds.: Medical care of the liver transplant patient. Blackwell Science, Oxford 1997:34-48.

Sherlock S., Dooley J.: Fulminant hepatic failure. Diseases of the liver and biliary system, Ed. a X-a, Blackwell Science, Oxford; 1997:103-118.

Strauss G., Hansel A.B., Kirkesaard P. et al.: Liver function, cerebral blood flow autoregulation and Hepatic Encephalopathy in Fulminant hepatic failure. Hepatology 1997; 25:837-839.

Watanabe D.F., Demetriou A.A.: Nonsurgical management of fulminant hepatic failure. Current Opin. Gastronterol. 1996; 12:231-236.

Yee F.H. Jr., Lidofsky D.S.: Fulminant hepatic failure in Feldman F., Scharschmidt F.B., Sleisenger H.M. eds.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 6th Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998:1 355-1 364.

CAPITOLUL XXXI

HEPATITELE ACUTE VIRALE

PROF. DR. **M. CHIOTAN**

Definiţie	725	COMPLICAŢII	750
ETIOLOGIE	725	DIAGNOSTIC	751
EPIDEMIOLOGIE	730	PROGNOSTIC	758
PATOGENIE	734	TRATAMENT	758
ANATOMIE PATOLOGICĂ	743	Profilaxia	761
CLINICA HEPATITELOR ACUTE	744		

Definiţie

Hepatitele acute virale (HAV) sunt boli produse de virusurile hepatitice, strict umane, foarte contagioase, având ca trăsătură comună afectarea principală a ficatului, în contextul unei îmbolnăviri a întregului organism. Boala se manifestă prin semne de suferinţă hepatică, cu evoluţie, de obicei, autolimitantă (cu vindecare spontană şi imunitate specifică durabilă), dar şi cu posibilităţi variabile după etiologie, de evoluţie persistentă şi/sau progresivă către forme cronice, ciroză sau hepatom.

ETIOLOGIE

Prima hepatită care a căpătat identitate clinică şi epidemiologică prin transmiterea digestivă a primit numele de *hepatita A*. Presupusă virală, în baza observaţiilor clinico-epidemiologice încă din anii '40-'50, virusul a putut fi cultivat şi studiat abia prin 1960.

1. Virusul A (HVA) este un virus sferic, cu dimensiuni de 27 nm şi cu structură simplă. Este lipsit de anvelopă protectoare, posedă o nucleocapsidă cu 4 proteine distincte şi un singur lanţ ARN. Este clasificat între Picornaviridae, alături de enterovirusuri, care se deosebeşte suficient pentru a fi clasificat separat, ca Heparna-virus 1.

Există un singur serotip, cu 3 genotipuri, toate posedând aceeaşi proteină antigenică dominantă de suprafaţă VP. 1, ceea ce asigură o imunitate comună.

TABELUL I

VIRUSURILE HEPATITICE

Tipul	*Acidul nucleic*	*Anvelopă*	*Dimensiuni*	*Clasificare*	*Transmisibilitate*	*Diagnostic*
A	ARN	absentă	27 nm	Heparnavirus	digest.	Anti-HVA IgM – acut IgG – veche
B	ADN	Ag.HBs (21 nm)	42 nm Particula Dane	Hepadnavirus	parenteral sexual vertical	Ag.HB Anti-HBc IgM – acut IgG – veche Ag.HBe anti-HBe anti-HBs ADN viral ADN polimerază
C	ARN	da	55-65 nm	Hepacavirus (Flavivirus)	parenteral (sexual) (vertical)	anti-HCV ELISA RIBA ARN viral
D	ARN	nu (de împrumut)	35 nm	neclasificat	parenteral sexual (vertical?)	ag.HDV anti-HDV IgM – acut IgG – veche ARN.VHD
E	ARN	nu	27-34 nm	Calicivirus	digestiv	anti-ORF anti-ORF
F	ADN	?	27-37 nm	?	digestiv	?
G	ARN	?	?	Flavivirus?	parenteral	?

2. A doua hepatită a fost identificată pe date epidemiologice, mai ales în urma accidentelor de inoculare semnalate în armatele engleză şi americană din Africa (anii 1941-43) şi ulterior din Coreea, cu ocazia vaccinării anti-amaril, soldată cu peste 22 000 cazuri de hepatită "de inoculare" – pentru care a fost denumită "hepatită serică" sau "de siringă".

Virusul acestei forme de hepatită a fost descoperit între anii 1968-1974, în urma lucrărilor lui Bloomberg (descoperitorul antigenului "Australia") şi a şcolii americane (Prince şi colab.).

Virusul hepatitic B (VHB) are o structură complexă (fig. 1).

Virionul întreg măsoară 42 nm şi este cunoscut sub numele de "particula Dane". Se află ca atare extracelular. Este format dintr-o anvelopă glicolipoproteică ce se identifică cu antigenul de suprafaţă Hbs, cu 3 proteine importante antigenic: S. pre- S.1 şi pre- S.2 şi mai mulţi determinanţi: *a*, comun şi prezent în toate combinaţiile; două perechi de antigene ce se exclud reciproc: d/y şi w/r.

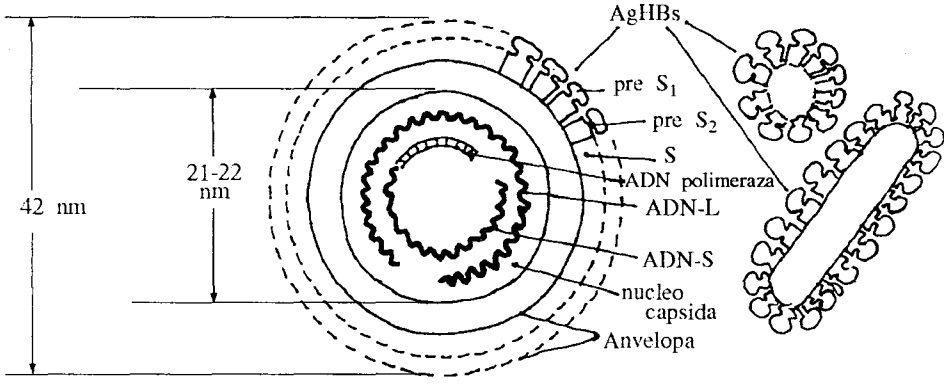


Fig. 1 – Schema structurii virusului hepatitic B.

Variantele combinative ale acestora nu au nici o repercusiune asupra infectivităţii, virulenţei, persistenţei sau imunogenităţii infecţiei virale.

Anvelopa (AgHBs) rămâne extracelular şi se regăseşte în circulaţia liberă în sânge, limfă, salivă, lacrimi şi lapte matern, ca şi în lichidele spermatic şi secreţia vaginală.

Penetrează doar nucleocapsida. Acest proces este condiţionat de aderarea virusului la membrana celulei prin intermediul unor situsuri existente la nivelul proteinelor pre- S.1 (nespecific) şi pre- S.2 (cu 2 situsuri specifice pentru celula hepatică).

Nucleocapsida măsoară 21-22 nm şi este formată din:

– o capsidă, din 180 capsomere, la nivelul căreia se distinge antigenul central (core) HBc. Prin clivare enzimatică intracelulară, din acesta se desprinde antigenul HBe găsit în circulaţie, în titru direct proporţional cu intensitatea replicării virusului.

– mai multe enzime: protein-fosfokinaza şi ADN-polimeraza, ultima fiind indispensabilă replicării virale. Are aceeaşi semnificaţie cu antigenul HBe, de martor al replicării susţinute virale.

– ADN, dispus în 2 lanţuri inegale. Lanţul lung posedă întreaga capacitate de codare genetică.

VHB este clasificat separat ca Hepadna virus.

3. În urma identificării VHB şi introducerii pe scară largă a tehnicilor de diagnostic serologic, prin anii 1974 a devenit evident un nou tip de hepatită cu transmitere parenterală, în principal posttransfuzională, denumită provizoriu "Hepatită nonA-nonB" (Prince), şi ulterior Hepatită C. Această denumire fusese propusă prin anii '50 de către profesorul Ştefan Nicolau pentru o hepatită rapid evolutivă cirogen (hepatită sclerogenă).

Virusul hepatitei C (VHC) a fost identificat destul de recent (1988) şi clasificat în familia Flaviviridae, ca gen separat, Hepacavirus. Are dimensiuni de 55-65 nm şi este constituit din:

– o anvelopă lipidică ce proiectează la exterior două proteine E.1 şi E.2, organizate dimeric. E.1 pare a asigura fixarea virusului pe membrana hepatocitului, având şi capacitatea de amorsare a enzimelor celulare către eliberarea proteinei centrale p19-21. E.2 pare a contribui şi ea la fixarea pe hepatocit şi are şi capacitate antigenică specifică prin "regiunea hipervariabilă 1" (HVR. 1) de la extremitatea -N (fig. 2);

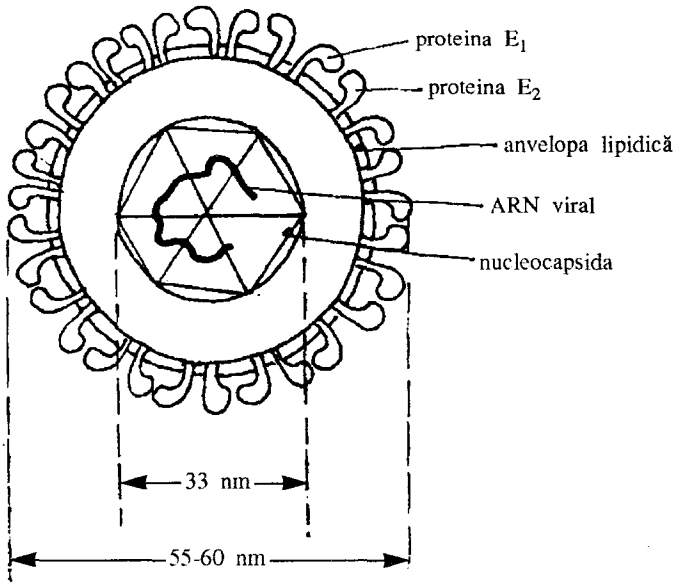


Fig. 2 – Schema structurii virusului hepatitic C.

– nucleocapsida de 33 nm, ce conţine: o capsidă de simetrie icosaedrică, proteică, cu multiple funcţiuni în replicare şi ARN viral, unicatenar, cu 3 regiuni funcţionale genomic: – o regiune 5' la extremitatea -N, non-codantă dar păstrătoare a secvenţelor cele mai conservate; o regiune la capătul opus, –COOH terminală, denumită 3', non-codantă; regiunea intermediară de "lectură deschisă" (ORF – open reading frame) direct implicată în replicarea virală.

HVC circulă în sânge sub 2 forme: o formă liberă (de foarte mare contagiozitate) şi o formă cuplată unor macromolecule lipoproteice sau în complexe imune (relativ mai puţin contagioasă).

Între diferitele tulpini izolate în lume există mari diferenţe genetice, conturându-se până în prezent 10 genotipuri şi peste 52 subtipuri, acestea fiind, în continuare, diferenţiate în "izolate" şi ultimele – în cvasispecii. Toate par a fi derivate dintr-un strămoş comun apărut în urmă cu sute de ani.

Cel mai răspândit este genotipul 1 (cca 72% în SUA) predominent şi în Europa; tipul 2 (cu 14%), 3 (6%) şi 4 (1%) par a fi de apariţie recentă şi determină îmbolnăviri cu prognostic mai bun spontan şi terapeutic.

Variabilitatea foarte mare a virusului se explică prin modul de replicare, şi este întâlnită şi la alte virusuri ARN.

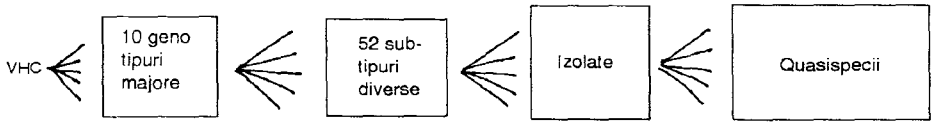


Fig. 3 – Variabilitatea genetică a VHC (după Okamoto, 1994).

Virusul poate fi găsit atât intrahepatic, cât şi liber în sânge sau în mononuclearele circulante.

4. Hepatita cu *virus D* a fost pentru prima oară semnalată în Italia în 1977 la pacienţi homosexuali şi la toxicomani, de către Rizzetto M. şi colab. Aceiaşi autori reuşesc în 1983 să izoleze o particulă virală denumită iniţial Antigenul Delta – devenit apoi Virusul hepatitic D (VHD).

Este un virus ARN foarte mic (în jur de 35 nm) lipsit de anvelopă, pe care, însă, o va împrumuta de la virusul B (antigenul HBs). Din această cauză este considerat virus defectiv, rămas neclasificat, fiind unic printre agenţii patogeni umani.

Nucleocapsida conţine un singur lanţ ARN (cel mai mic genom cunoscut) şi o singură proteină antigenică (antigenul VHD).

Virusul are o răspândire universală, poate mai bogată în bazinul mediteranean, şi nu s-au semnalat elemente de variabilitate antigenică importantă; circulă satelit virusului hepatitic B.

Pare intens patogen, determinând agravarea statusului pacienţilor cu infecţie simplă B. Produce atât forme acute cât şi cronice de hepatită.

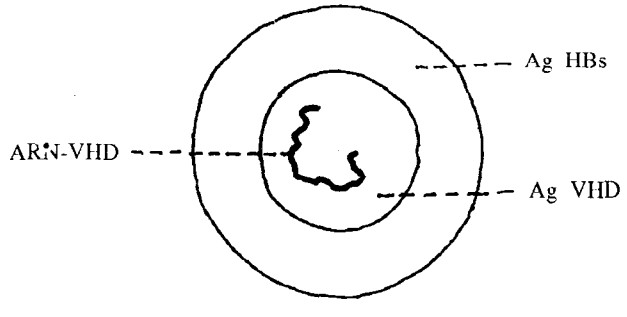


Fig. 4 – Schema structurală a virusului hepatitic D.

5. Hepatita cu *virus E* s-a desprins din grupul hepatitelor nonA-nonB, ca o variantă distinctă clinică şi epidemiologică, în special în urma marilor epidemii hidrice de hepatită digestivă non-A.

Virusul hepatitic E (VHE) a fost evidenţiat în 1983. Are o structură relativ simplă: – formă sferică, măsoară 27-34 nm, nu are anvelopă, cu o suprafaţă neregulată, având "edentaţii" şi "spiculi".

Nucleocapsida prezintă o capsidă icosaedrică şi un ARN simplu spiralat, fiind clasificat între calicivirusuri.

Demonstrează o foarte mică rezistenţă în condiţii de laborator (se poate păstra doar la -80°C), dar nu se ştie cum rezistă în mediul natural.

S-au semnalat unele deosebiri între diversele tulpini din zone geografice diferite, în ce priveşte poziţia nucleotidelor în ARN, variabilitate ce ar putea întârzia realizarea unui eventual vaccin.

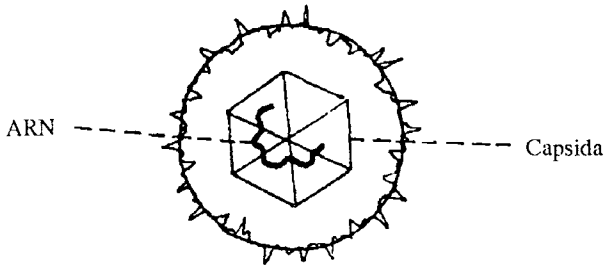


Fig. 5 – Schema structurii virusului hepatitic E.

Observaţii clinice şi experimentale, privind transmiterea la primate, a virusurilor nonA-nonB, atrăseseră atenţia asupra posibilităţii existenţei mai multor virusuri cu transmitere parenterală, fără imunitate încrucişată.

6. Virusul *hepatitic F* (denumire de la French virus hepatitic) a fost izolat în mai multe ţări în 1995, de la cazuri de hepatită cu transmitere nonparenterală, verificate nonA şi nonE. Măsoară 27-37 nm, conţine ADN dublu spiralat, şi poate fi transmis la maimuţe.

7. Tot în 1995 s-au mai izolat mai multe tulpini de virus hepatitic ARN, cu transmitere parenterală, nonB, nonC şi nonD, ce au primit denumirea provizorie de *virusuri GB* (de la numele pacientului – un medic chirurg, de la care Schlauder a izolat prima tulpină). Până în prezent există virusurile GB.A, GB.B şi GB.C (ultimul izolat în acelaşi timp de către Simons). Boala poate fi transmisă la primate, şi pare a fi corelată cu forme cronic evolutive.

Sunt posibile şi alte virusuri hepatitice, încă neidentificate, plecând de la fapte de observaţie clinică şi experimentală. Recent (1995), Mutimer aduce în discuţie 23 cazuri de hepatită fulminantă, necesitând transplant hepatic, care au permis izolarea unor virusuri ce nu se identifică cu nici unul din cele în prezent cunoscute.

În afara virusurilor semnalate, responsabile de majoritatea hepatitelor virale, şi *alte virusuri* pot produce, ocazional, hepatite (tabelul II).

EPIDEMIOLOGIE

Diferitele tipuri etiologice de hepatită virală au numeroase particularităţi şi diferenţe sub aspect epidemiologic. Ca model general este utilă

TABELUL II

AGENŢII ETIOLOGICI AI UNOR HEPATITE UMANE OCAZIONALE

Virusul	*Clasa*	
v. herpetice: v. Epstein-Barr v. Citomegalic v. Herpes simplex 2 v. Varicelo-zosterian v. Herpetic 6	ADN HV3	5-10% din cazurile de mononucleoză infecţioasă în condiţii de deficit imun, sau ca primoinfecţie neonatală, rar la adulţi la imunodeprimaţi recent semnalat (1992-1994) Pellett, Robert
adenovirusuri	ADN	la imunodeprimaţi
enterovirusuri	ARN	Coxsackie (Gregor, 1975) ECHO (Modlin, 1986)
paramixovirusuri	ARN	excepţional
flavivirusuri v. amaril	ARN	febra galbenă
bunyavirusuri	ARN	febre hemoragice (Rift-Valey, de Congo, de Crimeea, coreană)
Arenavirusuri		febra de Lassa febra de Ebola febra de Marburg

urmărirea verigilor lanţului epidemic: sursa de virus; căi şi modalităţi de transmitere; masa receptivă.

1. Hepatita cu virus A. *Sursa de virus* este strict umană, reprezentată de bolnavii acuţi cu formă clinic manifestă sau cu infecţii inaparente. Formele inaparente sunt mult mai numeroase, în special la copii, în jurul unui caz manifest putând exista 20-30 cazuri de infecţie inaparentă. Contagiozitatea începe cu 7-10 zile înaintea debutului şi se opreşte la aprox. 2 săptămâni în faza de stare, când excreţia fecală de virus dispare.

Transmiterea este fecal-orală. Rezistenţa în mediu a virusului permite supravieţuirea lui în apă, alimente şi pe mâinile murdare. Virusul rezistă la clorinarea uzuală a apei potabile, a apei de piscină şi la dezinfectantele uzuale. La 60°C rezistă o oră, dar este distrus la fierbere în 5 min. Aceasta explică apariţia atât a cazurilor de contact, sporadice sau în mici focare în colectivităţi de copii, cât şi sub forma epidemiilor hidrice.

Legat de transmiterea digestivă se explică curba sezonieră a bolii cu vârf de morbiditate anuală în perioada de vară-toamnă până în decembrie (la noi în ţară unde boala este endemică).

Receptivitatea este generală. Particulară este circulaţia bolii, îndeosebi la copii şi tineri, cu imunizare progresivă a populaţiei, astfel că aprox. 90% devine imună în jurul vârstei de 40 de ani – în ţările cu dezvoltare socio-economică slabă, şi doar 40% în ţările bogate. La noi se înregistrează modelul de imunizare accelerată.

2. Hepatita cu virus E – de asemenea cu *transmitere digestivă* (fecal-orală) – predomină sub formă endemică în multe ţări subdezvoltate din Asia,

Africa şi America Centrală. Se manifestă sub forma epidemiilor hidrice, cu zeci de mii de cazuri în câteva săptămâni, urmând sezonului ploios sau marilor revărsări fluviale.

În alte ţări, inclusiv la noi, s-au semnalat cazuri sporadice (de import sau secundare).

Sursa de infecţie este bolnavul cu boală aparentă sau inaparentă (în peste 50% din cazuri evoluează inaparent). Nu se cunoaşte exact durata contagiozităţii, a excreţiei fecale de virus.

Rezistenţa virusului în mediu nu este bine cunoscută, dar este apreciată ca slabă, nefiind găsit pe mâini murdare, sau în alimente. Transmiterea pare favorizată de mediul acvatic.

Receptivitatea este generală. Ca şi în hepatita A, cele mai multe cazuri se înregistrează la copii şi adolescenţi.

3. Hepatita cu virus B – pare a fi prototipul de transmitere nondigestivă, virusul nefiind prezent în fecalele bolnavului.

Sursa de infecţie este reprezentată de bolnavii de toate categoriile de evoluţie a infecţiei: purtători aparent sănătoşi de AG.HBs, bolnavi cu boală acută, clinic manifestă sau infraclinică, purtători convalescenţi de Ag. HBs, bolnavi cu forme cronic evolutive, cu ciroză sau cu adenocarcinom hepatic şi, în discuţie, bolnavi cu forme nehepatitice de infecţie, cu manifestări de tip complexe imune.

Contagiozitatea acestora durează indefinit, virusul putând fi transmis prin sânge şi subproduse de sânge (toate fracţiunile cu excepţia albuminei umane şi a gamaglobulinelor i.m.), prin instrumentar înţepător-tăietor (medical şi nemedical) contaminat cu sânge şi nesterilizat corect. Virusul este foarte rezistent la tratarea cu alcool şi dezinfectante uzuale, este distrus doar la fierbere peste 60 min. sau sub presiune (autoclavare), prin tratare cu formol, cu clorhexidină şi cu glutaraldehidă. Infectivitatea pare a fi condiţionată de doza infectantă. Astfel, viremia poate varia la un purtător cronic de la 10 virioni până la 10^8 virioni la un ml de plasmă (cu deosebire la cei ce prezintă şi Ag.HBe, ADN-polimerază circulantă sau chiar ADN-VHB în ser).

Modalităţile de transmitere a virusului, cele mai răspândite, sunt: practica vaccinărilor cu umplerea unei siringi cu mai multe doze şi cu schimbarea doar a acului de la un pacient la altul; folosirea de instrumentar sterilizat insuficient (păstrat în alcool, fiert insuficient etc.); acupunctura; refolosirea (insuficient sterilizate) acelor spirale în stomatologie şi chiar în condiţii de vaccinare cu dermojet. Este, de asemenea, posibilă transmiterea prin folosirea în comun a lamelor şi bricelor de ras, truselor de manichiură, găurirea lobilor urechilor pentru portul cerceilor, tatuajul etc.

Transmiterea prin sânge creează anumite grupe de risc posttransfuzional (hemofilici, hemodializaţi şi, teoretic, toate persoanele ce beneficiază de transfuzii de sânge sau plasmă).

O altă cale de transmitere orizontală este cea sexuală, deşi se consideră că sperma şi secreţiile vaginale nu ar conţine cantitatea de virioni necesară. Existenţa cazurilor dezminte această afirmaţie (este posibilă contaminarea

cu sânge a acestor secreţii). La fel se interpretează şi riscul transmiterii prin salivă şi lapte matern (care, ca şi urina, sudoarea, lacrimile, nu posedă cantitatea necesară de virioni). Virusul nu se transmite prin intermediul insectelor hematofage, nerezistând digestiei din stomacul acestora.

Transmiterea verticală – de la mamă la făt, transplacentar – este posibilă, materializată în cca 5-10% din cazuri. Mai importantă este transmiterea în această perioadă a Ag.HBe, care induce o stare de toleranţă imună, contaminarea survenind de regulă, perinatal, prin rupturile vasculare ale placentei. Datorită toleranţei induse, infecţia va evolua nezgomotos, către forme cronice.

Au mai fost semnalate şi alte posibilităţi de transmitere: prin transplant de organe, pe cale digestivă (cazuri de convieţuire prelungită în condiţii de promiscuitate şi în creşe – unde s-a semnalat portajul de Ag.HBs până la 95% din copii), fără să poată intra în calcul transmiterea parenterală.

Receptivitatea este considerată generală, iar curba morbidităţii este aproape lineară, înregistrându-se rate similare de îmbolnăvire în tot cursul anului.

4. Hepatita cu virus D are o epidemiologie particulară, condiţionată de circulaţia VHB. S-a considerat iniţial că aparţine unor categorii defavorizate de populaţie (toxicomani i.v. şi homosexuali), pentru ca să se demonstreze ulterior existenţa universală a infecţiei.

Se întâlnesc două posibilităţi concrete: coinfecţia B + D; suprainfecţia.

Indiferent de modalitatea infecţiei, rămân în discuţie două aspecte particulare: *sursa de infecţie* – strict umană, reprezentată de bolnavii cu forma acută de boală, şi posibil cu forme cronice (încă nu se cunoaşte existenţa de purtători cronici); *durata perioadei de contagiozitate,* practic suprapusă pe cea a infecţiei VHB (cea care "dă tonul").

Transmiterea pare a fi similară celei cu virusul B – sanguină şi sexuală. Transmiterea verticală, de la mamă la făt, nu este încă semnalată (posibil din cauza severităţii leziunilor hepatice care împiedică ducerea sarcinii la termen).

5. Hepatita cu virus C are de asemenea o epidemiologie asemănătoare hepatitei cu virus B.

Sursa de infecţie este omul bolnav (cu forme clinic manifeste de hepatită acută sau cronică, ciroză sau hepatom primitiv cu virus C) dar şi purtătorii asimptomatici de virus.

Calea de transmitere nu poate fi reconstituită în toate cazurile, aprox. jumătate rămânând neelucidate. Teoretic, se poate transmite prin sânge – transfuzional sau prin instrumentar infectat şi nesterilizat – şi posibil sexual. Este de asemenea posibilă şi transmiterea verticală în cursul sarcinii – în cazuri de replicare activă de infecţie acută, riscul fiind estimat în jurul a 3%. Posibilitatea transmiterii postnatale, prin lapte matern, este – de asemenea – controversată.

PATOGENIE

Sub aspect **patogenic există un model general valabil,** cu mici deosebiri etiologice.

1. După contactul infectant, virusurile par a avea o *primă stație de multiplicare extrahepatică:* virusul A în orofaringe, salivar și în epiteliul jejunal, virusul C în mononuclearele circulante și în epiteliile intestinale și biliare; nu se cunoaște locul multiplicării inițiale pentru virusurile B și E, iar virusul D pare a se multiplica de la început intrahepatic (cel puțin pentru cazurile de suprainfecție B + D).

2. Urmează *viremia,* ce se desfășoară în plină stare de sănătate aparentă, în perioada de incubație.

3. Viremia va avea două consecințe majore, care – împreună – vor determina boala propriu-zisă, clinic și biologic: *a. însămânțarea hepatică,* urmată de multiplicarea virusului în hepatocite; *b. activarea reacțiilor de apărare la infecție* – a sistemului imun celular (macrofage, limfocite T și B, cu eliberare de citokine, inclusiv de interferon) și umoral (formarea de anticorpi specifici contra antigenelor virale circulante și celulare).

Multiplicarea intrahepatică a virusurilor hepatitice pare a fi de tip permisiv, nu conduce direct la leziuni distructive celulare, cu excepția virusului D, E și uneori și C. Nu toate virusurile hepatitice au citopatogenitate directă: celulele hepatice multiplicatoare vor expune submembranar ("vor afișa") o parte dintre antigenele virale specifice, alături de propriile antigene de histocompatibilitate HLA de tipul I; aceste celule devin "ținta" reacțiilor de apărare celulară și humorală, suferind o agresiune indirectă, secundară din partea acestora. Agresiunea este citotoxică prin limfocitele NK, T citotoxice mediate prin complexe imune și T.8 supresoare, și inflamatorie – la care participă macrofagele și celulele limfoplasmocitare ce infiltrează spațiile periportale și perilobulare în cazurile de infecție persistentă cronică.

Virusurile D și E, și uneori C, pot avea și acțiune directă citopatică hepatocelulară.

Sindromul imunologic declanșat odată cu activarea reacției de apărare împotriva celulelor hepatice multiplicatoare de virus coincide cu debutul clinic al bolii, fiind responsabil de suferințele celulare.

Evoluția în continuare poate fi:

– *autolimitantă,* către declin, vindecare și imunitate specifică durabilă, datorită unui autocontrol imun eficient. Acest mod de evoluție aparține de regulă hepatitelor cu virus A și E și majorității cazurilor cu virus B și B + D, și parțial celor cu virus C;

– *severă,* către marea insuficiență hepatică letală, întâlnită în hepatitele cu virus B, B+D și C, și în mod deosebit E la gravidele din ultimul trimestru. Hepatita A nu pare a evolua letal decât excepțional (între 0,01 și 0,1%);

– *infecție persistentă,* cu forme de exprimare clinică diverse, de la portajul asimptomatic de virus, la formele cronice sau hepatom primar;

– *afectare extrahepatică* – prin complexele imune celulare ce se depun în diferite structuri (endoteliale, glomerulare, pericapsulare etc.) cu exprimare clinică de sine stătătoare (tabelul III).

TABELUL III

MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE ÎN HEPATITELE VIRALE

Manifestarea	*Mecanism posibil*
Periarterită nodoasă	complexe imune depuse în peretele vascular
Glomerulonefrită membrano-proliferativă	idem (depunere glomerulară)
Porfiria cutanea tarda	complexe imune depuse în vasele pielii
Crioglobulinemii	manifestări purpurice şi renale
Tiroidită autoimună	autoimună
Sindrom Sjögren	
Lichen plan	
Trombocitopenie	autoimună
Fibroză pulmonară	sub acţiunea fibronectinei, concomitentă fibrozei hepatice

Evoluţia pare a fi determinată de mai mulţi factori:

1. tipul de virus hepatitic;
2. capacitatea de reacţie imună;
3. factori de teren;
4. interferarea cu alţi factori (coinfecţii, suprainfecţii).

1. Tipul de virus este factorul primordial

a. *În hepatita A,* anticorpii anti-HVA de tip IgM apar precoce, iar debutul clinic se suprapune excreţiei maxime de virus şi apariţiei în circulaţie a complexelor imune (antigene virale IgM anti-HVA $C_{3.d.}$). Evoluţia este autolimitantă prin titrul mare de anticorpi ce vor opri multiplicarea virală, inclusiv excreţia fecală de virus (schema din fig. 6). Imunitatea va fi asigurată de apariţia şi persistenţa anti-HVA de tip IgG.

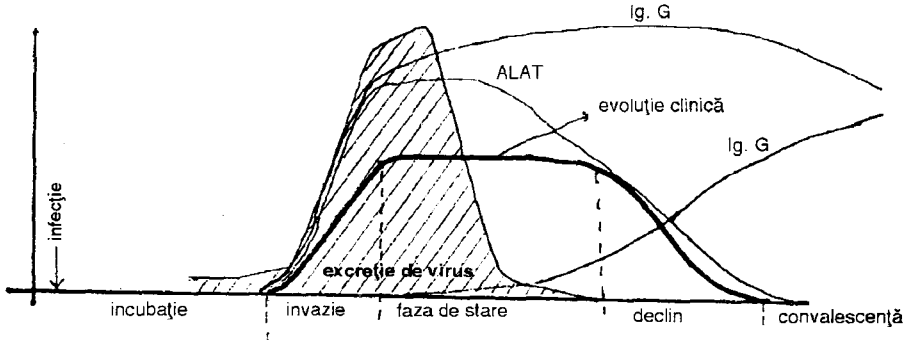


Fig. 6 – Schema evolutivă autolimitantă în hepatita A.

b. *În hepatita B* evoluţia autolimitantă, prin anticorpi protectori anti-HBs se întâlneşte în cca 75% din cazuri. Antigenul HBs apare primul în circulaţie, la 2-3 săptămâni de la infecţie, urmat la scurt timp şi de Ag.HBe, sugerând o fază de multiplicare extrahepatică.

În 3-5 săptămâni după aceea apar primii anticorpi de tip IgM, anti-HBc, odată cu debutul clinic al bolii, ceea ce sugerează intervenţia de acum a mecanismului imun autoagresiv.

Nu se cunoaşte bine elementul determinant al opririi replicării virale, ştiind că declinul antigenelor HBs şi HBe şi, mai ales, apariţia anticorpilor protectori anti-HBs survin mai târziu, în convalescenţă (fig. 7).

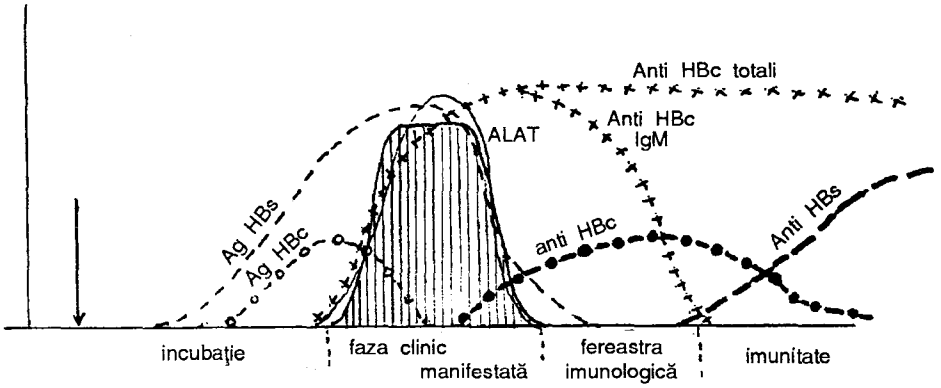


Fig. 7 – Schema evoluţiei imunologice în cursul hepatitei cu virus B autolimitantă.

Se pare că persoanele cu titru mic de antigen HBs au şansele cele mai mari de vindecare, dezvoltând ulterior anticorpi protectori anti-HBs în titru mare; aceasta ar explica şi imunizările latente, la persoane care nu au prezentat nici semne de boală, nici antigen HBs detectabil în sânge.

În cca 25% din cazuri evoluţia nu este autolimitantă şi nu se înregistrează debarasarea de Ag.HBs odată cu declinul bolii; aprox. 10% se vor debarasa în următoarele luni, iar restul vor păstra o infecţie persistentă (schematizată în fig. 8).

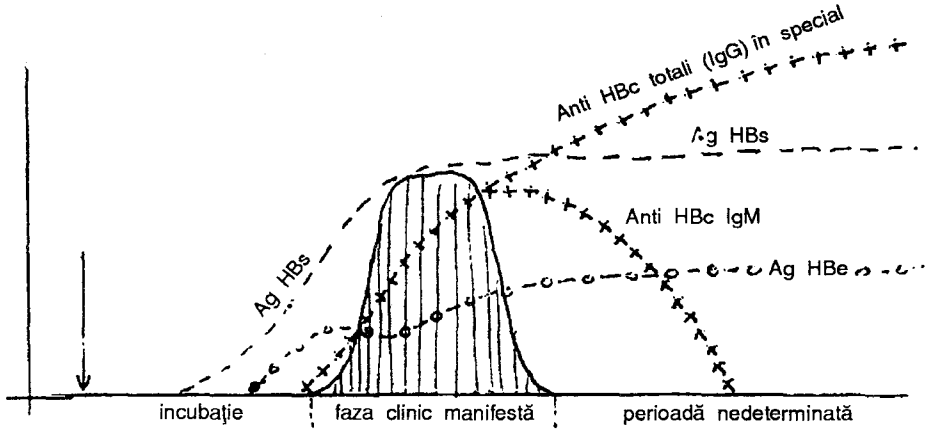


Fig. 8 – Evoluţia imunologică în formele de hepatită persistentă cu virus B.

c. *În hepatita cu virus C* virusul poate fi surprins în circulaţie (prin decelarea ARN) încă din incubaţie, atât liber cât şi în celulele mononucleare circulante. Perioada clinic manifestă, ca şi sindromul de citoliză, se epuizează mult înaintea apariţiei în circulaţie a anticorpilor specifici, posibil datorită unui factor de patogenitate directă a virusului, fără intervenţia mecanismelor imunologice sau incapacităţii detectării anticorpilor cu tehnicile actuale.

Există, de asemenea, dovezi şi despre participarea imunităţii celulare, dar împotriva aşteptărilor, limfocitele T.8 (citotoxice) nu reuşesc să stopeze replicarea. La bolnavii cu evoluţie favorabilă spre vindecare, s-a depistat participarea în număr mare a limfocitelor helper T4, probabil prin stimularea populaţiei limfocitare B. Anticorpii specifici, apăruţi cu mare întârziere după boala acută, se menţin îndelungat. Vindecarea se însoţeşte de scăderea până la dispariţie a anticorpilor după câţiva ani cu posibile reinfecţii la distanţă. Persistenţa îndelungată a anti-VHC coincide cu persistenţa virusului; decelarea, în acelaşi timp şi a ARN viral semnifică evoluţia cronică cu perpetuarea replicării virale, probabil către ciroză sau hepatom primar.

d. *Hepatita cu virus D* survine doar la persoane având concomitent şi HBV. Aceasta se realizează fie ca suprainfecţie D peste o infecţie anterioară B, fie sub forma de coinfecţie B + D la persoane receptive (fig. 9).

În primul caz, de *suprainfecţie,* virusul D agravează statusul infecţiei B (dă expresie de boală în caz de portaj asimptomatic, induce o decompensare în cazul portajului cronic de convalescenţă, activează o hepatită cronică persistentă, decompensează o ciroză) şi, deseori, accelerează evoluţia către forme finale. Aceste modalităţi de evoluţie se explică prin efectul citopatogen direct al virusului D, în măsură să reactiveze nespecific şi meca-

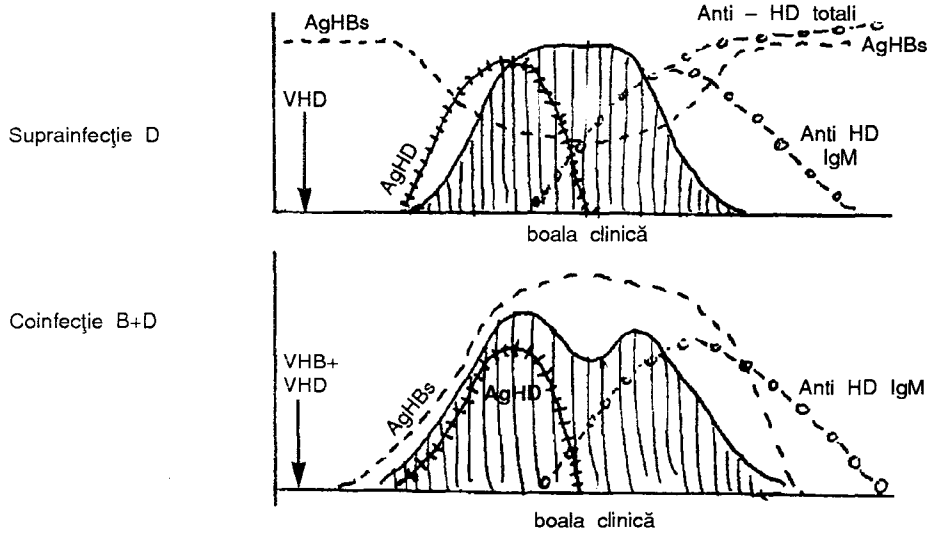


Fig. 9 – Evoluţia imunologică în cele două tipuri de infecţie cu virus D.

nismul imun legat de infecţia B. Titrul de Ag.HBs scade în toată această perioadă, fie prin clearance-ul celulelor infectate B (necrozate sub acţiunea directă a virusului D), fie prin "mascarea" lui în complexe imune, consecutiv redeşteptării mijloacelor de apărare.

Coinfecţia B+D determină apariţia antigenelor ambelor virusuri în circulaţie, înaintea debutului clinic, evoluţia ulterioară înregistrând o curbă cu două vârfuri de citoliză: primul pare a fi determinat nemijlocit de virusul D, al 2-lea de virusul B, imun-medial. Anticorpii anti-HDV apar rapid în ambele situaţii, iniţial pe suport IgM, apoi şi IgG. Aceşti anticorpi dispar rapid în convalescenţă după coinfecţie, dar se pot menţine îndelungat în cazurile de suprainfecţie, cu rol diagnostic.

e. *Infecţia cu virus E* este încă dificil de urmărit. Tehnicile încercate în ultimii 4 ani au reuşit să evidenţieze unele antigene structurale ce au dus la elaborarea unor tehnici de evidenţiere a anticorpilor corespunzători (ELISA, Western-blott, imunofluorescenţă). Aceştia par să apară cu întârziere, şi durează puţin (câteva luni), permiţând doar un diagnostic de infecţie recentă – fără să ofere indicaţii imun-patogenice.

2. Capacitatea individuală de reacţie imună este sugerată în primul rând de observaţii clinice.

Astfel, persoanele suferinde cronic – cu boli debilitante, arsuri severe, diabet zaharat etc. – nu fac forme severe de hepatită în timpul infecţiei acute. O explicaţie plauzibilă ar fi că aceşti bolnavi prezintă un deficit de interferon, responsabil de amorsarea reacţiei citotoxice din partea sistemului celular de apărare.

Formele fulminante, cu mare insuficienţă hepatică şi evoluţie rapid letală sunt apanajul copiilor şi tinerilor cu reacţie imună hiperergică.

Copiii cu infecţie perinatală transmisă de la mamă dezvoltă infecţii latente, cu evoluţie către forme cronice, manifeste clinic după 5-7 ani. Această modalitate particulară de evoluţie s-ar datora imaturităţii propriului sistem imun la naştere, toleranţei imunologice induse de transmiterea transplacentară a unor antigene virale (Ag.HBe, Ag.HBs) sau protecţiei parţiale induse de unii anticorpi materni transmişi transplacentar (anti-HBc).

La fel, persoanele sub imunosupresie medicamentoasă fac forme de hepatită acută cu sindrom moderat de citoliză, fără semne de insuficienţă hepatică majoră, dar cu risc mare de prelungire a infecţiei ca hepatite persistente sau hepatite cronice evolutive.

3. Factorii de teren, neimunologici pot influenţa evoluţia hepatitelor acute. În această categorie intră malnutriţia, cazurile de boli consumptive sau alcoolismul.

Toate aceste cazuri permit persistenţa şi evoluţia cronică a infecţiei către ciroză şi hepatom. Răspunsul la terapia cu interferon este mult mai slab, în cazul formelor cronice cu virus B sau C.

4. Interferenţe diverse. Dublele infecţii virale (cu HIV, cu VHD, cu v. citomegalic etc.) determină forme severe de hepatită, cu mare insuficienţă hepatică şi risc letal, sau forme rapid evolutive către decompensare a ambe-

lor infecţii. La fel, alte tipuri de agresiuni hepatice (de ex. hepatitele medicamentoase cu Rifampicină-HIN, cu Novobiocină, Halotan etc.) pot agrava evoluţia imediată a hepatitelor.

Suferinţa celulară hepatică, determinată de efectul citopatic al viruşilor, dar mai ales de reacţiile imune se exprimă, în principal, **sub aspect fiziopatologic** prin sindrom de citoliză şi sindroame de insuficienţă hepatică.

1. Sindromul de citoliză. Ca terminologie, "citoliza" are avantajul că pune accentul pe leziunea celulară ca factor determinant, dar nu corespunde realităţii anatomoclinice. Chiar în perioada de vârf a sindromului, probele bioptice arată că majoritatea celulelor hepatice (peste 50%) sunt în diferite stadii intermediare de suferinţă şi transformare, fără distrugere sau dispariţie. Se înţelege astfel cum este posibilă recuperarea rapidă anatomo-funcţională fără modificarea arhitecturii şi structurilor vasculare şi biliare, fără cicatrici fibroase (proprii cazurilor de regenerare postnecrotică, recuperate după formele fulminante de boală).

Suferinţa celulară este în principal metabolică şi nespecifică (similară cu alte tipuri de agresiune nevirală: inflamatorie, autoimună, toxică) şi afectează sistemul energetic celular. În prima etapă se epuizează glicogenul celular – ceea ce îi accentuează vulnerabilitatea, – apoi este stopată arderea glucozei până la stadiile finale de CO_2 şi H_2O (sursa principală de energie, acumulată sub forma legăturilor macroergice de ATP) (efectul Pasteur). De aici începe o adevărată degringoladă metabolică: refacerea zestrei de glicogen, ca factor de apărare, nu mai este posibilă; se opresc procesele metabolice mari consumatoare de energie (metabolismele intermediare, glicuronoconjugarea şi întreţinerea permeabilităţii selective a membranei). Consecutiv permeabilizării membranei, pătrund osmotic şi în baza unor gradiente electrice şi de concentraţie, Na^+ şi apă (cu intumescenţa celulei) şi se pierd extracelular K^+, fosfaţi acizi şi diverşi alţi constituenţi.

În evoluţie, când insuficienţa metabolică încetează, celula poate recupera rapid şi integral.

Sindromul de citoliză se exprimă biochimic prin apariţia în circulaţie a constituenţilor celulari: enzime celulare – de strictă specificitate hepatică (alanin-aminotransferaza, fosfofructo-aldolaza, sorbit-dehidrogenaza, ornitin-carbamil-transferaza) sau nespecifice (aspartat-amino-transferaza, lactico-dehidrogenaza şi izocitric-dehidrogenaza) sau alţi constituenţi, ca fierul şi vitamina B_{12}.

Semnificaţia diagnostică cea mai mare aparţine alanin-amino-transferazei (ALAT) curent denumită şi transaminază glutamic-piruvică (GPT), deoarece are specificitate hepatică şi poate fi măsurată cu tehnologii accesibile laboratoarelor clinice uzuale.

ALAT părăseşte celula suferindă, imediat ce membrana devine permeabilă, după legea "tot sau nimic", conform gradientului de concentraţie. Ea se găseşte în celulă sub două forme: liberă în citosol şi fixată labil pe membrana mitocondriilor. Prima va ieşi fracţiunea liberă, antrenând după ea şi

mobilizarea fracţiunii fixate pe suport, până la epuizare. Ca atare, titrul transaminazelor în sânge nu este dictat de gradul de severitate al leziunii celulare, ci de numărul celulelor concomitent suferinde. Acest titru capătă astfel valoare diagnostică prin valorile deosebit de mari realizate în hepatitele acute, unde peste 50% din masa celulară hepatică este lezată, spre deosebire de alte forme evolutive (hepatitele cronice şi ciroze etc.).

2. Sindromul de insuficienţă hepatică. Severitatea leziunilor celulare este sugerată numai de măsura deficitului funcţional.

1. Prima funcţie care cedează în toate formele clinic manifeste de hepatită, este *funcţia de recuperare a urobilinogenului* din sângele portal (în cadrul circuitului enterohepatic). Nerecuperarea şi trecerea lui în circulaţia generală direct proporţional cu gradul deficitului se exprimă clinic prin virajul de culoare a urinii către portocaliu-roşcat, progresiv în debutul bolii şi regresiv în faza de declin (odată cu reparaţia anatomofuncţională celulară). Prezenţa urobilinogenului în urină se confirmă prin testul de culoare cu reactivul Ehrlich.

2. A doua funcţie decompensată pe parcursul evoluţiei este *funcţia biligenetică.* Ficatul îndeplineşte etapele de:

– captare a bilirubinei indirecte, sosită de la celulele reticulo-histiocitare care au metabolizat hemoglobina, sub o formă de transport cuplată pe albumină. La nivelul sinusoidului, bilirubina se desface de pe suport şi este transportată transmembranar prin polul sanguin al celulei (schema din fig. 10);

– glicuronoconjugarea acesteia la nivelul reticulului endoplasmic (proces mare consumator de energie);

– eliminarea bilirubinei conjugate prin polul biliar, prevăzut cu mecanismul enzimatic de membrană necesar;

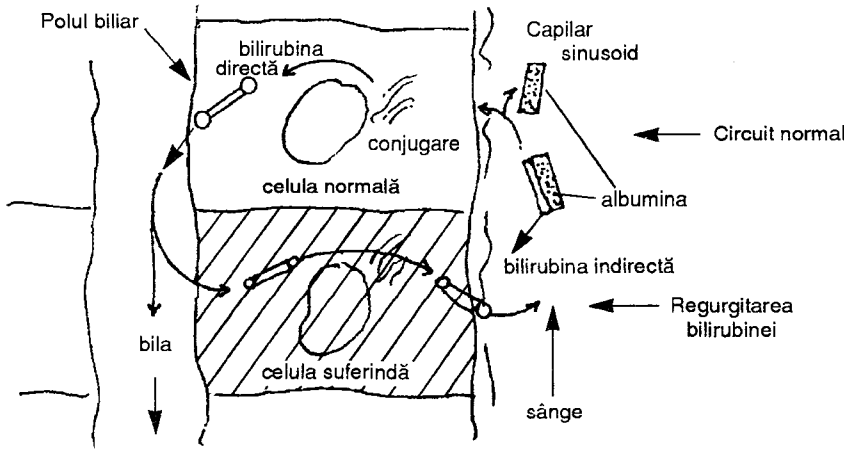


Fig. 10 – Schema funcţiei biligenetice.

– scurgerea bilirubinei, intrată de acum în constituţia bilei, prin spaţiile proprii (capilicule, canalicule etc.).

Deplasarea bilei până la vărsarea în duoden este propulsată de presiunea intrinsecă hepatică ce măsoară cca 13 cm apă.

Esenţial este faptul că circuitul bilei prin celulă este în sens unic, niciodată nefiind posibil reculul bilirubinei conjugate prin polul sanguin celular!

În cadrul hepatitei, există două posibilităţi funcţionale celulare:

– celula normală conjugă şi elimină bila pe calea normală;

– celula suferindă, prin deficitul metabolic-energetic, este atât incapabilă de conjugare, dar şi permeabilă pentru bilirubina conjugată de alte celule ce o traversează total, cu deversare în capilarul sinusoid ca printr-o "fereastră" deschisă. Procesul va avea două consecinţe importante:

– apariţia şi creşterea bilirubinei conjugate în sânge şi în urină (culoarea va deveni brună, iar probarea ei se face cu testul de culoare cu iod);

– anularea presiunii intrinseci de scurgere a bilei spre intestin, cu decolorarea scaunelor (în lipsa stercobilinogenului, apărut în intestin prin etape succesive de dehidrogenare sub acţiunea florei saprofite).

Recolorarea scaunelor, aproape concomitent cu decolorarea urinii, vor fi primele semne de recuperare a funcţiei biligenetice, şi – implicit – a reparărilor celulare, a recuperării permeabilităţii selective a membranei.

În formele icterice de hepatită, intensitatea icterului este mai degrabă în proporţie inversă cu severitatea leziunilor celulare (paradoxal la o primă vedere), deoarece leziunile celulare extinse şi severe scad în mare măsură capacitatea de conjugare, titrul bilirubinei directe (cel mai mult implicată în inducerea icterului) va fi moderat; invers, un icter intens exprimă o capacitate de conjugare bună, deci un număr mare de celule funcţionale.

Creşte concomitent şi titrul bilirubinei indirecte, deoarece numărul celulelor capabile de conjugare este depăşit de sarcina de bilirubină indirectă, ce se acumulează proporţional cu deficitul existent.

Se decompensează progresiv şi alte funcţii hepatice, dar fără răsunet clinic major:

3. *Funcţia de esterificare a colesterolului.*

4. *Funcţia de control hidroelectrolitic* (circuitul apei este întârziat, cu o uşoară tendinţă de retenţie a acesteia).

5. *Funcţia ureogenică* – devine clinic manifestă doar în formele de mare insuficienţă hepatică, deşi amonioemia creşte moderat, în toate formele medii, prin două căi: prin incapacitatea de detoxifiere a sângelui portal (care conţine o cantitate de amoniu de sursă intestinală) de 5-50 ori mai mare decât sângele post-hepatic şi prin deficitul ciclului ureogenic (Krebs) la care participă ornitina, arginina şi citrulina (fig. 11).

În acest ciclu, din 2 molecule de amoniu şi una de CO_2 ia naştere o moleculă de uree şi una de apă.

6. *Funcţia de sinteză proteică* este cea mai rezistentă, se decompensează ultima, dând măsura-limită a deficitului funcţional.

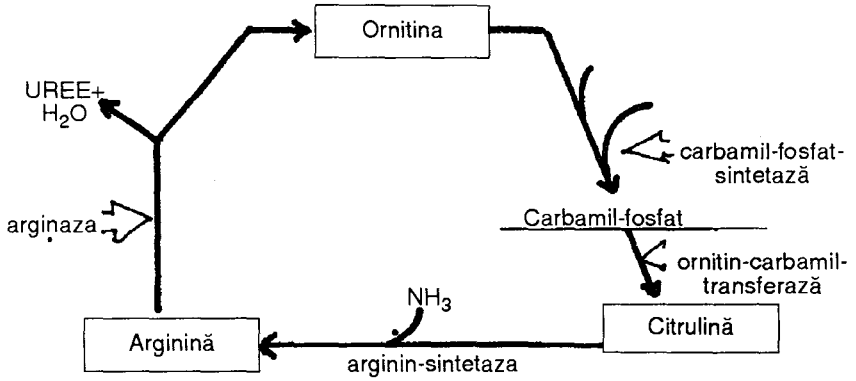


Fig. 11 – Schema ciclului ureogenic Krebs.

Dintre sutele de proteine sintetizate, imensa majoritate sunt endocelulare; excretate pentru uzul întregului organism sunt doar albuminele, fibrinogenul, protrombina, proaccelerina, proconvertina şi factorul Stuart, ceruloplasmina, globina şi alfa-globulina. Rolul diagnostic şi prognostic major aparţine protrombinei pentru că are turnoverul cel mai rapid, şi poate fi măsurată printr-o tehnică accesibilă oricărui laborator clinic.

Timpul de protrombină se măsoară în secunde, din momentul adaosului de tromboplastină până la apariţia cheagului, singura variabilă din sistem fiind protrombina (timpul Quick). Exprimarea procentuală faţă de normal (indice sau concentraţie de protrombină) prezintă câteva avantaje:

– înlătură relativitatea exprimării prin raportarea necesară la un sistem martor, luat ca normal;

– oferă o scară mai exactă a deficitului, ştiind că raportarea la unităţi de timp nu este lineară (fig. 12);

– permite încadrarea mai uşoară în grupe de severitate şi de risc de evoluţie (normalul fiind de 90-100%, formele uşoare se înscriu între 70-90%, formele medii 50-70%, sub 50% – formele severe, iar sub 10% formele potenţial letale) cu valoare prognostică mai clar exprimată.

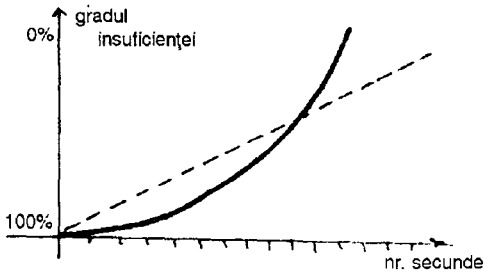


Fig. 12 – Schema relaţiei între timpul protrombină şi gradul insuficienţei hepatice.

Dezavantajul cel mai important este excesul de schematizare, rigiditatea exprimării în limite cifrice, contrazis de multe ori de unele situaţii clinice. Mai nou, limitele determinării indicelui sau concentraţiei de protrombină sunt înlăturate prin determinarea INR (international normalized ratio).

Timpul Quick se modifică semnificativ şi precoce, cu 48-96 ore înaintea semnelor clinice de decompensare, având o mare valoare de avertizare într-o perioadă de eficienţă terapeutică mare.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Tabloul anatomo-patologic este comun tuturor formelor etiologice de hepatită acută, neexistând elemente distinctive, nici macro- şi nici microscopice.

Macroscopic ficatul apare mărit de volum, cu caracterele păstrate (culoare, elasticitate), uneori mai friabil şi uşor edematiat pe secţiune. În funcţie de intensitatea bilirubinei poate avea o culoare mai intens galbenă sau mai intens verdinică pe secţiune. Capsula nu prezintă modificări.

Microscopic se descriu:

– *aspecte degenerative* (intumescenţă, balonizare celulară cu citoplasmă rarefiată, estompată, cu nuclei măriţi, membrane şterse sau rupte; celule Kupffer hipertrofiate);

– *aspecte inflamatorii* (lărgirea spaţiilor periportale, infiltrate celulare – macrofage, limfocite, neutrofile etc.); spre deosebire de hepatitele cronice, active imunologic, lipsesc fibroblaştii şi plasmocitele;

– *aspecte regenerative* (celule surprinse în mitoze).

Restabilirea anatomică survine la 3-6 luni după remisiunea clinică în formele autolimitante; în formele persistente este lentă sau absentă, pe măsura apariţiei semnelor proprii hepatitelor cronice (depunere de colagen, proliferare fibroblastică, focare infiltrative mononucleare şi de necroză hepato-celulară periportală etc.).

În formele fulminante se ajunge la predominanţa leziunilor degenerative, cu dispariţia în masă a hepatocitelor (atrofie galbenă acută Rokitanski) rămânând stroma goală, sau – în cazurile de distrofie subacută – aspectele degenerative sunt concomitente cu focare inflamatorii periportale şi proliferative fibroblastice.

În formele colestatice apare un aspect inflamator pericanalicular, acestea fiind dilatate mult şi cu epiteliu hipertrofiat.

Pot fi surprinse, de asemenea, modificări şi la nivelul altor organe: hipertrofie splenică şi a ganglionilor periviscerali (cu hiperplazie şi hipertrofie a celulelor reticulo-endoteliale), modificări edematoase şi degenerative pancreatice, leziuni de mucoasă gastro-duodenală, şi chiar aspecte de miocardită interstiţială, toate ilustrând conceptul că hepatita este o boală a întregului organism.

CLINICA HEPATITELOR ACUTE

Modelul evolutiv dominant este tipul autolimitant, indiferent de etiologie. Formele de infecţie persistentă se întâlnesc în proporţii variabile, de la 0% în hepatitele A şi E, la cca 50% în hepatita C (după cercetări recente chiar 70%).

În cadrul formei autolimitante, boala se desfăşoară "clinic" în etape clinice distincte (incubaţie, invazie, perioadă de stare, declin şi convalescenţă) cu imunitate specifică durabilă prin anticorpi protectori.

Datorită asemănărilor clinice între diferitele tipuri etiologice de boală, va fi prezentată detaliat *hepatita cu virus A;* pentru celelalte tipuri vor fi prezentate succint particularităţile clinico-evolutive.

Hepatita A

Incubaţia este variabilă, între 21-45 zile. În ultimele 10-14 zile ale incubaţiei îşi face apariţia virusul în fecale, trădând începutul replicării intrahepatice.

Debutul clinic poate îmbrăca manifestări extrem de variate, determinând conturarea unor "modele":

a. *Tipul pseudogripal* – cu febră moderată şi rapid reversibilă (2-4 zile), însoţită de cefalee, curbatură, cu persistenţa micilor simptome şi după remisiunea febrei, pacientul neregăsindu-şi starea de sănătate anterioară. În proporţii variabile se pot asocia şi alte semne de boală: astenie progresivă, inapetenţă, greţuri, vărsături etc.

Pe acest fond îşi face apariţia modificările de culoare ale urinii şi scaunelor, care preced apariţia icterului cu 3-5 zile.

b. *Tipul dispeptic* – cu inapetenţă, greaţă şi vărsături postprandiale (uneori explozive) şi senzaţie de disconfort epigastric, descris ca un "prea plin", alteori chiar ca o durere surdă, exacerbată în poziţia şezândă, în mers şi alergare; se mai pot asocia astenie şi modificarea progresivă a culorii emonctoriilor.

c. *Tipul dureros* – variantă a celui precedent – cu dureri localizate în hipocondrul drept, cu iradiere posterioară – simulând o colică hepatică sau în flanc, până în fosa iliacă, simulând o colică ureterală sau chiar apendiculară. Este prezentă frecvent asocierea cu un sindrom dispeptic moderat şi cu astenie, urmate de modificările de culoare amintite.

d. *Tipul nervos* manifestat prin astenie relativ intensă, eventual şi cu semne discrete de suferinţă cerebrală (insomnie nocturnă asociată somnolenţei diurne, iritabilitate, lentoare în gândire şi exprimare, dificultăţi în ideaţie, concentrarea atenţiei, eventual tulburări mnezice, dezorientare, agitaţie psihomotorie etc.) şi chiar către o comă reală. Şi aici sunt prezente modificările de culoare ale urinii şi scaunelor, şi un sindrom dispeptic minor.

e. *Tipul reumatoid* – mai rar în hepatita A şi mai frecvent în infecţiile cu virus B – constă în apariţia unor artralgii persistente, mai ales nocturne, interesând fie articulaţiile mici ale mâinii şi picioarelor, fie cele mari

(genunchi, glezne, umeri sau coloană), celelalte semne sunt discrete sau trecute cu vederea.

Mai rar, debutul este cu manifestări urticariene, purpură, sindrom hemoragipar, dureri abdominale intense sugerând abdomenul acut sau chiar comă diabetică.

Indiferent de forma clinică de debut, perioada de invazie a bolii prezintă câteva elemente utile diagnosticului în această perioadă: a) asocierea de regulă a modificărilor de culoare ale urinii şi fecalelor; b) asocierea frecventă a hepatomegaliei moderate, sensibile la palpare (în 60-70% din cazuri) şi, mai rar, şi a splenomegaliei discrete (percutabilă, şi chiar palpabilă în 20-30% din cazuri, moale şi nedureroasă); şi, mai ales, c) atenuarea simptomatologiei, în mod caracteristic, odată cu apariţia icterului, prin depăşirea vârfului de leziune celulară hepatică.

Numai în formele severe, cu evoluţie către marea insuficienţă hepatică, suferinţa exprimată în perioada de invazie persistă sau se reinstalează în faza icterică, prin persistenţa agresiunii celulare la cote înalte.

Perioada de stare începe odată cu icterul şi se întinde fără delimitare precisă până la intrarea în convalescenţă.

În această perioadă pacientul recâştigă rapid o stare "de bine", cu revenirea apetitului, atenuarea asteniei şi a celorlalte simptome. La examenul obiectiv se constată de regulă hepatomegalia moderată şi sensibilă – apărută încă din invazie, eventual splenomegalie, un grad moderat de depresie psihică, remisă în zilele următoare. Culoarea emonctoriilor se menţine modificată un număr variabil de zile, pentru ca odată cu remisiunea să înceapă, în perioada de declin: decolorarea urinii (iniţial doar vesperal, apoi, de la zi la zi, urina de dimineaţă este tot mai deschisă la culoare); recolorarea scaunului (urmează îndeaproape virajul de culoare al urinii).

Aceste modificări survin aproximativ la 7-10 zile de la instalarea icterului, faza de stare având o durată de 14-21 zile.

Convalescenţa înregistrează o stare de aparentă sănătate, întreaga simptomatologie fiind remisă. Obiectiv, încă mai poate persista o hepatomegalie elastică şi vag dureroasă, care regresează în 1-2 săptămâni.

Convalescenţa prezintă paradoxul unei stări clinice total recuperate, dar pe fondul persistenţei unor leziuni celulare hepatice reziduale cu potenţial încă evolutiv. Această perioadă comportă riscul unor "accidente" prin suprapunerea unor stresuri, operaţii, infecţii intercurente, care pot împiedica vindecarea sau induce o recrudescenţă sau recădere (rară în hepatita A, frecventă în celelalte tipuri etiologice).

În hepatita A vindecarea este regula, neexistând forme evolutive cronice. Fapte recente de observaţie acceptă posibilitatea unor forme severe, comatoase, cu potenţial letal, dar mult mai rar decât în celelalte hepatite virale (mx. 0,1%).

Durata evoluţiei clinice este relativ scurtă: invazia de 3-7 zile, faza de stare de 14-21 zile, convalescenţa, până la vindecarea anatomică, 1-3 luni.

Alte forme clinice de hepatită A

– *Forma anicterică* (50-90% din cazurile la copii, fiind posibilă şi la vârsta adultă). Diagnosticul este posibil doar în condiţii epidemiologice particulare sau retroactiv prin depistarea anticorpilor specifici.

– *Formele prelungite* (colestatică sau cu persistenţa sindromului citolitic) sunt mai frecvente în celelalte tipuri de hepatită. Unii autori recunosc forme colestatice în 4-10% din formele icterice A la adult, prin mecanisme incomplet elucidate (probabilă colestază intrahepatică, fără participarea inflamatorie din partea arborelui biliar).

– *Forma fulminantă* va fi detaliată cu ocazia prezentării celorlalte forme etiologice.

– *Copiii* cu hepatită prezintă unele particularităţi clinice: "masca" de hepatită (paloare circumorală cu obrajii hiperemici); poliadenopatii, fără semnificaţie; hepatosplenomegalie, mai evidente şi mai constant prezente; rareori, exantem difuz scarlatiniform.

– *Gravidele* cu hepatită A nu ridică probleme deosebite. Nu se acceptă risc teratogen, iar infectarea perinatală a copilului este improbabilă din cauza viremiei slabe şi pasagere.

Examenele de laborator prezintă unele particularităţi care pot fi valorificate pentru diagnostic. *Hemoleucograma* nu este modificată, sau – cel mult – prezintă leucopenie moderată cu neutropenie, *VSH* este, în mod particular, scăzută la valori subnormale, chiar şi în cazul suprapunerii bolii pe un teren inflamator cronic. *Bilirubinemia* este crescută prin ambele componente (directă şi indirectă). *Testele de disproteinemie* uzuale (reacţia de turbiditate cu Timol, reacţia de floculare cu sulfat de Zn sau sulfat de Cadmiu, reacţia Gross, Takata-Ara etc.) sunt nespecifice etiologic, dar, în contextul clinic şi de laborator, capătă valoare diagnostică. Pozitivarea lor denotă perturbarea echilibrului proteinelor plasmatice, cu apariţia tranzitorie a proteinelor de fază acută (globuline alpha 1 şi 2 şi beta) şi descărcarea de imunoglobuline M, ce migrează electric în aria gamma, încă din perioada de invazie.

Particulară hepatitei cu virus A este pozitivarea intensă şi precoce a testelor de disproteinemie, inclusiv a electroforezei proteinelor serice (hiperglobulinemie, mai ales gama) şi a imunogramei (care certifică creşterea mare a IgM). Testele de disproteinemie în hepatita virală şi-au pierdut în mare parte valoarea diagnostică şi multe cărţi moderne nu le mai semnalează.

Testele de citoliză sunt modificate încă din debutul bolii, uneori chiar din perioada de invazie, semnificativă fiind mărimea titrului circulant al transaminazelor (ALAT şi ASAT) de peste 10-50 sau chiar 100 ori valorile normale. Curba înregistrată pe parcursul bolii are şi valoare prognostică privind şansele de vindecare.

Testele de retenţie (fosfataza alcalină, colesterolul total, gamaglutamiltranspeptidaza) sunt normale în formele comune, dar se pot modifica în formele colestatice.

Timpul de protrombină este de obicei prelungit, direct proporţional cu severitatea leziunilor celulare hepatice, permiţând chiar avertizarea asupra

riscului de agravare (valoare prognostică deosebită). În mod curent, valorile timpului de protrombină permit încadrarea bolii în forme clinice (uşoare, medii, severe etc.).

Cercetarea în urină a urobilinogenului şi bilirubinei are valoare diagnostică, îndepărtând din discuţie icterele hemolitice lipsite de bilirubină directă, şi icterele obstructive pure, lipsite iniţial de urobilinogen. Explorarea capătă şi valoare prognostică, în sensul că permite aprecierea de fineţe a recuperării celulare în convalescenţă. Persistenţa sau reapariţia urobilinogenului în urina foştilor bolnavi atestă un grad de insuficienţă reziduală, prin persistenţa unor leziuni celulare.

Hepatita B

Hepatita cu virus B evoluează autolimitant în cca 70-75% din cazuri, având unele particularităţi clinice faţă de modelul prezentat al hepatitei A.

Incubaţia este mai lungă, între 45 şi 160 de zile, cu frecvenţa maximă între 45-90 zile. Se pare că mărimea inoculului poate determina această durată: inocularea posttransfuzională (inocul bogat) ar determina incubaţie mai scurtă.

Faza preicterică este mai lungă, între 7-14 zile, chiar şi trei săptămâni. Sunt mai frecvente formele de debut reumatoid şi neurastenic, mai rar debutul pseudogripal.

Perioada de stare durează peste trei săptămâni, tendinţa descendentă a icterului şi sindromului de citoliză fiind mai lentă, în ciuda stării generale bune a bolnavului.

Convalescenţa este mai lungă, vindecarea anatomică survenind după mai mult de trei luni, cu risc de persistenţă şi recrudescenţă, recădere sau cronicizare.

Explorarea de laborator este în bună parte asemănătoare cu cea din hepatita A, dar cu unele particularităţi: absenţa sindromului de disproteinemie la debut, acesta putând apărea pe parcursul evoluţiei, în special în formele persistente şi cronice (la fel, imunograma şi electroforeza pot să nu fie modificate); evoluţia deosebită a markerilor virusului B (vezi capitolul "Diagnostic").

În hepatita B se înregistrează în 20-25% din cazuri evoluţii persistente, fără tendinţă de vindecare spontană, forme în care se produce încorporarea ADN viral în genomul celular. După Sheyla Sherlock aceste procese ar avea loc "nu mai devreme de 4-6 luni de la boala acută".

Printre formele clinice particulare, trebuie menţionată forma fulminantă, cu evoluţie de obicei letală (cu cele mai intensive procedee terapeutice, nu s-a reuşit scăderea letalităţii sub 38-40%).

Evoluţia poate fi cu semne de severitate deosebite de la debut (cazul sindromului hemoragipar, a sindromului nervos rapid evolutiv), remarcându-se în aceste cazuri persistenţa şi accentuarea simptomatologiei din invazie, şi după instalarea icterului (sau reinstalarea lor, dacă s-au remis temporar). Printre manifestările sugestive de evoluţie severă sunt de semnalat vărsăturile,

astenia şi durerile epigastrice, o triadă care trebuie să atragă atenţia asupra persistenţei şi intensificării leziunilor hepatocelulare.

Evoluţia către marea insuficienţă hepatică poate surveni şi mai târziu, după o primă perioadă uşoară sau medie, fiind semnalată de: reapariţia triadei simptomatice prezentate; apariţia febrei şi a unui sindrom inflamator; accentuarea fenomenelor nervoase, atât encefalitice cât şi neurologice (de ex. tremorul extremităţilor, incoordonarea mişcărilor); apariţia sindromului hemoragipar, chiar frust; scăderea dimensiunilor aparente ale ficatului, ajungând ca, în câteva zile, matitatea prehepatică să fie înlocuită cu o hipersonoritate colică aproape totală.

Trecerea către comă se produce în 1-3 zile de la primele manifestări clinice, coma fiind iniţial însoţită de o stare de agitaţie psihomotorie deosebită. Prin agravare, pacientul intră apoi într-o stare stuporoasă, areactivă, marcată uneori de accentuarea sindromului hemoragipar, acidoză metabolică, hiperamoniemie şi hiperaminoacidemie.

Patogenia comei prin hepatită acută este complexă. Din cauze necunoscute, agresiunea imună asupra celulelor hepatice nu este stopată şi sindromul de citoliză extinsă antrenează un ansamblu de tulburări fiziopatologice:

– deversarea în circulaţie a unor produse de necroză celulară, ce vor declanşa eliberare de interleukină 1 şi caşectină (induc febră şi proces inflamator) şi vor contribui la acidoza metabolică, hiperpotasemie şi hiperamoniemie de sursă endogenă;

– blocarea energetică a celulelor nedistruse antrenează insuficienţa ureogenezei (permiţând acumularea amoniacului), a detoxifierii produşilor toxici intestinali din sângele portal (amoniacul exogen, amine şi cetoacizi toxici) şi a diverselor sinteze, mai ales proteice, cu acumularea unor produşi intermediari. Între aceste produse, deosebit de toxici sunt unii metaboliţi ai aminoacizilor sulfuraţi şi ai triptofanului (de tipul serotoninei). Datele experimentale subliniază rolul nefast al metaboliţilor metioninei (taurină, mercaptani);

– amoniacul – în mod normal detoxifiat în creier de către astrocite, prin acumulare de glutamină – va determina secundar concentrare anormală de aminoacizi cu deteriorarea neurotransmisiei;

– triptofanul (mai ales triptofanul liber, cel fixat nu pătrunde în creier) este toxic cerebral prin intermediul serotoninei, aceasta intervenind în perturbarea neurotransmisiei;

– creşterea acizilor graşi liberi cu catenă scurtă pare a perturba mişcarea K^+ în celulă şi activitatea Na/K-ATP-azei de la nivelul microsomilor celulei nervoase, cu repercusiuni asupra neurotransmisiei. În plus, acizii graşi liberi desfac triptofanul de pe legătura sa cu albumina, sporind cantitatea de triptofan liber;

– o serie de falşi neurotransmiţători formaţi intestinal trec nestingheriţi în circulaţia generală; ei blochează synaptosomii presinaptici (acidul gamma-aminobutiric, octopamina, serotonina, histamina, phenylethanolamina şi catecholamine). Toate aceste substanţe sunt găsite în titru crescut în creierul pacientului cu comă hepatică;

– date experimentale (Ferenczi şi colab.) demonstrează că de fapt se înregistrează şi o creştere a sensibilităţii pentru neurotransmiţătorii inhibitori, cu scăderea sensibilităţii pentru cei excitatori, deşi în titru nemodificat;

– acumularea de metaboliţi cu moleculă mică, prin sporirea permeabilităţii membranelor va duce la un grad important de edem cerebral, în peste 50% din cazuri, aceasta fiind cauza directă a morţii.

Evoluţia comei hepatice este imprevizibilă. Este posibilă recuperarea bolnavului (în 20-60% din cazuri, în funcţie de precocitatea terapiei), când, paralel cu remisiunea clinică se înregistrează şi sporirea accelerată a dimensiunilor ficatului, la proporţii chiar mai mari decât anterior; regenerarea hepatică este însă haotică, pe modelul cirozei postnecrotice.

Unul din indicatorii cei mai fideli ai evoluţiei este prezentat de indicele (concentraţia) de protrombină, care: se decompensează cu 48-96 ore înaintea oricăror semne clinice alarmante; păstrează o mare valoare prognostică, remisiunea clinică fiind anunţată de asemenea cu 24-48 ore înainte de redresarea deficitului de protrombină; testul nu este influenţat de terapia de substituţie (vitamina K, plasmă proaspătă, sânge proaspăt).

Hepatita C

Hepatita C are mari asemănări clinico-evolutive cu hepatita B, ceea ce a determinat iniţial pe unii autori să susţină că "nu există hepatită C, ci doar B nediagnosticată încă".

Incubaţia este lungă, între 6 şi 12 săptămâni, uneori şi mai lungă (până la 6 şi chiar 9 luni). Cercetările recente demonstrează că hepatita acută este, cel mai des, infraclinică sau clinic atenuată, putând scăpa observaţiei în absenţa probelor de laborator în 90% din cazuri. Formele icterice sunt rare şi evoluează, ca şi la hepatita B, se întinde pe o durată ceva mai lungă. Pot apărea şi forme severe, fulminante, cu insuficienţă hepatică majoră şi sfârşit letal.

Caracteristică este tendinţa evolutivă către persistenţa infecţiei şi cronicizare (chiar până la 80%). Nu este cunoscut mecanismul prin care virusul scapă răspunsului imun, ştiind că ARN viral nu poate fi integrat în genomul (ADN) celular. Se presupune apariţia unor mutante rezistente, sau o capacitate a virusului de adaptare la un ritm scăzut de replicare care să nu afecteze celula.

În această perioadă, de obicei asimptomatică, pot apărea un grad de astenie, testele de laborator confirmând diagnosticul de evoluţie cronică.

Hepatita D

Hepatita cu virus D se remarcă prin severitatea formelor evolutive, de regulă clinic manifeste, indiferent de modalitatea infecţiei. În caz de coinfecţie se manifestă ca o hepatită severă, cu potenţial letal, dar cu posibilitate de recuperare şi vindecare de tip autolimitant. În suprainfecţii, de regulă se decompensează evoluţia anterioară a pacientului, cu semne de insuficienţă hepatică acută.

Hepatita E

Hepatita cu virus E pare a evolua de obicei autolimitant şi cu forme uşoare şi medii (cu deosebire în cazurile sporadice). Incubaţia medie este de

40 zile, evoluţia clinică fiind similară hepatitei A. Particular, se descriu: o frecvenţă mai mare a cazurilor cu evoluţie colestatică, prelungită, sau cu recăderi; un risc mult mai mare de evoluţie letală (între 1-3% per global), cu deosebire la femeile însărcinate în ultimul trimestru al sarcinii (letalitatea este la acestea în jur de 20%).

Nu sunt semnalate evoluţia cronică, nici purtători cronici de virus.

COMPLICAŢII

Complicaţiile hepatitelor virale pot fi multiple:

– *Digestive:* dischinezii biliare, angiocolite şi coledocite ascendente cu germeni intestinali, gastroduodenite reversibile, colon iritabil. Complicaţiile cele mai importante sunt relativ tardive: hepatitele cronice, ciroza şi hepatomul primar.

– *Hematologice:* anemii hemolitice prin deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază sau prin autoanticorpi. Sunt descrise şi anemia aplastică cu pancitopenie şi trombocitopenia izolată.

– *Cardiovasculare* – miocardite infraclinice (doar cu modificări electrocardiografice) şi vasculite diverse, până la tablou de periarterită nodoasă.

– *Glomerulo-nefrite membranoase sau proliferative,* prin mecanism imun.

– Foarte rare *complicaţii neurologice autoimune,* de tip periferic (nevrite, poliradiculonevrite) sau centrale (mielite, sindroame extrapiramidale).

– *Cutanate* – sindromul Gianotti-Crosti, ca unică manifestare a hepatitei cu virus B.

– *Portajul cronic de virus* (B, B + D, C) cu risc de reactivare către o insuficienţă hepatică acută.

– *Endocrine* – tiroidita acută autoimună, diabet zaharat, steroidic, descris după corticoterapie sau prin asocierea unei diete dezechilibrate, prelungite. (Este posibil să fie vorba doar de exprimarea clinică a unor stări de diabet chimic, latent).

Hepatita poate afecta sarcina. Există risc letal în hepatita cu virus E, risc matern şi în hepatitele cu virus B şi B + D, mai puţin în hepatita cu virus C (situaţii ce impun întreruperea terapeutică a sarcinii). Riscul fetal este acceptat, cu unele rezerve, în hepatitele B, B + D şi C, cu potenţial teratogen. Sunt semnalate de asemenea naşterea prematură şi deficitul staturoponderal al copiilor, nerecuperabil mulţi ani.

Consecinţe ale exagerărilor terapiei:

– nevroze astenice reactive, în măsură să afecteze recuperarea capacităţii de muncă;

Terapiile exagerate şi prelungite se mai pot solda cu:

– supraponderabilitate;

– ulcere şi gastrite steroidice;

– diabet zaharat steroidic (negat de majoritatea autorilor).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul hepatitelor acute se sprijină pe date epidemiologice, clinice şi de laborator. În practică se diferenţiază două etape: a) diagnosticul pozitiv şi diferenţial al hepatitei acute; b) diagnosticul etiologic.

Cele două etape decurg, de cele mai multe ori, concomitent, beneficiind în principal de aceleaşi informaţii.

Ancheta epidemiologică poate aduce argumente în favoarea unui contact infectant cunoscut (focar familial, colectivităţi închise) sau de probabilă inoculare parenterală (tratamente injectabile la domiciliu sau în condiţii nesigure, tratamente stomatologice, flebopuncţii pentru recoltări de analize, vaccinări etc.). Riscul de infectare prin contact sexual este greu de apreciat.

Datele clinice sunt uşor de obţinut, indiferent de momentul adresării la medic. În formele icterice, diagnosticul este mult uşurat, restrângând aria de discuţie la patologia hepatică, rareori şi în afara acesteia. În mod obişnuit, aceste date permit ridicarea suspiciunii de hepatită acută virală prin: modalitatea de debut, "virajul" clinic ce însoţeşte apariţia icterului; hepato-splenomegalia, moderată şi moale; culoarea modificată a urinii şi fecalelor, ce precede apariţia icterului cu mai multe zile; icterul moderat şi nepruriginos (cu excepţia formelor colestatice) cu tendinţă rapid şi spontan reversibilă.

Datele de laborator sunt esenţiale confirmării diagnosticului. În ordinea importanţei pentru diagnostic, investigaţia se grupează în: teste de confirmare; teste de diferenţiere; teste de precizare a terenului pe care evoluează hepatita acută.

1. *Testele de confirmare* pun în evidenţă: *sindromul de citoliză hepatică:* ALAT (GPT) depăşeşte curent de peste 20 ori valoarea normală; se modifică încă din invazie şi se remite treptat în faza de declin, putând menţine în convalescenţă valori uşor peste normal pentru o perioadă variabilă. Rareori se recurge şi la alte determinări enzimatice. Absenţa unui sindrom inflamator intens este un element important în sprijinul diagnosticului;

– testele *funcţionale hepatice* dau măsura reală a leziunilor celulare, a severităţii lor. Timpul de protrombină orientează asupra formei clinice şi are calitatea de a avertiza asupra unei eventuale evoluţii nefavorabile, cu 24-72-96 ore înaintea semnelor clinice. În aceeaşi categorie mai pot fi încadrate: amoniemia (se decompensează în formele severe); proteinograma (hipoalbuminemia atrăgând atenţia asupra unei suferinţe vechi hepatocelulare); urobilinogenul urinar; proba încărcării cu apă (rar folosită).

2. *Testele de diferenţiere* întăresc diagnosticul pozitiv şi decelează unele suferinţe hepatocelulare vechi, ignorate de bolnav;

– testele de disproteinemie curente, ca şi electroforeza proteinelor serice şi imunograma, precizează şi diferenţiază o hepatită cronică;

– testele de retenţie (fosfataza alcalină, colesterolul total, gamma-glutamiltranspeptidaza, testul Jirgl) îndepărtează din discuţie icterele cu componentă obstructivă;

– testele de hemoliză (nr. hematii, hematocritul şi hemoglobina, nr. reticulocitelor şi altele) infirmă icterele hemolitice – numai în situaţii particulare;

– testele de inflamaţie (VSH, fibrinemia, proteina C reactivă) permit diferenţierea de o componentă septică, hepatobiliară sau sistemică (septicemii, leptospiroze, pneumonii severe cu icter etc.).

Pentru situaţii speciale se poate folosi *investigaţia imagistică* (ultrasonografia, tomografia computerizată, scintigrafia hepatică) care a înlocuit total laparoscopia exploratoare şi în mare parte examenul radiologic, cu sau fără substanţă de contrast.

Testele de precizare a terenului pe care evoluează hepatita: glicemia, ureea şi creatinina serice, radioscopia pulmonară etc. – impropriu considerate "de rutină".

Întregul proces de diagnostic se desfăşoară în etape, ştiind că informaţia necesară se acumulează pe măsura evoluţiei bolii. Ca atare este importantă eşalonarea elementelor de diagnostic conform fazelor evolutive ale bolii (tabelul IV).

Diagnosticul este dificil în formele atipice, obligând la diagnostic diferenţial cu: hepatitele cronice persistente, cel mai adesea nutriţionale sau mixte, cu expresie clinică atenuată sau intermitentă (tabelul V); icterele obstructive (în cazul formelor colestatice de hepatită virală, mai ales la persoane cu antecedente biliare) (tabelul VI); coma hepatică la persoanele cu ciroză (tabelul VII).

Diagnosticul pozitiv şi diferenţial este completat – pe măsura evoluţiei clinice, nefiind posibil întotdeauna precizarea diagnosticului de la primul contact cu bolnavul. În aceste cazuri cea mai mare valoare o capătă dinamica datelor clinice şi de laborator, tendinţa lor evolutivă spontană sau sub tratament.

Diagnosticul etiologic parcurge două etape: a) diagnosticul prezumptiv – în baza argumentelor epidemiologice, anamnestice şi clinico-evolutive; b) diagnosticul de confirmare de laborator, prin cercetarea markerilor specifici fiecărui virus.

Practic, se poate greşi în două direcţii: punând pe primul plan rezultatele de laborator; necorelarea în măsura necesară a dinamicii bolii cu markerii virali proprii etapei evolutive.

Hepatita virală A este susţinută clinic pe caracterul sezonier, pe elemente epidemiologice (vârstă tânără, contact sau focar), pe durata scurtă a fazelor clinice cu remisiune clinică rapidă.

Diagnosticul este definit de disproteinemia importantă şi precoce, depistarea anticorpilor specifici anti-A pe suport IgM. După 3-4 luni apar şi anticorpii IgG care asigură imunitatea durabilă.

În practică nu este necesară evidenţierea antigenelor virale (prin imunomicroscopie electronică, tehnici imun-enzimatice şi radio-izotopice în fecale sau în sânge), nici izolarea şi cultivarea virusului (toate posibile, dar extrem de dificile).

TABELUL IV

ETAPELE DIAGNOSTICULUI ÎN HEPATITELE ACUTE VIRALE

Faza clinică	*Diagnostic de boală*	*Diagnostic etiologic*
Invazie	– date epidemiologice	
	– focar cunoscut, colectivitate	A
	– sezonalitate toamnă	A
	– sezon ploios, inundaţii	E
	– inoculare parenterală	B, C, D
	– transfuzională	B, C
	– sexuală	B, D (C?)
	– clinice	
	– modificarea culorii emonctoriilor	toate
	– icter progresiv	toate
	– virajul clinic	A, B, C, E
	lipseşte în formele severe	B, B + D, C
Debutul clinic	– pseudogripal	A (B, C, E)
	– reumatoid	B, C (A)
	– urticarian	B, C (A)
	– dispeptic	toate
	– neurastenic	toate
	– icteric	BCD (AE)
	Hepatomegalie moale, sensibilă	toate
	Splenomegalie redusă, moale	toate
	– durata	
	scurtă	A, E (B + D)
	prelungită	B, C
Faza de stare	– durata	
	scurtă, cu remisiune rapidă	A, E
	medie-lungă	B, C
	evoluţie cu două "cocoaşe evolutive"	B + D
	gravă-letală	B, C, B + D, E
	cu evoluţie colestatică	B, C, D
	cu evoluţie prelungită, cronică	B, B + D, C
	cu recăderi, recrudescenţe	B, C, D
Convalescenţă	– evoluţie rapidă spre vindecare	A, E, B (CD)
	– evoluţie lentă	B, C, D
	– cronicizare clinic manifestă	B, C
	– portaj cronic, asimptomatic	B, C, D

Hepatita virală B este suspectată pe date clinice şi de laborator şi confirmată prin tehnici specifice. Datele epidemiologice nu sunt totdeauna prezente. Elementele clinice nu diferenţiază hepatita virală A de cea produsă prin virusul B.

Evidenţierea markerilor specifici virusului B este esenţială pentru diagnosticul pozitiv şi pentru evoluţia bolii. În perioada de stare a bolii acute se găsesc Ag.HBs, Ag.HBe şi anti-HBc de tip IgM; în convalescenţă pot apărea suplimentar anti-HBe şi anti-HBs.

Dacă evoluţia este favorabilă, cu vindecare, vor dispărea Ag.HBe şi Ag.HBs, putând persista anti-HBc, cu apariţia IgG ce vor înlocui anti-

TABELUL V

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL ÎNTRE HEPATITELE ACUTE ŞI CRONICE

Informaţia	*Hepatita acută*	*Hepatita cronică*
Anamneză		
– vârsta bolnavului	copii, tineri, adulţi	adulţi, vârstnici
– consum de alcool	nesemnificativ	abuz frecvent
– antecedente hepatice	nesemnificativ	frecvent
Istoric		
debut dispeptic	frecvent	frecvent
debut pseudogripal	frecvent	absent
debut reumatoid	posibil	absent
debut icteric	posibil	frecvent
debut dureros	posibil	posibil
debut hemoragipar	rar	posibil
viraj clinic	frecvent, semnificativ	absent
Clinică		
ficatul	moale, sensibil, uşor mărit	consistent, nedureros, frecvent mărit
splina	moale, uşor mărită	consistentă, frecvent mărită
palme hepatice	absente	frecvente
telangiectazii	absente	frecvente
De laborator		
ALAT	foarte crescută	moderat crescută
teste disproteinemie	pozitive (tipul A) normale (B, C, D)	pozitive semnificativ
electroforeza	hiper-globuline gama (tipul A) normală (B, C, D, E)	hipoalbuminemie cu hiperglob. gama
gamaglutamiltranspeptidaza	normală (poate creşte în forma colestatică)	frecvent crescută la etilici
imunograma	normală (B, C, D, E) cresc IgM (A)	cresc IgG (şi IgA la etilici)
urobilinogen urină	crescut, reversibil	crescut persistent
timp protrombină	variabil cu forma clinică	modificat persistent semnificativ
amoniemie	idem	idem
VSH	mică semnificativ	moderat crescută
Ecografie hepatică	aspect omogen	frecvent neomogen
Scintigrafie hepatică	idem	idem
Puncţie biopsie hepatică	aspect caracteristic (fără leziuni inflamatorii) omogene, difuze	aspect caracteristic

corpii de tip IgM. Dacă evoluţia este către o infecţie persistentă, către o formă cronică, se decelează persistenţa Ag.HBs şi Ag.HBe (neobligator), iar titrul anti-HBc creşte foarte mult (consecinţa replicării active, persistente) de tip IgG. Concomitent se mai pot evidenţia, cu tehnici speciale, ADN viral (tehnici de hibridare moleculară) şi ADN-polimeraza. Prezenţa anti-HBe este posibilă chiar în condiţii de evoluţie cronică, cu replicare activă virală.

TABELUL VI

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL CU ICTERUL OBSTRUCTIV

Informaţia	*Hepatita acută colestatică*	*Icterul obstructiv*
Anamneză		
– antecedente biliare	nesemnificativ	frecvent
– debutul clinic dureros	rar	frecvent (neobligatoriu!)
– debutul pseudogripal	frecvent	posibil (angiocolită)
– debutul dispeptic	frecvent	posibil
– debutul reumatoid	posibil	absent
– virajul clinic	semnificativ	absent
Clinică		
– icterul	portocaliu	verdinic
– prurit	posibil	posibil
– leziuni grataj	idem	idem
– ficat	moale, sensibil	nesemnificativ uneori dureros
– manevra Murphy	sensibilă	idem
– splina	moale, nedureroasă	nemodificată
– colecist	nepalpabil	posib. palpabil
Laborator		
– ALAT	crescut semnificativ	normală
– teste retenţie	crescute moderat	crescut intens
– urobilinogen urinar	crescut semnificativ	normal
– timp protrombină	alterat variabil	normal, se poate altera tardiv
– VSH	mică, normală	posibil crescută
– leucograma	normală	posibil modificată
– gamma– GTP	crescută	crescută
– test Jirgl	posibil crescut	crescut intens
Ecografie hepatică	normal	semnificativă

TABELUL VII

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL ÎNTRE COMA DIN HEPATITA VIRALĂ ACUTĂ ŞI COMA DIN CIROZA HEPATICĂ

Informaţia	*Hepatita acută*	*Ciroza hepatică*
antecedente hepatice	absente	semnificative
evoluţie clinică	semnificativă	absentă
instalare	rapidă	lentă
Clinică		
Ficat – dimensiuni	în scădere accelerată	constante
– consistenţă	moale	dură
– sensibilitate	sensibil	nedureros
splina palpabilă	mică, moale	mare, dură
ascită	absentă	frecvent
telangiectazii	absente	frecvente
palme hepatice	absente	frecvente
febră	posibil	absentă
circulaţie colaterală	absentă	frecventă
Laborator		
ALAT	crescut semnificativ	crescut moderat
teste disproteinemie	variabil	semnificativ crescute
electroforeză	nesemnificativ	idem
amoniemie	crescută moderat	crescută semnificativ
timp protrombină	sub 10%	peste 10%
VSH	normală	crescută
Complicaţii		
sindrom hemoragipar	frecvent, important	absent
insuficienţă renală	absentă	frecventă

TABELUL VIII

TESTELE DE DIAGNOSTIC VIRUSOLOGIC ÎN HEPATITELE ACUTE VIRALE

Etapa evolutivă	*Tipul etiologic de hepatită acută virală*				
	A	*B*	*C*	*D*	*E*
Boala acută	Ig.M anti A	Ag.HBs Ag.HBe Ig.M anti- – HBc	–	Ig.M anti-D Ag.Delta	–
Convalescență	Anti-A totali	Ag.HBs anti-HBa anti-HBe anti-HBc totali	–	anti-D totali	anti-ORF_2 anti-ORF_3
tardiv (4-6 l)	id.	id.	anti-C_{22} anti-C_{33}		id.
hepatită cronică		id.	id.	id. (fără Ag.Delta)	

Hepatita cu virus C este suspectată clinic pe existența posibilității de inoculare prin transfuzie de sânge sau a unor subproduse (rareori intrând în discuție și alte căi) și pe evoluția clinică mai lungă, fără tendință rapidă de remisiune, în absența repetată a markerilor de hepatită B. În perioada acută încă nu sunt posibile, în condițiile obișnuite, testele serologice sau virusologice.

Diagnosticul serologic devine posibil cu o întârziere de cca 3 luni; sunt deja comercializate în lume tehnici de generația a III-a, de mare fiabilitate, de două tipuri:

– testele ELISA. Primul test, introdus prin anii 1989, evidențiază anticorpii anti-C_{100-3} cu fiabilitatea relativ mică (sub 80%), cu mult depășită de testele actuale de generația III, ce pun în evidență anticorpii anti-proteină C.22 și C.33, cu fiabilitate peste 95%;

– testele RIBA 1, 2 și 3 (Recombinant Immunoblott Assay) de tip Westernblott.

În Franța se recurge la două determinări ELISA diferite: cu confirmare dacă ambele dau rezultat pozitiv. Dacă rezultatele sunt discordante, se va recurge la un *test de validare* RIBA 3. Dacă dubiul persistă, se va recurge la tehnicile de depistare a ARN viral. (Prezența ARN viral echivalează cu o replicare virală activă).

Cercetarea ARN-HCV recurge la tehnici *de amplificare* de tip PCR (Polymerase chain reaction) și NASBA (Nucleic acid sequence based amplification) sau la metode *de hibridare ARN* pe suport solid urmat de amplificarea semnalului obținut.

Indicațiile clinice pentru cercetarea ARN viral sunt:

– diagnostic serologic discordant sau dubios (după ELISA şi RIBA 3);

– diagnosticul unei hepatite acute seronegative (posibil înaintea seroconversiei);

– diagnosticul unei hepatite cronice seronegative, în special la imunodeprimaţi sau la hemodializaţi;

– la pacienţi cu serologie pozitivă, dar fără sindrom manifest de citoliză (ALAT repetat normale);

– la nou-născuţii din mame seropozitive (pentru precizarea stării de infecţie);

– pentru aprecierea răspunsului la tratamentul cu interferon alpha, în cazul hepatitelor cronice HCV.

Diagnosticul virusologic de fineţe nu se limitează la confirmarea etiologiei şi la precizarea stadiului activ, de replicare virală, ci permite şi *precizarea genotipului viral,* prin tehnici de amplificare a ARN sau serologic, prin anticorpii contra unor epitopi specifici fiecărui genotip.

Hepatita cu virus D trebuie cercetată numai la pacienţi ce demonstrează existenţa în circulaţie a Ag.HBs.

Este posibilă diferenţierea coinfecţiei B + D de suprainfecţia D la un anterior infectat B.

Clinic, coinfecţia este sugerată de evoluţia relativ severă, posibil fulminantă, sau cu două momente distincte de citoliză la un pacient *cu markeri de infecţie recentă B* (anti-HBc de tip IgM, prezenţa Ag.HBe). În acest caz se pot depista anticorpii specifici anti-Delta de tip IgM.

Suprainfecţia D este clinic suspectată ori de câte ori pacienţi cunoscuţi cu infecţie B în antecedente suferă un puseu acut citolitic, tradus prin semne de boală acută sau prin decompensarea statusului anterior. La aceşti bolnavi se găsesc anti-HBc de tip IgG (care confirmă infecţia veche), alături de anti-HD de tip IgM.

În ambele cazuri există în circulaţie antigen Delta.

Hepatita cronică B + D se diagnostichează serologic prin existenţa IgM anti-Delta în absenţa antigenului Delta în circulaţie.

Este posibilă şi depistarea ARN Delta în circulaţie, acesta definind existenţa replicării virale.

Hepatita E este suspectată clinic doar în caz de epidemie hidrică, fiind practic imposibilă în cazuri sporadice. În aceste situaţii, doar infirmarea repetată a markerilor HVA poate sugera o hepatită E. Confirmarea serologică nu este posibilă în perioada evoluţiei acute, ci doar la câteva săptămâni în convalescenţă. S-a reuşit elaborarea unor teste ce evidenţiază anticorpii specifici împotriva unor regiuni distincte din genomul viral: anti ORF.2 şi anti ORF.3. Sensibilitatea pare redusă, iar testele nu sunt pozitive în toate cazurile.

Nu există încă posibilitatea detectării suportului de IgM al anticorpilor specifici.

Folosirea proteinelor recombinate detectează anticorpii specifici pe o durată mai lungă după boală.

PROGNOSTIC

Prognosticul hepatitelor acute este funcţie de tipul etiologic. În cazul hepatitelor cu evoluţie autolimitantă, de tip A, E şi în proporţii variabile B, C şi D, prognosticul imediat este bun.

În cazul hepatitelor B, C, D trebuie avut în vedere şi prognosticul îndepărtat, existând riscul evolutiv cronic.

În prezent sunt acceptaţi *mai mulţi factori predictivi, clinici şi de laborator:*

1. În formele comune de boală, valoare predictivă au, pe parcursul evoluţiei: a) "virajul clinic" la intrarea în faza icterică, care anunţă o formă uşoară sau medie de boală; b) virajul rapid de culoare al urinii, fecalelor şi apoi al icterului, prognostichează declinul şi tendinţa către vindecare. Invers, întârzierea acestei evoluţii obligă la considerarea unor forme cu evoluţie prelungită; c) variaţia timpului de protrombină precede evoluţia clinică.

2. Evoluţia către agravare este anunţată clinic de reinstalarea simptomatologiei iniţiale, dispeptice-dureroase, de apariţia sindromului hemoragipar şi nervos etc., toate fiind precedate de alterarea rapid progresivă a timpului de protrombină. Un semn clinic de mare valoare este scăderea accelerată a dimensiunilor ficatului. Invers, în stadiul de comă prin mare insuficienţă hepatică, evoluţia favorabilă este anunţată de: ameliorarea timpului de protrombină; apariţia în circulaţie a alfa-feto-proteinei hepatice (însoţeşte orice hiperplazie celulară hepatică); creşterea în dimensiuni a ficatului.

3. Evoluţia persistentă sau către cronicizare în hepatitele cu virus B şi C este anunţată de: a) întârzierea în remisiunea testelor de citoliză la valori normale, şi menţinerea unui grad de insuficienţă hepatică uşoară (urobilinogen prezent în urină); b) creşterea valorilor testelor de disproteinemie, semn al procesului inflamator – imunologic; c) persistenţa markerilor de replicare activă virală în hepatita B (Ag.HBe, anti-HBc în titru înalt, decelarea în circulaţie a ADN viral şi a ADN-polimerazei) şi C (persistenţa ARN viral).

Ca o concluzie privind valoarea factorilor de prognostic, trebuie reamintită o veche afirmaţie clinică: "despre hepatită nu se poate spune întotdeauna cum va evolua, ci numai cum a evoluat".

TRATAMENT

Hepatitele acute virale nu au încă tratament etiologic. Posibilităţile terapeutice actuale se limitează la: a) punerea organismului în condiţiile optime de a rezista agresiunii virale şi de a se vindeca prin forţe proprii; b) susţinerea prin mijloace terapeutice diverse, de tip patogenic, a bolnavilor cu forme severe de boală; c) dirijarea recuperării după boala acută până la vindecarea anatomică, prevenind recăderile sau evoluţia către cronicizare.

A. **Legislaţia noastră sanitară obligă la internarea tuturor cazurilor de hepatită virală şi tratarea lor în spital.** Externarea este funcţie de

evoluţie, dar nu mai devreme de 3 săptămâni de la debut. Această prevedere, considerată de mulţi autori ca exagerată, prezintă avantajul de a supune toţi bolnavii, de la început, condiţiilor de izolare, repaus şi dietă corespunzătoare fazei evolutive. În absenţa unor elemente prognostice sigure, elimină astfel riscul unor evoluţii nefavorabile, scăpate de sub control.

Izolarea în spital are un beneficiu dublu: pentru bolnav, diminuă solicitările fizice, psihice etc. şi alţi factori de risc (suprainfecţii, medicaţii necorespunzătoare, tratamentele empirice etc.); pentru anturaj este anulat riscul transformării în focar de infecţie.

Repausul la pat este respectat – de obicei – în măsura stării de astenie şi fatigabilitate, şi acceptat cu dificultate după remisiunea clinică. Teoretic, este benefic prin restrângerea consumului energetic la nivel bazal şi prin ameliorarea condiţiei circulatorii hepatice (debitul sanguin hepatic scade cu 50% în poziţia şezândă sau la verticală).

Dieta. Până de curând, rolul dietei a fost considerat de maximă importanţă, aproape de fetişizare. Din această cauză s-a ajuns la exagerări, la absolutizări, la restricţii neavenite şi de foarte lungă durată etc. În prezent se consideră că dieta este oportună în situaţiile de intoleranţă digestivă de la începutul bolii, când se recomandă mese mici şi repetate, de tip hidro-lactozaharat, respectând o compoziţie echilibrată în nutrienţi, vitamine şi resurse energetice; se vor prefera alimente rapid digestibile şi resorbabile, fără reziduu important şi fără putere osmotică mare (dulciuri concentrate), fără condimente şi grăsimi prăjite (cu acţiune iritantă asupra mucoasei gastrice inflamate).

Revenirea toleranţei digestive va permite o dietă fără restricţii majore, valabilă şi pentru convalescenţă. Pentru o perioadă variabilă (1-6 luni) se recomandă evitarea consumului de alcool şi condimente iuţi (ştiind că toţi compuşii de alil sunt hepatotoxici).

Erorile întâlnite în practică sunt prin: desconsiderarea dietei în convalescenţă, sub impresia stării de bine pe care o simte pacientul; exagerarea unor restricţii (cel mai frecvent la sare de bucătărie, la carne etc.) sau a unor încărcări inutile cu vitamina C (exces de consum de lămâi sau alte citrice) sau cu brânză de vaci proaspătă (bazat pe ideea că excesul de metionină ar fi factor terapeutic).

Rolul dietei trebuie reconsiderat nu numai de către medici, dar mai ales în lumea nemedicală, prin efortul de educaţie sanitară a bolnavilor şi aparţinătorilor acestuia.

În cazul evoluţiilor persistente sau cronice, se impune o dietă moderat restrictivă pe o durată mai lungă, sub control medical.

B. **Terapia medicamentoasă** variază cu forma clinică a bolii:

Formele comune, cu evoluţie autolimitantă, nu necesită decât o medicaţie simptomatică şi aceea facultativă; se obişnuieşte cel mult o vitaminizare scurtă, per os, cu vitamine B_1 şi B_6. Nu este indicată vitamina C, inutilă în condiţiile dietei echilibrate, şi posibil nocivă (excesul de vitamină C stimulează colagenazele şi cicatrizarea fibroasă).

Formele colestatice pot ridica probleme terapeutice, deoarece medicaţia coleretică uzuală este ineficientă, nefiind vorba de o suferinţă biliară. Pot fi încercate alte metode: drenaj biliar pe sondă duodenală (tubaje la 3-4 zile); proba încărcării cu apă (1 litru de apă ingerat dimineaţa, pe nemâncate, în timp de 5-10 min); corticoterapie de scurtă durată cu doze antiinflamatorii (denumită şi "cură cosmetică"), timp de 5-7 zile, uneori, simpla schimbare a mediului (întoarcerea bolnavului în mediul familial) sau alţi factori psihogeni pot rezolva cazul; de excepţie, proceduri chirurgicale de denervare periarterială hepatică.

Formele cu sindrom citolitic prelungit (obişnuit cu virus B sau C) trebuie menţinute sub control clinic şi de laborator riguros, în condiţii de dietă şi repaus prelungite, fără ca bolnavii să fie obligatoriu spitalizaţi. În cele mai multe cazuri, sindromul se remite în următoarele 2-3 luni de observaţie. Persistenţa peste acest interval, şi cu deosebire în cazurile în care apar elemente de inflamaţie periportală (alterarea progresivă a disproteinemiei, creşterea gamaglobulinelor) trădează o evoluţie spre cronicizare, obligând la o terapie mai agresivă. Unii clinicieni încearcă o terapie imunosupresoare cu cortizon în cură prelungită (între 3 şi 8 săptămâni) cu doze descrescânde până la un nivel de întreţinere în jurul a 20 mg prednison zilnic, sau intermitent la 2 zile, considerând că sindromul citolitic este secundar agresiunii celulare imune. Alţi autori, din ce în ce mai mulţi, consideră că terapia cortizonică întreţine mai degrabă răspândirea intrahepatică a virusului şi persistenţa replicării acestuia, şi recomandă o terapie antivirală energetică şi precoce (interferon alfa) după modelul tratamentului hepatitelor cronice.

Formele severe cu evoluţie către comă, de la început (fulminante) sau pe parcursul evoluţiei, trebuie tratate cât mai precoce şi mai energic prin: combaterea intoxicaţiei amoniacale, administrând un antibiotic activ pe flora coliformă, de preferinţă neresorbabil (Neomicină 2 g/zi, Colimicină 3 000 000 u/zi) per os sau pe cale generală (Ampicilină 3 g/zi) la adult; susţinerea metabolică funcţională, restantă, a masei celulare hepatice, prin perfuzii de glucoză 10% cu vitamină B_1 (co-carboxilaza acidului piruvic) urmărind asigurarea necesarului energetic şi refacerea glicogenului celular; combaterea sângerărilor cu Venostat, Adrenostazin şi Fitomenadion (ultima, în speranţa unui posibil rest funcţional din partea celulelor restante sănătoase); corticoterapie parenteral în doze imunosupresoare (5-10 mg de hidrocortizon hemisuccinat/kgcorp zi). Se preferă forme de administrare care să nu depindă de capacitatea de conjugare a ficatului. Administrarea precoce reuşeşte în multe cazuri să oprească evoluţia către exitus a bolnavilor; sedarea blândă a bolnavilor agitaţi; nu se foloseşte diazepamul, recurgându-se mai bine la clordelazină, romergan, haloperidol etc.; administrarea de sânge integral sau plasmă, proaspete de max. 24 ore, în cantităţi de 500 ml (respectiv 250 ml plasmă). Nu se cunoaşte modul lor de acţiune; se presupune că suplinesc factori humorali de apărare nespecifică dispăruţi în cazul insuficienţei hepatice. Această procedură a înlocuit complet exsanguinotransfuzia, la modă prin anii '70-'80 ca şi încercările de primenire a sângelui prin plasmafereză.

Metodele de epurare extracorporeală a sângelui bolnavului au fost abandonate (circulaţia încrucişată pe voluntari, perfuzia de ficat de babouin sau de porc etc.).

În schimb, *transplantul hepatic* a devenit o soluţie convenabilă şi cu şanse de reuşită pe termen lung, deşi, între toate indicaţiile de transplant, atrofia acută prin hepatită virală figurează pe ultimul loc (din cauza şanselor mari de refacere spontană).

Terapia etiologică, cu interferon alpha, nu a rezolvat cazurile de comă hepatică în proporţie mai mare decât terapia clasică (încercări izolate, pe loturi reduse, care nu au convins).

La fel alte proceduri – ca administrarea de arginină sau ornitină pentru susţinerea ciclului ureogenic, nu dovedesc nici o eficienţă. Unii autori au administrat gammaglobulină i.v. în doze mari şi repetate, de asemenea fără eficienţă.

Hotărâtor, în opinia generală, este *momentul* intervenţiei terapeutice, *rezultatele cele mai bune fiind obţinute în cazurile surprinse devreme*, înainte de a apărea semnele clinice de mare insuficienţă hepatică (posibil prin monitorizarea timpului de protrombină).

C. **Recuperarea după boala acută** necesită urmărirea atentă a bolnavului pe o perioadă variabilă, în raport cu evoluţia, între 3 şi 12 luni, în condiţii de dispensarizare. Sunt urmărite astfel starea clinică şi evoluţia principalelor teste de laborator (ALAT, bilirubinemie, teste de disproteinemie, electroforeză) şi sunt corectate – după caz – tendinţele evolutive nefavorabile. În acest sens se recomandă prelungirea repausului, dietei şi o medicaţie metabolică (vitamine, fosfolipide şi alţi factori lipotropi, medicaţii ce restabilesc echilibrul de membrană a celulei hepatice, ca silimarina şi trofoparul, medicaţii ce sprijină ciclul amoniacului către uree – aspatofort etc.).

În cazul tendinţei la recădere sau evoluţie prelungită, mai ales în hepatitele cu virus B şi C, este recomandată reinternarea.

Scoaterea din evidenţă a pacientului survine de obicei după 3 luni după normalizarea clinică şi a testelor de laborator. În această decizie nu intervine starea de portaj a Ag.HBs, care se poate stinge ulterior sau să persiste indefinit, în afara oricăror posibilităţi terapeutice actuale.

PROFILAXIA

Hepatitele virale pot fi prevenite prin măsuri corespunzătoare fiecărui grup etiologic, nespecifice şi specifice, adresate concomitent celor trei verigi epidemice: sursa de infecţie; calea de transmisie; masa receptivă.

1. *În cazul hepatitelor cu transmitere fecal-orală* (A şi E) se procedează astfel:

– se izolează în spital cazul de boală;

– se face dezinfecţia terminală la domiciliu – uneori şi la şcoală, grădiniţă etc.;

– se supraveghează contacţii, clinic şi prin cercetarea urinii, iar suspecţii vor fi internaţi pentru precizarea diagnosticului;

– după externare, bolnavul nemaifiind contagios, nu necesită nici o măsură;

– controlul, şi la nevoie sleirea fântânilor implicate în focare de epidemie hidrică, precum şi toate măsurile de igienă comunală corespunzătoare. Se clorinează apa potabilă.

În ţările industrializate, unde hepatita cu virus A şi E are o circulaţie mai restrânsă, a fost realizat vaccinul antihepatitic A, cu virus omorât, destinat persoanelor expuse riscului de infecţie (sector medical, călătorii în ţări cu endemicitate ridicată etc. şi copiii din colectivităţi şcolare). Este posibilă şi o profilaxie pasivă specifică, de uz restrâns în focare familiale, cu gamaglobulină standard, 10-16% câte 0,2 ml/kgcorp, cât mai devreme după presupusul contact infectant (practic imediat ce s-a precizat diagnosticul în focar).

2. *În cazul hepatitelor cu transmitere parenterală,* măsurile nespecifice sunt comune:

– izolarea cazului de boală şi dezinfecţia terminală;

– supravegherea şi controlul clinic şi de laborator a partenerilor sexuali ai bolnavului, ca şi a restului familiei;

– screeningul riguros al donatorilor de sânge, în etape; prin respingerea celor ce au avut în antecedente hepatită acută, sau a bolnavilor de hepatită cronică şi prin controlul probei recoltate (ALAT, Ag.HBs, anti-HBc, şi în măsura posibilităţilor, ADN viral – pentru virusul HBV şi ARN viral pentru HCV). Probele pozitive sau dubioase vor fi abandonate;

– restrângerea la maxim a indicaţiilor de transfuzii de sânge ca şi a volumului introdus. În măsura posibilului, se indică folosirea sângelui de la un singur donator, evitând amestecul mai multor surse (valabil în special pentru plasmă şi pentru transfuziile repetate sau voluminoase);

– autotransfuzia, posibilă în cazul intervenţiilor chirurgicale programate, în care pacientul îşi pregăteşte şi păstrează la freesing o cantitate de sânge propriu, necesară în momentul intervenţiei şi după aceea;

– restrângerea la minim a injecţiilor i.m. la domiciliu, şi asigurarea de materiale de unică folosinţă pentru situaţiile ce nu pot fi evitate;

– utilizarea materialelor de unică folosinţă pentru toate manoperele de recoltare, tratament injectabil, vaccinări în colectivităţi şi a oricăror intervenţii stomatologice şi de mică chirurgie;

– instructarea bolnavilor privind modalităţile de transmitere a virusului şi mijloacele disponibile pentru a-i proteja pe cei din jur (folosirea de truse personale de ras, manichiură etc., a periuţei de dinţi etc., protejarea cu prezervativ în cazul raporturilor sexuale) ca şi necesitatea informării personalului medical despre starea sa de portaj, ori de câte ori se expune unor intervenţii sângerânde;

– educaţia sanitară a întregii populaţii, în special asupra riscului de infectare la frizeri şi manichiurişti prin folosirea fără sterilizare a lamelor,

bricelor, forfecuţelor, ca şi în cazul tatuajelor, şi în ce priveşte riscul raporturilor sexuale întâmplătoare şi neprotejate. (Această măsură îşi găseşte locul şi în privinţa transmiterii HIV).

În cazul hepatitei cu virus C, ca şi în cazul riscului de suprainfecţie cu virus D al bolnavilor de hepatită B (păstrători de Ag.HBs) nu există încă posibilităţi de profilaxie specifică.

În cazul hepatitei cu virus B a devenit posibilă profilaxia pre- şi post-accident de inoculare, existând posibilităţi de imunizare activă şi pasivă.

Imunizarea pre-accident se obţine prin vaccinare. Astăzi este larg folosit un vaccin recombinant din generaţia III ce cuprinde Ag.HBs pur, multiplicat prin inginerie genetică. Eficienţa este apreciată la peste 90-95%, administrarea constând în 3 inoculări de 1 ml i.m. în zona deltoidiană (şi nu fesier) la intervale de 1 lună (a 2-a inoculare) şi 6 luni (a 3-a). Există şi o procedură de imunizare accelerată cu toate 3 inoculările la câte 1 lună interval folosită post-accident (singură sau combinată cu gamaglobulină specifică hiperimună).

Vaccinarea este destinată, conform unui program elaborat de M.S. pe o perioadă de perspectivă mai lungă, următoarelor categorii de populaţie:

– tuturor nou-născuţilor, din prima zi de viaţă (nou-născuţii din mame purtătoare de Ag.HBs, sau cu o formă de boală clinică primesc o profilaxie combinată pasiv-activă: la naştere primesc o primă doză de gamaglobulină specifică hiperimună anti-HBs urmată a 2-a zi de prima doză de vaccin; la o lună se vor repeta, tot decalat cu 24 ore, o doză de gamaglobulină hiperimună specifică şi o doză de vaccin, iar după 6 luni, a treia doză de vaccin);

– progresiv, vor fi cuprinşi şi restul copiilor, cu prioritate în perioada preşcolară şi ulterior şi a celorlalţi;

– bolnavii cu risc major posttransfuzional (hemofilici, hemodializaţi);

– prin extindere, cei ce au primit transfuzii de sânge repetat sau în volum mare;

– contacţii intimi ai bolnavilor, personalul din sectorul sanitar, inclusiv cei cuprinşi în forme de învăţământ, în devenire personal sanitar sau medici, indiferent că lucrează direct cu bolnavul sau cu sângele lui, inclusiv în servicii de prosectură;

– la cerere, orice persoană ce solicită protecţie.

Imunizarea post-accident intră în discuţie în cazul personalului sanitar şi a contacţilor sexuali recenţi. Se poate face, imediat, o doză de gamaglobulină specifică hiperimună, calculată pe kgcorp, urmată, ideal, de o schemă accelerată de vaccinare (trei inoculări la o lună interval).

Eşecurile vaccinării. Au fost semnalate unele eşecuri, în cazurile unor variante antigenice ale virusului B rezistente la vaccin (până în prezent au fost semnalate 6 tipuri, circulante în lume – Africa, America, Europa), sau nerespectării indicaţiilor vaccinării (păstrare necorespunzătoare, folosirea de produse cu termen depăşit, injectarea greşită în masă grăsoasă sau subcutan, sau în alte locuri decât m. deltoid).

Bibliografie

Auslander M., Gitnick G – Vigorous Medical Management of Acute Fulminant Hepatitis – Arch. Intern. Med. 1977, 137, 599.

Babeş V., Berca C. – Hepatitele acute virale – Ed. Facla, Cluj, 1988.

Chiotan M. – Manifestări extrahepatice ale hepatitelor acute virale – Viaţa Medicală 1972, 19, 1011.

Chiotan M. – Hepatitele acute virale – în vol. II Boli infecţioase – curs universitar – Ed. Shic Bucureşti 1997.

Deinhardt Fr. – Prevention of viral Hepatitis A: Past, Present and Future – Vaccine 1992, 10, supl. 1, 10.

Hsu H., Feinstone St., Hoofnagle J. – Acute viral Hepatitis – In Mandell-Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious Diseases – ed. Livingstone ed. IV 1995.

Krugman S. şi col. – Viral hepatitis type B – New Engl. J. Med. 1979, 300, 101.

Nicoară E. – Imunomodularea în hepatitele virale – Actualităţi şi perspective – Ed. Mirton Timişoara 1996.

Voiculescu M. – Hepatita virală – Ed. Medicală Bucureşti 1977.

Voiculescu M. – Boli infecţioase vol. II – Ed. Medicală Bucureşti 1989.

CAPITOLUL XXXII

HEPATITELE CRONICE

DR. **ANA IONIŢĂ**, PROF. DR. **AL. OPROIU**

Definiţie 765
DIAGNOSTICUL GENERAL AL HEPATITELOR CRONICE 766
Istoricul medical 766
Examenul obiectiv 767
Teste funcţionale hepatice 767
Diagnosticul histopatologic 769
SPECTRUL ETIOLOGIC AL HEPATITELOR 774
FORME ETIOLOGICE DE HEPATITE CRONICE 774
Hepatita autoimună 774
Etiologie 775
Patogenie 776
Tabloul clinic 776
Explorări paraclinice 779
Diagnostic 781
Tratament 783
Evoluţie şi prognostic 784
Hepatita cronică B 784
Etiologie 786
Imunopatogenie 789
Istoria naturală a hepatitei B .. 790
Tabloul clinic 792
Explorări paraclinice 794
Diagnostic 796
Tratament 798
Evoluţie, complicaţii, prognostic 805
Hepatita cronică D 806
Etiologie 808
Patogenie 809
Istoria naturală a infecţiei VHD 810
Explorări paraclinice 812
Diagnostic 813
Tratament 814
Evoluţie, complicaţii, prognostic 815
Hepatita cronică C 816
Etiologie 817
Patogenie 819
Istoria naturală a hepatitei C ... 820
Tabloul clinic 821
Explorări paraclinice 821
Diagnostic 823
Tratament 825
Evoluţie, complicaţii, prognostic 828

Definiţie

Hepatita cronică (HC) este un sindrom clinico-patologic cu etiologii diferite, caracterizat de inflamaţie cronică, necroză hepato-celulară şi, adesea, fibroză, care evoluează fără ameliorare cel puţin 6 luni.

Diagnosticul de HC este histologic, argumentarea lui fiind obţinută prin examinarea atentă a unui prelevat biopsic hepatic. Anterior recurgerii la biopsia hepatică (BH), medicul trebuie să obţină informaţii despre istoricul medical, simptomele şi semnele clinice prezente la subiectul investigat, precum şi date de laborator relevante.

Modul de prezentare la consultaţia hepatologică poate fi sugestiv pentru diagnostic. Cel mai frecvent, evaluarea hepatică este solicitată din următoarele motive:

• lipsă de recuperare clinică şi/sau biochimică la $\geq$ 6 luni de la un episod acut viral;

• astenie fizică de grade variabile (minoră → debilitantă);
• depistare de teste serologice virale pozitive pentru VHB/VHC în urma unor donări de sânge;
• depistarea hepato- şi/sau splenomegaliei cu ocazia unei examinări medicale anterioare;
• depistarea unor teste funcţionale hepatice alterate şi/sau sereopozitivitatea testelor pentru infecţie VHB/VHC cu ocazia unor examene de laborator anterioare;
• icter;
• transfuzii în antecedente

În documentarea unui caz de HC este necesară parcurgerea unor timpi obligatori (fig. 1).

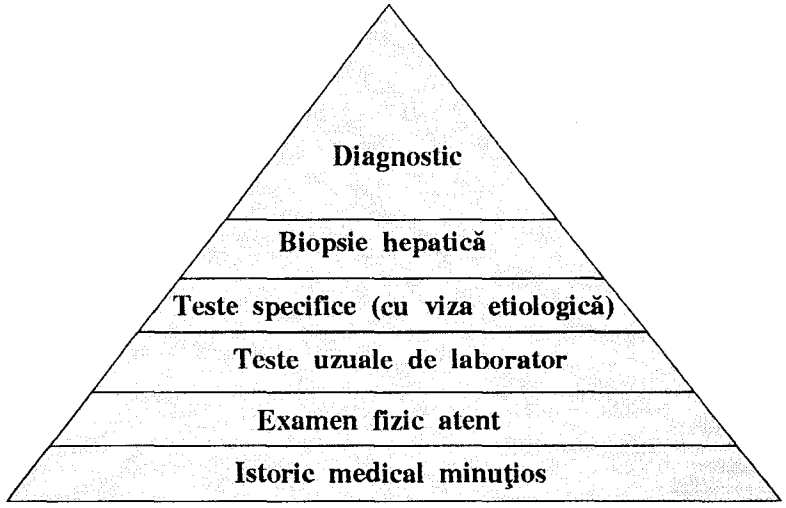


Fig. 1 – Documentarea diagnosticului de HC.

DIAGNOSTICUL GENERAL AL HEPATITELOR CRONICE

ISTORICUL MEDICAL

Istoricul medical minuţios caută existenţa unui episod de hepatită virală acută (HVA) în antecedentele personale sau în anturajul familial/profesional sau a unor cazuri de hepatopatii cronice cu potenţial infectiv. În absenţa unei HVA cunoscute, se încearcă stabilirea unui posibil moment de infectare cu virusuri hepatitice sau apartenenţei la grupe populaţionale cu risc. Se vor afla antecedentele heredo-colaterale în cazul suspiciunii de hepatopatii metabolice sau de stocare. Se vor lua informaţii în legătură cu expunerea la noxe hepatotoxice sau consum medicamentos.

EXAMENUL OBIECTIV

Examenul obiectiv atent al pacientului vizează aprecierea stării generale şi de nutriţie, existenţei sau nu a icterului, angioamelor stelate, eritrozei palmare, buzelor şi limbii carminate, echimozelor, erupţiilor purpurice, unghiilor albe. Se vor nota modificările de tonus şi troficitate ale maselor musculare, mai ales ale centurilor, hepato- şi/sau splenomegalia, semnele clinice de hipertensiune portală francă şi/sau simptomatică (ascită, edeme, hemoragie variceală, encefalopatie heptică).

TESTE FUNCŢIONALE HEPATICE

Testele funcţionale hepatice (TFH) înglobează o baterie de teste biochimice relevante. Se includ: dozările de aminotransferare (AT), fosfataza alcalină (FA), γ-glutamiltranspeptidaza (GGT), bilirubinemia totală şi fracţiuni, serinemia şi γ-globulinemia.

TFH sunt utile pentru: (1) relevarea unei hepatopatii necunoscute/nerelevate de datele clinice; (2) diagnosticul diferenţial al icterelor; (3) monitorizarea răspunsului la tratament; (4) aprecierea prognosticului.

1) TFH de rutină *pot oferi informaţii orientative în absenţa simptomelor/semnelor de boală hepatică cronică.* Niveluri anormale de AST sunt asociate cu steatoza hepatică alcoolică sau non-alcoolică (obezitate, diabet), HC asimptomatice ori hemocromatoza. Creşteri de FA izolate sunt atribuite uzual unei ciroze biliare primitive subclinice sau unei tumori metastatice hepatice. Hiperbilirubinemia din sindromul Gilbert poate fi găsită la ~1% din indivizii sănătoşi.

TFH normale nu exclud o boală hepatică cronică. Pacienţii cu ciroză alcoolică abstinenţi, ca şi cei cu hepatită cronică activă/ciroză bine controlate pot avea teste perfect normale. Semnele de hipertensiune portală în prezenţa TFH normale indică, de regulă, hipertensiune portală non-cirotică.

2) TFH *pot orienta diagnosticul în direcţia unui icter hepatocelular sau colestatic.* Icterul colestatic poate fi relevat de creşteri variabile ale bilirubinemiei, FA şi GGT (într-o mai mare măsură decât cele ale AT), concentraţiilor de acizi biliari serici, colesterolemiei şi trigliceridelor. TFH nu permit distincţia între colestaza intra- şi extrahepatică.

Icterul hepatocelular este caracterizat prin creşteri marcate ale valorilor AT, bilirubinemiei (variabile şi fără semnificaţie diagnostică) şi niveluri normale ale FA.

3) TFH sunt *utile pentru monitorizarea răspunsului la tratament.*

În hepatitele virale tratate cu IFN şi/sau analogi nucleozidici, nivelurile normale ale AT sunt considerate indicatori de responsivitate, chiar dacă nu întotdeauna fideli. În hepatita B tratată cu IFN, creşterea abruptă a AT între săpt. 8-12 de tratament anunţă responsivitatea. În hepatitele autoimune tratate cu corticoizi, normalizarea AT şi bilirubinei sunt considerate criterii de responsivitate şi orice creştere a lor > 3 × N anunţă recăderea.

4) TFH *pot da indicaţii în legătură cu prognosticul unei hepatopatii.* Hiposerinemia, alungirea timpului de protrombină şi creşterea bilirubinemiei sunt indicatori de prost prognostic în hepatopatiile cronice, indiferent de etiologie.

Bilanţul hematologic uzual al hepaticilor cronici include o hemogramă completă şi o evaluare a hemostazei.

Anemia semnalată în bolile hepatice pote fi de tip feripriv (în prezenţa sângerărilor variceale/ulceroase), macro-megaloblastic ori sideroblastic (în hepatopatiile cronice alcoolice), hemolitic (ocazional) la pacienţi cu boli hepatice autoimune, evoluând cu test Coombs +, sau la alcoolici cu sindrom Zieve, ca şi în stadiile terminale ale cirozelor (anemia hemolitică "spur cells"). Anemia poate fi aplastică, adesea fatală, survenind în HVA, ca şi secundar administrării de imunosupresoare la hepaticii cronici.

Hipersplenismul este trădat de pancitopenie sau doar de trombocito- şi/sau leucopenie. De regulă, este bine tolerat. El poate fi înlăturat prin splenectomie sau intervenţii derivative portosistemice. Trombocitopenia, implicată în hemostaza primară, poate sugera etiologia alcoolică a bolii, hipersplenismul sau existenţa sindromului de coagulare intravasculară diseminată (CID). Leucopenia apare fie în cadrul hipersplenismului, fie secundar tratamentelor cu azatioprină/citostatice.

Investigarea hemostazei reprezintă un indicator util al funcţiei hepatice şi o modalitate de apreciere a riscului pentru proceduri invazive la pacienţii hepatici.

Timpul de protrombină (TP) investighează deficienţele factorilor de coagulare implicaţi în calea extrinsecă şi comună (VII, V, X, II, I). Alungiri cu peste 3 s faţă de normal sunt patologice şi, în prezenţa unei fibrinogenemii normale, pot fi datorate unui deficit congenital (boala Christmas), unei boli hepatice dobândite (deficitul factorilor enumeraţi sau al vitaminei K), malnutriţiei proteice severe, prezenţei inhibitorilor specifici ai factorilor coagulării sau concentraţiilor mari de produşi de degradare a fibrinei.

Timpul parţial de tromboplastină (TTP), test standard pentru calea intrinsecă a coagulării, nu aduce informaţii suplimentare în cazul hepatopatiilor cronice.

Timpul de trombină (TT) scade în prezenţa nivelurilor scăzute de fibrinogen, produşilor de degradare ai fibrinei şi existenţei disfibrinogenemiei.

Alungirea TP are valoare prognostică în hepatitele acute şi cronice în absenţa hipovitaminozei K.

CID este caracterizată de număr scăzut de trombocite, prezenţa schizocitelor, concentraţii mici de fibrinogen, prelungirea TT, TP şi TTP şi niveluri crescute de produşi de degradare ai fibrinei. În hepatopatiile cronice există CID cronic, de grad mic şi fără semnificaţie clinică. Singura situaţie clinică asociată cu CID veritabil este reinfuzia lichidului de ascită la cirotic.

Testele speciale pentru diagnosticul etiologic se referă la:

- testările screening pentru markerii de infecţie cu virusuri B şi C (AgHBs, anti-HBc, anti-VHC), completate în caz de pozitivitate cu teste relevante pentru stadiul de evoluţie a infecţiei;

• testări pentru diagnosticul etiopatogeniei autoimune (ANA, ASMA, anti-LKM1) sau speciale (ASGPR, pANCA);

• dozări de ceruloplasmină, cupremie şi cuprurie în suspiciunea de boală Wilson;

• dozări de feritină în hemocromatoză;

• dozări de α_1-antitripsină în cazul deficitului de α_1-antitripsină.

DIAGNOSTICUL HISTOPATOLOGIC

Biopsia hepatică (BH) este singura investigaţie care permite aprecierea severităţii leziunilor tisulare. Ea este utilă pentru stabilirea diagnosticului, detectarea şi excluderea altor leziuni, gradarea activităţii necroinflamatorii, stadializarea progresiei bolii hepatice şi evaluarea eficienţei terapeutice.

Prelevatele biopsice vor avea coloraţii uzuale (HE, Van Gieson şi Pearls) şi speciale (Shikata, albastru Victoria, Rhodanina, PAS).

BH va fi interpretată atent pentru stabilirea grading-ului şi staging-ului leziunilor. În cazul hepatitelor virale se poate recurge, în funcţie de posibilităţi, la tehnici imunohistochimice, hibridizări in situ ori PCR pentru epitopii virali sau acizii nucleici virali.

Redactarea unui buletin histopatologic include, în primul rând, descrierea amănunţită a leziunilor, compatibile cu aspectele clasice de HC: periportală (activă), portală şi lobulară (persistentă).

1. *HC periportală* are ca marcă histologică *piecemeal necrosis*-ul (distrucţia hepatocitelor la interfaţa dintre parenchim şi ţesutul conjunctiv, asociată cu infiltrat limfoplasmocitar). Distrucţia hepatocitară realizată de către piecemeal necrosis este demonstrată de edematierea celulelor, necroza focală, formarea corpilor Mallory şi apoptoza (condensare citoplasmatică şi înmugurirea şi fragmentarea celulelor). Limfocitele sunt în contact intim cu hepatocitele şi se poate remarca emperipoleză (limfocite penetrând şi distrugând hepatocitele). Hepatocitele din vecinătatea tracturilor portale şi septurilor sunt dispuse în pseudoglande/rozete. Piecemeal necrosis-ul este însoţit de formarea de noi fibre de colagen şi de penetrare de către vase sanguine şi ductuli biliari. Tracturile portale apar lărgite şi infiltrate inflamator, prezentând şi proliferări de ducte biliare. Arhitectura lobulară este iniţial conservată. Mici zone de necroză parcelară sunt sesizabile intralobular. Ca variante de HC periportală se descriu formele:

• cu anomalii ale epiteliului ductelor biliare – afectează ductele biliare de dimensiuni medii, care apar cu epiteliu pluristratificat, citoplasmă celulară palidă şi nuclei picnotici. Membrana bazală nu se distinge. Ductele sunt infiltrate inflamator, uneori remarcându-se chiar prezenţa de foliculi limfoizi. Acest aspect este frecvent în HC tip C;

• cu necroză hepatică confluentă. Bridging-ul disecă lobulii între venele centrolobulare şi tracturile portale. Necroza ce uneşte tracturile portale între ele este probabil piecemeal necrosis. Colapsul punţilor de necroză conduce la formarea de septuri pasive. Injuria hepatică şi reacţia inflamatorie

sunt extinse. Necroinflamaţia se propagă în lobuli contigui, conducând la necroză multilobulară şi colaps. În prezenţa piecemeal necrosis-ului, bridging-ul prezice evoluţia la ciroză.

2. *HC portală* este caracterizată de infiltrat inflamator cronic, prevalent portal, cu prezervarea arhitecturii lobulare şi fibroză redusă/absentă. Piecemeal necrosis-ul este discret/absent. Tracturile portale sunt expandate de infiltrate dense de limfoplasmocite. Limitanta este intactă. Se pot remarca infiltrate inflamatorii intralobulare parcelare, dar nu şi piecemeal necrosis. Ocazional se pot vedea travee portale radiind dinspre spaţiile porte, uneori unindu-le. Nu există proliferări de ducte biliare. Intralobular pot fi prezente mici arii de necroinflamaţie, fără ca arhitectura lobulară să fie afectată. Celulele peretelui sinusoidal sunt activate. Hepatocitele nu au leziuni care să traducă injuria/regenerarea.

3. *HC lobulară* este termenul rezervat descrierii unei injurii hepatocelulare parcelare, prelungită, cantonată predominant lobular. Aspectul este cel al unei HVA "clasice" intralobulare, cu un relativ discret infiltrat inflamator portal. Hepatocitele relevă de la necroză parcelară blândă şi inflamaţie la o severă degenerare edematoasă, cu formare de corpi acidofili, inflamaţie difuză şi colestază.

Gradarea activităţii histologice şi fibrozei. Se preferă după descrierea morfologică a leziunilor să se aplice scoruri pentru leziunile de tip necroinflamator şi fibrotic. Sunt în uz termenul de *grading*, care se referă la aprecierea semicantitativă a severităţii/activităţii necroinflamaţiei şi cel de *staging*, care se referă la gradul de fibroză consecutivă injuriei necroinflamatorii. Sistemele de scor diferă ca parametri şi limite de scor după diverşi autori. Redăm în cele ce urmează sistemele de scor cele mai utilizate şi spre care se îndreaptă preferinţele anatomopatologilor.

Unul din sistemele de scor, elaborat de Knodell (tabelul I), larg utilizat de peste 10 ani, este criticabil din cauza combinării grading-ului necroinflamator cu stadiul fibrozei.

Grila Metavir destinată analizei leziunilor histopatologice ale HC tip C gradează inflamaţia portală sau/şi septală, necroza, stetoza şi fibroza (tabelul II).

Sistemul de apreciere semnicantitativă care evaluează distinct necroinflamaţia şi fibroza, elaborat de Ishak şi colab. (1995) este cel recomandat de Comitetul de experţi ai Consensului Naţional privind "Noua terminologie a hepatitelor cronice" (Tg. Mureş, 1997) (tabelele III şi IV).

Diagnosticul etiologic şi biopsia hepatică. BH poate aduce, în anumite circumstanţe, informaţii utile diagnosticului etiologic.

Marca histologică a HC tip B este prezenţa hepatocitelor în "sticlă mată" *("ground-glass")*, uşor evidenţiabile pe coloraţii uzuale (HE). Numărul celulelor *"ground-glass"* este invers proporţional cu gradul activităţii inflamatorii. În infecţia VHB replicativă, necroinflamaţia hepatică este slab reprezentată, ea având aspect de hepatită portală/periportală cu activitate minimă. Hepatocitele *"ground-glass"*, exprimând AgHBs citoplasmic/membranar şi abundent AgHBc nuclear, sunt diseminate. Prezenţa $AgHB_s$ poate fi demon-

TABELUL I

INDEX DE ACTIVITATE HISTOLOGICĂ (KNODELL & AL, 1981)

Aspect histologic	*Scor*
I. *Necroză periportală ± bridging necrosis*	
Absentă	0
Piecemeal necrosis (PMN) blând	1
PMN moderat (<50% din circumferinţa majorităţii SP)	3
PMN marcat (>50% din circumferinţa majorităţii SP)	4
PMN moderat + bridging necrosis	5
PMN marcat + bridging necrosis	6
Necroze multilobulare	10
II. *Degenerare intralobulară şi necroză focală*	
Absentă	0
Blândă (<1/3 din lobul)	1
Moderată (1/3 - 2/3 din lobul)	2
Marcată (> 2/3 din lobul)	3
III. *Inflamaţie portală*	
Absentă	0
Uşoară (<1/3 din SP)	1
Moderată (1/3 - 2/3 din SP)	2
Marcată (>2/3 din SP)	3
IV. *Fibroză*	
Absentă	0
Expansiuni fibroase portale	1
Bridging fibrosis (porto-portal/porto-central)	2
Ciroză	3

strată prin coloraţii histochimice (Shikata, albastru Victoria) sau imunohistochimic. Tot prin imunohistochimie se pot evidenţia AgHBc, AgHBe şi AgHBc. În perioada de seroconversie prin tehnici imunohistochimice AgHBc se evidenţiază în nucleu şi citoplasmă, având distribuţie focală. În perioada următoare seroconversiei, celulele *"ground-glass"* sunt intens pozitive pentru AgHBs, iar AgHBc este nedecelabil. Activitatea inflamatorie este de grad mic/absent.

HC tip D are aspect histopatologic similar celei de tip B. Caracteristică este o marcată activitate inflamatorie lobulară, piecemeal asociat cu bridging şi chiar necroză multilobulară şi degenerare eozinofilică neînsoţită de peripoleză limfocitară. Arii cu leziuni severe coexistă cu arii de hepatocite "ground-glass" sau cu displazie nucleară evidentă. Ocazional se remarcă nuclei nisipoşi. Imunohistochimic se evidenţiază AgHD intracelular.

În HC tip C, hepatita autoimună şi cea medicamentoasă nu există aspecte histopatologice patognomonice. Totuşi, prezenţa triadei constând în agregate limfoide dense/foliculi limfoizi în spaţiile porte cu leziuni de ducte biliare şi steatoză blândă este înalt sugestivă pentru hepatita C.

În hepatita autoimună se constată leziuni denotând activitate severă cu bridging necrosis şi modificarea arhitecturii lobulare. La acest aspect de bază

TABELUL II

SCORUL METAVIR AL LEZIUNILOR HISTOLOGICE ÎN HC TIP C (BEDOSSA ŞI POYNARD, 1996)

Aspect histologic	*Scor*
I. Inflamaţie portală sau/şi sepatală	
1. *cuantificare intensitate infiltrat inflamator*	
Absentă	0
Minimă	1
Moderată	2
Severă	3
2. *noduli limfoizi ± centri germinativi*	
Absenţi	0
Prezenţi în <1/3 SP	1
Prezenţi în 1/3 - 2/3 SP	2
Prezenţi în >2/3 SP	3
II. Necroză	
1. *parcelară periportală sau/şi periseptală*	
Absentă	0
Minimă	1
Moderată	2
Severă	3
2. *intralobulară*	
Absentă/Minimă	0
Moderată	1
Severă	2
III. Steatoză	
Absentă	0
Minimă (<10% hepatocite)	1
Moderată (10-30% hepatocite)	2
Severă (>30% hepatocite)	3
IV. Fibroza	
SP normale	0
SP lărgite fără septuri	1
SP lărgite cu câteva septuri	2
Septuri fără ciroză	3

se supraadaugă 3 pattern-uri diferite: necroză litică confluentă zonală paravenulară, cu dispariţia celulelor; rozetare extensivă laminară implicând câţiva acini (multilobular) uzual cu cuiburi de plasmocite; hepatocite gigante multinucleate, cu severe leziuni litice confluente şi fibroză.

Hepatita medicamentoasă poate fi asociată cu aspecte particulare: formarea de granuloame, leziuni de ducte biliare, colestază şi infiltrare eozinofilă.

Boala Wilson nu prezintă leziuni patognomonice, dar prezenţa steatozei, corpilor Mallory, nucleilor glicogenaţi şi cluster-elor de hepatocite eozinofile ridică suspiciunea diagnostică. Depozitele cu Cu (Rhodanină+) sau Cu-proteine (Orceină/albastru Victoria+) sunt destul de des nerelevante. Modificările ultrastructurale sunt cele diagnostice şi constau în pleomorfism mitocondrial cu lărgirea spaţiilor inter-cristale.

TABELUL III

EVALUAREA SEVERITĂŢII LEZIUNILOR NECROINFLAMATORII ŞI FIBROZEI (ISHAK, 1995)

Aspect histologic	*Scor*
Necroinflamaţia	
A. *Piecemeal necrosis periportal şi periseptal*	
absentă	0
uşoară (focală, puţine SP)	1
uşoară/moderată (focală/majoritatea SP)	2
moderată (continuă, <50% din periferia SP sau septurilor)	3
severă (continuă, >50% din periferia SP sau septurilor)	4
B. *Necroză confluentă*	
absentă	0
necroza confluentă focală	1
necroza în zona 3 în puţine arii	2
necroza în zona 3 în numeroase arii	3
necroza în zona 3+PC ocazionale	4
necroza în zona 3+punţi multiple PC	5
necroza panacinară/multiacinară	6
C. *Necroză focală, apoptoze şi inflamaţie focală*	
absentă	0
un singur focar necrotic 10 X ob	1
2-4 focare de necroză 10 X ob	2
5-10 focare de necroză 10 X ob	3
>10 focare de necroză 10 X ob	4
D. *Inflamaţie portală*	
absentă	0
redusă, în unele/toate SP	1
moderată, în unele/toate SP	2
moderată/marcată în toate SP	3
marcată, în toate spaţiile portale	4
Fibroza	
absentă	0
lărgirea fibroasă a unor SP ± septuri	1
lărgirea fibroasă a majorităţii SP ± septuri	2
lărgirea fibroasă a majorităţii SP cu punţi PP ocazionale	3
lărgirea fibroasă a SP cu numeroase punţi PP şi PC	4
numeroase punţi (PP şi PC) cu noduli ocazionali (ciroză incompletă)	5
ciroză, probabilă sau certă	6

TABELUL IV

CORESPONDENŢA GRADING-ULUI ŞI STAGING-ULUI CU DESCRIEREA CONCISĂ A HC

Scor	*Descriere concisă*	*Scor*	*Descriere concisă*
1-3	Activitate minimă	0-1	Fibroză absentă/uşoară
4-8	Activitate uşoară	2	Fibroză moderată
9-12	Activitate moderată	3-4	Fibroză severă
13-18	Activitate severă	5-6	Ciroză

În deficitul de α_1-antitripsină patognomonică este prezenţa globulelor PAS+, diastazo-rezistente în hepatocitele periportale. Globulele PAS+ conţin α_1-antitripsină.

De curând, se consideră util ca în formularea diagnosticului anatomopatologic să se includă şi etiologia bolii hepatice.

Un diagnostic corect se formulează de următoarea manieră: Hepatită cronică datorată ... (etiologia) cu... (gradul activităţii necroinflamatorii) şi ... (stadiul fibrozei/cirozei).

Exemplu de formulare corectă: Hepatită cronică virală tip B, cu activitate minimă şi absenţa fibrozei.

SPECTRUL ETIOLOGIC AL HEPATITELOR

Necesitatea existenţei unui limbaj comun şi a conciziei diagnostice au condus în momentul actual la utilizarea preferenţială a clasificării etiologice a HC.

Conform International Working Party (1995) şi Simpozionului de Consens al Societăţii Române de Gastroenterologie (1997) din punct de vedere etiologic hepatitele cronice se clasifică astfel:

- hepatita autoimună
- hepatita cronică virală B
- hepatita cronică virală B+D
- hepatita cronică virală C
- hepatita cronică medicamentoasă
- hepatita criptogenetică
- boala Wilson
- deficitul de α_1-antitripsină.

FORME ETIOLOGICE DE HEPATITE CRONICE

HEPATITA AUTOIMUNĂ

Definiţie

Hepatita autoimună (HAI) este o boală autoimună organ-specifică, prevalent feminină, caracterizată prin absenţa markerilor serologici de infecţie VHB, prezenţa haplotipului HLA-A1-B8 -DR3 sau -DR4, hipergamaglobulinemiei, autoanticorpilor circulanţi (AAc) (organ sau non-organ specifici), sindroamelor autoimune extrahepatice şi responsivităţii la terapia imunosupresoare.

Epidemiologie

HAI este o boală puţin frecventă, reprezentând în Europa de Vest ~20% din totalul HC. Din procentul estimat pentru populaţia albă, 10% este

reprezentat de tipul 1, celelalte două tipuri reprezentând 5% fiecare. Prevalenţa bolii în populaţia Franţei este estimată la 5-10 cazuri/milion, aprox. 50% fiind HAI tip 2 b. În populaţia infantilă, HAI tip 2 este cea mai frecventă boală hepatică autoimună. La aceeaşi populaţie se identifică un subgrup de HAI, caracterizat doar de titruri înalte de ASMA, dirijaţi contra actinei F. În populaţia adultă boala are prevalenţă feminină certă pentru tipurile 1 şi 3 şi incertă pentru tipul 2. Distribuţia pe vârste este bimodală, înregistrându-se vârfuri de maximă prevalenţă între 10-20 şi după 40 ani.

ETIOLOGIE

Ca orice boală autoimună, are o etiologie multifactorială. Schematic, factorii incriminaţi în inducerea autoimunităţii pot fi grupaţi în endo- şi exogeni.

Factorii endogeni se referă la predispoziţia genetică. S-a demonstrat că există o susceptibilitate genetică la HAI tip 1 corelată existenţei a 2 factori de risc independenţi: haplotipul HLA-A1-B8-DR3 şi -DR4. Primul este identificat la 38% din pacienţii albi, al doilea (HLA-DR4) la 90% din pacienţii japonezi.

La copii cu HAI s-au găsit niveluri scăzute serice ale fracţiunilor C3 şi C4, determinate genetic de deleţia genei C4A (alela C4AQ0), asociată haplotipului HLA-A1-B8-DR3.

Se sugerează că haplotipul HLA-A1-B8-DR3 s-ar corela cu un răspuns imun aberant şi că HLA-DR3 poate fi legat de o genă reglatoare pentru limfocitele supresoare. Dezechilibrul de linkage între clasele I HLA-DR3 şi II C4AQ0 presupune nu numai un rol comun în predispoziţia genetică pentru HAI, dar şi implicarea sistemului complementului. Fenomenele extrahepatice din bolile hepatice autoimune pot fi legate de complexele imune circulante şi sistemul complementului.

Factorii exogeni se pare că ar interveni ca trigger-i ai procesului autoimun. Se invocă intervenţia unor infecţii virale "subtile" sau a unor medicamente la nivelul organului ţintă.

Dintre *virusurile incriminate în amorsarea autoimunităţii* se citează virusurile hepatitice (A, B, C) şi cele herpetice (herpes simplex tip 1 şi Epstein-Barr). Anti-LKM1, caracteristici HAI tip 2, recunosc un epitop de la limfocitele B care are omologie secvenţială cu proteina precoce IE 175 a virusului herpes simplex tip 1. Aceşti AAc, la pacienţii asociind HAI şi infecţie persistentă VHC (HAI tip 2b) recunosc epitopi ai citocromului P450IID6, care are omologii secvenţiale cu VHC şi/sau proteine microsomale de 59-70 kD. Anti-LKM3 recunosc epitopi din familia UDP-glucuronosiltransferazei cross-reactivi cu epitopi ai VHD.

Sensibilizarea la medicamente poate genera un răspuns autoimun. Citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC) a fost demonstrată în hepatitele induse de Halotan, α-Metildopa, Acid tienilic şi Clometacin.

Hepatita la Acid tienilic este asociată cu prezenţa anti-LKM2, direcţionaţi către citocromul P450 2C9, iar cea hidralizinică cu anti–LM dirijaţi

contra citocromului P450 1A2. Hepatitele la α-Metildopa, Oxifenisatin şi Nitrofuran se caracterizează prin prezenţa ANA şi ASMA.

PATOGENIE

Principalul mecanism patogenic în HAI este considerat a fi *pierderea toleranţei faţă de ţesutul hepatic autolog.*

Sistemul imun are capacitatea de a diferenţia "non-self"-ul de "self" şi de a manifesta toleranţă faţă de acesta din urmă, toleranţă consecutivă deleţiei clonale sau stimulării eficiente a limfocitelor Ts, sau insuficiente a celor Th şi răspunsului ineficient al limfocitelor B. În mod normal, există în organism limfocite T şi B autoreactive care însă nu sunt active din cauza controlului exercitat asupra limfocitelor autoreactive Th/i. Scurtcircuitarea mecanismului reglator care induce autoreactivitatea Th conduce la agresiune autoimună. Această scurtcircuitare se poate realiza ca urmare a defectelor în abilitatea de a răspunde la sau a induce Ts sau expresia unui antigen specific, unui idiotip specific sau nespecific pentru Ts, stimularea contra-supresorilor sau depresia genelor clasei II a CMH cu expresia celulară inadecvată a Id (fig. 2).

În HAI există un răspuns imun aberant determinat genetic, corelat prezenţei haplotipului HLA-A1-B8-DR3. Ţinta acestui răspuns imun aberant pare să fie o componentă a lipoproteinei membranare ficat-specifice (LSP) şi anume asialoglicoprotein-receptorul (ASGPR), care reprezintă până la 70% din proteinele din componenţa LSP şi este înalt imunogen. Agresiunea faţă de hepatocite ar fi iniţiată prin citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi. Deficitul funcţional al limfocitelor Ts este răspunzător de supraproducţia de IgG îndreptată către proteinele membrano-hepatocitare normale. Complexul antigen-anticorp reprezintă ţinta limfocitelor NK prevăzute cu receptori pentru porţiunea Fc a IgG. Deficitul limfocitelor Ts este secundar activării insuficiente de către limfocitele inductoare ale Ts (Tis), care, la rândul lor, răspund inadecvat, la stimularea antigenică reprezentată de ASGPR.

Celula prezentatoare de antigen (APC) activează limfocitul Th, dar mai puţin Tis. Consecutiv, nu se manifestă acţiunea Ts asupra Th, rezultând supraproducţia de anti-ASGPR, limfocite Tc şi citotoxicitatea celulară mediată de anticorpi a celulelor NK (fig. 3).

TABLOUL CLINIC

Debutul bolii insidios este regula în HAI a adultului. Cel de tip acut similar unei HVA se întâlneşte la cca 1/3 dintre pacienţii adulţi şi la 65-85% dintre cei pediatrici.

Simptomele de prezentare sunt generale: astenie fizică, fatigabilitate, anorexie, greaţă, febră, neacompaniată de frisoare, de regulă uşoară.

Manifestările endocrine frecvente sunt: amenoreea (30-50% cazuri) şi tiroidita autoimună (25% cazuri).

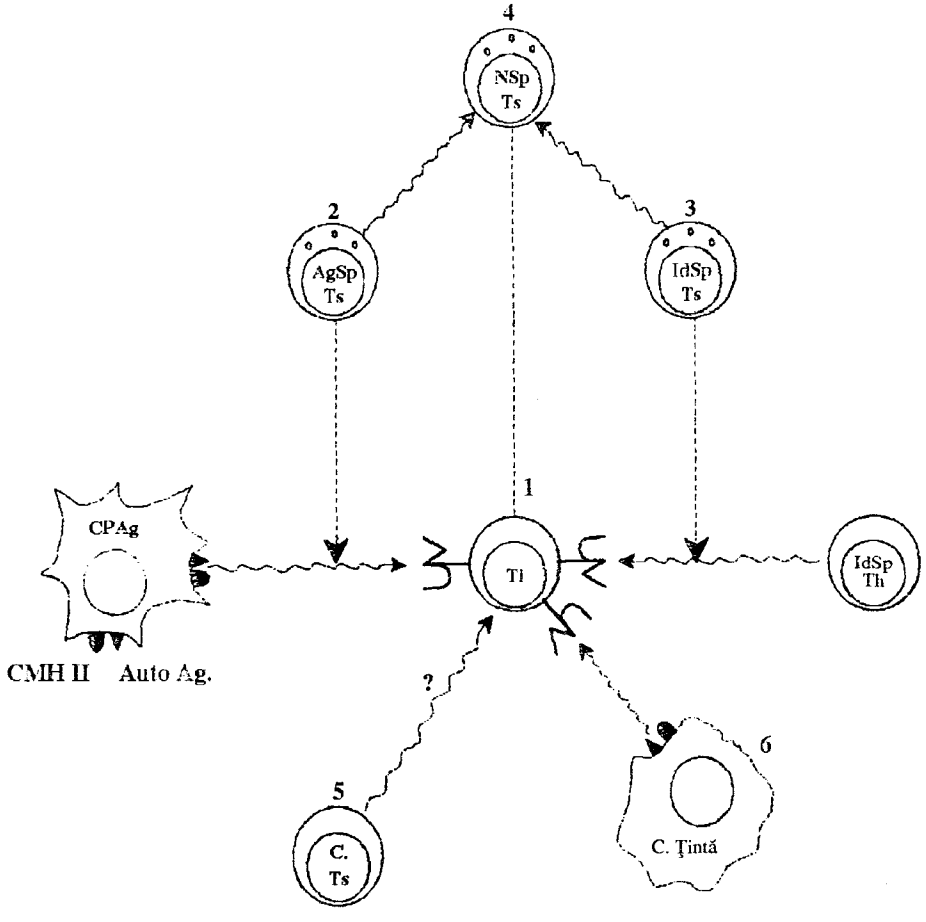


Fig. 2 – Scurtcircuitarea mecanismelor reglatorii conducând la activarea Ti autoreactiv. Defect în: (1) abilitatea de a răspunde la sau a induce Ts sau (2) expresia unui Ag specific sau (3) idiotip specific sau (4) nespecific pentru celulele Ts sau (5) stimularea contrasupresorilor ori (6) derepresia genelor CMH II cu expresie inadecvată a l α.

Sindroamele autoimune extrahepatice apar la aprox. 25% din pacienţii pediatrici şi în procentaj greu de apreciat la populaţia adultă, unde se corelează cu tipul HAI 2a (tabelul V).

Examenul fizic decelează paciente de talie înaltă, cu stare de nutriţie foarte bună, ictere, cu angioame stelate (cu dispoziţie facială, cervicală şi pe braţe), cu vergeturi sidefii (coapse, abdomen, braţe, sâni, spate), cu erupţie acneică, hirsutism şi echimoze. Hepatomegalia interesează de regulă lobul stâng. Splenomegalia este invariabilă. Stadiul cirotic evoluează cu ficat atrofic. Ascita, edemele şi encefalopatia hepatică se constată tardiv în evoluţia bolii.

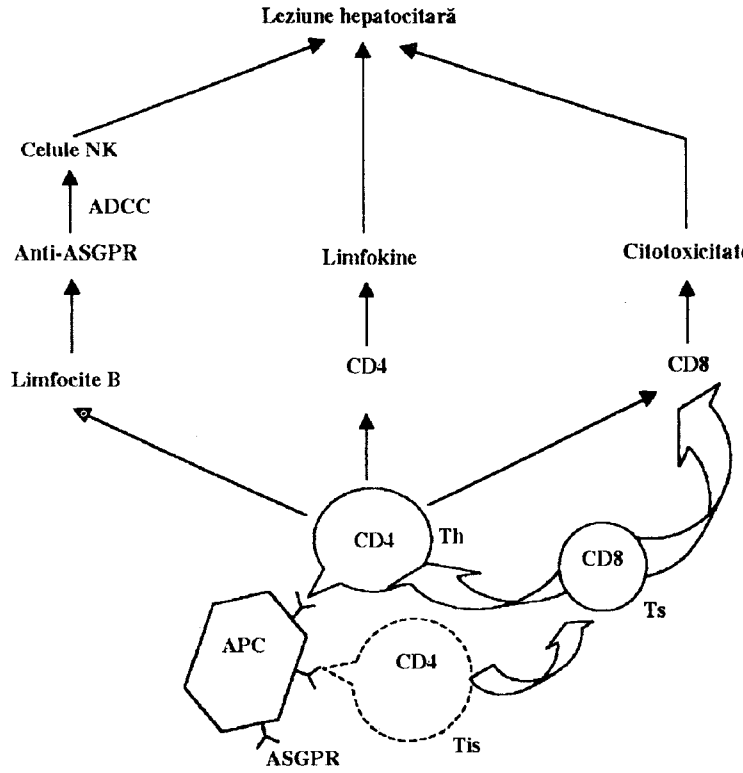


Fig. 3 – Patogenia HAI.
Activarea insuficientă de către limfocitele inductoare ale T supresor (Tis), a celor Ts conduce la funcţionarea inadecvată a acestora din urmă ceea ce are drept urmare stimularea excesivă a limfocitelor B, via limfocite Th cu supraproducţie de AAc, producţie excesivă de limfokine de către limfocitele Th şi citotoxicitate directă.

TABELUL V

SINDROAME EXTRAHEPATICE ASOCIATE HAI TIP 2a

Vitiligo
Distiroidii
Diabet zaharat insulino-dependent
Anemie hemolitică autoimună
Purpură trombocitopenică idiopatică
Anemie Biermer
Poliartrită reumatoidă
Rectocolită ulcero-hemoragică
Glomerulonefrită cronică
Alveolită fibrozantă
Displazie vasculară multiorganică
Enteropatie glutenică
Distrofie unghială
Alopecie

EXPLORĂRI PARACLINICE

TFH. *AT şi FA* sunt aproape invariabil crescute. Nivelul AT în HAI netratată se corelează cu titrul AAc. Responsivitatea la imunosupresoare se corelează cu normalizarea AT. Creşterea AT la valori > 3 x N după obţinerea remisiunii cu glucocorticoizi anunţă recăderea. Bilirubinemia este crescută la 80-90% pacienţi la valori între 2-10 mg/dl. Hiposerinemia (< 3 g/dl) este prezentă la ~75% pacienţi, iar hiper γ-globulinemia este invariabilă (>3 g/dl). TP se corelează cu severitatea bolii.

Explorările hematologice relevă hipersplenism sau anemia hemolitică autoimună.

Autoanticorpii, prezenţă definitorie pentru HAI, sunt imunoglobuline (uzual IgG, dar şi IgM şi ocazional IgA) care recunosc şi leagă constituenţi normali ai ţesuturilor ("self"). Sunt clasificaţi în organ-specifici (anticorpi anti-membrană hepatică, anti-ASGPR, anti-lipoproteină ficat specifică, anti-membrană hepatocitară) şi non-organ specifici (anticorpi anti-nucleari, anti-fibră musculară netedă, anti-mitocondriali, anti-microsomali, hepato-renali, anti-antigen solubil hepatic).

AAc organ-specifici

a) *Anticorpii anti-membrană hepatică* (LMA) sunt dirijaţi către un antigen ficat-specific din membrana plasmatică a hepatocitelor. Reacţionează cu componente submembrananre neexpuse normal.

b) *Anticorpii anti-proteină ficat specifică* (LSP) au ca ţintă un extract lipoproteic hepatic. Ei reprezintă un marker al inflamaţiei hepatice. Sunt prezenţi şi în HVA tip A/B în primele 3 luni de la debut sau şi ulterior, în cazurile ce se cronicizează. Titrurile lor evoluează paralel cu gradul inflamaţiei periportale şi piecemeal necrosis-ul, în boala hepatică alcoolică şi CBP. Titruri maxime înregistrează în HAI netratată. După glucocorticoizi, titrurile scad, AAc chiar dispărând. Creşterea titrurilor anunţă recăderea, precedând cu 5-6 luni modificările TFH.

c) *Anticorpii anti-asialoglicoprotein receptor* (anti-ASGPR) sunt implicaţi în înlăturarea endocitică a glicoproteinelor serice desialilate galactoz-terminale. Ei sunt funcţional şi imunochimic ficat-specifici şi expuşi pe suprafaţa sinusoidală şi bazo-laterală a membranei. Titruri înalte de anti-ASGPR sunt prezente la aprox. 90% din pacienţi cu HAI tip 1 sau 2. Titrurile lor se corelează cu activitatea histologică a bolii, scad în caz de responsivitate şi cresc mai lent în recăderi. Apar şi în HC activă tip B, boala alcoolică şi CBP.

d) *Anticorpii anti-membrană hepatocitară* au ca ţintă componente ale LSP sau albuminei serice umane polimerizate.

AAc non-organ specifici

a) *Anticorpii anti-nucleari* (ANA) sunt un spectru de AAc ce reacţionează cu o varietate de antigene nucleare. ANA cu pattern fluorescent omogen/pătat sunt prezenţi la 65-85% din pacienţii cu HAI tip 1, alături de ASMA. Au valoare diagnostică la titruri ≥ 1:80, titruri comune în boala netratată depăşind 1:640. Sunt dirijaţi contra unui complex histonic al nucleoproteinelor

(pattern omogen) sau antigenelor extractibile Sm şi ribonucleoproteine. ANA şi ASMA în titruri mici (< 1:100) se decelează şi în HC virale. În CBP, 40% din pacienţi au ANA cu fluorescenţă membrano-nucleolară sau punctiformă şi aprox. 10% au ANA anticentromerici (la pacienţi asociind sindrom CREST). ANA omogen, în titruri mari, prezintă şi 1/3 din pacienţii cu CSP.

b) *Anticorpii anti-fibră musculară netedă* (ASMA) sunt dirijaţi către componenţi actinici sau non-actinici reprezentând proteine citoscheletale. Titrurile diagnostice şi comune sunt similare celor ale ANA. ASMA, ANA şi anti-ASGPR sunt prezenţi la pacienţi cu HAI tip 1, iar titruri mari ASMA anti-actina F, izolate caracterizează un subgrup de HAI întâlnit la populaţia pediatrică. Acest tip de AAc se întâlneşte şi la 1/3 din pacienţii cu CSP şi CBP.

c) *Anticorpii antimicrosomali hepatici şi renali* (Anti-LKM1) au ca ţintă citocromonooxigenaza P450IID6. Sunt prezenţi în HAI tip 2a şi 2b, la acestea din urmă asociaţi anti-GOR şi ARN VHC.

d) *Anticorpii anti-antigen solubil hepatic* (SLA) dirijaţi contra citokeratinei 8 şi 19 din citoplasma hepatocitară sunt decelaţi în HAI tip 3 şi la un procentaj redus de pacienţi cu hepatită criptogenetică (20%) sau HAI tip 1.

e) *Anticorpii anti-mitocondriali* (AMA) reprezintă un grup larg de AAc care reacţionează cu diverse antigene mitocondriale. Subspecificităţile AMA sunt asociate diferitelor boli, unele neinteresând ficatul. Pentru bolile autoimune hepatice sunt de interes subspecificităţile 2, 4 şi 9. AMA-M2 are ca ţintă dehidrogenaza 2-oxo-acidă şi caracterizează CBP asimptomatică (titruri mici) şi simptomatică. Titruri diagnostice sunt cele ≥ 1:80, iar comune cele de 1:2560. AMA-M4 este caracteristică "overlap"-ului HAI-CBP, iar AMA-M9 unor subiecţi sănătoşi, dar şi CBP.

f) *Anticorpii anticitoplasmă neutrofilică* (ANCA) cu subspecificitate P sunt prezenţi în vasculite, dar şi la 90% dintre pacienţii cu HAI tip 1, la 75% pacienţi cu CSP cu/fără rectocolită ulcero-hemoragică şi la cca 20% dintre cei cu HC tip B sau C.

Biopsia hepatică relevă leziuni histologice denotând activitate severă cu piecemeal şi bridging necrosis şi modificarea arhitecturii lobulare. Modificările histologice care permit diferenţierea între HAI şi HC virale se referă la dispoziţia infiltratului limfocitar portal şi periportal, rara emperipoleză, edemaţierea şi necroza litică hepatocitară, asociate cu arii întinse de colaps şi dispoziţie acinară a hepatocitelor. Imunofenotiparea cu Ac monoclonali a demonstrat că majoritatea limfocitelor din infiltratul inflamator sunt de tip T. Raportul limfocite CD4/CD8 este 1:1. În HC virale majoritare sunt limfocitele CDB citotoxice. Hepatocitele adiacente infiltratelor inflamatorii etalează antigene HLA II. Aceste observaţii susţin ipoteza că expresia aberantă a antigenelor HLA II poate facilita prezentarea autoantigenelor, care conduce la activarea limfocitelor CD4 cu funcţii citotoxice.

DIAGNOSTIC

Au fost formulate numeroase **Criterii diagnostice:** IAHG în 1992 a recomandat următoarele criterii:

HAI probabilă

- „piecemeal necrosis" ± hepatită lobulară/bridging necrosis, dar fără leziuni biliare; granulomatoase/sideroză/depozite de Cu
- valori moderat crescute ale γ-globulinelor/IgG
- titrul AAc 1:40 – 1:80 (adult) sau > 1:10 (copil)
- prezenţa altor AAc în absenţa celor convenţionali
- consum de alcool < 50 g/zi pentru bărbaţi şi < 40 g/zi pentru femei

HAI certă

- piecemeal necrosis ± hepatită lobulară/bridging necrosis, dar fără leziuni biliare/granulomatoase/sideroză/depozite cu Cu
- creşterea AT şi raport FA/AT < 3
- nivel de γ-globuline/IgG >1,5 × N
- titruri AAc uzuali (ANA, ASMA, anti-LKM1) > 1:80 (adulţi), respectiv > 1:20 (copii)
- seronegativitate antiVHA IgM, AgHBs, anti-HBc IgM/total, anti-VHC (EIA a 2-a sau a 3-a generaţie), anti-CMV, anti-EBV
- consum de alcool < 35 g/zi pentru bărbaţi şi < 25 g/zi pentru femei
- absenţa în APP a transfuziilor de sânge/derivate şi consumului de droguri hepatotoxice
- responsivitate completă la glucocorticoizi ± azatioprină şi recidivă în timpul tratamentului sau după sistarea lui la un răspuns complet.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

- Hepatite virale icterice – diagnosticul este tranşat de pozitivitatea testelor virale;
- Hepatite medicamentoase – istoric relevând consum de droguri hepatotoxice, responsivitate promptă la excluderea drogului;
- CBP – istoric de prurit cutanat, icter fluctuant, histologie relevând afectare de ducte biliare şi granuloame, FA şi IgM mult crescute, titruri mari de AMA-M2;
- CSP – caracterizată printr-un aspect particular al arborelui biliar la colangiografia endoscopică retrogradă, modificări histopatologice şi absenţa AAc;
- Boala Wilson – este sugerată de prezenţa inelului Kayser Fleisher, modificările nivelului ceruloplasminei serice, cupremiei şi cupruriei şi depozite de Cu pe BH;
- Deficit de α_1-antitripsină – tranşat de dozarea serică a α_1-antitripsinei.

Subtipurile de HAI, foarte disputate în literatura de specialitate, se diferenţiază după prezenţa AAc şi unele particularităţi clinice. Se poate vorbi de subtipuri de HAI genuină şi subtipuri de graniţă, la care se constată interferenţe (overlap) cu infecţii virale sau alte boli hepatice autoimune (tabelul VI).

HAI tip 1 se caracterizează prin prezenţa ANA şi ASMA. Afectează prevalent sexul feminin şi descrie două vârfuri de prevalenţă, unul în copi-

TABELUL VI

MARKERII IMUNODIAGNOSTICI AI HAI

	ANA	*ASMA*	*Anti-LKM1*	*Anti-LKM3*	*SLA*	*AMA*	*ARN VHC*	*Anti-GOR*	*ARN VHD*	*Anti-HD*
HC tip C	–	–	–	–	–	–	+	+	–	–
HC tip D	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+
HAI genuină										
tip 1	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–
tip 2a	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–
tip 3	–	±	–	–	+	±	–	–	–	–
tip 4	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Suprapuneri										
HAI-VHC (2b)	–	–	+	–	–	–	+	+	–	–
HAI-VHD	–	–	–	+	–	–	–	–	+	+
HAI-CBP	+	+	–	–	–	+	–	–	–	–
CBP	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–

CBP = ciroză biliară primitivă

lărie, al doilea post-menopauză. Hiper-γ-globulinemia nu este impresionantă, nici asocierea cu infecţia VHC (11%). Ciroza apare la aprox. 50% din cazuri, iar răspunsul la glucocorticoizi este remarcabil.

HAI tip 2 este caracerizat de prezenţa anti-LKM1. Autoantigenul este reprezentat de citocromul P450IID6. Acest subtip de HAI nu are prevalenţă feminină şi este întâlnit mai ales la copii. Hiper-γ-globulinemia este impresionantă, ca şi asocierea cu infecţia VHC (44-46% cu teste EIA 1-a generaţie), alte boli autoimune (> 30%) şi procentul de dezvoltare a cirozei (~80%). Răspunsul la glucocorticoizi este prezent, dar marcat de frecvente recăderi. Acest tip de HAI are 2 subtipuri: 2a caracterizat de prezenţa anti-LKM1 şi 2b care asociază la AAc prezenţa markerilor de infecţie VHC (ARN VHC+ şi anti- GOR+) (tabelul VII).

TABELUL VII

HETEROGENITATEA HAI TIP 2

Parametru	*HAI 2a*	*HAI 2b*
ARN VHC	–	+
Anti-GOR	–	+
Sex	F >> M	F=M
Vârsta medie (ani)	19	46
Titru anti-LKM1	+++	+
AST medie (ul/l)	↑↑↑	↑
Sindroame extrahepatice	+	–
HLA-DR3	+	–
Responsivitate la corticoizi	++	–

HAI tip 3 se caracterizează prin prezenţa anti-SLA, predominanţă feminină, asociere marcată cu alte boli imunologice (~50%), frecvenţă mare a cirozei (75%), creşteri modeste ale γ-globulinemiei şi mare responsivitate la glucocorticoizi.

HAI tip 4 se caracterizează prin prezenţa ASMA izolaţi, în titruri mari dirijaţi contra actinei F, şi este prezentă la populaţia pediatrică.

Subtipuri de graniţă (overlap) sunt HAI tip 2 b, deja amintit, cel caracterizat de prezenţa anti-LKM3 dirijaţi contra UDP-glucuronosil transferazei şi markerilor de infecţie VHD (ARN VHD şi anti-HD), precum şi subtipul de HAI 1 asociat cu AMA, caracteristici CBP.

TRATAMENT

Iniţierea tratamentului imunosupresor se face imediat ce există certitudinea diagnosticului oferită de bilanţul biologic, completat cu testările pentru AAc şi BH. În cazul când tulburările severe de coagulare contraindică BH, nu se temporizează iniţierea tratamentului, puncţia practicându-se de îndată ce există deplină siguranţă pentru efectuarea ei.

Drogul *de elecţie este Prednisolonul.* Se va administra în doze de 30 mg/zi în prima săptămână, scăzându-se la 10-15 mg/zi în următoarele 2 săptămâni. Tratamentul se continuă cu această doză cel puţin 6 luni sau până la obţinerea unui răspuns complet.

Pacientul este monitorizat cu TFH lunar şi BH la 6 luni de la iniţierea tratamentului.

Remisiunea completă este definită de: negativarea AAc; revenirea AT, bilirubinemiei şi γ-globulinelor la valori normale; BH de control relevând hepatita portală.

De regulă, este greu să se obţină răspunsuri complete înainte de 2 ani de la iniţierea tratamentului. În această perioadă se observă efecte adverse uzuale ale glucocorticoizilor (faţă în lună plină, acnee, hirsutism, vergeturi). La copil (< 10 ani) poate apărea un retard de dezvoltare somatică. Rareori, la doze ≤ 15 mg/zi se remarcă efecte adverse majore (diabet, infecţii severe, osteoporoză).

Obţinerea remisiunii conduce la întreruperea tratamentului prin scăderea progresivă a Prednisolonului, care se reia prompt în caz de recădere.

Dacă nu se obţine remisiune la 6 luni de la iniţierea tratamentului, acesta va fi prelungit utilizând o schemă terapeutică ce combină Prednisolon maxim 20 mg/zi şi Azatioprină 50-100 mg/zi.

Azatioprina este de dorit să fie utilizată un timp mai scurt singură sau în asociaţie cu prednison. Se recurge la ea mai ales când este prezent sindromul Cushing sau diabetul zaharat.

Efectele adverse majore ale corticoterapiei, sau corticorezistenţa, impun administrarea altor droguri de tipul: ciclofosfamidei, ciclosporinei, FK 506, acidului ursodeoxicolic, a căror eficienţă urmează a fi demonstrată de trialurile clinice în curs.

HAI în stadiul de ciroză terminală beneficiază de transplant hepatic, dificil tehnic din cauza ficatului mic şi a hipertensiunii portale. Se remarcă recurenţa HAI pe grefon.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Evoluţia HAI este inexorabilă spre ciroză hepatică şi complicaţiile ei. Exitusul survine prin insuficienţă hepatică subfulminantă sau hemoragie digestivă variceală.

Supravieţuirea bolnavilor cu HAI netratată este de numai 20% la 5 ani, în timp ce la cei trataţi este de 63% la 10 ani. Se apreciază că terapia imunosupresoare prelungeşte supravieţuirea, dar nu împiedică dezvoltarea cirozei hepatice, deşi există semnalări recente în literatură că fibroza ar fi reversibilă. După doi ani de corticoterapie, 1/3 din pacienţi intră în remisiune cu durată de până la 5 ani, restul prezentând recăderi ce impun reluarea tratamentului. Femeile peste 40 ani răspund la tratament, dar au frecvent complicaţii legate de acesta. Pacienţii tineri cu haplotip HLA-B8 au frecvente recăderi.

HEPATITA CRONICĂ B

Epidemiologie

Infecţia VHB cu o extindere alarmantă interesează >350 × 10^6 infectaţi cronic, anticipându-se la ~ 25% din ei risc de dezvoltare a cirozei sau a cancerului hepatocelular. Infecţia are o răspândire geografică diferită. Statusul epidemiologic apreciat după procentul de portaj cronic al AgHBs poate fi apreciat ca arii de:

– mică endemie (0,5-2%): Australia, Europa de Vest, America de Nord;

– medie endemie (2-7%): Europa de Est, fosta URSS, ţările mediteraneene, Orientul apropiat;

– hiperendemie (8-15%): China meridională, Asia de Sud-Est, Africa sub-sahariană.

Prevalenţa afecţiunii (procentajul de subiecţi anti-HBs+) variază între 6% (zone de mică endemie) şi 70-95% (zone hiperendemice).

Infecţia, cu prevalenţă masculină poate afecta orice vârstă, dar în zonele de mică/medie endemie, la copil, este sporadică, în timp ce în zonele hiperendemice este alarmantă şi cu implicaţii severe (dezvoltare mai frecventă a cirozei şi cancerului hepatocelular la vârsta adultului tânăr).

Sursa de infecţie este reprezentată de sânge/produse biologice (salivă, spermă) de la pacient având replicare virală prezentă. Sângele este înalt infectiv. Un donator în perioada de replicare virală are ~10^6 virioni/ml. Screening-ul serologic pentru infecţia VHB, deşi a scăzut mult incidenţa hepatitei posttransfuzionale, fiind realizat doar cu AgHBs, nu interceptează donatorii infectivi de tip *"low level carriers"* (anti-HBc+, AgHBs-) sau "scapă" donatorii în perioada de incubaţie/convalescenţa precoce a unei hepatite acute B (când

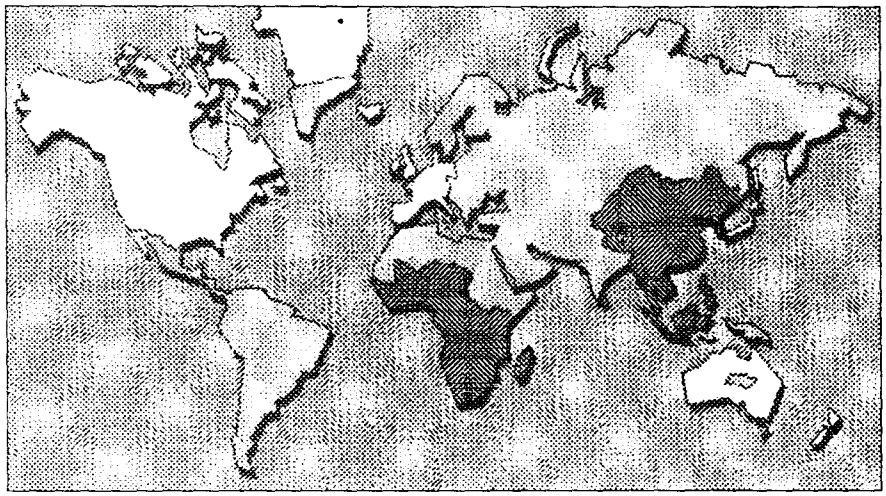


Fig. 4 – Statusul epidemiologic al infecţiei VHB.
Mică endemie-AgHBs 0,1-0,5%; anti-HBs 4-6%
Medie endemie-AgHBs 2-7%; anti-HBs 20-55%
Hiperendemie-AgHBs 8-15%; anti-HBs 70-95%

sunt AgHBs-, ADN VHB+). Derivatele de sânge (masă tromobocitară, factorul antihemofilic VIII, concentratul de factor IX, crioprecipitatul, fibrinogenul, trombina), mai ales dacă sunt obţinute de la donatori plătiţi sau din grupele populaţionale cu risc pot fi infective.

Modul de transmitere uzual este parenteral sau inaparent parenteral.

Transmiterea parenterală. Sângele/derivatele de sânge infectate transmit infecţia la fel ca si utilizarea unui ac nesterilizat, sau infectat, sau contactul cu sânge infectiv la nivelul unei laceraţii discrete cutanate/mucoasale.

Transmiterea sexuală posibilă prin contactul spermei infective cu minore laceraţii anale/peniene/vaginale este demonstrată de numărul mare de homo/heterosexuali infectaţi VHB.

Transmiterea non-sexuală intrafamilială sau în colectivităţile de copii apare în familiile cu copii de vârstă mică sau la copii instituţionalizaţi, infectaţi VHB, cu deprinderi igienice insuficient fixate, unde este posibil ca prin contactul secreţiilor infective cu mici leziuni cutanate, infecţia să se răspândească în anturaj (familie/colectivitate).

Transmiterea perinatală este importantă mai ales în ariile hiperendemice. Nou-născuţii din mame infectate VHB, AgHBe+, la naştere au risc de 100% de a rămâne infectaţi cronic, pe când cei ai mamelor anti-HBe+, doar 20%.

Masa receptivă pentru infecţia VHB este foarte largă, dar se evidenţiază grupe populaţionale cu risc pentru îmbolnăvire (tabelul VIII).

TABELUL VIII

GRUPE POPULAŢIONALE DE RISC PENTRU INFECŢIA VHB

Recipienţi de sânge	Toxicomani
Hemofilici	Personal medical şi paramedical
Pacienţi oncologici	Contacţi familiali ai purtătorilor de AgHBs
Pacienţi hemodializaţi	Persoane instituţionalizate
Recipienţi transplant	Nou-născuţi ai mamelor infectate VHB
Bărbaţi homosexuali	Călători în regiunile hiperendemice
Heterosexuali în condiţii speciale	Imigranţi din regiunile hiperendemice

ETIOLOGIE

Virusul hepatitic B sălbatic

Virusul hepatitic B (VHB) aparţinând familiei Hepadnaviridae, superfamilia Reversviridae, este constituit dintr-un înveliş reprezentat de proteinele HBs şi o nucleocapsidă conţinând genomul viral, proteinele capsidare şi ADN-polimerază (ADN-P)/revers-transcriptază (RT).

Virionii compleţi – particulele Dane ca şi cele subvirale, cu dimensiuni şi morfologie diferite, dar constituite integral din proteine HBs sunt prezente în serul infecţiilor în cantităţi impresionante – 10^8, respectiv 10^{11}-10^{14}/ml.

Genomul viral este un ADN dublu catenar, circular, deschis, de aprox. 3200 nucleotide (nt). Configuraţia circulară îi este conferită de complementaritatea nt., secvenţele 3' şi 5' terminale diferite şi suprapunerea de secvenţe nt. Lanţul negativ este complet, dar nu închis şi găzduieşte cele 4 gene codante virale: S, C, P şi X. Capătul 5' este legat covalent de proteina terminală. Lanţul pozitiv este incomplet, cu lungime variabilă şi prin intermediul unei scurte secvenţe ARN ancorat de ADN-P. Gena S cu 3 codoni de iniţiere codifică proteinele pre-S1, pre-S2 şi S, ce au un capăt 3' comun şi lungimi diferite ale lanţurilor de aminoacizi (aac).

La nivelul proteinei pre-S1 se presupune existenţa situsului de ataşare a virusului la hepatocit (aac 21-47), iar la nivelul celei pre-S2 a celui de legare a albuminei umane polimerizate, implicată în stabilizarea legării VHB la hepatocit anterior endocitozei, precum şi a epitopilor majori pentru limfocitele B (aac 13-19).

Proteina S, componentă principală a învelişului şi ţinta primară a răspunsului imun neutralizant adăposteşte un cluster epitopic înalt conformaţional (aac 99-169), determinantul "a", comun tuturor subtipurilor de AgHBs. Aminoacizii 122 şi 160 sunt critici în diferenţierea subtipurilor d/y, respectiv w/r.

Gena preC-C cu 2 codoni de iniţiere codifică proteinele capsidare HBc şi HBe. Regiunea pre-C codifică un polipeptid de export, AgHBe, iar regiunea C – o proteină ce rămâne cantonată în hepatocit, AgHBc şi se autoasamblează în capsidă. Cele 2 proteine cu mare omologie aminoacidică au epitopi diferiţi pentru limfocitele B dar cross-reactivi pentru limfocitele T.

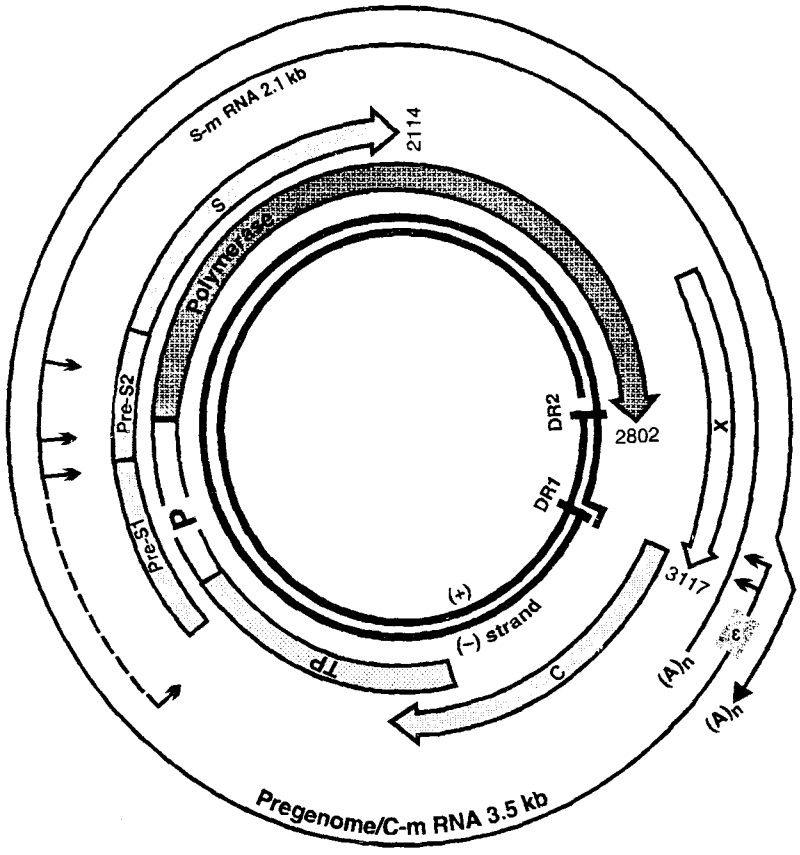


Fig. 5 – Genomul VHB.

Gena P, cea mai mare dintre cele 4, care se suprapune parţial cu AgHBc şi AgHBx şi total cu AgHBs codifică o proteină cu proprietăţi polimerazice ADN şi ARN dependentă, o RT. Are 4 regiuni care de la capătul amino către cel carboxi-terminal sunt: proteina terminală, o secvenţă aac neesenţială, fără funcţie enzimatică, ADN-P şi ribonucleaza H.

Gena X codifică AgHBx considerat factor transactivator.

Replicarea VHB este prevalent hepatică, dar prezentă şi în splină, rinichi, pancreas şi măduva osoasă. Virusul se ataşează la hepatocit prin intermediul situsului de la nivelul pre-S1. În hepatocit genomul este eliberat din virion şi „reparat". Lanţul scurt este completat de ADN-P endogenă, iar lanţul lung închis covalent. Se obţine un ADN circular, covalent, închis, care serveşte ca matriţă pentru sinteza ARN. Cel mai mare dintre cele 3 ARN-uri, pregenomul, serveşte revers-transcrierii lanţului negativ al ADN în interiorul particulelor core. După lanţul negativ se transcrie cel pozitiv, incomplet. Particulele core încapsidate cu AgHBs sunt exportate din hepatocit.

TABELUL IX

GENELE ŞI PROTEINELE VHB

Regiune genică	*Localizare nucleotidică*	*Proteină*	*Nr. aminoacizi*
Pre-S1	2848-3172	Pre-S1/LHBs	128
Pre-S2	3172-155	Pre-S2/MHBs	55
S	155-833	AgHBs/SHBs	226
Pre-C+C	1814-2450	AgHBe	214
C	1901-2450	AgHBc	183
P	2357-1621	ADN-P	832-845
X	1374-1836	AgHBx	145-154

Virusurile B mutante

Variantele genomice VHB sunt capabile să producă *infecţie transmisibilă cu pattern serologic atipic*. Ele au fost detectate în serul/ficatul pacienţilor fără marker-i serologici de replicare virală sau fără nici un marker de infecţie VHB anterioară/curentă. Variantele VHB datorate rearanjamentelor genomice în afara regiunii pre-C pot exista şi influenţa progresia infecţiei şi evoluţia bolii hepatice, deşi apariţia lor poate fi un fenomen rar.

Apariţia variantei AgHBe- este un fenomen foarte frecvent în ciclul viral. Această variantă prezintă o mutaţie punctiformă în regiunea pre-C constând în înlocuirea unei guanozine (G) cu adenozina (A) în 10 posibile sedii, consecutiv căreia se generează un stop-codon în interiorul genei. Carman (1992) găseşte acest tip de mutaţie (în ordinea frecvenţei) la nucleotide 1896, 1899 şi 1898. Consecinţa acestei mutaţii o reprezintă imposibilitatea producerii AgHBe. Această variantă genomică se asociază cu boală hepatică activă, niveluri ALT crescute, prezenţa în ficat a AgHBc şi niveluri ridicate ale ADN VHB în sânge/ficat. Pacienţii cu acest tip de infecţie sunt mai puţin responsivi la terapia cu α-IFN, au risc mai mare de a dezvolta carcinom hepato-celular şi o mortalitate crescută faţă de cei infectaţi cu VHB sălbatic.

Variantele cu mutaţii în regiunea pre-S/S previn sinteza proteinelor corespondente şi influenţează clar evoluţia infecţiei. Se consideră că variantele incapabile să sintetizeze Ag pre-S2 se corelează cu forme mai severe de boală, în timp ce mutaţiile pre-S1 trebuie considerate sporadice.

Mutantele de înveliş (AgHBs) apar sub presiunea imunologică generată de acte medicale (vaccinare antihepatitică B, imunoprofilaxia reinfecţiei grefonului cu imunoglobuline anti-HBs). Majoritatea acestor mutaţii afectează determinantul "a" al AgHBs (aac 99-169). Cea mai frecvent semnalată mutaţie, de tip punctiform (G cu A) la nucleotidul 587 (numărând de la EcoRI) al cărei rezultat este substituţia arginină cu glicină are consecinţe dramatice legate de recunoaşterea AgHBs de către anticorpii monoclonali sau antiserurile policlonale folosite în diagnostic. Există riscul ca această mutaţie (G145R) să devină tulpină dominantă pe măsura extinderii vaccinării antihepatitice, cu implicaţii clinice încă necunoscute.

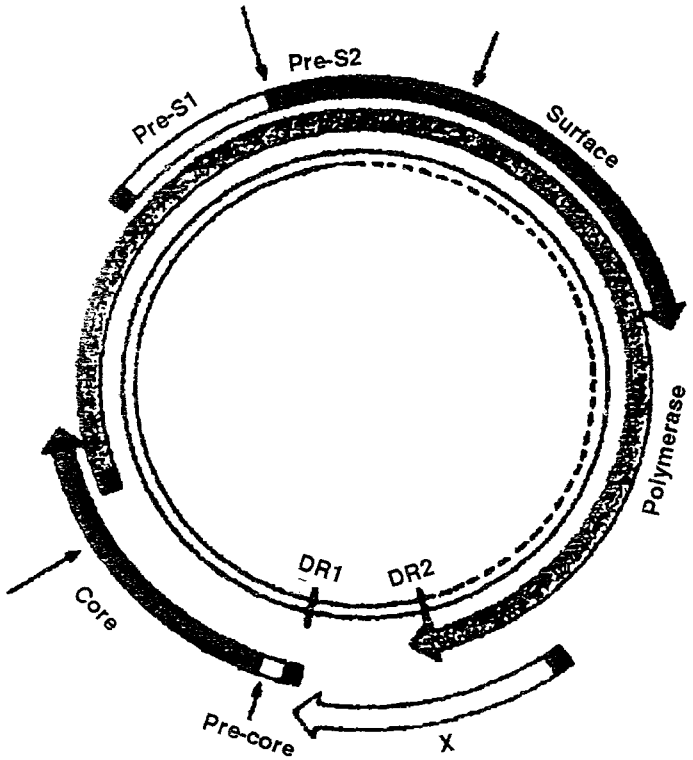


Fig. 6 – VHB mutante. Săgeţile marchează sediile mutaţiilor. Cea mai frecventă este la nivelul reg. Pre-C. Cele mai severe ca expresie clinică sunt mutaţiile în pre-C şi pre-S2.

Studii izolate au descris variante genomice interesând regiunea X, respectiv P. S-a descris o mutaţie nonsens în gena P capabilă să inhibe replicarea virală şi să inducă infecţia latentă.

IMUNOPATOGENIE

Se apreciază că infecţiile VHB acute asimptomatice şi 2-10% din cele simptomatice devin persistente şi că acest proces este dependent de continuarea replicării virusului pe fondul statusului imun al pacientului. Deoarece VHB nu s-a demonstrat a fi citopatic este de înţeles că liza imună a hepatocitelor infectate este dependentă strict de răspunsul imun al gazdei.

Faza replicativă a infecţiei VHB este caracterizată de imunotoleranţă la virus. Toleranţa imună este dependentă de natura, concentraţia, calea de pătrundere, persistenţa Ag, specificitatea determinanţilor Ag şi gradul de imunocompetenţă. Baza celulară a inducţiei toleranţei imune este reprezentată de limfocitele B sau/şi T.

Inhibiţia răspunsului imun faţă de un Ag este rezultatul activităţii celulelor cu proprietăţi supresive specifice şi anume: limfocitele Ts specifice

(activate electiv de concentraţii mici / mari de Ag -nivel 1, respectiv 2 de imunosupresie), limfocitele B "supresor" specifice (cu efect inhibitor prin producţia şi secreţia de anti-Id) şi unele macrofage (care conservă timp îndelungat epitopii supresivi, cu stimulare cronică a limfocitelor Ts prin cantităţi mici de Ag eliberate succesiv).

Inducţia imunotoleranţei la VHB s-a considerat a fi datorată: concentraţiilor mari de Ag HBs sau de anti-HBc, distrucţiei clonelor de limfocite B prezentatoare a HBs limfocitelor Tc restricţionate de clasa I a CMH, infecţiei VHB a limfocitelor/macrofagelor, proteinelor capsidare VHB care inhibă sinteza de β-IFN, potent agent al etalării CMH pe membrana hepatocitară.

În primul stadiu al fazei replicative infecţia evoluează cu markeri de infecţiozitate şi replicare virală intensă, dar cu AT normale, relevând absenţa necroinflamaţiei/hepatitei.

În al doilea stadiu al aceleiaşi faze (seroconversia "e") se dezvoltă / ameliorează răspunsul imun, conducând la stimularea citokinelor, liză celulară directă şi proces inflamator. Liza celulară implică recunoaşterea ţintei de către celulele imune efectorii. Peptidele virale, mai ales Ag HBc sunt procesate în hepatocite şi etalate pe membrana hepatocitară în conjuncţie cu Ag clasei I CMH. Adaptarea peptidului cel mai imunogen la situsul combinativ 1 α al CMHI este dependentă de repertoriul de receptori T celulari (TCR) ai gazdei. Cel mai imunogen peptid al Ag HBc este reprezentat de aac 18-27, care se coaptează perfect indentării HLA-A2.

Această coaptare a peptidului viral cu CMH I este identificată de limfocitele CD8 care iniţiază apoptoza mediată de *Fas,* citokine şi perforină. Antigenele serice sunt procesate de macrofage într-o manieră similară şi prezentate limfocitelor CD4+ restricţionate de clasa II a CMH. Rezultatul este creşterea proliferării T-celulare, stimularea etalării moleculelor clasei I CMH pe hepatocite şi scăderea replicării virale. Celulele CD4+ sunt capabile de atac citolitic în anume circumstanţe.

În acest studiu se constată de asemenea markeri de infecţiozitate şi de replicare virală (mai puţin intensă însă!) şi hepatita simptomatică, având niveluri anormale de AT şi necroinflamaţie hepatică.

Faza integrativă a infecţiei cronice VHB începe odată cu scăderea/înlăturarea hepatocitelor infectate viral, la finele unei imunoeliminări quasieficiente.

În acest studiu Ag HBe devine nedecelabil şi se notează apariţia anti-HBe. ADN VHB scade drastic, deşi se mai menţin niveluri reduse evidenţiabile prin PCR. Nivelul AT se normalizează. Leziunile necroinflamatorii involuează / se remit. Pacienţii rămân Ag HBs+ datorită integrării genei S în genomul hepatocitului gazdă. Pacienţii care-şi fac seroconversie "s" trec în stadiul următor, devenind imuni la VHB.

ISTORIA NATURALĂ A HEPATITEI B

Datele studiilor experimentale pe o populaţie largă de voluntari infectaţi VHB au relevat că 70% din ei au dezvoltat *hepatită acută autolimitată*

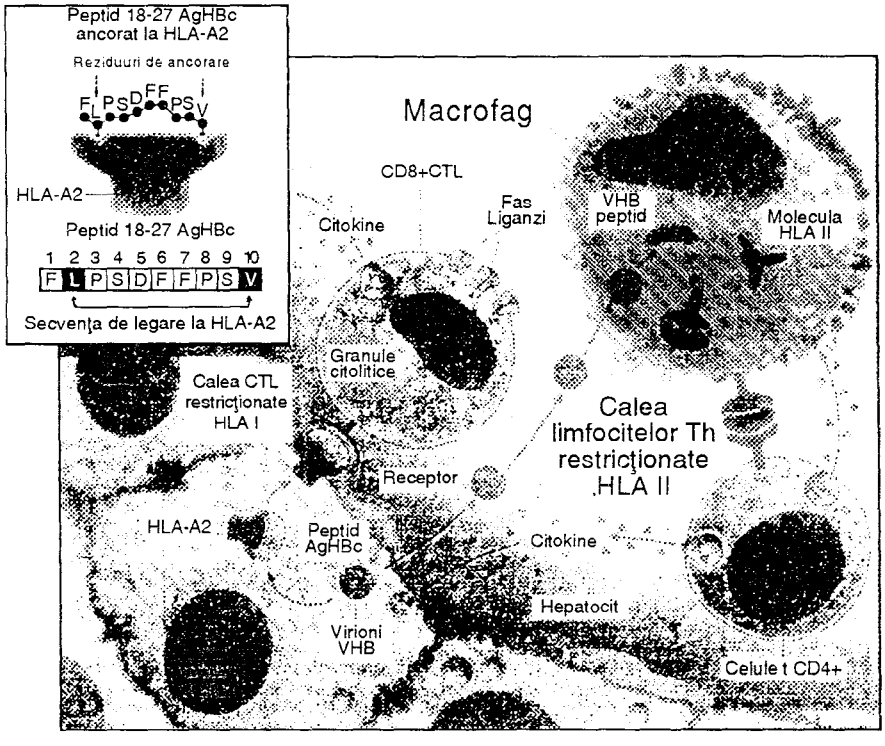


Fig. 7 – Imunopatogenia hepatitei B. În cartuş peptidul AgHBc ancorat la HLA-A2.

cu AgHBs decelabil, iar 23% hepatită subclinică, fără AgHBs decelabil, dar confirmată de răspunsul anticorpic (anti-HBc+, anti-HBs+).

Infecţia cronică survine la 2-10% dintre adulţii şi ~90% din copiii infectaţi perinatal. Se apreciază că ~ 62% din infecţiile persistente sunt datorate VHB sălbatic (VHBs) şi 35-37% mutantului în pre-C (VHBm). Cca 25-50% din infectaţii cronic sunt viremici, imunotoleranţi, 5-10% având viremii înalte. În perioadele de viremie înaltă, subiecţii au TFH nemodificate şi necroinflamaţie minoră/absentă. În perioada de imunoeliminare, infecţia evoluează cu leziuni hepatitice de grade şi expresii clinice variabile. Infecţia este latentă la 0,5-15% din pacienţi, iar la 5-10% este trădată doar de prezenţa anti-HBc+, AgHBs fiind sub pragul de sensibilitate al testelor diagnostice comerciale ("low-level carrier").

Remisiuni naturale se notează secundar seroconversiei "e" cu o rată anuală (RA) de 10-17%, iar clearance viral natural cu una de 1-2%. Rareori se notează reconversii la stadiul imunotolerant (~2%).

Ciroza hepatică survine la 15-20% dintre adulţii, respectiv 40% copiii infectaţi perinatal în decurs de 5-20 ani de la contagiune. Rata de progresie anuală la ciroză este de 1,5-2,5%. Carcinomul hepato-celular survine în

TABELUL X

FAZELE CICLULUI VITAL AL VHB ÎN ORGANISMUL UMAN

Parametru	*Faza replicativă*		*Faza integrativă*	
	Imunotoleranţă	*Seroconversie „e"*	*Latentă*	*Vindecare*
Hepatocit				
AgHBc	+++ (nc.)	+ (nc, cp, focal)	–	–
AgHBs	++ (cp sau m)	++ (cp sau m)	+++ (cp)	–
ADN VHB	+++	++	+	–
Ser				
AgHBs	+++	++	+	–
Anti-HBs	–	–	–	+ şi anti-preS2+
Anti-HBc total	+++	++	++	++
Anti-HBc IgM	–	+ (fluctuant)	±	–
AgHbe	+++	±	–	–
Anti-Hbe	–	±	+	±
ADN VHB	+++	++ (fluctuant)	±	–
Aminotransferaze	N	↑↑↑	N	N
Hepatită (activitate)	minimă	medie/severă	minimă/abs.	abs.

nc = nuclear;
cp = citoplasmatic;
m = membranar;
abs. = absentă.

evoluţia infecţiei după decenii de la contagiune, asociat de regulă, unei ciroze inactive, blânde, cu o RA de ~5,7%.

TABLOU CLINIC

De obicei, pacienţii cu HC recunosc rar *formele simptomatice,* mai ales icterice de boală acută. În stadiul cronic, pacienţii cu *forme necomplicate* de boală sunt în general asimptomatici. Dacă simptomele sunt prezente, ele sunt nespecifice şi blânde. Astenia fizică intermitentă, agravată de exerciţiu, rareori debilitantă, afectează mai ales viaţa socială a pacientului, nu pe cea profesională. Febra, mialgiile, artralgiile atrag atenţia asupra posibilei asocieri a poliarteritei nodoase. Greaţa, inapetenţa, scăderea ponderală, disconfortul abdominal, emisia de urini colurice, icterul apar rar şi se leagă mai ales de boala avansată. În stadiul cirotic, pacienţii prezintă scădere ponderală, icter, ascită, edeme.

La examenul fizic în boala recentă nu se găsesc modificări sau este prezentă doar hepatomegalia izolată. În boala severă şi veche se întâlnesc icterul (cu caracter fluctuant), angioamele stelate (rar), hepatosplenomegalia şi/sau sindromul de hipertensiune portală francă şi/sau simptomatică.

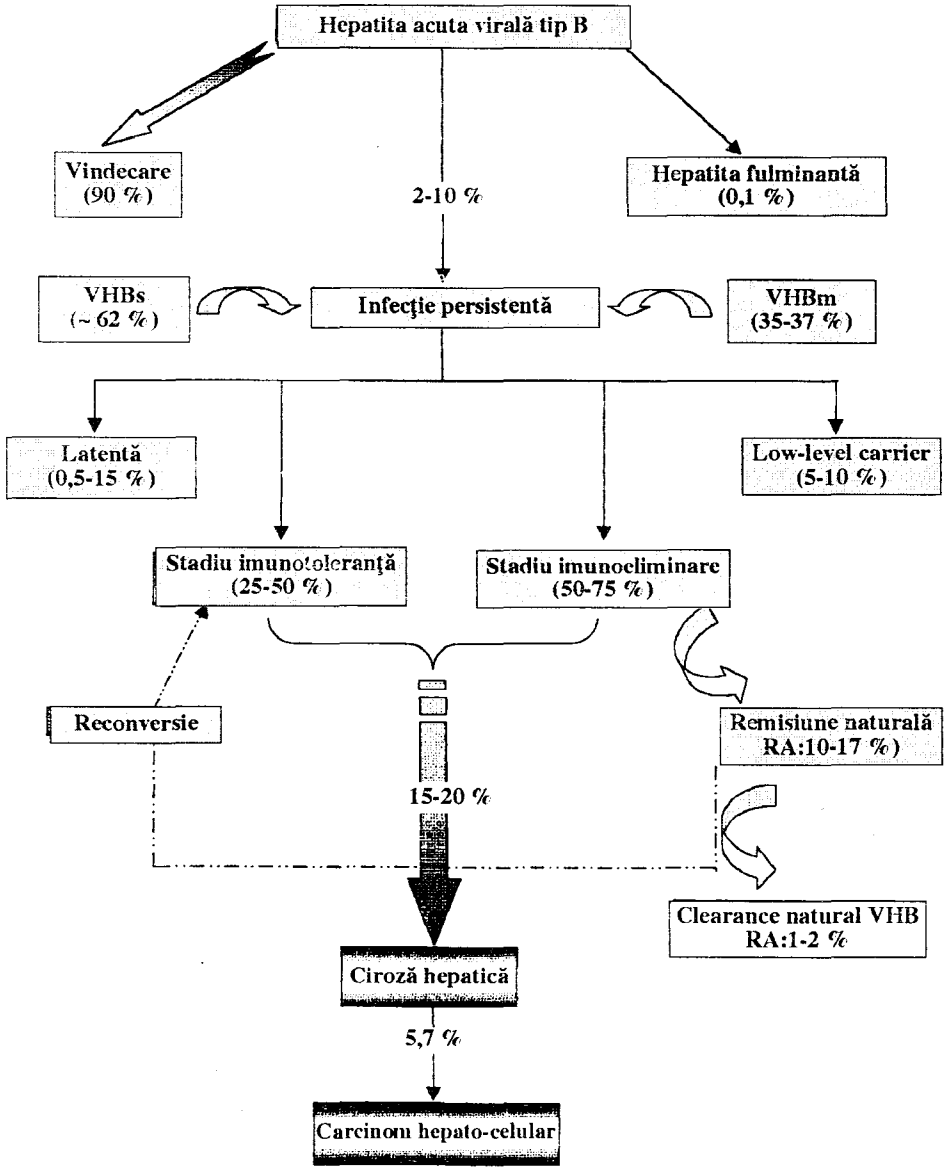


Fig. 8 – Istoria naturală a infecţiei VHB.

Pacienţii cu fenomene artritice, urticarii, rash-uri, vasculite, neuropatie periferică, hipertensiune arterială, care asociază semne de boală hepatică aparţin grupului cu poliarterită nodoasă la care manifestările clinice sunt secundare depunerilor de complexe imune (AgHBs + anti-HBs) asociate complementului şi imunoglobulinelor. Hipertensiunea arterială şi, mai ales, ede-

mele, pot atrage atenţia în absenţa tabloului de ciroză asupra asocierii nefropatiei virale de tip glomerulonefrită şi chiar sindrom nefrotic prezente, de regulă, la pacienţii cu niveluri înalte de replicare virală, mai ales copii.

Acrodermatita papulară Gianotti-Crosti, descrisă la copiii italieni cu HC tip B şi caracterizată prin elemente eritemato-papuloase de dimensiuni mari dispuse la nivelul extremităţilor nu are definită istoria naturală ori tratamentul. S-au mai descris la adulţi vasculite cutaneo-mucoase acrale, caracterizate de elemente papuloase, nepruriginoase, cu apariţie intermitentă, asociate cu artralgii, fenomene Raynaud.

EXPLORĂRI PARACLINICE

TFH. La pacienţii cu hepatită B se constată modificări ale TFH constând în creşterea nivelului AT, însoţite de valori normale/uşor crescute ale FA, GGT sau LDH. Nivelul AT fluctuează până la de 5-8 × N, raportul AST/ALT fiind, de regulă, 0,5-0,8. Bilirubina serică, serinemia şi TP sunt, de regulă, normale cât timp boala nu este severă. Imunoglobulinele au valori uşor crescute.

Pe măsură ce boala progresează la ciroză, nivelul AT, în particular al AST, creşte ca şi raportul AST/ALT. Se remarcă creşteri ale nivelului enzimelor de colestază, apariţia hiposerinemiei şi prelungirea TP ca urmare a agravării insuficienţei hepatice, precum şi creşteri ale IgA şi pozitivitatea testelor pentru ASMA şi FR.

Prognosticul defavorabil este asociat cu valori mari, stabile, ale bilirubinemiei, hiposerinemie şi prelungirea TP.

Biopsia hepatică. Prelevatele histologice de la pacienţi cu HC tip B relevă aspect de inflamaţie portală, periportală (cu activitate uşoară / medie) şi lobulară, aceasta din urmă mai ales în perioadele de exacerbare, corelate cu vârfuri AT şi seroconversie în sistemul "e". Marca histologică a infecţiei cronice VHB este prezenţa hepatocitelor "în sticlă mată" ("*ground-glass*"). Numărul celulelor *"ground-glass"* este invers proporţional cu gradul activităţii inflamatorii. În infecţia VHB replicativă, necroinflamaţia hepatică este slab reprezentată, ea având aspect de hepatită portală sau periportală cu activitate minoră. Hepatocitele *"ground-glass"* exprimând AgHBs citoplasmatic/membranar şi abundent AgHBc nuclear în nucleu şi citoplasmă, au distribuţie focală. În perioada următoare seroconversiei, celulele *"ground-glass"* sunt intens pozitive pentru AgHBs, iar AgHBc este nedecelabil. Activitatea inflamatorie este de grad mic/absent.

Diagnosticul serologic al infecţiei VHB. Diagnosticul serologic al infecţiei VHB impune: (1) decelarea marker-ilor de infecţie VHB (AgHBs, anti-HBc); (2) precizarea fazei infecţiei VHB (anti-HBc IgM); (3) identificarea potenţialului infectiv şi activităţii virale (ADN VHB şi/sau ADN-P; AgHBe şi anti-HBe).

(1) *Decelarea marker-ilor de infecţie VHB*

AgHBs, evidenţiabil prin tehnici EIA, confirmat de coexistenţa anti-HBc, reprezintă un marker de infecţiozitate, reflectând infecţie VHB acută/cro-

nică, curentă. El apare la cca 4-6 săptămâni de la contactul infectant, succedând pozitivării ADN VHB (PCR), titrul său creşte în incubaţie, scade în cursul bolii şi dispare la 90% din pacienţi în 12 săptămâni de la debutul bolii. Persistenţa AgHBs > 6 luni de la debutul bolii semnifică infecţie cronică/persistentă.

Negativitatea AgHBs nu exclude prezenţa infecţiei VHB. Explicaţiile ar fi:

– subiect în perioada de incubaţie a infecţiei (poate rămâne AgHBs- până la 6 luni de la contagiune), caz în care certificarea infecţiei este dată de ADN VHB + (PCR);

– genoamele HBs pot fi exprimate, dar nu şi secretate, acesta fiind cazul producţiei selective de LHBs, când doar PHB poate tranşa diagnosticul;

– AgHBs secretat sub limita decelabilităţii în testele curente – *"low-level carriers"*;

– AgHBs circulant în cantităţi < 1 ng/ml, dar complexat cu anti-HBs;

– AgHBs mutant la nivel de înveliş, non-reactiv cu anti-HBs din testele uzuale (rar).

Anti-HBc, decelabili prin teste EIA, sunt prezenţi în serul pacientului infectat acut/cronic VHB. Testul pozitiv pentru anti-HBc confirmă şi, la rândul lui, este confirmat, de pozitivitatea AgHBs. Ca marker de infecţie anterioară VHB, anti-HBc au valoare net superioară anti-HBs din următoarele motive:

- anti-HBs pot fi induşi vaccinal;
- anti-HBc sunt decelabili în sânge în aşa-numita perioadă de "fereastră imunologică" (perioada între momentul ştergerii AgHBs şi apariţiei anti-HBs);
- ~15% dintre convalescenţii de HAV tip B nu dezvoltă anti-HBs;
- la 6 ani de la HAV tip B, ~20% din cei ce au traversat o formă autolimitativă nu au anti-HBs decelabili, dar sunt încă anti-HBc+;
- în zonele endemice infecţiei VHB, ~20% din subiecţii AgHBs- anti-HBc+ nu au anti-HBs şi doar un procent minim au anti-HBs+, anti-HBc-.

În absenţa oricărui alt marker serologic de infecţie VHB anti-HBc+ în titruri înalte semnifică infectivitate.

(2) *Precizarea fazei infecţiei VHB.* Se realizează prin *testarea anti-HBc* IgM (imunocaptură). Ei apar în faza tardivă a incubaţiei, odată cu ascensiunea AT, au titru maxim în perioada de stare a bolii şi diminuă/dispar în convalescenţă. Cele mai mari titruri de anti-HBc IgM se constată la pacienţi cu AgHBs+ prelungit. Ocazional, unicul marker al infecţiei VHB este reprezentat de anti-HBc IgM (1-5%). Detectarea anti-HBc IgM este de importanţă deosebită în următoarele cazuri:

- purtător cronic de VHB AgHBs- anti-HBc+ ce dezvoltă hepatită acută nonB la care absenţa/titrul mic al anti-HBc IgM semnifică episod acut de hepatită nonB, mai ales la populaţia cu risc crescut din zone endemice;

• hepatită acută tip B AgHBs- când serul este prelevat prea târziu ori imunoeliminarea este prea viguroasă (hepatite fulminante). Titrul mare al anti-HBc IgM identifică hepatita acută tip B în absenţa AgHBs;

• purtătorii cronici de anti-HBc IgM la titruri mici/moderate sunt în replicare activă VHB.

Anti-HBc IgM apar utili studiului serologic al pacienţilor AgHBe- şi monitorizării pacienţilor trataţi cu antivirale. Se negativează la 12-24 luni de la vindecarea HC.

(3) *Identificarea potenţialului infectiv şi activităţii virale.* Se obţine prin testarea ADN VHB şi/sau ADN-P ca şi a sistemului "e" (AgHBe/anti-HBe).

ADN VHB, precondiţia înaltei infectivităţi a VHB este primul marker serologic al infecţiei, el fiind detectat (PCR) cu 2 săptămâni anterior apariţiei AgHBs şi menţinându-se în serul pacienţilor cu infecţie autolimitativă după negativarea AgHBs şi încă 2 săptămâni după decelarea anti-HBs. ADN VHB şi ADN-P reprezintă marker-ii cei mai sensibili ai replicării virale. Pozitivitatea lor se corelează viremei şi prezenţei AgHBc în hepatocite. Se apreciază că cele mai mari viremii sunt prezente la pacienţii ADN-P+, AgHBe+.

AgHBe apare în infecţia acută VHB simultan sau la câteva zile de la apariţia AgHBs, anterior ascensiunii AT. Titrul său urmează curba de evoluţie a AgHBs. Ştergerea sa survine în 2-10 săptămâni. Persistenţa AgHBe+ > 10 săptămâni anunţă conicizarea. În infecţia persistentă VHB, 25-50% din pacienţi sunt AgHBe+, asociind ADN-P+ şi viremii mari.

Anti-HBe apar la un interval de timp ("fereastră serologică") de la negativarea AgHBe, relevând în hepatita autolimitată încetarea replicării şi posibilitatea rezoluţiei hepatitei. În infecţia cronică cu viremie AgHBe-, replicarea virală redusă, fluctuantă, dar prezentă, evoluează cu pattern serologic anti-HBe+, ADN VHB+ menţinându-se potenţialul infectiv.

(4) *Alţi marker-i virali ai infecţiei VHB şi semnificaţia lor*

Ag preS se corelează cu replicarea virală în stadiu acut sau cronic al bolii, indiferent de statusul HBe.

Anti-preS1 preced apariţia anti-preS2 şi, împreună, pe cea a anti-HBs. Se consideră că anti-preS2 sunt adevăraţii anticorpi de vindecare a hepatitei B.

Anti-HBs nu reprezintă cel mai bun parametru serologic pentru aprecierea imunităţii anti-VHB sau a prevalenţei infecţiilor VHB (explicaţii la semnificaţia diagnostică a anti-HBc). Testarea lor este utilă pentru aprecierea eficienţei vaccinării anti-VHB şi determinării statusului imun la pacienţii anti-HBc+. Nu sunt anticorpi protectivi la infectaţii cu mutante de înveliş (AgHBs).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de HC tip C se suspectează în următoarele condiţii:

– pacient cu episod acut cunoscut, nerezolvat în 6 luni de la debut;

– subiect simptomatic şi/sau cu modificări la examenul obiectiv şi/sau de TFH provenind dintr-o regiune hiperendemică sau aparţinând grupelor populaţionale cu risc;

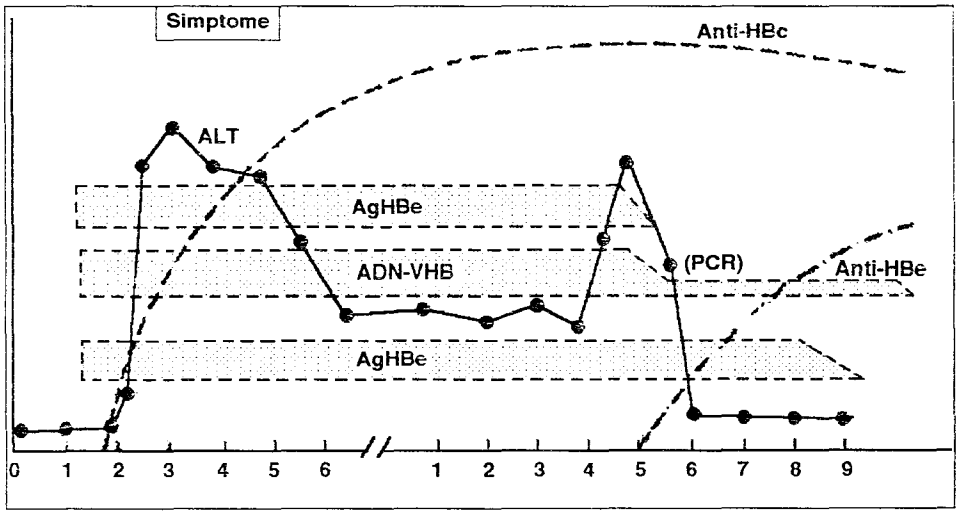


Fig. 9 – Serologia infecţiei VHB persistente.

– donator refuzat de centrele de donare mai ales în prezenţa TFH alterate.

Confirmarea vine din coroborarea datelor de examen fizic (nu foarte bogate), cu datele oferite de TFH, BH, dar, mai ales, din testele virale directe sau indirecte.

Pasul următor diagnosticului pozitiv este *stabilirea fazei de evoluţie a infecţiei virale* pentru a decide o eventuală intervenţie terapeutică şi se realizează prin investigarea pattern-ului serologic viral completat cu studiul viral histologic.

Pattern-urile bolii se diferenţiază în faza de imunoeliminare hepatică prin nivelul AT.

– *Persistent:* ALT sunt crescute persistent, sugerând inflamaţie hepatică continuă asociată replicării active virale.

– *Remitent:* ALT fluctuează în limite largi, având perioade de normalizare. Se corelează cu reactivarea intermitentă a replicării virale (ascensiunea marcată a ALT) alternând cu replicarea inactivă (ALT normale şi prezenţa câtorva forme episomice de ADN VHB, dar fără secreţia de noi virioni VHB din celulele infectate) şi remisiunea hepatitei.

– *Purtător sănătos:* AgHBs prezent la pacient asimptomatic, cu funcţie hepatică normală şi absenţa marker-ilor de replicare virală (ADN VHB, anti-HBc IgM).

– *Remisiune:* Persistenţa funcţiei hepatice normale şi absenţa marker-ilor serologice de infecţie persistentă (AgHBs, AgHBe, ADN VHB, anti-HBc IgM). Rata anuală a remisiunilor spontane este de 15% pentru pacienţii care au contractat infecţia la vârsta adultă. Şi pacienţii în remisiune pot prezenta recăderi, mai ales dacă devin imunodeprimaţi. Se produce o reactivare a unor

TABELUL XI

INTERPRETAREA TESTELOR SEROLOGICE ÎN INFECŢIA VHB

Markeri serologici	*Semnificaţie*
AgHBs+ repetat şi confirmat, izolat, tranzitor	Ag de transfer
Anti-HBc izolaţi (titruri mari)	Infectivitate VHB prezentă
Anti-HBs+ ≥ 10 mUI/ml	Imunitate eficientă, postvaccinală
AgHBs+ şi anti-HBc+	Infecţie VHB curentă, acută sau cronică. Necesită testări suplimentare pentru stabilirea – fazei infecţiei virale – potenţialului infectiv şi activităţii virale
AgHBs- dar anti-HBc+	Incubaţie HVA (ADN VHB+) Genoame VHB latente, inactive, potenţial reactivabile Producţie selectivă de LHBs, demonstrabilă pe BH AgHBs secretat sub limita decelabilităţii – „low level carriers" AgHBs sub 1 ng/ml şi complexat cu anti-HBs
AgHBs- dar anti-HBc şi anti-HBs+	Infecţie VHB acută, fără AgHBs decelabil vindecată Infecţie cu mutant de înveliş la vaccinat cu imunitate slabă postvaccinală (titruri anti-HBs <2,5 mUI/ml)
AgHBs, HBe şi pre-S1+, anti-HBc+, ADN VHB+	Infecţie VHBs replicativă, acută/cronică
AgHBs, pre-S1+, anti-HBc, HBe+, ADN VHB+	Infecţie VHBm (pre-C) replicativă
AgHBs+, anti-HBc, HBe+, ADN VHB-	Infecţie VHB acută/cronică, non-replicativă
Anti-HBc, HBe, HBs+	Imunitate naturală, recent dobândită (<2 ani de la infecţie)
Anti-HBc, HBs+	Imunitate natural dobândită, în general la < 6 ani de la infecţie
Anti-HBc, HBs, pre-S2+	Imunitate naturală eficientă = Vindecare

infime cantităţi de ADN VHB "ascunse" în unele celule, ţinute sub control de sistemul imun şi interferonul natural.

Diagnosticul diferenţial cel mai apropiat se face după certificarea unei HC virale tip B doar cu hepatitele virale mixte (B+D sau B+C) la care tabloul clinic mai bogat, alterările mai evidente ale TFH şi histologia mai severă se corelează cu pozitivitatea marker-ilor virali ai infecţiilor asociate (anti-HD total şi IgM+, respectiv anti-VHC+).

TRATAMENT

1) **Măsurile terapeutice cu caracter general** vizează *restricţia activităţii fizice* la pacienţii cu forme severe de boală. Nu se vor face *restricţii*

alimentare decât în cazul şi pentru afecţiuni morbide asociate. Consumul de etanol va fi descurajat. Pacienţii vor fi instruiţi asupra modalităţilor de transmitere a infecţiei virale în anturaj, iar familiile vor fi sfătuite să se testeze şi să recurgă la vaccinare antihepatită B.

Vaccinarea antihepatită B se practică utilizând 3 doze vaccinale la imunocompetenţi şi 4 la imunocompromişi. La imunocompetenţi se administrează doza a II-a la o lună de la prima, iar a III-a la 6 luni, iar la imunocompromişi primele 3 doze vaccinale se spaţiază la o lună, iar a IV-a la un an de la prima administrare. Sunt necesare rapeluri la intervale de 5 ani.

Vaccinarea se practică şi la personalul medical care nu este imunizat natural în caz de înţepare accidentală, după testare serologică, într-un interval de timp < 2 zile de la incident. Schema vaccinală este aceeaşi.

2) **Tratamentul etiopatogenic** este cel antiviral având ca scop clearance-ul viral sau reducerea AT şi inflamaţiei hepatice, scăderea infectivităţii, prevenirea progresiei la ciroză şi carcinom hepato-celular şi ameliorarea supravieţuirii.

Medicaţia antivirală uzuală este reprezentată de interferoni şi analogi nucleozidici.

Interferonii

Interferonii (IFN) reprezintă un grup de glicoproteine produse de celulele nucleate stimulate viral sau prin inductori ce aparţin clasei citokinelor; ei manifestă proprietăţi antivirale, imunoreglatorii şi antiproliferative. IFN sunt desemnaţi ca α, β şi γ.

1. α-IFN este produs de leucocite, limfocite B, fibroblaşti induşi viral. Proteinele sale codificate de o genă de pe cromozomul 9 sunt constituite dintr-un lanţ de 165/166 aac, cu reziduuri hidrocarbonate puţine/absente. Acţiunea α-IFN implică legarea de un receptor membranar specific (glicoproteină) codificat de o genă dispusă pe cromozomul 21. In vivo, α-IFN inhibă creşterea celulelor tumorale; stimulează activitatea celulelor NK, Tc, macrofagelor; are efecte antivirale, antibacteriene şi antiparazitare, blochează resorbţia osoasă. Se utilizează în terapia leucemiei cu "celule păroase", leucemiei granulocitare cronice, sarcomului Kaposi, cancerelor renale şi colonice, infecţiilor virale (hepatită, rhino-, herpes-, papilomaviroze) şi artritelor.

2. β-IFN este produs de fibroblaşti. Proteina sa codificată de o genă de pe cromozomul 9, este glicosilată şi constituită dintr-un lanţ de 166 aac. Pare să aibă receptor membranar comun cu α-IFN. In vivo induce proteinele CMH I şi II şi produce creşterea β_2-microglobulinei serice, neopterinei, activităţii celulelor NK, activităţii 2,5 OAS în limfocitele periferice. Este utilizat în terapia sclerozei multiple, SIDA, sarcomului Kaposi, infecţiilor virale (hepatitice, herpetice şi papiloma), leucemiilor/limfoamelor, glioamelor maligne, cancerelor (renal, bronhogenic, de vezică urinară) ca agent unic sau asociat cu citostatice.

3. γ-IFN este un produs al limfocitelor T şi NK. Proteina γ-IFN codificată de o genă situată pe cromozomul 12, are un lanţ de 127-134 aac. Receptorul său glicosilat extensiv este prezent pe toate celulele, cu excepţia eritro-

citelor. In vivo are acţiune antivirală, antiparazitară şi induce experimental boli autoimune (diabet autoimun). În clinică i se evaluează eficienţa în: boala cronică granulomatoasă, neoplazii, boli virale şi parazitare, boli autoimune.

Mecanismul de acţiune al IFN. IFN exercită acţiuni biochimice şi celulare directe şi indirecte. După legarea de receptorii membranari, *acţiunile directe* sunt rapid iniţiate prin semnale transcitoplasmatice, posibil mediate de produşii metabolismului acidului arahidonic. Acestea reprezintă trigger-i pentru apariţia a peste 20 noi specii de proteine citoplasmatice, produşi ai genelor induse de IFN. *Acţiunile indirecte* pot fi mai lente ca dezvoltare (stimularea imună) şi dependente de interacţiunea cu alte citokine şi/sau factori de creştere. Efectul antiviral se explică prin inducţia oligoadenilat sintetazei (OAS) sau proteinkinazei P1 (PKP1). OAS, una din cele mai precoce proteine apărute, catalizează sinteza de mici oligonucleotide. Acestea activează o ribonuclează latentă care degradează ARN monocatenar şi destabilizează ARNm celular incriminat în replicarea virală. PKP1 este activată de către ARNds. Odată activată, ea inhibă sinteza de noi particule virale prin fosforilarea factorului eukariotic de iniţiere (eIF2) al cărui rol este să iniţieze sinteza noilor proteine virale.

IFN este un inductor potent al CMH I şi β_2-microglobulinei, dar mai slab inductor decât γ-IFN asupra CMH II. Asupra limfocitelor T, α-IFN acţionează stimulând Ag CMH şi reprezintă trigger-ul unei interacţiuni complexe macrofage-Th-alte citokine, culminând cu maturarea celulelor Tc fucţionale. Activitatea celulelor B este stimulată mai puţin important, dar α-IFN poate creşte citotoxicitatea celulară Ac-dependentă şi C'-mediată.

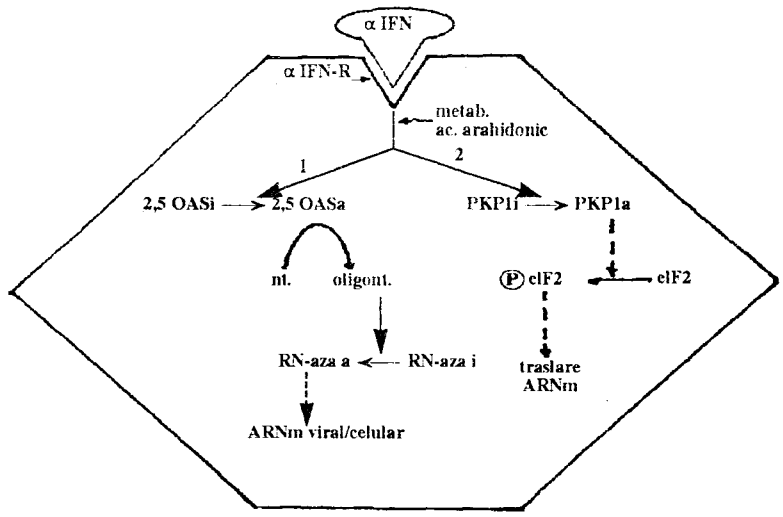


Fig. 10 – Mecanismul de acţiune al IFN.

Analogii nucleozidici

Analogii nucleozidici sunt compuşi chimic asemănători celor care iau parte în mod natural la biosinteza acizilor nucleici (AN) şi/sau proteinelor. Ei se substituie compuşilor naturali, fie în structura acestora, fie în cea a substraturilor unor enzime implicate în aceste biosinteze. Virusul nu-şi mai poate îndeplini funcţiile deoarece analogul modifică informaţia genetică sau structurile secundară şi terţiară ale AN.

Dintre analogii nucleozidici purinici amintim pe cei de adenozină (Vidarabină şi Adeninarabinozida 5'-monofosfat) sau guanozină (Acyclovir, Ganciclovir, Famciclovir), iar dintre cei pirimidinici, Lamivudina.

• *Vidarabina* inhibă replicarea unui larg spectru de virusuri ADN (herpes-, poxpapova) şi ARN (retro-, picorna). Acţionează prin inhibarea specifică a ADN viral după fosforilarea sa la Ara-TP prin inhibiţia: ribonucleotid-reductazei cu scăderea consecutivă a concentraţiei celulare de dezoxiribonucleotizi, ADN-P, prevalent a celei virale, cu scăderea sintezei ADN, mai ales viral; încorporarea AMPc-Ara/Ara-ATP în catenele de ADN, în special cel viral. Preparatul se administrează în perfuzie endovenoasă, în doze de 5-10 mg/kg corp/zi, 4-8 săptămâni, cu o rată de responsivitate de 10-42%. Efectele adverse majore sunt neurologice şi hematologice. Preparatul are două inconveniente majore: hidrosolubilitatea scăzută; metabolizare rapidă (dezaminare) la ara-hipoxatină (ara-Hx), mai puţin activă.

• *Adeninarabinozida 5'-MP,* derivat de ara-A se crede că ar fi clivată de fosfomonoesteraze la ara-A, care este transportată activ în celule, unde fie este fosforilată la ara-ATP, fie dezaminată la ara-Hx de către adenozin-dezaminaze. Mecanismul de acţiune este similar ara-A, iar efectele adverse (neurotoxicitatea) mai puţin importante. Administrată în doze de 5-10 mg/kg corp/zi, în cure de 4-8 săptămâni, 1-2 cicluri de tratament, conduce la o rată de responsivitate de 9-55%.

• *Acyclovirul,* activ la imunocompetenţi şi imunodeprimaţi, lipsit de toxicitate acţionează ca acycloguanozin – TP prin inhibiţia ADN-P virale. Administrat în perfuzie endovenoasă în doze de 15 mg/kg corp/zi, 4 săptămâni a condus la o rată de responsivitate de 30%.

• *Ganciclovirul,* analog al 2 deoxiguanozinei, activ doar fosforilat, inhibă competitiv ADN-P virală. Administrat perfuzabil în doze de 5-10 mg/kg corp/zi, 2-3 săptămâni scade replicarea virală cu 40-100%, doar pe perioada de tratament. Are efecte adverse hematologice şi neurologice.

• *Famciclovirul,* metabolizat intracelular la penciclovir, forma activă, conduce la obţinerea unei matriţe ADN instabile prin încorporarea în catena ADN VHB. Replicarea virală scade cu 90% la doze de 250-500 × 3/zi, 10 zile. La transplantul hepatic reinfectat VHB replicarea virală scade în procent similar la doze similare după 9 săptămâni de tratament.

• *Lamivudina,* enantiomerul negativ al 3 tiacitidinei are un potent efect inhibitor al ADN-P. Efectul aspra virusului se instalează mai rapid decat la IFN, adică la 4 săptămâni de tratament cu doze de 600 mg/zi, respectiv 12 săptămâni la doze de 300 mg. Răspunsul susţinut se constată la cel mult

20% dintre pacienţi. Ca efecte adverse se notează pancreatita, neuropatia periferică şi insuficienţa hepatică în tratamentul pacienţilor HIV+.

Indicaţiile tratamentului antiviral

Medicaţia antivirală este rezervată pacienţilor la care s-a demonstrat:

– existenţa replicării virale active prin prezenţa în:

- hepatocite a AgHBc nuclear (VHBs)/citoplasmatic (VHBm în pre-C) şi ADN VHB
- ser a AgHBe (VHBs)/anti-HBe (VHBm în pre-C), ADN VHB şi anti-HBcIgM

– histologie de hepatită activă (scor activitate $\geqslant 4$, fibroză $\leqslant 2$, clasificare Ishak, 1995)

– nivel anormal al ALT

Pacienţii care primesc antivirale trebuie să îndeplinească următoarele criterii hematologice şi biochimice minime: hemoglobină $\geqslant$ 12-13 g/dl, leucocite $\geqslant$ 3000/mmc, trombocite $\geqslant$ 100 000/mmc, AP $\geqslant$ 60%, bilirubinemie totală $\leqslant$ 3 mg/dl, serinemie $\geqslant$ 3 g/dl.

Contraindicaţiile tratamentului antiviral

- Orice boală hepatică diagnosticată în baza istoricului medical şi confirmată morfologic, alta decât hepatopatia cronică virală: coinfecţie HIV, hemocromatoza, deficit de α_1-antitripsină, boala Wilson, HAI, steatoză hepatică alcoolică la obezi, hepatită medicamentoasă.
- Ciroză hepatică virală cu: icter, tulburări severe de coagulare, hipersplenism hematologic, varice esofagiene cu/fără episoade de hemoragie variceală, ascită în antecedente/curentă, episoade de encefalopatie porto-sistemică în antecedente/curentă, cancer hepato-celular asociat.
- Pacient cu transplant renal, hepatic, cardiac
- Afecţiuni cronice non-hepatice asociate:

Pulmonare – bronhopneumopatie cronică obstructivă

Cardiace – angor pectoris instabil/agravat, infarct miocardic recent, insuficienţă cardiacă, hipertensiune arterială, tulburări de ritm, purtători de proteze valvulare/stenturi coronariene în tratament anticoagulant.

Diabet zaharat dezechilibrat sau la pacient mai puţin compliant sau cu acces dificil la un serviciu de boli de nutriţie.

Hematologie – anemie hemolitică autoimună, anemie aplastică, purpură trombocitopenică idiopatică.

Renale – insuficienţă renală cronică.

Neurologice – traumatisme cranio-cerebrale în antecedente evoluând cu convulsii/comă, epilepsie posttraumatică/afecţiuni convulsivante necesitând tratament cronic.

Psihiatrice – istoric de boală psihiatrică sau distimii curente, mai ales depresie.

Afecţiuni imuno-mediate (boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică, lupus eritematos sistemic, sclerodermie, poliartrita reumatoidă, psoriazis).

– Sarcină şi perioada de lactaţie.

– Alergii antecedente/curente la droguri şi alergie cunoscută la albumină.

Precauţii pe perioada de tratament

1. Contracepţie riguroasă pe perioada tratamentului şi 6 luni postterapeutic:

- pentru femei: sterilet, diafragm ± spermicide sau prezervativ ± spermicide, pilule contraceptive, sterilizare chirurgicală (ligatură trompe) sau relaţie monogamă cu bărbat vasectomizat;
- pentru bărbaţi: vasectomie, prezervativ ± spermicide, relaţie monogamă cu femeie care practică o contracepţie eficientă.

2. Renunţarea la consumul de alcool pe perioada tratamentului şi supravegherii.

Regimuri terapeutice

α-IFN rămâne drogul de elecţie pentru tratamentul iniţial antiviral al oricărei forme etiologice de HC virală. La prima tentativă terapeutică este recomandabilă utilizarea monoterapiei cu α-IFN după următoarele scheme terapeutice în uz. În HC tip B:

– cu VHBs se administrează α-IFN recombinat (Roferon A/Intron A) sau limfoblastoid (Welferon) 2,5-5/mp × 3/săptămâni, 4-6 luni;

– cu VHBm se administrează aceleaşi preparate, în doze de 5-10 Mu/mp/priză, în acelaşi ritm, timp de 1 an.

Monitorizarea tratamentului antiviral

Monitorizarea tratamentului antiviral vizează urmărirea:

1) eficienţei terapeutice;

2) decelarea efectelor adverse ale medicaţiei.

Eficienţa terapeutică este monitorizată prin TFH şi teste virale. TFH (mai ales AT) vor fi lunare în perioada de tratament şi la 3 luni în perioada postterapeutică. Testele virale vor fi repetate la 3 luni şi la finele tratamentului şi la intervale de 3-6 luni în perioada postterapeutică. Este necesară urmărirea seroconversiei "e" şi "s" şi, acolo unde este posibil, negativarea ADN VHB sau viremiei. Anti-HBe IgM corelaţi bolii hepatice evolutive vor fi repetaţi când se constată responsivitate pentru a confirma negativarea lor şi posibila vindecare a infecţiei.

Decelarea efectelor adverse ale medicaţiei se obţine prin anamneză cu ocazia controalelor din perioada de tratament, examenul fizic atent şi repetarea unor teste hematologice uzuale (AP şi hemoleucogramă) la aceleaşi intervale ca şi TFH. Se va controla la intervale de 3 luni TSH. Principalele efecte adverse ale administrării α-IFN sunt redate în tabelul XII. Întreruperea temporară a tratamentului este impusă de apariţia leuco/trombocitopeniei, iar cea definitivă de constatarea efectelor adverse severe.

Utilizarea α-IFN ca monoterapie în HC tip B a permis identificarea unor factori prognostici favorabili preterapeutici: infecţie recentă, contractată la vârsta adultă, apartenenţă la populaţia vestică, nivel crescut de AT, viremie mică, histologie de hepatită activă, status imun intact, AgHBe+, status HIV.

Tipurile de răspuns la tratament cu α-IFN au accepţiune diferită după tulpina virală implicată în infecţie (tabelul XIII).

TABELUL XII

PRINCIPALELE EFECTE ADVERSE ALE α-IFN

Minore/modeste	*Severe*
Sindrom pseudogripal	Depresie
Astenie	Delir, agitaţie
Mialgii	Criză epileptică
Cefalee/migrene	Distiroidie
Anorexie, greaţă	Cardiopatie
Scădere ponderală	Manifestări autoimune
Diaree	
Dureri abdominale	
Iritabilitate	
Insomnii	
Alopecie	
Eritem cutanat	
Neutropenie	
Trombocitopenie	

TABELUL XIII

TIPURI DE RĂSPUNS LA TRATAMENTUL CU IFN ÎN HC CU VHB (SĂLBATIC/MUTANT)

Tip răspuns	*VHB sălbatic*	*VHB mutant*
	Criteriul eficienţa	
Complet	Dispariţia ADN VHB sau/şi ADN-P AgHBe sau/şi seroconversie „e" AgHBs sau/şi seroconversie „s" Normalizarea ALT Ameliorare histologică	Dispariţia ADN VHB Normalizarea ALT Ameliorare histologică
Parţial	Dispariţia ADN VHB sau/şi seroconversie „e" Persistenţa AgHBs Normalizarea ALT Ameliorare histologică	
Non-răspuns	Absenţa oricăror modificări biochimice, serologice ori histologice	
	Criteriul temporal	
Susţinut	Răspuns complet/parţial cu durata > 6 luni de la întreruperea IFN	
Nesusţinut	Răspuns complet/parţial cu durata < 6 luni de la întreruperea IFN	
Reactivare	Creşterea ALT după o perioadă de normalizare Reapariţia AgHBe şi AND VHB după o certă negativare	Creşterea ALT după o perioadă de normalizare Reapariţia AND VHB după o certă negativare

Rata de răspuns la tratamentul cu α-IFN în HC tip B este de maximum 50%.

Non-responsivilor la tratament la 6-8 săptămâni li se poate creşte doza de IFN sau li se poate asocia un al doilea antiviral. IFN limfoblastoid ca retratament în hepatitele B nonresponsive la IFN recombinat creşte cu ~10% rata de răspuns. La 50% din pacienţii trataţi cu α-IFN la care s-a obţinut răspuns parţial se negativează AgHBs în câţiva ani postterapeutic.

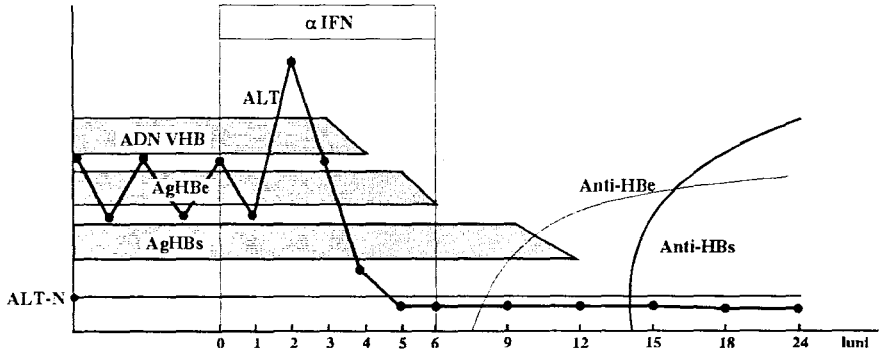


Fig. 11 – Responsivitate la tratament cu IFN în HC tip B.

EVOLUŢIE, COMPLICAŢII, PROGNOSTIC

HC tip B este o bună perioadă de timp foarte bine tolerată, pacientul infectat cronic aflat în perioada de replicare virală fiind imunotolerant, fără acuze, cu/fără modificări la examenul fizic, cu minore alterări ale nivelului AT şi cu leziuni histologice absente/minore. În perioada de imunoeliminare virală, în momentul seroconversiei "e" pacientul se comportă ca într-un episod

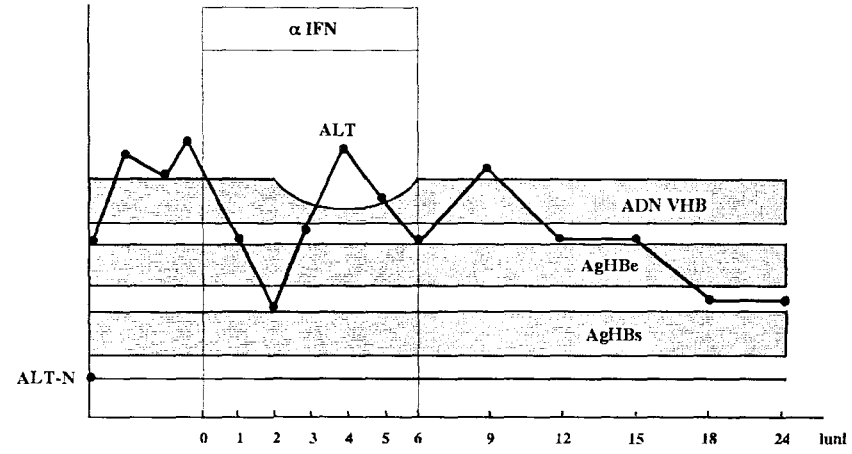


Fig. 12 – Non-responsivitate la tratament cu IFN în HC tip B.

acut viral autentic, fiind simptomatic, cu niveluri AT mult crescute şi agravări ale histologiei hepatice. Pacienţii cu HC tip B pot prezenta *semne de agravare a bolii hepatice* în următoarele circumstanţe:

– superinfecţie cu virusuri hepatitice/hepatotrope (VHS, VHC, VHA, CMV, VEB);

– seroconversie "e" zgomotoasă, dacă survine pe fondul unei hepatite severe sau ciroze;

– reactivări spontane ale infecţiei VHB;

– întreruperea brutală a tratamentului cu glucocorticoizi;

– grefarea unei hepatite medicamentoase.

Progresia la ciroză survine într-un interval de 5-20 ani, cu o rată anuală de 1,5-2,4%. Cei cu infecţie contractată la vârstă adultă dezvoltă ciroză în proporţie de 15-20%, cei cu infecţie perinatală în proporţie de 40%, de regulă înainte de 40 ani. Riscul de dezvoltare a cancerului hepato-celular este de 5,7% anual la ciroticii cu forme inactive, blânde, de boală.

Evoluţia este dependentă de vârsta la care a survenit infecţia, de status-ul imun al pacientului, ca şi de tulpina virală (sălbatică / mutantă) incriminată în infecţia cronică. Evoluţia favorabilă naturală este rară, seroconversiile "e"/ "s" survenind cu o rată anuală de 10, respectiv 1-2%.

La pacienţii trataţi există informaţii doar în legătură cu scăderea sau anularea infectivităţii (seroconversii parţiale sau complete), la un procentaj de 50, respectiv 25% trataţi. Nu se ştie încă în ce măsură tratamentul antiviral reduce sau întrerupe progresia la ciroză sau dacă poate scădea procentajul de cancere hepato-celulare.

Recurenţa infecţiei VHB posttransplant. Transplantul hepatic la recipienţii AgHBs+ (mai ales cei cu markeri de replicare pretransplant) de alogrefe hepatice este asociat cu un risc înalt, chiar inevitabil de recurenţă a infecţiei la un interval de timp după transplant. Profilaxia recurenţei infecţiei VHB prin tratament cu IFN/vaccinare antihepatită B/imunizarea pasivă de scurtă durată cu Ig HB sau anti-HBs monoclonali s-a dovedit descurajantă. Reinfecţia apare la mai puţin de 20% din pacienţii care au primit HB Ig 6-12 luni (asigurându-se un nivel de anti-HBs $\geq$ 100 ul/l) şi într-un procentaj mai mare la cei la care nu se face profilaxie. După transplant, infecţia VHB recurentă este asociată cu un prognostic prost. La pacientul imunocompromis, recurenţa hepatitei B evoluează obişnuit anicteric, cu niveluri AST $< 2 \times$ N. În ciuda acestui tablou blând, subclinic şi discretelor modificări biochimice, boala evoluează la cronicizare, notându-se dezvoltarea rapidă pe grefon a leziunilor de hepatită periportală sau ciroză.

HEPATITA CRONICĂ D

Epidemiologie

Estimările curente apreciază că cel puţin 5% din purtătorii de AgHBs au superinfecţie VHD, ceea ce ar permite aprecierea acestora la aprox. 15×10^6.

Răspândirea geografică a infecţiei VHD este variată, dar funcţie de seroprevalenţa anti-HD la purtătorii de AGHBs se evidenţiază 3 pattern-uri epidemiologice:

– arii hiperendemie VHD (>30%): America de Sud, Africa, România;

– arii de medie endemie VHD (10-30%): Bazinul Mediteranean, Orientul Mijlociu, Asia;

– arii de mică endemie VHD (< 10%): America şi Europa de Nord, Orientul Îndepărtat.

Fig. 13 – Prevalenţa infecţiei VHD.
Ariile în alb – mică endemie (< 10%)
Ariile haşurate – medie endemie (10-30%)
Ariile negre – hiperendemie (> 30%).

În zonele hiperendemice VHD apare ca superinfecţie la copii/adolescenţi şi evoluează ca hepatite fulminante sau subfulminante. În zonele de medie endemicitate infecţia are caracter endemic în populaţia generală, respectiv epidemic în grupele populaţionale de risc (toxicomani). Zonele de mică endemie sunt caracterizate prin coinfecţii VHD, propagate de la un caz acut la altul mai ales în populaţia de toxicomani. În Orientul Îndepărtat unde există hiperendemie VHB difuzia infecţiei este foarte lentă în populaţie din motive necunoscute.

Sursa de infecţie este reprezentată de subiect cu infecţie virală replicativă, care poate transmite infecţia chiar dacă are AgHBs nedecelabil.

Transmiterea infecţiei se realizează parenteral aparent (transfuzional) sau inaparent. Transfuzia de sânge sau derivate pare o cale irelevantă, dat fiind screeningul performant la nivelul centrelor de transfuzii, ca şi optimizării tehnologiei de obţinere a derivatelor de sânge. De asemenea irelevantă pare a fi transmiterea nozocomială (dovadă numărul infim de hemodializaţi infectaţi VHD) şi cea verticală, importantă în ariile hiperendemice.

Difuzia orizontală a infecţiei prin contact intim familial/instituţional pare a fi calea real eficientă de propagare. Faptul că incidenţa maximă este înre-

gistrată în decadele de vârstă 3-4 argumentează probabila transmitere sexuală a infecţiei.

Grupele populaţionale de risc sunt reprezentate de toxicomani, prizonieri, hemofilici, hemodializaţi, persoane instituţionalizate, mai ales dacă asociază infecţie HIV.

ETIOLOGIE

Virusul hepatitic D (VHD) este singurul agent infecţios cu un ARN monocatenar închis covalent şi un înveliş oferit de virusul helper (VHB), care păstrează similitudini cu virusurile satelite ale plantelor/viroidele (tabelul XIV).

TABELUL XIV

COMPARAŢIA VHD CU VIRUSURI ARN SATELITE ALE PLANTELOR ŞI ANIMALELOR

	VSP	*VHD*	*VA*
Replicare			
Autonomă	–	–	+
Dependenţă de helper	+	+	–
În capsidare cu proteine de înveliş ale helperului	+	+	+
Translare ARN	±	+	+
Mărime (nt)	< 1500	1700	> 7000
Configuraţie ARN	circular	circular	liniar
Lanţ ARN	nuclear	nuclear	citoplasmatic
Analogii genomice	←+→		←–→

VSP – virusuri ARN satelite ale plantelor
VA – virusuri ARN ale animalelor

Este constituit dintr-un înveliş, o proteină structurală şi un genom ARN.

Proteinele de înveliş diferă de cele din constituţia AgHBs al VHB ca reprezentare procentuală: SHB (95%), MHBs (~5%), iar LHBs (<1%).

AgHD este o fosfoproteină cu capacitate de a lega ARN, constituită din 2 polipeptide cross-reactive de 24-27, respectiv 27-30 kDa, codate de aceeaşi genă situată pe ARN antigenomic. O mutaţie punctiformă (A cu G) în codonul triptofanului duce la apariţia unui stop-codon care comută sinteza de la p24 la p27. P24 pare implicat în replicarea ARN VHD, în timp ce p27 pare să inhibe replicarea genomului şi implicat în încapsidare.

Genomul VHD (fig. 14) este repezentat de un lanţ circular, negativ de ARN, cu o lungime de 1700 nt. Molecula sa conţinând multe secvenţe complementare, în condiţii native pliază ARN conferindu-i aspectul unui bastonaş neramificat, cu 2 anse terminale, dreaptă şi stângă. Regiunea genomică, respectiv antigenomică, având proprietăţi de autoclivare şi autolegare sunt ribozomi (molecule ARN care au atât informaţie genetică cât şi activitate enzimatică). Clivajul şi legarea ARN VHD survin prin transesterificare, activată de o secvenţă de aprox. 10 nt dispusă într-o structură secundară complexă,

dependentă de temperatură şi concentraţia de Mg. Ribozomul antigenomic este neobişnuit de stabil, autoclivându-se la temperaturi net superioare celor ale ribozomilor clasici.

Replicarea VHD este foarte eficientă dovadă numărul impresionant (3×10^5) de copii genomice prezente în hepatocitele infectate. Mecanismul replicării este similar celui al virusurilor satelite ale plantelor, adică cel de vârtelniţă ("rolling circle"). ARN circular genomic serveşte ca matriţă pentru cel antigenomic care este copiat ca multimer linear intermediar. ARN antigenomic este la rândul său copiat ca ARN genomic linear multimeric. Intermediarul genomic este clivat la ARN monomeric linear şi apoi închis în forme circulare datorită proprietăţilor de autoclivare şi autolegare ale virusului.

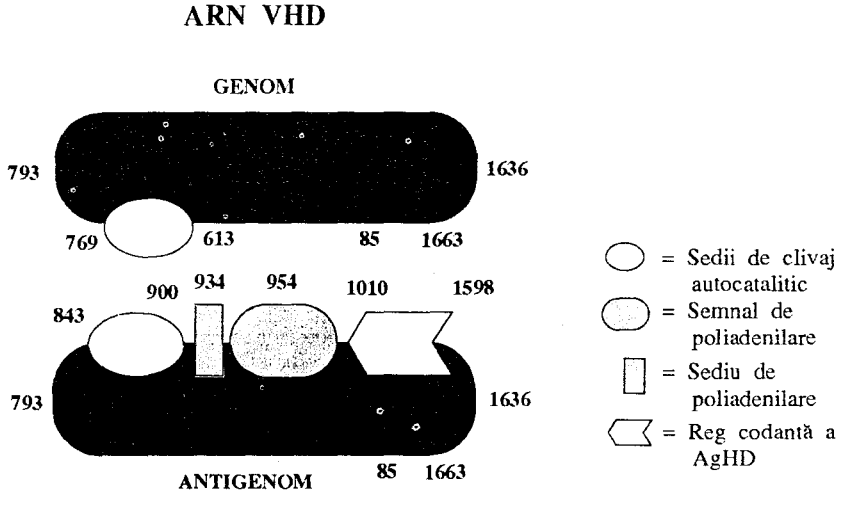


Fig. 14 – Genomul VHD.

PATOGENIE

VHD se replică în prezenţa/absenţa hepadnavirusului helper, dar pentru a-şi exprima plenar potenţialul patogenic necesită un grad de informaţie genetică de la acesta. Un factor adiţional în patogenia hepatitei D este răspunsul imun al gazdei şi influenţa lui în modularea expresiei clinice, care este încă necunoscut, ca de altfel şi reacţia autoimună aberantă prezentă la 15-20% din infectaţii VHD. În expresia patogenică a infecţiei sunt implicaţi: (1) VHD, (2) interacţiunea VHD-VHB, (3) factori ţinând de gazdă.

(1) *VHD are efect citopatic* demonstrat de studii experimentale pe animale şi observaţii asupra hepatitelor din zone endemice. În studii experimentale efectul citopatic (eozinofilie citoplasmatică, steatoză microveziculară) a coincis temporal cu creşterea AT şi a precedat apariţia anti-HD. În zonele

de leziune nu s-a evidenţiat însă AgHD, explicaţia oferită fiind de modificare a translocării proteinelor celulare în acest tip de infecţie.

Citotoxicitatea a fost corelată expresiei isoformei p24 a AgHD în celulele necrotice asemănătoare corpilor apoptotici.

Prezenţa VHD a fost corelată hepatocitelor binucleate, cu displazii nucleare asociate replicării virale. S-a considerat că replicarea VHD, relevată de un număr imens de copii de ARN genomic ar interfera stânjenind replicarea celulei gazdă.

Pattern-urile foarte diferite ale infecţiei ar putea fi rezultatul heterogenităţii genomice virale, argumentate de observaţii clinice cum ar fi cea asupra epidemiei de hepatite din Bangui, evoluând cu aspect spongiocitic hepatic şi în care a fost implicat VHD (p28).

(2) *Replicarea VHD poate apărea şi în absenţa VHB,* dar infecţia productivă este dependentă de prezenţa hepadnavirusului. Se consideră că niveluri maxime de replicare VHD sunt prezente la pacienţii cu cele mai înalte niveluri de replicare VHB.

Studii clinice la transplanţi (infectaţi B+D), având recurenţa infecţiei D posttransplant ridică problema existenţei unui al treilea pattern al asocierii celor două virusuri, în afara co/superinfecţiei VHD şi anume superinfecţia/reactivarea infecţiei VHB într-o infecţie VHD latentă.

Pattern-urile clinice diferite ale infecţiei VHD ar putea fi consecinţa heterogenităţii genomice a helperului. Pacienţii infectaţi cu VHB sălbatic în replicare activă au niveluri de replicare VHD net superioare celor infectaţi cu varianta mediteraneană (helper mai puţin eficient?).

(3) *Infiltratul portal se corelează cu numărul hepatocitelor AgHD+* şi evoluţie spre vindecare.

Anti-HD IgM monomerici se corelează cu boala evolutivă, nu cu nivelul replicării. Reacţia autoimună prezentă la 15-20% din infectaţii VHD este caracterizată de prezenţa anti-LKM3 şi ar putea fi datorată haplotipului CMH.

ISTORIA NATURALĂ A INFECŢIEI VHD

Ca un corolar al necesităţilor sale biologice VHD poate fi infectiv doar asociat infecţiei VHB, VHD infectând concomitent cu VHB gazda (co-infecţie) sau infectând o gazdă purtătoare VHB (superinfecţie).

Co-infecţia VHD se exprimă clinic în funcţie de gradul de replicare al VHB având fie un aspect abortiv (VHB slab replicativ), fie unul fulminant (VHB replicativ extensiv). Co-infecţia se cronicizează rarisim (~2% din pacienţi). *Superinfecţia VHD* are, de regulă, expresie clinică severă şi evoluează la cronicizare în majoritatea cazurilor (70-80% din pacienţi).

Infecţia cronică VHD descrie o paletă largă de pattern-uri, de la purtători sănătoşi din zone hiperendemice sau transplantaţi hepatic reinfectaţi VHD (> 50%) la HC cu activitate severă, ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular.

În zonele de medie endemie a infecţiei VHD, boala are o evoluţie cronică de tip bimodal evoluând rapid progresiv (1-2 ani) la insuficienţă hepatică (15% din pacienţi), fie lent, în 1-2 decenii la ciroză, bine tolerată, compatibilă cu supravieţuire îndelungată (70% din cazuri). Remisiuni se notează la 15% din infectaţi (fig. 15).

TABLOU CLINIC

HC tip D este, de regulă, consecinţa superinfecţiei VHD la un purtător cronic de AgHBs. Tabloul clinic este sesizabil în momentul grefei VHD când pacientul dezvoltă un episod acut viral simptomatic, evoluând la > 70% din cazuri cu icter. La un bolnav cu HC tip B cunoscută şi aparent hipoactivă exacerbarea tabloului clinic asociată, de regulă, cu agravarea TFH este

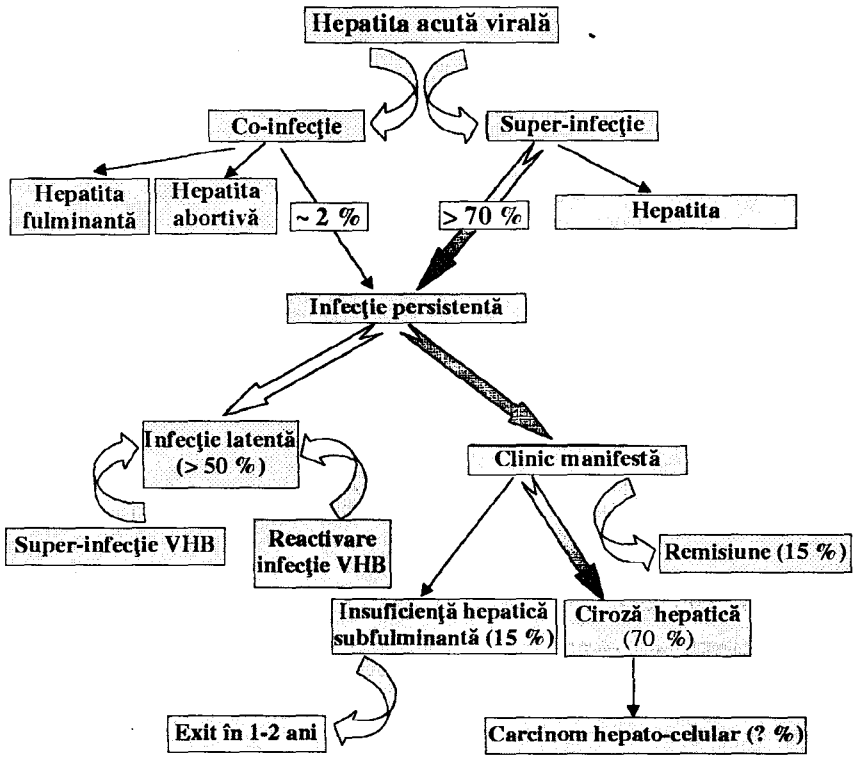


Fig. 15 – Istoria naturală a infecţiei VHD.

înalt sugestivă pentru superinfecţia VHD. Acuzele clinice ale pacientului cu HC tip D nu diferă de cele ale altor hepatici cronici virali. Examenul fizic nu are nimic particular, cu excepţia splenomegaliei impresionante (~20% din pacienţi), discordante faţă de gradul hipertensiunii portale. Dezvoltarea cirozei hepatice (~70% din pacienţi) nu implică neapărat un tablou clinic sever, ba mai

curând unul de boală bine tolerată compatibilă cu o supravieţuire îndelungată. Decompensarea portală a cirozei asociată cu icter este de prost prognostic.

EXPLORĂRI PARACLINICE

TFH. Se constată modificări ale nivelului AT, bilirubinemiei, TP sau fracţiunilor electroforetice proteice, neparticulare, concordante cu gradul de activitate al bolii şi respectiv severitatea afectării hepatice.

Teste de autoimunitate. La 15-20% din pacienţii cu HC tip D se constată prezenţa AAc de tip anti-LKM3, iar la 50% a anti-timocite umane.

Biopsia hepatică. Caracteristica HC tip D este marea agresivitate histologică, piecemeal şi bridging necrosis-ul şi necrozele multifocale fiind adesea întâlnite. Interesarea multilobulară, degenerarea granulară eozinofilică şi absenţa peripolezei limfocitare se descriu particular. Prin tehnici de imunohistochimie, hibridizare in situ, se poate demonstra prezenţa AgHD, dar mai ales a ARN VHD genomic în hepatocite.

Markeri virali. VHD este un virus defectiv care necesită pentru replicare prezenţa hepadnavirusului similar. *Infecţia cronică VHD este aproape exclusiv rezultatul superinfecţiei delta a HC tip B.* VHD poate persista în ficat/sânge timp îndelungat (luni/ani) şi pare să inhibe replicarea VHB.

Infecţia experimentală cu VHD la purtătorul de AgHBs conduce la apariţia AgHD în nucleii hepatocitelor şi a ARN VHD şi particulelor AgHBs cu miez de AgHD în ser. AgHBc dispare din ficat, titrul AgHBs seric scade şi AT cresc. Titrul VHD poate fi foarte mare, depăşindu-l pe cel al VHB găsit la diluţii mari (10^{-11}). În caz de asociere a celor două virusuri. VHD este infectiv la acest titru. VHB nu mai transmite infecţia la diluţii > 10^{-7}. VHD infectiv poate fi prezent în ser în absenţa AgHBs la titruri decelabile.

Tipuri de infecţie VHD

1. *Co-infecţia VHD-VHB.* Multe infecţii acute simultane VHD+VHB sunt asociate cu slabă evidenţă a replicării extensive a VHD (AgHD decelabil în ficat, nu şi în ser). În asemenea cazuri, leziunile hepatice sunt minore, iar AgHBs este detectat doar tranzitoriu în ser. Replicarea VHD în aceste cazuri pare a fi limitată de infecţia minoră VHB. Singurul marker al infecţiei VHD este reprezentat de anti-HDIgM.

Alteori, infecţia concomitentă VHD+VHB este caracterizată de replicarea extensivă VHD. AgHD este decelabil în sânge şi ficat o lungă perioadă de timp ca urmare a replicării extensive a VHB. Adesea, pacienţii cu asemenea infecţie dezvoltă hepatită severă/fulminantă. AgHD seric pare a se corela cu gradul injuriei hepatice. *Acest tip de hepatită nu se cronicizează la supravieţuitori.* Ocazional, evoluţia acestui tip de infecţie are aspect bifazic, ca rezultat al expresiei secvenţiale a VHB şi VHD.

2. *Superinfecţia VHD la purtătorii de VHB.* Pare a fi varianta frecventă a asocierii celor 2 virusuri. Deşi superinfecţia poate fi asimptomatică, adesea replicarea VHD este extensivă. *Hepatita este mai severă decât în cazul co-infecţiei, cu cronicizare în proporţie mai mare (70-80%).* Superinfecţia VHD conduce la decelarea AgHD în ser şi ficat şi anti-HDIgM şi IgG în ser.

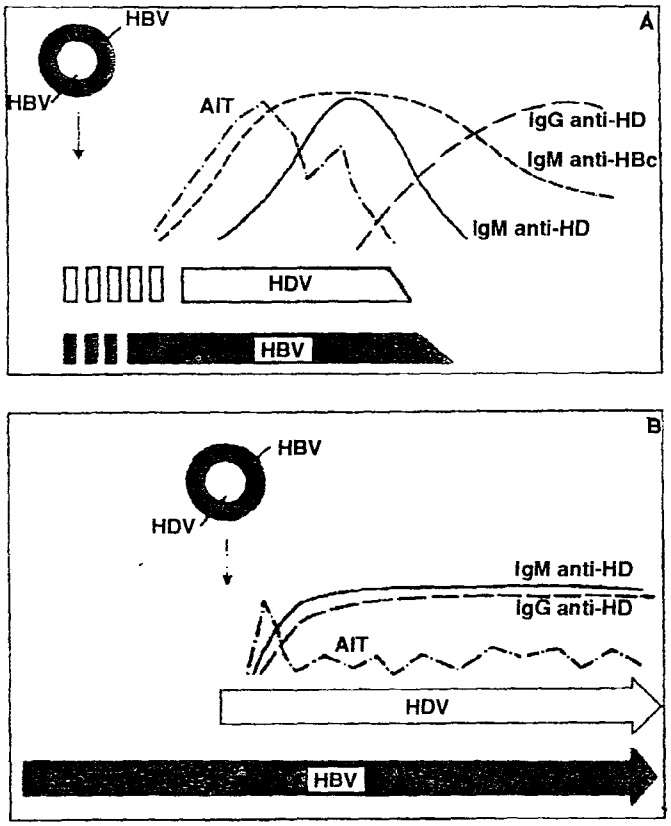


Fig. 16 – Patternurile serologice tipice ale markerilor virali în cursul hepatitei D. Coinfecţia VHB-VHD (A) este de obicei autolimitativă şi AgHD poate sau nu poate fi decelată în ser. După infecţia VHD fără antigenemie HD decelabilă, nu se evidenţiază anti-HDIgD. Superinfecţia VHD a purtătorilor de AgHBs (B) poate fi autolimitativă sau cronică, cu persistenţa AgHD în ficat şi anti-HDIgM monomerici în ser.

AgHD decelat prin RIA, prezent în incubaţia tardivă şi stadiul precoce al bolii, nu mai este decelat prin această tehnică în stadiul cronic datorită complexării cu anti-HD, dar poate fi decelat prin tehnici de imunoblotare. AgHD (IF/imunoperoxidare) şi ARN VHD (hibridizare) se decelează în ficatul tuturor pacienţilor în stadiul evolutiv al infecţiei cronice VHD, iar anti-HD total (EIA) şi IgM monomeric (imunocaptură) în ser.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. Se suspectează o HC tip D la purtător cronic de AgHBs cu HC demonstrată histologic la care serologic sunt prezenţi markeri de încetare a replicării virale (anti-HBe+), dar la care boala are pattern

TABELUL XV

INTERPRETAREA TESTELOR SEROLOGICE ÎN INFECŢIA VHD

Markeri	*Semnificaţie*
AgHD şi anti-HD total şi IgM – la purtător de AgHBs cu/fără markeri de replicare VHB	Susceptibilitate la infecţie
AgHD – dar anti-HD IgM + la purtător de AgHBs cu/fără markeri de replicare VHB, dar anti-HBc total şi IgM +	Coinfecţie acută VHD
Ag şi anti-HD + la purtător de AgHBs cu/fără markeri de replicare VHB, dar cu anti-HBc total + şi IgM ++	Coinfecţie VHD precoce, severă
AgHD – dar anti-HD total + şi IgM +/– la pacient cu markeri de infecţie VHB rezolvată (anti-HBc, HBe, HBs+)	Coinfecţie acută rezolvată
AgHD, anti-HD total şi IgM + la purtător de AgHBs+ cu/fără markeri de replicare VHB sar cu anti-HBc total şi IgM –/±	Superinfecţie acută precoce
Anti-HD+ la purtător de AgHBs cu/fără markeri de replicare VHB, dar cu anti- HBcIgM ±	Superinfecţie acută rezolvată
AgHD ± şi anti-HD total şi IgM++ la purtător de AgHBs cu/fără markeri de replicare VHB şi anti-HBc total şi IgM ±	Infecţie cronică

evolutiv, sugerat, în principal, de anormalitatea AT; confirmarea o aduc testele serologice virale şi histologia severă relevată de o BH.

Diagnosticul diferenţial cel mai apropiat se face cu:

– HC tip B cu varianta AgHBe- la care pacienţii au un tablou clinic sever, AT crescute şi markeri serologici uzuali de infecţie "aparent" non-replicativă (anti-HBe+), contrazisă de ADN VHB şi anti-HBc IgM+ demonstrând replicarea şi boala evolutivă.

– HC tip B+C la care diferenţierea netă o aduc markerii de infecţie VHC.

TRATAMENT

Deşi nu dispunem de surse recente privind prevalenţa superinfecţiei VHD la purtătorii de AgHBs din România, în urmă cu 12 ani Rizzetto ne cita ca zona cu cea mai ridicată prevalenţă a superinfecţiei (83%). Dacă nu s-au produs mutaţii majore în răspândirea superinfecţiei, problema reprezentată de aceasta este una foarte spinoasă. Nu ne putem permite să ignorăm posibilitatea superinfecţiei la orice pacient infectat cronic VHB, cu formă evolutivă de boală şi cu atât mai puţin, să considerăm prezenţa VHD o contraindicaţie de tratament cu α-IFN.

Deşi rezultatele terapiei cu α-IFN nu demonstrează o eficienţă înaltă, pentru moment reprezintă singura alternativă terapeutică.

Recomandăm, prin urmare, *tratamentul cu doze mari de α-IFN 5-10 MU/m² în 3 administrări/săptămână, 12 luni,* urmat de scăderea dozei până la cea

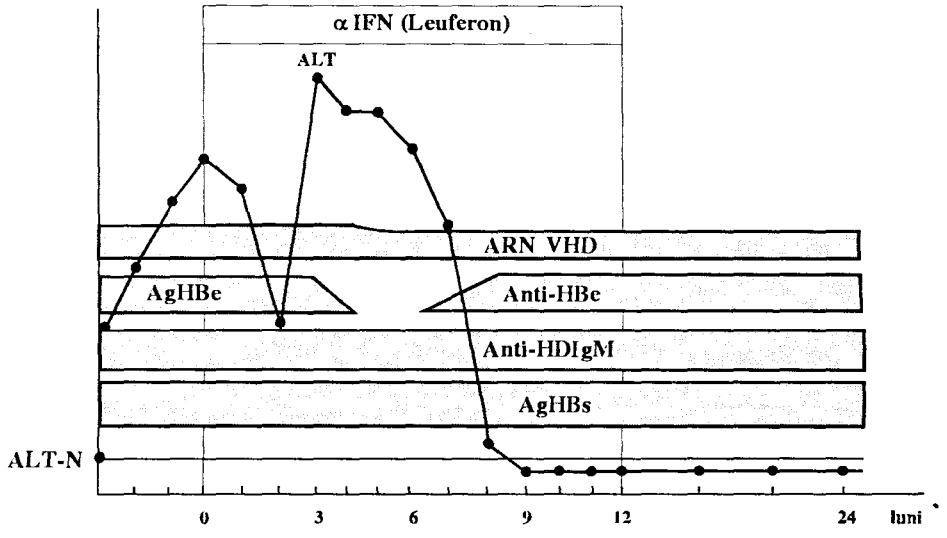


Fig. 17 – Răspuns susţinut la IFN (Leuferon) într-un caz de HC tip D.

capabilă să menţină remisiunea obţinută cu schema amintită. Doza va fi adaptată în funcţie de evoluţia pacientului.

Supravegherea celor trataţi va fi similară celei din hepatita B, la care se vor adăuga testările pentru ARN VHD şi anti-HD IgM.

Criteriile de responsivitate la tratamentul cu α-IFN sunt redate în tabelul XVI.

TABELUL XVI

TIPURI DE RĂSPUNS LA TRATAMENTUL CU IFN ÎN HC TIP D

Tip răspuns	*Parametri definitori*
Complet	Normalizare ALT Negativare ARN VHD Ameliorare histologică
Parţial	Scădere ALT cu ⩾ 50% ALT preterapeutic Scăderea nivelului ARN VHD

Decizia de tratament cu α-IFN după acest regim nu este definitivă, ea necesitând studii de eficienţă ale căror rezultate pot fi cunoscute în câţiva ani.

EVOLUŢIE, COMPLICAŢII, PROGNOSTIC

HC tip D evoluează natural în populaţiile cu infecţie endemică în două moduri: *fie rapid* la insuficienţă hepatică subfulminantă şi exit în 1-2 ani (15% din cazuri), *fie lent,* pe o perioadă de 10-20 ani, la ciroză hepatică

inactivă, bine tolerată, compatibilă cu supravieţuire îndelungată (70% din cazuri). *Remisiuni ale bolii* se înregistrează la 15% din cazuri, probabil datorită inhibiţiei replicării VHB de către agentul superinfectiv. Complicaţiile sunt cele comune oricărei ciroze. Evoluţia defavorabilă pe termen scurt este anunţată de icterul colestatic concomitent unei decompensări portale ± alte complicaţii ale cirozei. *Cancerul hepato-celular* pare să aibă frecvenţă mai mare decât în infecţia VHB izolată.

HEPATITA CRONICĂ C

Epidemiologie

Infecţia VHC afectează actual aprox. $14x10^6$ locuitori în SUA şi Europa, cca 75% din ei dezvoltând infecţie cronică exprimată ca HC, ciroză hepatică (25-50%) sau carcinom hepato-celular. Deşi prevalenţa infecţiei în populaţia generală nu este foarte bine cunoscută, se identifică zone de endemie:

– redusă (< 2%): America şi Europa de Nord, Franţa, Brazilia de sud, Australia;

– medie (2-5%): Asia, Brazilia de nord, ţările sudice mediteraneene;

– înaltă (> 5%): Europa de Est, Africa;

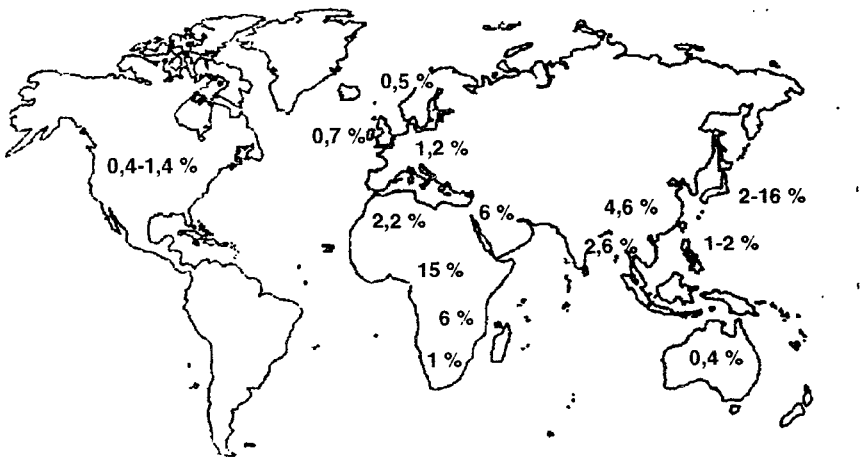


Fig. 18 – Seroprevalenţa infecţiei VHC.

Mai bine cunoscută este seroprevalenţa infecţiei în grupele populaţionale de risc (tabel XVII).

Pentru ca infecţia VHC să se extindă este necesar să existe sursa de infecţie, căile de transmitere şi masa receptivă. *Sursa de infecţie* este reprezentată de subiectul viremic (bolnav/donator de sânge). Transmiterea infecţiei se face pe cale percutană, transfuzional sau non-transfuzional, sau pe cale non-percutană, ocultă.

TABELUL XVII

SEROPREVALENŢA INFECŢIEI VHC ÎN GRUPELE POPULAŢIONALE DE RISC

Grupa populaţională de risc	*Seroprevalenţa anti-VHC (%)*
Recipienţi de sânge sau/şi organe	
Transfuzie unică – derivate de sânge	⩽ 20
Transfuzii iterative	37-57
Hemofilici	60-100
Hemodializaţi	12-29
Transplantaţi (renal/măduvă osoasă)	3-35
Toxicomani	70
Personal medical	0,6-9
Subiecţi cu comportament sexual deviat	
Homo- şi heterosexuali	0,8-22
Parteneri heterosexuali ai toxicomanilor	6
Prostituate	3,5-9
Clienţi ai prostituatelor	16
Nou-născuţi ai mamelor anti-VHC+	
Mame anti-HIV–	3
Mame anti-HIV+	17
Mame anti-HIV+, toxicomane	

Transmiterea percutană transfuzională. VHC a fost considerat la începutul anilor '90 responsabil de aprox. 95% din hepatitele posttransfuzionale (HPT). Screening-ul corect al sângelui a condus la o scădere dramatică a HPT, dar riscul se menţine în ariile de înaltă prevalenţă, în zonele în care nu s-a renunţat la donatorii plătiţi şi în cele în care se lucrează cu teste diagnostice neperformante. Riscul este crescut când sunt necesare transfuzii masive şi/sau iterative. Derivatele de sânge obţinute din pool-uri plasmatice, în special concentratele factorilor de coagulare, prezintă un risc inerent de infecţie.

Transmiterea percutană non-transfuzională este responsabilă de infecţiile la toxicomani, hemodializaţi, personalul medical, pacienţi cu inerventii chirurgicale în antecedente, netransfuzaţi ca şi de infecţiile nozocomiale semnalate în serviciile oncologice/centrele de plasmafereză.

Transmiterea non-percutană/ocultă pare a fi de tip sexual şi perinatal. Calea sexuală pare mai puţin importantă decât se credea, dovadă procentajul mic de infecţii la homosexuali anti-HIV-urmăriţi prospectiv. Infecţia la partenerii heterosexuali ai pacienţilor este rară.

Tansmiterea perinatală demonstrată se corelează cu titruri mari ale viremiei (10^6-10^{10} virioni/ml), dar este rară la nou-născuţii din mame anti-HIV.

Masa receptivă este foarte largă, identificându-se în ea grupe populaţionale cu risc şi anume: *personal medical şi paramedical* din instituţiile publice şi private, *toxicomani, recipienţii de sânge sau organe* (talasemici, hemofilici, operaţi pe cord deschis, transplantaţi renal), *hemodializaţii, prostituaţii (M/F), mai ales cei anti-HIV+.*

ETIOLOGIE

Virusul hepatitic C (VHC) este un ARN-virus cu înveliş lipidic, unicul care posedă o organizare genetică primară şi o structură proteică asemănătoare Pesti- şi Flavivirusurilor.

Genomul VHC (fig. 19) este constituit dintr-un ARN linear, monocatenar, polarizat pozitiv de aprox. 10kb. Posedă o singură genă codantă. La capătul 5' terminal are o regiune înalt conservată, cu rol probabil în translarea genomului viral, utilă diagnosticului ARN VHC (PCR). În aval de această regiune, în genom se etalează 3 regiuni codante pentru proteine structurale: C (capsidă), E1 şi E2 (înveliş) şi 4 regiuni codante ale proteinelor nonstructurale notate NS2 - NS5. Regiunile nonstructurale codifică proteaze (NS2, NS3), helicaze (NS3) şi ARN-polimeraza ARN-dependentă (NS5 2b). Capătul 3' terminal cu importante variaţii de lungime/secvenţialitate poate fi de tip poly-(rU)/poly(rA). Regiuni înalt conservate în afara 5' netranslate (NTR) mai sunt C şi NS3, antigenele din aceste segmente fiind încorporate testelor diagnostice pentru anti-VHC. Domeniul hipervariabil este situat la capătul N-terminal al E1. Mutaţii secvenţiale în această regiune "scapă" VHC de răspunsul imun al gazdei.

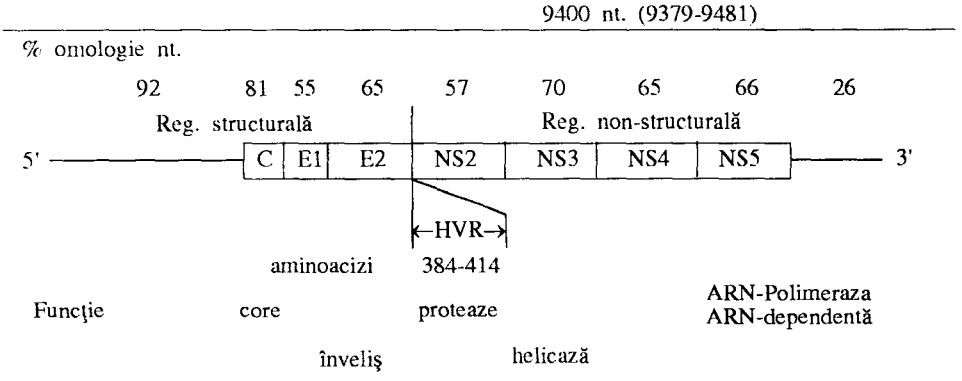


Fig. 19 – Genomul VHC.

VHC pot fi clasificate funcţie de fenotipul viral, antigenicitate (serotip) sau apropierile genetice (genotip).

Genotipurile VHC (identificate prin analiza regiunilor 5' NTR şi NS5) în număr $\geqslant 6$ sunt stabile, par să se fi dezvoltat într-un timp mai îndelungat şi se crede că ar explica diferenţele de severitate ale evoluţiei clinice a bolii hepatice induse de acest virus. Se apreciază că cel mai răspândit genotip de VHC, *tipul 1b* (clasificarea Simmonds) *ar fi de fapt VHC "sălbatic".*

Quasispeciile VHC se definesc ca un spectru de genoame VHC înrudite, cu diferenţe minore între ele, prezente la acelaşi pacient. Complexitatea quasispeciilor VHC pare corelată cu vechimea infecţiei, nivelurile crescute ale viremiei, genotipul 1b şi un răspuns mai slab la α-IFN, ce exercită o presiune imună selectivă cu implicaţii încă necunoscute asupra quasispeciilor.

În regiunea NS3 a poliproteinei VHC s-au evidenţiat 2 regiuni antigenice majore recunoscute de anticorpii apăruţi în cursul evoluţiei naturale a infecţiei.

PATOGENIE

Patogenia HC tip C, deşi necunoscută, este probabil, rezultanta conflictului între agresivitatea virală, exprimată ca efect citopatic, şi răspunsul imun al organismului la agresiune, probabil de tip citotoxicitate directă.

Localizarea virală. Detecţia ARN VHC prin hibridizare in situ şi PCR a demonstrat prezenţa ARN în citoplasma hepatocitară şi rareori nuclear/perinuclear sau în alt tip de celulă decât hepatocitul. Celulele infectate cu dispoziţie periportală/acinară sunt situate lângă ariile de piecemeal/spotty necrosis şi sunt mai numeroase în infecţia tardivă (hepatită periportală sau ciroză). Localizarea virală (cu mari variaţii de la un acin la altul) demonstrează că acinii ARN VHC+ au majoritatea hepatocitelor infectate cu cel puţin 20 copii virale/celulă şi aceiaşi acini au activitate maximă inflamatorie.

Reacţiile inflamatorii. În HC tip C s-au evidenţiat histologic frecvent: foliculi limfoizi portali, leziuni de ducte biliare, steatoză hepatică şi prezenţa corpilor Mallory. Foliculii limfoizi din spaţiile porte sunt de tip B, activi, cu o mixtură de limfocite T periferic. Se identifică anterior apariţiei cirozei, în aceasta din urmă fiind înlocuiţi de agregate limfoide demonstrând fenotip T şi dispuse în septurile conjunctive. În privinţa necroinflamaţiei, se constată că limfocitele periportale din jurul foliculilor B sunt reprezentate egal de CD4+ şi CD8+, primele dominând în zonele de piecemeal, ultimele în cele de spotty necrosis, alături de limfocitele T de memorie. Predominanţa limfocitelor CD4 sugerează postura de pacient/martor la un proces inflamator autoimun. Celulele Tc au fost găsite asociate hepatocitelor apoptotice Fas+ /core+ în ariile de piecemal necrosis. Aceste limfocite recunosc epitopi core şi de înveliş.

Suprapunerea, boala autoimună şi VHC. Studiul complex serologic viral al pacienţilor cu pattern de HAI a evidenţiat asocierea infecţiei VHC la HAI tip 2b. Epitopul pentru anti-LKM_1 este citocromul P450 II D6 care are omologii secvenţiale cu VHC. Anti-GOR este dirijat către o secvenţă capsidară virală şi un component nuclear al gazdei probabil ca urmare a unei omologii secvenţiale a epitopului şi capsidei virale. Nu se cunoaşte existenţa unei conexiuni potogenice între VHC şi HAI, dar la fiecare caz se impune evaluarea diatezei autoimune, studiul marker-ilor virali şi histologie atentă.

Răspunsul la terapie. Observaţii asupra tratamentelor cu α/β-IFN în hepatitele acute C au demonstrat reducerea progresiei la cronicitate. Responsivii şi-au redus nivelul de AT, inflamaţie portală/acinară, numărul de celule CD8+ intraacinare şi imunopozitivitatea histologică pentru antigenele VHC, ca şi nivelurile serice/hepatice ale ARN VHC. Nu s-a remarcat reducerea fibrozei decât într-un număr redus de cazuri şi în grad limitat. Concluziile legate de aceste observaţii au fost că reducerea activităţii bolii a fost datorată lizei celulelor infectate indusă de IFN mai degrabă decât imunomodulării.

VHC are quasispecii circulante, fiind posibil ca progresia bolii şi modificările histologice întrerupte de recurenţe de inflamaţie lobulară, veritabile hepatite acute să fie consecinţa apariţiei/selecţiei quasispeciilor generate de presiunile imune naturale/induse terapeutic.

Infecţia VHC, injuria histologică şi inflamaţia. Datele preliminare susţin că activitatea acinară şi parţial piecemeal necrosis-ul sunt legate de replicarea virusului în hepatocit şi imunitatea celulară antivirală (CD8+). Modificările la nivelul tracturilor portale, mai ales prezenţa foliculilor limfoizi sunt categoric secundare procesului imun, eventual epifenomene autoimune. Leziunile histologice "antivirale" şi "autoimune" pot fi elemente decelabile la acelaşi pacient, în acelaşi timp. Modificările histologice sunt probabil mai importante odată cu progresia bolii, încât ideal ar fi să se menţină un nivel ARN VHC sub cel cantitativ patologic.

ISTORIA NATURALĂ A HEPATITEI C

Infecţia acută VHC evoluează în majoritatea cazurilor asimptomatic. Studii prospective pe eşantioane populaţionale cu HPT tip C au demonstrat că boala se cronicizează la aprox. 80% din pacienţi, mai frecvent la bărbaţi de > 40 ani, într-un interval mediu de timp de 90 luni, etalând un spectru constituit din hepatite lobulare, periportale, portale şi ciroză. Remisiile spontane survin la < de 35% din pacienţi.

Infecţia cronică este simptomatică la 1/3 din pacienţi, fiind relevată mai ales de astenia fizică de grade variabile (70%) şi rareori icter (5-12%). Hepato- şi splenomegalia sunt prezente la 31%, respectiv sub 14% din pacienţi.

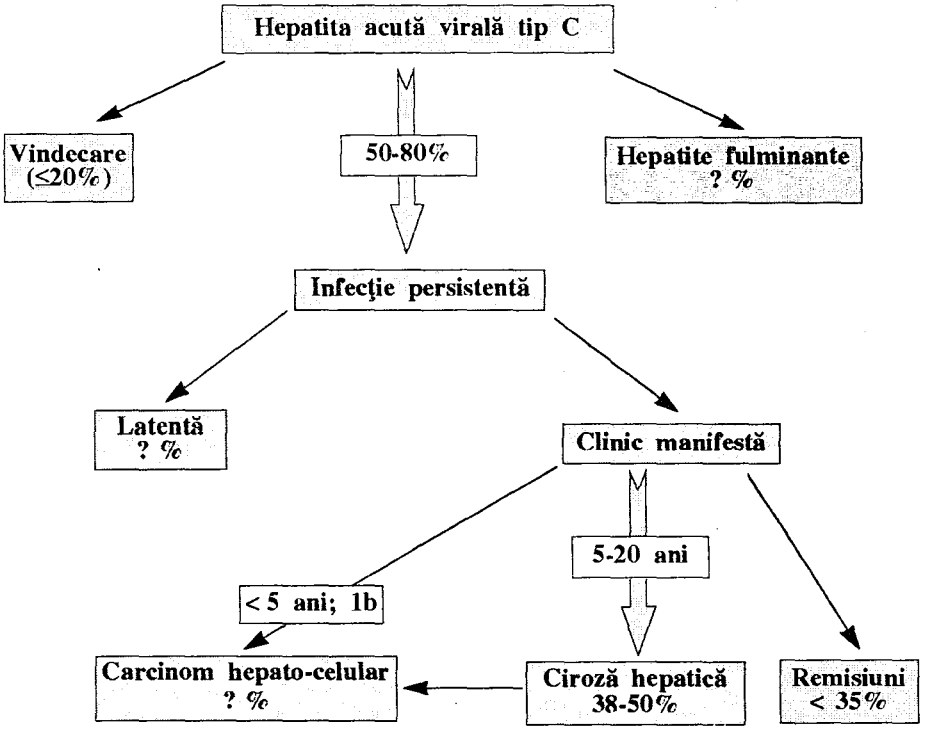


Fig. 20 – Istoria naturală a infecţiei VHC.

Pattern-ul fluctuant AT este cel mai frecvent (90%), iar GGT este crescut (80-90%). Histologic, cea mai frecventă formă este cea de hepatită periportală (81%). Ciroza hepatică se constată în evoluţie la 38% din infectaţii cronic.

TABLOUL CLINIC

Infecţia persistentă VHC survine la 50-80% din pacienţii cu hepatită acută tip C netratată. Episodul acut viral este, de regulă, asimptomatic. În stadiul cronic, informaţii se pot obţine despre momentul infectant printr-o anamneză "agresivă". În acest stadiu, o mare parte din pacienţi sunt asimptomatici, adresarea la medic fiind determinată de depistarea unor modificări la examenul fizic sau, mai ales, a unei curbe fluctuante a AT, ori decelarea unor teste virale pozitive.

Pacienţii simptomatici prezintă astenie fizică şi rar tulburări dispeptice, acestea din urmă fiind date de afecţiuni asociate. Icterul, manifestările hemoragipare sau sindromul de hipertensiune portală francă şi/sau simptomatică sunt prezente, de regulă, când boala a evoluat la ciroză.

Există un grup de pacienţi cu manifestări clinice aparţinând unor asocieri morbide la infecţia VHC. Este vorba de un procent redus de pacienţi cu crioglobulinemie simptomatică, care prezintă astenie, artralgii, purpură şi, mai rar, pentru neuropatie sau glomerulonefrită.

La examenul fizic în boala recentă nu se găsesc modificări sau sunt prezente hepatomegalia (< 33%) şi splenomegalia (< 14%). În stadiul de ciroză sunt prezente icterul, angioamele stelate, hepatomegalia şi semnele clinice de hipertensiune portală.

EXPLORĂRI PARACLINICE

TFH. La pacienţii cu HC tip C se constată modificări ale TFH constând în creşteri ale nivelului AT, caracteristic fiind pattern-ul fluctuant întâlnit la 80-90% din pacienţi. GGT este crescut la 50-90% din pacienţi, mai ales la cei cu HPT. În boala recentă sau relativ recentă, bilirubinemia, TP, serinemia şi γ-globulinemia sunt normale. Ele sunt modificate evident în ciroza hepatică.

Teste speciale. Nu rareori la pacienţi infectaţi cronic VHC se decelează asocierea crioglobulinemiei mixte (tip 2 care are IgM monoclonal cu activitate FR şi IgG policlonal; tip 3, care are IgM policlonal cu activitate de FR şi IgG policlonal) şi a AAc (ANA, ASMA) la titruri de 1: 40-1: 80, mai ales la femei care asociază şi purpură crioglobulinemică. Anti-LKM1 cu titruri mici, se întâlnesc îndeosebi la bărbaţi vârstnici.

Biopsia hepatică relevă prezenţa foliculilor şi agregatelor limfoide portale, asociate steatozei, prezenţa corpilor Mallory şi apoptozei. În boala recentă, histologia este blândă, relevând de regulă hepatită lobulară, portală sau periportală cu activitate minimă. Prelevarea BH într-un puseu de citoliză poate releva leziuni mai severe, altfel acestea sunt decelate la o vechime de

boală de > 10 ani. Tehnicile imunohistochimice sau hibridizarea in situ + PCR permit evidenţierea epitopilor virali sau ARN VHC în hepatocite izolate sau într-un întreg acin, cu mari variaţii interacinare, mai ales în perioada de hepatită periportală sau ciroză.

Diagnosticul serologic. La pacienţii infectaţi VHC nu s-au evidenţiat Ag virale, dar serul lor reacţionează cu câţiva epitopi clonaţi din genomul VHC înglobaţi în testele diagnostice comerciale.

În perioada următoare contagiunii, anterior apariţiei simptomatologiei, *primul marker serologic al infecţiei VHC este ARN VHC,* decelabil prin tehnici PCR la 2 săptămâni de la contagiune, anterior ascensiunii AT şi apariţiei manifestărilor clinice cu cca 8 săptămâni. ARN VHC se decelează cca 15 săptămâni în HVA autolimitate şi indefinit în formele cronice. Dispariţia ARN VHC este un factor de prognostic favorabil. Sub tratament se poate constata dispariţia tranzitorie/definitivă (rar) a ARN VHC.

AT (AST) cresc la 7-8 săptămâni de la contactul infectant, reprezentând singurul argument de HVA tip C la 75% din pacienţi. Pattern-ul AT monofazic, fluctuant (cu variaţii de 500 ul/L într-o săptămână) sau de tip "platou" (valori moderat crescute cu variaţii modeste/discrete) are semnificaţie prognostică, cronicizarea survenind la 42,87, respectiv 95% pacienţi.

Seroconversia (apariţia anti-VHC) se notează la cca 3-12 săptămâni de la apariţia în ser a ARN VHC. Cel mai precoce Ac apărut este anti-c33 la > 2 săptămâni, urmat de anti-c22 (la o lună). La cca 12-16 săptămâni apar şi anti-cloo (fig.21). Pacienţii cu HC tip C rămân cronic anti-VHC+, de aceea seropozitivitatea, spre deosebire de ARN VHC nu reprezintă per se un indicator al infecţiei active. Decelarea screening a anti-VHC se face prin tehnici EIA, iar confirmarea prin tehnici RIBA, prin consens fiind preferate la ora actuală testele EIA 3-ea gen.

TABEL XVIII

EVOLUŢIA MARKERILOR BIOLOGICI ŞI SEROLOGICI ÎN INFECŢIA VHC

Markeri	*Tehnica detecţie preferată*	*Perioada de apariţie (săpt.)*	*Comportament*			
			Prodrom	*Acut*	*Cronic*	*Vindecare*
ALT	imun enzimatică	5-12	N	↑↑↑	↑	N
ARN VHC	PCR	1-2	++	++	++	+/–
Anti-c22	EIA/RIBA	7-12	–	–/+	++	+
Anti-E1	EIA		–	–	–	+
Anti-E2	EIA		–	–/+	+/–	–
Anti-c33	EIA/RIBA	> 2	–	–/+	+	–
Anti-c100	EIA/RIBA	10-15	–	– –/+	+/–	–

Anti-VHC IgM sunt consideraţi importanţi pentru diferenţierea purtătorilor viremici de VHC de pacienţii cu HC şi par indicatori prognostici favorabili preterapeutici la infectaţii VHC care primesc α-IFN.

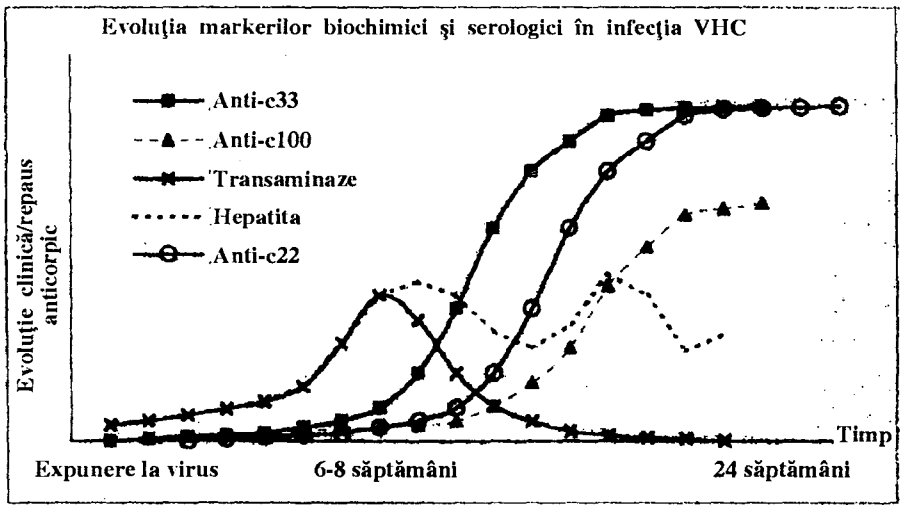


Fig. 21 – Evoluţia markerilor biochimici şi serologici în infecţia VHC.

Prin consens, la momentul actual, diagnosticul serologic al infecţiei VHC comportă demonstrarea pozitivităţii anti-VHC prin teste screening EIA a 3-a generaţie şi a ARN VHC prin tehnici PCR automatizate (ex Amplicor - Monitor, Hoffmann La Roche), eventual identificarea genotipului viral. Testarea cantitativă a viremiei prin tehnici bDNA (Quantiplex, Chiron) este utilizată pentru monitorizarea eficienţei administrării antiviralelor. Vindecarea se poate aprecia doar în momentul negativării viremiei.

DIAGNOSTIC

Diagnostic pozitiv. Se suspectează o HC tip C la:

– pacient cu HVA cunoscută, nerezolvată clinic/biologic în 6 luni;

– subiect simptomatic şi/sau cu modificări la examenul fizic şi/sau TFH alterate, mai ales dacă aparţine grupelor populaţionale cu risc;

– donator refuzat de centrele de donare, mai ales în prezenţa AT crescute;

– pacient cu hepatopatie alcoolică;

– pacienţi cu crioglobulinemie, porfirie cutanea tarda etc. (vezi „Asocieri morbide la HC tip C").

Confirmarea vine din coroborarea datelor oferite de istoricul medical, examenul fizic, TFH, BH şi teste serologice virale.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

– HC virale de etiologie mixtă (B+C, C+G) – tranşarea e dată de testele virale.

– HAI – diagnosticul este argumentat de asocierea prezenţei AAc în titruri semnificative, hiper-γ-globulinemiei şi prezenţa/absenţa asocierii VHC.

– Hepatopatia alcoolică – diagnostic argumentat de consumul de etanol, semnele clinice, marker-ii biochimici de hepatopatie alcoolică şi BH.

– CBP – diagnostic tranşat de istoric de prurit cutanat ± icter fluctuant, histologie relevând afectare de ducte biliare şi granuloame, FA şi IgM cu valoare diagnostică, titruri mari de AMA-M2.

– CSP – caracterizată printr-un aspect particular al arborelui biliar la colangiografia endoscopică retrogradă, modificări histologice şi absenţa AAc.

– Boala Wilson – este sugerată de prezenţa inelului Kayser Fleisher, modificările nivelului ceruloplasminei serice, cupremiei şi cupruriei şi depozite de CU pe BH.

– Deficit de α1-antitripsină-tranşat de dozarea serică a α_1-antitripsinei.

Manifestări non-hepatice şi asocieri morbide

Au fost remarcate *numeroase manifestări non-hepatice în infecţia persistentă VHC,* pentru unele asocierea fiind clar stabilită (crioglobulinemia mixtă), pentru altele fiind necesare încă studii de documentare în susţinerea asocierii.

S-au citat în infecţia persistentă VHC: ulceraţii corneene, uveită, fibroză pulmonară, purpură trombocitopenică idiopatică, disfuncţii tiroidiene, tiroidită autoimună, artrită reumatoidă. Manifestările extrahepatice ale infecţiei ar putea fi explicate printr-un mecanism imunologic, deşi invazia şi efectul citopatic viral nu pot fi excluse.

Crioglobulinemia mixtă este găsită frecvent (36-54%) la pacienţii cu infecţie VHC, dar la < 20% din ei este simptomatică, manifestându-se ca artralgii, prurit şi rar (< 20%) ca sindrom Raynaud, purpură, neuropatie sau glomerulonefrită.

Sialadenita şi tiroidita au fost decelate la 57, respectiv 77% din pacienţii infectaţi VHC. Nu există argumente că VHC este o cauză majoră de sindrom Sjögren sau tiroidită.

Porfiria cutanea tarda (PCT) este o boală metabolică datorată reducerii activităţii uroporfirinogen-decarboxilazei hepatice care este responsabilă de conversia uro-în coproporfirinogen. Factori exogeni ca alcoolul, încărcarea cu Fe sau infecţia cronică VHC conduc la demascarea afecţiunii. S-a remarcat prezenţa ARN VHC la 62% din pacienţii cu PCT.

Asocierea alcool – infecţie VHC este frecventă şi creşte riscul de cancer hepatocelular. VHC are şanse mai mari de a fi găsit la pacienţi cu boală hepatică alcoolică severă. Leziunile histologice vădesc participarea celor 2 agenţi etiologici. Se pare că alcoolul creşte replicarea VHC, dar mecanismul nu este cunoscut. Abstinenţa de la alcool conduce la ameliorarea hepatopatiei.

Asocierea infecţiilor VHB-VHC este destul de frecventă şi are implicaţii importante în replicarea celor 2 virusuri ca şi în severitatea bolii. De regulă, VHC suprimă replicarea VHB (70%). În infecţiile mixte, pacienţii cu VHB replicativ au ARN VHC negativ în ser şi pozitiv hepatocitar. Când se asociază şi infecţie VHD, pacienţii au ARN VHC negativ. Infecţiile mixte cu 2 sau 3 virusuri cresc severitatea hepatitei acute care poate căpăta pat-

tern fulminant. Din experienţa noastră, infecţiile mixte sunt contractate succesiv, boala evoluând la ciroză severă. Există un risc crescut de dezvoltare a cancerului hepatocelular în infecţiile mixte (10%).

Asocierea infecţiilor VHC şi HIV se întâlneşte mai ales la grupele populaţionale cu risc, severitatea bolii hepatice fiind influenţată de evoluţia şi consecinţele infecţiei HIV.

Asocierea HAI cu HC tip C este prezentă, funcţie de subtipul de HAI, la 10-80% din pacienţii cu boală autoimună (vezi "Hepatita autoimună").

TRATAMENT

1. *Măsuri terapeutice cu caracter general* vizează restricţia activităţii fizice în cazul formelor severe de boală. Nu se vor face restricţii alimentare, în schimb, va fi descurajat consumul de alcool.

2. *Tratamentul etiopatogenic* utilizează antivirale, α-IFN sau/şi analogii nucleozidici.

Obiectivul tratamentului antiviral îl reprezintă influenţarea istoriei naturale a afecţiunii, dominată de riscul dezvoltării cirozei sau/şi carcinomului hepatocelular. Un alt ţel, deocamdată ideal, îl reprezintă clearance-ul viral.

Tratamentul cu α-IFN se recomandă pacienţilor cu HC virală C, indiferent de vârstă şi existenţa sau nu a unui episod HVA simptomatic, dacă este demonstrată activitatea biologică (ALT anormale), probată serologic infecţia (anti-VHC+ în teste EIA, generaţia a 3-a) sau/şi viremia (ARN VHC+) şi stabilită histologic existenţa necroinflamaţiei cel puţin moderată/severă (scor A $\geqslant$ 4 conform clasificării Ishak, 1995) şi nivelul mediu al fibrozei (scor F $\geqslant$ 2 conform aceleiaşi clasificări).

Candidaţii la tratament cu α-IFN trebuie să dispună de un minim de parametri biochimici şi hematologici de siguranţă, aceeaşi enumeraţi la tratamentul HC virale B. Tratamentul cu α-IFN va fi contraindicat în aceleaşi circumstanţe ca şi în cazul HC tip B.

Posologia şi durata tratamentului. Ţinând seama de datele existente până în acest moment în literatura de specialitate, referitorare la eficienţa şi toleranţa la administrarea α-IFN, se recomandă utilizarea α-IFN recombinat/limfoblastoid în doze de 3 MU × 3/săptămână, 12 luni.

Monitorizarea tratamentului. La iniţierea tratamentului cu α-IFN, pacienţii vor avea un bilanţ complet care va permite argumentarea indicaţiei terapeutice, evaluarea severităţii bolii hepatice, excluderea altor maladii hepatice/extrahepatice asociate.

În cursul perioadei de tratament, pacienţii vor fi monitorizaţi spre a vedea eficienţa acestuia şi a semnala efectele adverse severe care impun ajustarea dozei, întreruperea temporară/definitivă a tratamentului.

Ritmul de supraveghere va fi lunar în cursul tratamentului, pentru ALT, GGT, hemogramă. ARN VHC (PCR) calitativ, exprimat ca (+) sau (-), testat cu Amplicor (Roche) va fi reluat după 3 luni, preferabil printr-un test cantitativ de tip bDNA-Quantiplex (Chiron) şi la finele tratamentului. TSH va fi dozat la inervale de 3 luni.

TABELUL XIX

TIPURI DE RĂSPUNS LA TRATAMENTUL CU IFN ÎN HC TIP C

Tip răspuns	*Parametri definitori*
Criteriul eficienţă	
Complet	Normalizare Negativare ARN VHC Ameliorare histologică
Incomplet	Diminuarea ALT cu ⩾ 50% ALT preterapeutice Persistenţa ARN VHC Ameliorare histologică
Întreruperea efectului („break through")	Normalizarea ALT urmată de creşterea valorilor în cursul tratamentului
Non-răspuns	Absenţa modificării nivelului ALT Persistenţa ARN VHC
Criteriul temporal	
Susţinut	Răspuns complet cu durată > 6 luni de la oprirea IFN
Nesusţinut	Răspuns complet cu durată < 6 luni de la oprirea IFN
Recădere	Creşterea ALT la ⩾ 1,5 × N după RC ⩾ 3 × ALT preterapeutic la RI Pozitivarea/repozitivarea ARN VHC

În perioada postterapeutică, bilanţurile se for face la 2 luni în primul semestru, ulterior la 3 luni până la finele unui an de supraveghere, urmând apoi un bilanţ anual, timp de 3-5 ani.

Tipuri de răspuns. Tipurile de răspuns acceptat de către Conferinţa Naţonală de Consens privind tratamentul antiviral al HC (Tg. Mureş 1996) sunt redate în tabelul XIX.

Factori de predicţie a răspunsului la tratament. Conform datelor furnizate de numeroase trialuri terapeutice publicate în literatura de specialitate s-au identificat drept factori prognostici favorabili preterapeutici: infecţia recentă; infecţie la vârstă tânără/adultă; infecţie non-transfuzională; sexul feminin; normoponderalitatea; nivelul crescut ALT preterapeutic; viremia redusă; genotip non-Ib; pattern-histologic de hepatită lobulară, sau prezenţa leziunilor de ducte biliare sau/şi infiltrat inflamator portal de tip folicular; absenţa cirozei.

Factorii prognostici preterapeutici defavorabili identificaţi au fost: infecţia transfunzională; infecţia contractată la vârstă avansată; obezitatea; asocierea cu consum crescut de etanol; depozite intrahepatice de fier crescute (>2+); viremii mari; genotip Ib; existenţa cirozei.

Atitudinea faţă de pacienţii non-responsivi. S-a propus efectuarea unui bilanţ biologic şi serologic viral incluzând ALT şi ARN VHC la 3 luni de la iniţierea tratamentului pentru a identifica subiecţii non-responsivi şi a nu prelungi inutil un tratament ineficient.

Nu înseamnă că încadrarea ca lipsă de răspuns la α-IFN exclude orice tratament, dimpotrivă se sugerează tratamentul de 6 luni cu o asociere de antivirale: α-IFN 3 MU × 3/săptămână + Ribavirin 1-1,2 g/zi.

Ribavirina (Virazole) inhibă replicarea unui număr mare de virusuri ADN şi ARN. În virozele umane s-au obţinut cele mai bune rezultate în infecţiile gripale, herpetice şi hepatice. Acţiunea antivirală a preparatului se datorează micşorării rezervelor de GTP şi dGTP, ca urmare a inhibării inozin -5'- MP dehidrogenazei, enzima cheie în metabolismul GMP şi, în consecinţă, a limitării sintezei de xantozin – MP, precursor al GMP. Preparatul este activ fosforilat. Efectele adverse majore sunt anemia hemolitică şi supresia măduvei hematogene.

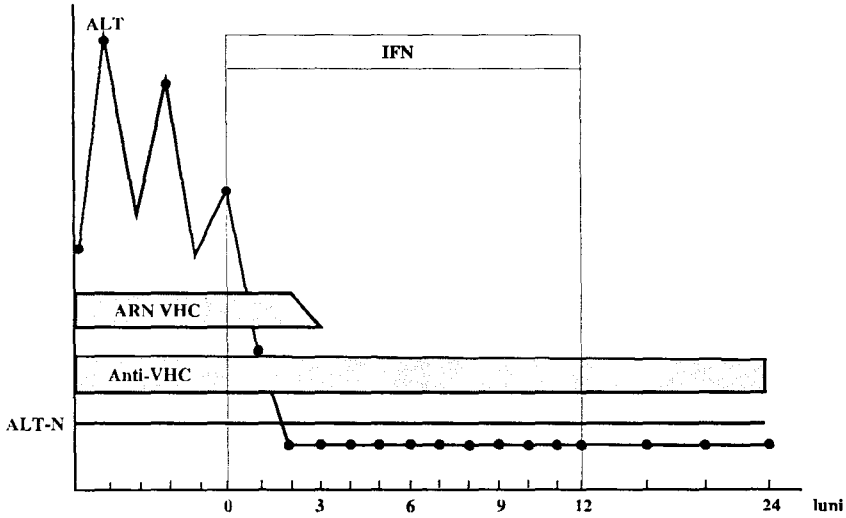


Fig. 22 – Responsivitatea la IFN în HC tip C.

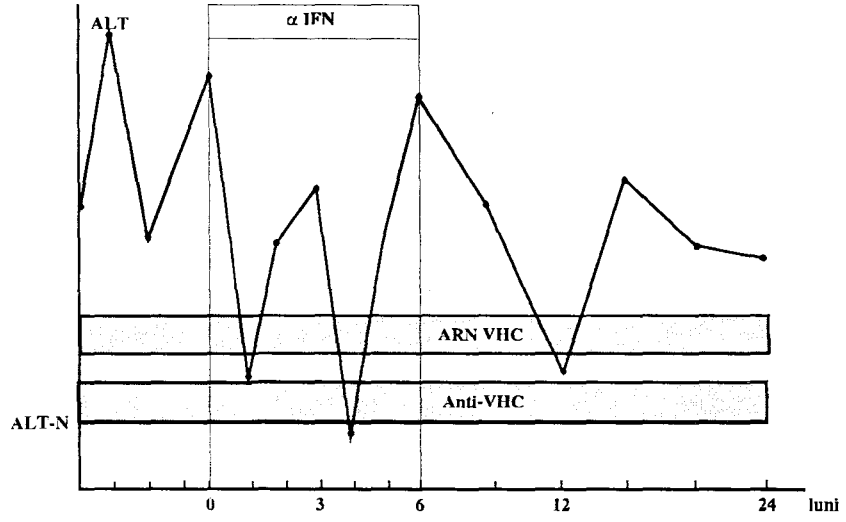


Fig. 23 – Non-responsivitate la tratament cu IFN în HC tip C.

EVOLUŢIE, COMPLICAŢII, PROGNOSTIC

Infecţia VHC are o *evoluţie lent progresivă la HC şi ciroză* la 50-80% din infectaţii acut netrataţi, respectiv 25-50% din infectaţii cronic. Procentajul de dezvoltare a cirozei pare să crească paralel cu durata urmăririi. Carcinomul hepato-celular apare în procentaj mai mare decât în cazul infecţiei cronice VHB. *Factorii influenţând rata de progresie* de la hepatită la ciroză includ: vârsta la momentul infecţiei, modul de contagiune, durata infecţiei, gradul leziunilor histologice la biopsia iniţială, statusul imun al pacientului şi genotipul viral. Se apreciază că intervalul mediu de timp de la momentul infecţiei la diagnosticarea HC, cirozei şi cancerului hepato-celular ar fi de 10, 20, respectiv 30 ani.

Progresia bolii este variabilă şi nu totdeauna ordonată şi secvenţială.

Pacienţii pot evolua de la hepatită portală/periportală direct la cancer hepatocelular, fără a dezvolta ciroză hepatică, mai ales cei infectaţi cu genotipul 1b. Ciroza hepatică nu pare să conducă la insuficienţă hepatică subfulminantă la toţi pacienţii.

Majoritatea pacienţilor cu infecţie cronică VHC au histologie hepatică anormală, dar sunt aparent sănătoşi, iar cei care au TFH normale, pot avea leziuni histologice substanţiale. Studiile recente pe eşantioane populaţionale sugerează că viremiile înalte şi genotipul viral agresiv (1b) ar fi implicate în evoluţia mai severă şi prognosticul defavorabil al pacienţilor.

În cazul pacienţilor trataţi cu antivirale, mai ales a celor ce primesc doar IFN pe termen scurt (6 luni), rata de răspuns susţinut este descurajantă ($\leqslant 30\%$). Pacienţii îşi normalizează pentru o scurtă periaodă de timp AT, îşi ameliorează cu siguranţă leziunile necroinflamatorii, dar nu-şi negativează viremia. Rata de răspuns creşte în cazul prelungirii monoterapiei cu IFN (12-24 luni) sau în cazul utilizării tratamentului combinat IFN-Ribavirin. Nu se ştie încă dacă terapia antivirală întrerupe progresia la ciroză, dar se apreciază că poate reduce riscul de cancer hepato-celular.

Infecţia VHC posttransplant hepatic a fost recunoscută după 1990 la aprox. 25% din pacienţi. Nivelul viremiei creşte de peste 15 ori postransplant. Evoluţia transplantaţilor reinfectaţi VHC este grevată de o supravieţuire redusă, sesizabilă dincolo de 3 ani de la transplant. Studiile histopatologice au relevat leziuni histologice pe grefon la aprox. 50% din pacienţi în primul an postransplant. Există un subset de pacienţi transplantaţi, reinfectaţi precoce, cu boală agresivă survenind la mai puţin de 6 luni posttransplant, care conduce la pierderea grefonului şi exit ($< 5\%$). Se discută dacă severitatea leziunilor pe grefon este rezultatul efectului citopatic viral sau răspunsului imun accelerat la pacienţi imunodeprimaţi.

Bibliografie

BB & Gutterman JU – Human cytokines. Handbook for basic and clinical; Balckwell Scientific Publications, Boston, 1992: 1-46.

Bedossa P & Poynard T – An algoritm for the grading of activity in chronic hepatitis C, Hepatology, 1996:2; 24: 289-93.

Dhillon AP & Dusheiko GM – Patology of hepatitis C virus infection, Histopathology, 1995; 26: 297-309.

Gerlich WH & Thomson R – Terminology, structure and laboratory diagnosis of hepatitis viruses. In "Oxford Textbook of Clinical Hepatology" (Eds.McIntyre D, Benhamou JP, Bircher J, Rizzeto M, Rodes J), Oxford University Press, Oxford, 1992: 537-65.

Hoofnagle JH – Hepatitis B. In "Bockus Gastroenterology" (Eds. Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE), WB Saunders Company, Philadelphia, 1995; 3: 2062-79.

Houghton M, Wiener AJ, Han J & al – Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease, Hepatology, 1991: 14: 382-88

Hytiroglou P, Thung SN, Gerber MA – Histological classification and quantitation of the severity of chronic hepatitis: keep it simple!, Seminars in liver disease, 1995; 4; 15: 414-21.

Ioniţa A – Semnificaţia markerilor serologici virali în diagnosticul şi tratamentul hepatitelor cronice virale B,C şi D. Teza de doctorat UMF "Carol Davila" Bucuresti, 1997.

Ishak K, Baptista A, Bianchi L & al – Histological grading and staging of chronic hepatitis, J Hepatol, 1995; 22: 696-9.

Knodell RG, Ishak KG, Black WC & al – Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis, Hepatology, 1981; 5: 431-5.

Lau JYN – Hepatitis C. In "Bockus Gastroenterology" (Eds Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE), WB Saunders Company, Philadelphia, 1995, 3: 2082-2114.

Lee WN – Hepatitis B virus infection. N Engl J Med, 1997; 337; 4: 1733-43.

Ma & Thung SN – Viral hepatitis: Pathology. In "Bockus Gastroenterology" (Eds. Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE) WB Saunders Company, Philadelphia, 1989; 5: 2855-55.

Manns MP – Autoimmune hepatitis. In "Bockus Gastroenterology" (Eds. Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE), WB Saunders Company, Philadelphia, 1995; 3: 2151-7.

Manns MP – Hepatotropic viruses and autoimmunity 1997, J Viral Hepatitis, 1997; 4 (suppl 1): 7-10.

Manns MP & Kruger M – Immunogenetics of chronic liver diseases; Gastroenterology, 1994; 106: 1676-97.

McFarlane IG – The laboratory investigation of liver disease, Bailliere Tindall, London, 1989: 11-141.

Oproiu Al C, Gheorghe L, Aposteanu G & al – Noua terminologie a hepatitelor cronice. Consfătuire de Consens Naţional, Târgu Mureş, România, 6-7 iunie 1997, Rom J Gastroenterol, 1998; 7; 1: 9-13.

Oproiu Al C, Ioniţa A, Pascu O, Grigorescu M, Chira C – Raport privind "Indicaţiile, contraindicaţiile şi monitorizarea tratamentului antiviral în hepatitele cronice" la Consfătuirea de Consens Naţional, Târgu Mureş, 6-7 iunie 1997, Rom J Gastroenterol, 1998, 1: 14-21.

Raimondo G. Pollicino T, Campo S, Squadrito G – Heterogeneity of HVB genome. Ital J Gastroenterol, 1995; 27: 88-90.

Roitt I – Essential immunology, Blackwell Publications, Oxford, 1988.

Rizzetto M, Bonino F & Verme G – Hepatitis D. In "Bockus Gastroenterology" (Eds. Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE), Philadelphia, WB Saunders Company, 1995; 3: 2115-28.

Sherlock S & Dooley J – Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997.

Simmonds P, Alberti A, Alter HJ & al – A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genomes, Hepatology, 1994; 19: 1321-4.

Terrault A.N., Wright L.T.: Viral Hepatitis A through In Feldman M., Scharschmidt F-B, Steisenger H.M. eds: Heisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 6th ed., Saunders Co, Philadelphia – London; 1998; 1123-1169.

Tremolada F, Casarin C, Alberti A & al – Long term follow-up of non-A, non-B (type C) posttransfusion hepatitis, J Hepatol, 1992; 16: 273-281.

Van der Poel Cl, Cuypers HT, Reesink HW – Hepatitis C virus: six years on, Lancet, 1994; 344: 1475-9.

CAPITOLUL XXXIII

FICATUL ŞI MEDICAMENTELE

PROF. DR. **R. OANCEA**

DATE GENERALE 831
METABOLISMUL HEPATIC AL MEDICAMENTELOR 832
MECANISMELE HEPATOTOXICITĂŢII .. 833
LEZIUNILE HEPATICE PRODUSE DE MEDICAMENTE 838
DIAGNOSTICUL LEZIUNILOR HEPATICE MEDICAMENTOASE 842
HEPATITELE MEDICAMENTOASE 844

DATE GENERALE

Hepatotoxicitatea medicamentelor reprezintă astăzi un capitol important al patologiei iatrogene, datorită atât creşterii mari a numărului de medicamente cu acţiune toxică hepatică, cât şi faptului că hepatopatiile medicamentoase includ manifestări clinice, biologice şi histologice foarte variate, ce pot lua aspectul oricărei forme de boală hepatobiliară, acută sau cronică.

Frecvenţa suferinţelor hepatice induse medicamentos este evident în creştere. Prin definiţie, reacţiile adverse ale unui medicament sunt cele care survin întâmplător la dozele terapeutice utilizate în mod obişnuit. Relaţia cauzală dintre administrarea medicamentului şi apariţia efectelor secundare poate apărea ca sigură, dar în cele mai multe cazuri, este ipotetică. În general, se admite că aproximativ 10% dintre bolnavii internaţi într-un serviciu de medicină internă fac reacţii adverse la medicamente.

Cu toate că lista medicamentelor hepatotoxice a crescut foarte mult (tabelul I), nu trebuie să se tragă concluzia că hepatopatiile medicamentoase sunt boli frecvente. Din totalul reacţiilor adverse ale medicamentelor, numai 8-10% comportă afectarea ficatului, leziunile hepatice produse de medicamente reprezentând 5% din toate bolile hepatobiliare; aproximativ 10% din cazurile de hepatită au etiologie medicamentoasă. Frecvenţa reală a hepatotoxicităţii medicamentoase este însă greu de stabilit. Rezultatele anchetelor epidemiologice, adeseori retrospective sunt puţin semnificative, iar uneori contradictorii. Hepatotoxicitatea medicamentului poate fi descoperită tardiv, după mai multe luni sau chiar ani de utilizare. Astfel hepatotoxicitatea acidului tienilic a fost pusă în evidenţă la 4 ani după comercializare, iar acţiunea to-

xică hepatică a izoniazidei nu a fost bine stabilită decât după 20 de ani de utilizare clinică.

TABELUL I

MEDICAMENTE DOVEDITE SAU INCRIMINATE A PRODUCE MAI FRECVENT AFECTARE HEPATICĂ

Antibiotice, chimioterapice	*Medicamente cardiovasculare*
Izoniazida	Alfa-metildopa
Rifampicina	Acid tienilic
Pirazinamida	Perhexilina
Tetraciclina	Amiodarona
Eritromicina	Captopril
Oxacilina	Chinidină
Sulfonamide	Clofibrat
Nitrofurantoin	Gemfibrozil
Nebendazol	Diuretice tiazidice
Anestezice	*Medicamente gastrointestinale*
Halotan	Sulfasalazina
Isofluran	Oxifenisan
Etil eter	Cimetidina
Cloroform	Acid chemodezoxicolic
Antiinflamatoare nesteroidiene	*Medicamente neuropsihice*
Paracetamol	Fenitoină
Aspirină	Carbamazepină
Fenilbutazonă	Imipramină
Piroxicam	Amitriptilină
Antineoplazice	*Hormoni*
Metotrexat	Steroizi anabolizanţi
Clorambucil	Propiltiouracil
Cisplatin	
Ciclosporina	
Mitomicina	

METABOLISMUL HEPATIC AL MEDICAMENTELOR

Ficatul este implicat, în mod deosebit, în metabolismul medicamentelor, pe care le transformă în substanţe mai polare şi hidrosolubile, permiţând eliminarea lor pe cale biliară sau renală. Această transformare este legată de existenţa unui sistem enzimatic de biotransformare, care se găseşte în microsomi, adică în reticulul endoplasmatic. Pentru înţelegerea hepatotoxicităţii medicamentoase, este necesară prezentarea câtorva aspecte privind rolul ficatului în metabolismul medicamentelor.

Medicamentele sunt liposolubile, aproape în totalitate, ceea ce le permite să fie absorbite la nivelul mucoasei tubului digestiv şi să traverseze membrana lipoproteică a hepatocitului. După absorbţie, medicamentele ajung în ficat, unde sunt supuse metabolismului primei treceri. Fracţiunea neextrasă de către ficat pătrunde în circulaţia sistemică şi defineşte biodisponibilitatea unui medicament. Astfel, biodisponibilitatea reprezintă fracţiunea din cantitatea de medicament administrată, neextrasă de ficat şi care ajunge în circulaţia generală sub formă neschimbată. În acelaşi timp, fracţia de extracţie de-

pinde de posibilitatea de metabolizare a medicamentului de către ficat în aşa fel încât medicamentele care au un metabolism crescut al primei treceri au biodisponibilitate scăzută şi invers.

În plasmă, medicamentele circulă sub două forme: una liberă, ce poate traversa membranele celulare şi alta fixată de proteine, mai ales de albumine, care este forma de transport şi de stocaj. Cele mai multe medicamente sunt legate de proteine. Medicamentele hidrosolubile şi cele cu greutate moleculară sub 200 se elimină pe cale urinară. Medicamentele hidrofobe şi cele cu greutate moleculară peste 200, pentru a fi eliminate pe cale biliară sau renală, sunt supuse, în prealabil, unui proces de transformare hepatică.

Medicamentele sunt metabolizate la nivelul ficatului, datorită unui sistem enzimatic de biotransformare, care se găseşte în fracţiunea microsomială a celulei hepatice (reticulul endoplasmatic). *Biotransformarea medicamentelor* a fost împărţită în *reacţii ale fazei 1,* având ca model activitatea citocromului P-450, şi *reacţii ale fazei a 2-a,* ce cuprind mai ales conjugarea metaboliţilor. În general reacţiile fazei 1 produc metaboliţi toxici, în vreme ce reacţiile fazei a 2-a au mai curând rol de inactivare a substanţelor.

Sistemul enzimatic de metabolizare a medicamentelor în ficat este inductibil, adică un număr oarecare de substanţe sunt capabile să crească activitatea lor de biotransformare, crescând, astfel, oxidarea medicamentelor. În consecinţă, reacţiile de metabolizare şi degradare a medicamentelor pot fi accelerate prin inducţie enzimatică. Se cunosc cel puţin 200 de substanţe diferite, capabile de inducţie enzimatică, ca de exemplu: barbituricele, alcoolul, anestezicele, hipoglicemiantele, anticonvulsivantele, rifampicina, glutetimida, fenilbutazona, meprobamatul şi altele.

MECANISMELE HEPATOTOXICITĂŢII

Conceptele patogenice ale hepatotoxicităţii medicamentelor au fost profund modificate în ultimul deceniu, datorită unei cunoaşteri mai bune a metabolismului medicamentelor şi a factorilor care pot să-l influenţeze.

Biotransformarea hepatică are drept rezultat inactivarea şi solubilizarea medicamentelor. Medicamentele folosite în terapeutică sunt, clinic, stabile, cu toxicitate redusă şi rareori produc leziuni organice prin acţiunea lor proprie. Adeseori, *efectele toxice aparţin metaboliţilor instabili,* chimic foarte reactivi, ce pot să apară în timpul biotransformării.

Celula hepatică este dotată cu mecanisme de protecţie împotriva metaboliţilor reactivi toxici, pe care-i transformă în derivaţi stabili, solubili şi uşor de eliminat. Toxicitatea apare numai atunci când aceste mecanisme sunt depăşite. Metabolismul medicamentelor comportă, *în prima fază, reacţii de oxidare sau reducere,* catalizate de sistemul enzimatic citocrom P-450, din care rezultă metaboliţi toxici, mai ales epoxizi şi radicali liberi. *În faza a doua, intervin reacţii adverse de conjugare* în care inactivarea are loc prin

adăugarea unei molecule polare, cum este acidul glicuronic, sulfatul sau glutationul. În cursul acestor biotransformări *intervin două sisteme enzimatice, şi anume epoxidhidrolazele şi glutation-S-transferazele* (GST). Prin hidroliză, epoxidhidrolazele transformă epoxizii toxici în dihidroli stabili, uşor de eliminat. La rândul lor, GST catalizează conjugarea metaboliţilor toxici cu glutationul, din care rezultă acizi mercaptopurinici stabili, ce se elimină pe cale urinară.

Numeroşi factori pot modifica biotransformarea medicamentelor. Efectele toxice apar numai atunci când capacitatea endogenă de apărare a celulei hepatice este depăşită. Poate fi în cauză un deficit enzimatic (epoxidhidrolaze, GST), diminuarea substanţelor necesare pentru conjugare sau producţia mare de metaboliţi toxici.

Clasificarea leziunilor hepatice produse de medicamente se bazează pe criteriile clinice şi histopatologice sau pe mecanismele de hepatotoxicitate. Clasificarea care ţine cont de mecanismele presupuse ale hepatotoxicităţii include două categorii de medicamente hepatotoxice. Prima categorie cuprinde *medicamentele cu hepatotoxicitate intrinsecă sau previzibilă.* În acest caz, reacţia toxică poate fi directă sau indirectă. A doua categorie include *medicamentele cu hepatotoxicitate imunoalergică sau imprevizibilă.* Pentru a evita controversele cu privire la terminologie, primul tip de reacţii toxice medicamentoase este desemnat ca *tip I* şi următorul ca *tip II.*

Hepatotoxicitatea intrinsecă sau previzibilă (tip I) se defineşte prin acţiunea toxică constantă şi dependentă de doză. Această hepatotoxicitate poate fi directă sau indirectă. *Toxicitatea directă* este dată de agresiunea pe unele structuri esenţiale ale celulei hepatice (membrană lipoproteică, organitele intracelulare), ceea ce duce, în ultimă instanţă, la citoliză. *Toxicitatea indirectă* rezultă din fenomene de interferenţă la nivelul căilor metabolice ale hepatocitului, ce blochează mecanismele de sinteză, transport sau secreţie şi excreţie celulară hepatică, putând ajunge, secundar, la modificări structurale hepatice.

Rareori, leziunile celulare hepatice sunt produse de acţiunea proprie a medicamentului. Cel mai des, medicamentele devin toxice prin formarea în timpul biotransformării, de metaboliţi reactivi. Când metaboliţii formaţi în exces depăşesc capacitatea de inactivare, ei se fixează prin legături covalente ireversibile pe structurile vitale ale hepatocitului şi provoacă necroza sa (tabelul II).

În hepatotoxicitatea de tip I (intrinsecă, previzibilă) afectarea hepatică este în legătură cu doza ingerată, în sensul că o cantitate determinată de medicament produce modificări morfologice sau tulburări funcţionale la toţi bolnavii expuşi. Gravitatea leziunilor este condiţionată de importanţa dozei administrate. Intervalul dintre priza medicamentoasă şi debutul manifestărilor clinice este scurt (24-72 de ore) şi aproape în toate cazurile leziunile hepatice pot fi reproduse uşor la animalul de experienţă. După administrarea medicamentului, recidiva apare la un interval comparabil cu cel al leziunii iniţiale. În general, toxicitatea nu apare decât în timpul supradozărilor sau în

TABELUL II

HEPATOTOXICITATEA PRODUSĂ DE METABOLIŢI REACTIVI

Medicament
↓
Factori favorizanţi - Metaboliţi reactivi - Microsomi
↓
Legătură covalentă
↓
Macromolecule celulare hepatice
↓
Hepatotoxicitate

tratamente de lungă durată. Exemplele cele mai cunoscute de astfel de medicamente sunt paracetamolul şi iproniazida (tabelul III).

TABELUL III

HEPATOTOXICITATEA INTRINSECĂ SAU PREVIZIBILĂ (TIP I)

1. Efect constant şi previzibil, în legătură cu doza administrată.
2. Interval scurt între priza medicamentoasă şi apariţia manifestărilor clinice.
3. Leziunile pot fi reproduse experimental.
4. Recidivă după readministrarea medicamentului.
5. Leziuni frecvente ale altor organe.
6. Exemple: Paracetamol, Iproniazidă

Hepatotoxicitatea de tip I este forma cea mai bine cunoscută şi poate fi considerată ca o intoxicaţie. Adeseori, în procesul de toxicitate sunt afectate şi alte organe, în afară de ficat leziunile rinichiului fiind cel mai des întâlnite. Pentru o doză dată, toxicitatea va depinde de cantitatea de medicament transformată în metabolit reactiv. Leziunile hepatice care rezultă sunt foarte variabile, cu aspecte ce merg de la tulburări funcţionale şi degenerescenţă, care sunt reversibile, până la necroza celulară.

Hepatotoxicitatea imunoalergică sau imprevizibilă (tip II) se caracterizează prin prezenţa semnelor de hipersensibilitate, în care leziunile hepatice apar numai la o proporţie mică de bolnavi şi nu sunt dependente de doza administrată. Hepatotoxicitatea de tip II apare în primele 4-6 săptămâni de tratament şi urmează după expuneri multiple la medicament. Ficatul este, probabil, sediul reacţiei de sensibilizare, pentru că este singurul organ implicat în procesul patologic. Modificările histologice sunt multiple şi nu pot fi reproduse experimental. De obicei, copiii nu sunt afectaţi. Hepatotoxicitatea se poate însoţi de manifestări generale de hipersensibilitate (febră, erupţie cutanată, hipereozinofilie sanguină, artralgii, prurit, creşterea concentraţiei plasmatice de IgE) şi locale (infiltrat inflamator bogat în eozinofile, granulom inflamator asociat la leziunile hepatocitare). Reacţiile imunoalergice nu apar decât la un număr mic de bolnavi expuşi la medicament şi este

posibil ca apariţia leziunilor hepatice să fie dependentă de o sensibilitate anormală a gazdei. În caz de readministrare a medicamentului, leziunile hepatice recidivează foarte rapid. Reacţiile hepatice de tip II se întâlnesc mai ales la clorpromazină, halotan şi alfametildopa (tabelul IV).

TABELUL IV

HEPATOTOXICITATEA IMUNOLOGICĂ SAU IMPREVIZIBILĂ (TIP II)

1. Absenţa relaţiei cu doza administrată.
2. Hepatotoxicitatea apare după expuneri multiple la medicament.
3. Număr mic de bolnavi afectaţi, cu perioadă de latenţă variabilă.
4. Absenţa reproducerii experimentale a leziunilor.
5. Recidivă foarte rapidă după readministrare.
6. Prezenţa semnelor de hipersensibilitate.
7. Exemple: Clorpromazină, Alfa-metildopa, Halotan.

Hepatotoxicitatea imunoalergică poate fi declanşată de medicament (metildopa) sau, mult mai probabil, de către un metabolit instabil (izoniazidă, halotan).

TABELUL V

HEPATOTOXICITATEA IMUNOALERGICĂ

Medicament
↓
Susceptibilitate individuală → Metabolit instabil ← Microsomi
↓ ← Haptenă
Proteină celulară hepatică
↓
Complex antigenic
↓
Reacţie de hipersensibilitate
↓
Hepatotoxicitate

Mecanismele implicate în reacţiile imunoalergice sunt multiple. În primul rând a fost invocată *hipersensibilitatea de tip II,* în care are loc fixarea de anticorpi circulanţi (în general IgG) pe hepatocite, devenite antigenice prin acţiunea nocivă a medicamentului sau a metaboliţilor reactivi. Lezarea hepatică deschide drumul unui proces de autoimunizare, cu apariţia de anticorpi antitisulari, dirijaţi împotriva constituenţilor celulari hepatocitari. Astfel, în afectarea hepatică produsă de iproniazidă au fost puşi în evidenţă anticorpi antimitocondriali de tip 6 (anti-M 6), iar în cea declanşată de acidul tienilic s-au găsit titruri crescute de autoanticorpi antimicrosomiali ai ficatului şi rinichiului de tip 2 (anti LKM tip 2: liver kidney microsome 2). Apariţia acestor autoanticorpi este practic constantă, motiv pentru care posedă specificitate etiologică.

Alte mecanisme invocate includ *hipersensibilitatea de tip III,* în care intervine formarea de complexe solubile antigen-anticorp şi *hipersensibilitatea*

de tip IV, în care survin reacţii tardive, legate de imunitatea celulară. Formarea complexelor antigen-anticorp, în prezenţa complementului provoacă lezarea celulară.

În sfârşit, unele medicamente (metildopa, oxifenisatină, nitrofurantoin, dantrolen), inhibând funcţia limfocitelor T-supresoare, ar putea fi răspunzătoare de apariţia unei hepatite autoimune, în care se găsesc anticorpi antifibră-musculatură netedă, antinucleari şi antimitocondriali.

Îndepărtarea medicamentului în cauză duce la ameliorarea şi vindecarea bolnavului, deoarece macromoleculele hepatice antigenice dispar progresiv. În cazuri foarte rare, boala se poate autoperpetua, în pofida opririi medicamentului, ceea ce ridică problema intervenţiei procesului de autoimunizare.

Hepatotoxicitatea medicamentelor poate fi influenţată şi agravată de factori multipli, cum sunt: vârsta, sexul, sarcina, starea de nutriţie, factorii genetici, precum şi de administrarea altor medicamente sau de boli concomitente, mai ales hepatice.

Factorii genetici intervin în metabolismul şi toxicitatea medicamentelor. Aşa, de exemplu, metabolizarea şi acetilarea izoniazidei sunt controlate genetic şi există un număr apreciabil de persoane, numite acetilori rapizi, ce formează mai rapid şi în cantitate mai mare metaboliţi toxici ai izoniazidei, motiv pentru care fac mai frecvent hepatită după administrarea izoniazidei. Persoanele cu deficit familial de glutation-S-transferază (GST) sunt predispuşi mai ales la hepatotoxicitate cu paracetamol, iar cele cu deficit familial de epoxihidrolază sunt mai sensibile la hidantoine. De asemenea, există o predispoziţie familială pentru hepatita cu halotan.

În general, administrarea asociată a mai multor medicamente creşte gradul de hepatotoxicitate. Numeroase medicamente sunt inductori enzimatici, ceea ce permite explicarea efectelor neprevăzute în cursul unor asocieri medicamentoase. Exemplul cel mai evocator este cel al izoniazidei, a cărei hepatotoxicitate este mult mai frecventă când se asociază cu rifampicina, decât atunci când se administrează singură. Rifampicina, acţionând ca inductor enzimatic, sporeşte biotransformarea izoniazidei în metaboliţi toxici. De asemenea, fenobarbitalul, prin inducţie enzimatică, creşte acţiunea toxică a paracetamolului.

Asocierea bolilor renale sau hepatobiliare poate influenţa biotransformarea şi toxicitatea medicamentelor. Insuficienţa renală creşte riscul toxicităţii, în mod deosebit prin diminuarea excreţiei renale a medicamentului. În bolile hepatice, eliminarea medicamentelor metabolizate de către ficat poate fi întârziată din cauza insuficienţei hepatocelulare sau a colestazei, ce afectează excreţia biliară. În ciroza hepatică, mai ales în caz de insuficienţă hepatocelulară severă, ca urmare a reducerii funcţiei microsomiale şi a diminuării metabolismului primului pasaj, are loc creşterea biodisponibilităţii medicamentoase şi diminuarea fracţiunii legate de proteinele serice, în mod principal albumina.

LEZIUNILE HEPATICE PRODUSE DE MEDICAMENTE

Leziunile hepatice produse de medicamente ocupă aproximativ 5% din toate bolile hepatobiliare. Aspectele histologice hepatice realizate de acţiunea toxică medicamentoasă sunt foarte diferite, comportă o întindere remarcabilă şi pot reproduce aproape tot ansamblul patologiei hepatice. De asemenea, severitatea leziunilor are un spectru foarte larg, de la forme asimptomatice şi fără tulburări biologice, până la insuficienţă hepatică fulminantă.

Leziunile hepatice sunt deosebit de variabile, după medicamentele în cauză, şi includ modificări histologice nespecifice şi foarte diferite, cum sunt necroza hepatocelulară, colestaza, granuloamele hepatice, fibroza perisinusoidală, steatoza, leziunile pseudoalcoolice, leziunile vasculare şi tumorile hepatice.

Necroza hepatocelulară este leziunea principală indusă de medicamente. De obicei, necroza predomină în zona centrolobulară, unde enzimele ce metabolizează medicamentele se găsesc în concentraţiile cele mai mari şi unde tensiunea O_2 în sângele sinusoidal este cea mai scăzută (tabelul VI). Alteori, la examenul histologic se găseşte un aspect difuz al lezării parenchimatoase, similar cu cel din hepatita virală. Adeseori, necroza hepatocitară este însoţită de infiltrat inflamator portal şi lobular, format din limfocite, uneori neutrofile şi eozinofile. Atunci când necroza parenchimatoasă este foarte întinsă poate produce insuficienţă hepatică severă.

Colestaza este consecinţa tulburărilor produse de medicamente asupra funcţiei hepatocelulare şi canaliculare, de secreţie şi eliminare a bilei. Afectarea poate fi hepatocitară mai ales la nivelul membranei celulare, sau interesează căile biliare, de la canaliculele microscopice pericelulare până la canaliculele biliare majore. Colestaza include două aspecte histopatologice: *colestaza hepatocanaliculară,* produsă de clorpromazină şi eritromicină, în care pe lângă leziunile de colestază se găsesc necroză moderată hepatocitară cu inflamaţie portală şi *colestază canaliculară,* produsă de steroizi anabolizanţi şi de anticoncepţionale orale, în care colestaza predomină centrolobular şi poate fi însoţită de infiltrat cu eozinofile. În general, datele histologice nu sunt specifice. În colestaza moderată se găsesc trombi biliari în canaliculele biliare. Alteori în cauză este o reacţie exsudativă, cu aspect de colangită microscopică, necroză hepatocitară şi inflamaţie portală.

În cele mai multe cazuri, colestaza medicamentoasă este moderată, are prognostic bun şi se remite în câteva săptămâni sau luni după întreruperea medicamentului în cauză. Totuşi la un procent redus de bolnavi, colestaza se poate menţine mai mulţi ani, în pofida opririi tratamentului. În colestaza medicamentoasă prelungită, examenele histologice au pus în evidenţă rarefacţia canalelor biliare, pierderea canaliculelor biliare interlobulare, infiltrat inflamator şi fibroză. Mecanismul de producere nu este bine cunoscut. Persistenţa bolii multă vreme după ce medicamentul a fost îndepărtat şi prezenţa complexelor imune sugerează un fenomen de autoimunitate.

TABELUL VI

LEZIUNILE HEPATICE PRODUSE DE MEDICAMENTE

Aspectele histopatologice	*Medicamentele reprezentative*
1. Necroza hepatocelulară	
a) Necroza centrolobulară	- Paracetamol - Halotan
b) Necroza difuză	- Izoniazidă - Alfa-metildopa - Rifampicină
2. Colestaza	
a) Colestaza hepatocanaliculară	- Clorpromazină - Eritromicină estolat
b) Colestaza canaliculară	- Steroizi anabolizanţi - Anticoncepţionale orale
3. Granuloamele hepatice	- Alopurinol - Hidralazină - Fenitoină
4. Fibroza perisinusoidală	- Metotrexat - Vitamina A
5. Steatoza	
a) Steatoza microveziculară	- Valproat de sodiu - Tetraciclină
b) Steatoza macroveziculară	- Corticosteroizi
6. Leziunile pseudoalcoolice	- Maleat de perhexilină - Amiodaronă

Granuloamele hepatice sunt constituite din celule epitelioide, înconjurate de limfocite, la care se adaugă celule gigante, eozinofile şi neutrofile. Granuloamele se găsesc în spaţiile porte sau în lobulul hepatic şi pot fi însoţite de alte leziuni, cum sunt necroza hepatocitară, colestaza sau steatoza. Mecanismul reacţiei granulomatoase nu este cunoscut, dar se presupune că leziunea este rezultatul unei reacţii de hipersensibilizare întârziată. Deşi diagnosticul se bazează pe datele morfologice, nu există aspecte histologice specifice care să stabilească etiologia medicamentoasă. Granuloamele pot regresa prompt după îndepărtarea medicamentului răspunzător. Dintre medicamentele cele mai des implicate în producerea granuloamelor hepatice sunt: alopurinolul, hidralazina, chinidina, fenitoina, diazepamul şi sulfamidele antibacteriene.

Fibroza perisinusoidală rezultă în urma depunerii colagenului în jurul sinusoidelor. Este des întâlnită ca reacţie adversă medicamentoasă şi în unele cazuri poate constitui modificarea histologică predominantă. Ţesutul fibros este localizat în spaţiile Disse, între celulele endoteliale şi hepatocitare, unde obstruează fluxul sanguin sinusoidal şi poate produce hipertensiune portală necirotică. Adeseori, la fibroza perisinusoidală se adaugă fibroza portală şi periportală, iar evoluţia spre ciroză este posibilă. Fibroza perisinusoidală se întâlneşte după tratamente prelungite cu antineoplazice sau imunosupresoare (metotrexat, azatioprină) sau ingestia de lungă durată a vitaminei A. De asemenea, leziunea poate fi indusă de către preparate cu arsenic anorganic sau

de expunerea la clorură de vinil. Metotrexatul produce fibroză perisinusoidală localizată mai mult periportal (zona I a lobului hepatic). Există o legătură directă între durata, modul de administrare a metotrexatului şi apariţia fibrozei portale. Dozele zilnice de metotrexat cresc mult riscul de fibroză hepatică în comparaţie cu dozele săptămânale.

Steatoza hepatică apare după administrarea prelungită a unor medicamente şi constă, în mod principal, din depozitarea de trigliceride în citoplasma hepatocitară. Depunerea de lipide este *microveziculară* (tetraciclină, valproat de sodiu) sau *macroveziculară* (corticosteroizi de sinteză). În steatoza microveziculară, produsă de valproatul de sodiu sau de către tetraciclina administrată i.v., în doze mari, citoplasma hepatocitelor conţine multiple vacuole lipidice minuscule, iar atunci când steatoza este întinsă poate surveni insuficienţa hepatocelulară. În steatoza macroveziculară, citoplasma hepatocitară conţine o vacuolă lipidică, de obicei, unică şi voluminoasă, evoluţia şi prognosticul bolii fiind mult mai favorabile.

Leziunile pseudoalcoolice au fost descrise mai ales după tratamentul cu maleat de perhexilină şi amiodaronă. Morfologic, boala hepatică indusă de aceste medicamente este identică cu cea care survine după intoxicaţia etanolică. Hepatopatia produsă de maleatul de perhexilină (Pexid) se caracterizează histologic prin necroză focală, infiltrat inflamator cu polimorfonucleare, prezenţa corpusculilor hialini Mallory, steatoză, proliferarea canaliculelor biliare şi fibroză hepatică. Microscopia electronică evidenţiază lizozomi lamelari, buraţi de fosfolipide. Evoluţia spre ciroză este posibilă. Modificările histopatologice hepatice, induse de amiodaronă (Cordarone), similare, de asemenea, cu cele alcoolice, includ necroza, infiltratul inflamator, depozitele hialine Mallory, steatoza, proliferarea canaliculelor biliare şi fibroză. La microscopia electronică se pot găsi incluzii lizozomale concentrice şi lamelare formate din fosfolipide, asemănătoare cu cele întâlnite în fosfolipidozele primare. Se crede că amiodarona este un inhibitor al fosfolipazei A lizozomale, reducând, astfel, posibilitatea de desfacere a fosfolipazelor. Boala are potenţial cirogen.

Leziunile vasculare sunt foarte diferite şi pot avea loc la toate nivelurile sistemului vascular hepatic: presinusoidal (tromboza portală, hiperplazia intimei arterelor hepatice), sinusoidal (dilataţia sinusoidală, pelioza hepatică) şi postsinusoidal (boala venoocluzivă, tromboza venelor mari suprahepatice).

– *Tromboza portală şi hiperplazia intimei arterelor hepatice* apar după administrarea prelungită de anticoncepţionale orale.

– *Dilataţia sinusoidală* apare ca o complicaţie a terapiei cu anticoncepţionale orale şi androgeni anabolizanţi, care determină o dilataţie regulată a sinusoidelor lobulare. De asemenea, a fost consemnată după tratamentul cu azatioprină.

– *Pelioza hepatică* este o leziune sinusoidală mai severă, ce se caracterizează prin dilataţia accentuată a sinusoidelor şi formarea de cavităţi pseudochistice, umplute cu sânge. Aceste cavităţi pot fi găsite în toate zonele lobului hepatic, dar predomină în regiunea centrolobulară. Uneori, se asoci-

ază fibroza perisinusoidală. Boala survine mai ales după tratamente prelungite cu anticoncepţionale orale, steroizi anabolizanţi şi azatioprină. De asemenea, au fost incriminate tamoxifenul, danazolul şi oxazepamul.

– *Boala venooclu zivă* este produsă de obstrucţia venelor centrolobulare hepatice prin îngroşarea fibroasă a peretelui venos. Leziunile sunt segmentare, cu zone învecinate indemne. Boala apare mai ales după administrarea de imunosupresoare şi anticanceroase (azatioprină, asparaginază). De asemenea, a fost semnalată după radioterapia hepatică sau după tratamentele cu citarabină, tioguanină, mitomicină, uretan şi după intoxicaţia cu alcaloizi de pirolizidină.

– *Tromboza venelor mari suprahepatice* (sindromul Budd-Chiari) a fost descrisă după utilizarea anticoncepţionalelor orale.

Tumorile hepatice benigne sau maligne pot să apară după tratamente prelungite cu medicamente, mai ales anticoncepţionale orale şi steroizi anabolizanţi. Aceste tumori sunt rare, cele mai multe sunt benigne şi, de obicei, regresează la întreruperea tratamentului.

a) *Tumorile hepatice benigne* includ hiperplazia nodulară focală şi adenomul hepatic. Ele apar mai ales la femei, după tratamentul cu anticoncepţionale orale, în timpul sarcinii sau în caz de tumori secretante de estrogeni.

– *Hiperplazia nodulară focală* este constituită din unul sau mai mulţi noduli, bine circumscrişi, ce survin la femeile tinere pe un ficat normal, după steroizi anticoncepţionali orali.

– *Adenomul hepatic* este o tumoră benignă, adeseori încapsulată, care histologic este formată din hepatocite normale, dispuse în travee şi mărginite de sinusoide, dar în care nu se găsesc nici spaţiu port şi nici venă centrolobulară. Există o legătură cauzală între utilizarea anticoncepţionalelor orale şi creşterea frecventă a adenomului hepatic.

b) *Tumorile maligne* au fost raportate mai ales după administrarea de androgeni anabolizanţi şi de anticoncepţionale orale. Totuşi, tumorile maligne sunt foarte rare în acest context, responsabilitatea medicamentului este greu de stabilit şi este neclar dacă asocierea cu medicamentele are semnificaţie etiologică. Au fost semnalate până acum carcinomul hepatocelular, angiosarcomul şi hemangioendoteliomul.

– *Carcinomul hepatocelular* a fost raportat după tratamente prelungite cu androgeni anabolizanţi şi anticoncepţionale orale. Structura tumorii este mai particulară şi la examenul histologic se găsesc hepatocite tumorale, cu citoplasmă eozinofilă, ce formează rânduri paralele, separate prin lame de colagen (carcinom fibrolamelar).

– *Angiosarcomul hepatic* a fost raportat foarte rar în legătură cu steroizii anabolizanţi, clorura de vinil şi preparatele de arsenic organic.

– *Hemangioendoteliomul hepatic* este o tumoră vasculară, consemnată excepţional după consumul de anticoncepţionale orale.

DIAGNOSTICUL LEZIUNILOR HEPATICE MEDICAMENTOASE

Diagnosticul hepatopatiilor medicamentoase este greu de stabilit, deoarece până în prezent nu există criterii clinice, biologice şi histologice sigure. Pe de altă parte, deşi relaţia cauzală dintre administrarea medicamentului şi apariţia efectelor secundare poate apărea ca sigură, în cele mai multe cazuri este însă ipotetică. Dificultăţile de diagnostic fac ca evidenţierea leziunilor hepatice precoce să nu poată fi realizată în toate cazurile.

Criteriile clinice sunt de utilitate practică, întrucât, cu un grad de probabilitate mai mult sau mai puţin crescut, atrag atenţia asupra etiologiei medicamentoase (tabelul VII).

TABELUL VII

CRITERIILE CLINICE SUGESTIVE PENTRU ETIOLOGIA MEDICAMENTOASĂ A HEPATOPATIILOR

1. Cronologia de apariţie a bolii.
2. Regresiunea simptomatologiei la întreruperea tratamentului.
3. Recidivă după readministrarea medicamentului.
4. Teren favorizant.
5. Asocierea medicamentoasă.
6. Absenţa unei alte etiologii posibile.

Diagnosticul clinic se bazează pe cronologia de apariţie a bolii, regresiunea simptomatologiei la întreruperea tratamentului şi apariţia unei recidive după readministrarea medicamentului. Cronologia evocatoare include legătura dintre priza medicamentoasă şi apariţia accidentului terapeutic. Regresiunea simptomatologiei are loc, în cele mai multe cazuri, după întreruperea medicamentului nociv. Recidiva după readministrare este criteriul cel mai sigur prin care un medicament izolat poate fi dovedit drept cauză a unei reacţii adverse hepatice. Totuşi, această metodă trebuie să fie evitată, întrucât readministrarea medicamentului poate declanşa recidive grave, uneori fatale. Necroza hepatică fatală, după readministrarea intenţionată sau involuntară a fost descrisă mai ales după halotan, izoniazidă, fenitoină, alfa-metildopa şi sulfamide.

Terenul favorizant este mai puţin bine conturat până în prezent. Hepatopatiile medicamentoase sunt mai frecvente la femei şi apar de obicei, după vârsta de 40 ani. Asocierea medicamentoasă poate favoriza instalarea hepatopatiei iatrogene. Exemplul cel mai cunoscut este asocierea izoniazidei cu rifampicină.

Criteriile biologice nu sunt specifice, dar ele pot orienta spre etiologia medicamentoasă a unei hepatopatii. Până în prezent nu dispunem de teste biologice care să permită afirmarea cu certitudine a diagnosticului de hepatopatie medicamentoasă, în afară de unii anticorpi antitisulari, specifici pentru câteva medicamente.

Testele imunologice propuse pentru diagnosticul hepatopatiilor medicamentoase sunt numeroase, însă *puţine dintre ele sunt specifice.* Argumentele

imunologice trebuie căutate mai ales la bolnavii cu semne clinice de hipersensibilizare (febră, erupţie cutanată, artralgii, eozinofilie) şi în cazurile în care recidiva survine la interval scurt după readministrarea medicamentului în doză minimă (tabelul VIII).

TABELUL VIII

TESTELE IMUNOLOGICE DIN HEPATOPATIILE MEDICAMENTOASE

1. Autoanticorpi
   Anticorpi antimitocondriali tip 6 (anti-M6).
   Anticorpi antimicrosomiali ai ficatului şi rinichiului tip 2 (anti-LKM tip 2: liver kidney microsome 2).
   Anticorpi antimusculatură netedă.
   Anticorpi antinucleari.
   Anticorpi antimedicament.
2. Complexe imune.
3. Testul de degranulare a bazofilelor.
4. Teste limfocitare
   Testul de transformare limfoblastică
   Testul de inhibiţie a migrării macrofagelor şi polinuclearelor.

Anticorpii antimitocondriali tip 6 (anti-M6) au specificitate etiologică pentru leziunile hepatice produse de iproniazidă, iar autoanticorpii antimicrosomiali ai ficatului şi rinichiului tip 2 (anti-LKM tip 2) sunt specifici pentru leziunile declanşate de acidul tienilic.

Anticorpii antifibră netedă musculară puşi în evidenţă după alfa-metildopa, clometacină, nitrofurantoin şi oxifenisatină, sau anticorpii antinucleari ce pot să apară după clometacină, alfa-metildopa şi oxifenisatină sunt fără valoare pentru diagnosticul etiologic. De asemenea, complexele imune, anticorpii antinucleari şi antimedicament, precum şi celelalte teste imunologice (testul de degranulare a bazofilelor umane şi testele limfocitare) nu şi-au dovedit specificitatea etiologică.

Criteriile histologice nu sunt specifice şi nu pot identifica, în mod sigur, etiologia medicamentoasă a leziunilor hepatice. Totuşi, unele modificări histologice pot evoca o posibilă cauză medicamentoasă şi pot constitui un sprijin important pentru stabilirea diagnosticului etiologic (tabelul IX). Deoarece criteriile histologice nu sunt absolute, ele trebuie să fie interpretate în contextul datelor clinice şi al investigaţiilor paraclinice.

TABELUL IX

CRITERIILE HISTOLOGICE CARE EVOCĂ ETIOLOGIA MEDICAMENTOASĂ A LEZIUNILOR HEPATICE

1. Aspectele zonale ale necrozei cu preponderenţă centrolobulară a leziunilor.
2. Necroza celulară de severitate disproporţională faţă de tabloul clinic şi biochimic.
3. Existenţa mai multor focare de necroză, de vârstă diferită.
4. Predominanţa eozinofilelor în infiltratul inflamator portal şi lobular.
5. Colestaza izolată centrolobulară şi colestaza periportală, ce apare precoce în evoluţia bolii.

Criteriile histologice care evocă originea medicamentoasă a leziunilor hepatice sunt sintetizate în tabelul VIII. Ele includ, în primul rând, aspectele zonale ale necrozei hepatocelulare, cu predominanţă centrolobulară a leziunilor şi necroză celulară de severitate disproporţionată faţă de tabloul clinic şi biochimic. De asemenea, aceeaşi semnificaţie se acordă existenţei mai multor focare de vârstă diferită. Predominanţa eozinofilelor în infiltratul inflamator portal şi lobular are valoare diagnostică, în absenţa unei alte cauze, cum este parazitoza. Colestaza izolată, mai ales centrolobulară, uneori cu leziuni ale epiteliului canaliculelor biliare, precum şi colestaza periportală ce apare precoce în evoluţia bolii sugerează posibilitatea etiologiei medicamentoase. Modificările histologice semnalate pot fi întâlnite şi în alte condiţii etiologice, în afara originii medicamentoase. Totuşi, în absenţa unei alte cauze, ele ridică suspiciunea etiologiei medicamentoase a leziunilor hepatice şi contribuie mult la stabilirea diagnosticului corect.

HEPATITELE MEDICAMENTOASE

Incidenţa hepatitelor medicamentoase a crescut în ultimii 10 ani, datorită, în principal, unui consum mare de medicamente şi unei depistări mai active a bolii. În prezent, hepatitele medicamentoase ocupă 3% din bolile hepatobiliare şi aproximativ 10% din cazurile de hepatită. În plus, gravitatea hepatitelor medicamentoase a crescut ca importanţă, întrucât 14% dintre ele sunt fatale.

Hepatiteie medicamentoase pot fi *acute* sau *cronice*. În cadrul formelor acute se disting hepatita citolitică şi hepatita colestatică sau hepatita mixtă, atunci când include atât citoliza, cât şi colestaza. Hepatitele acute citolitice se aseamănă cu hepatitele virale şi au un prognostic mai sever, deoarece sunt rezultatul unei necroze hepatocitare mai întinse. Hepatitele cronice sau ciroza pot surveni după administrarea prelungită a unor medicamente, mai ales în cazurile în care consumul de medicamente este continuat după apariţia reacţiilor adverse hepatice.

Hepatita acută citolitică se caracterizează histologic prin necroza hepatocitară, localizată predominant în zona centrolobulară la care se adaugă adeseori un infiltrat inflamator portal şi lobular. Tabloul clinic şi biochimic este asemănător cu cel al hepatitei virale acute. Icterul este de intensitate variabilă şi poate lipsi uneori. Aminotransferazele serice sunt mult crescute, de 10 ori sau mai mult peste valoarea normală. Creşterea izolată şi asimptomatică a aminotransferazelor serice este posibilă şi obligă să întrerupem medicamentul în cauză, pentru a evita posibilitatea unei hepatite grave. Apariţia bolii la câteva zile sau săptămâni după introducerea unui medicament nou atrage atenţia asupra unei hepatotoxicităţi medicamentoase acute. Medicamentele cel mai frecvent implicate sunt: halotan, iproniazidă, alfa-metildopa, paracetamol (doze mari), izoniazidă (mai ales asociată cu rifampicină, amitriptilină).

Hepatita subacută necrozantă survine după continuarea tratamentului în pofida apariţiei hepatitei citolitice, produsă de medicamentul respectiv. Simptomatologia clinică şi biologică se menţine câteva săptămâni sau luni. Boala se vindecă după întreruperea administrării medicamentului, dar poate fi mortală prin encefalopatie hepatică. Evoluţia spre hepatită cronică şi ciroză este posibilă. Medicamentele incriminate sunt mai ales izoniazida, alfametildopa, iproniazida şi clometacina.

Hepatita acută fulminantă este o formă gravă, cu icter şi encefalopatie, care survine ca o consecinţă a necrozei masive a parenchimului hepatic şi instalării insuficienţei hepatice acute. Hepatitele fulminante de cauză medicamentoasă reprezintă 10-25% din toate hepatitele fulminante. Boala poate fi produsă de un număr mare de medicamente, printre care halotan, izoniazidă, paracetamol, acid tienilic, acid valproic, perhexilină. Prognosticul este grav, întrucât mortalitatea este foarte mare (80-90% din cazuri).

Hepatita acută colestatică este consecinţa tulburărilor produse de medicamente asupra funcţiei de secreţie şi eliminare a bilei. Histologic, se caracterizează prin colestază, care predomină în zona centrolobulară. Necroza hepatocitară şi reacţia inflamatorie sunt moderate sau chiar absente. Tabloul clinic şi biologic este asemănător cu cel al icterelor obstructive. Colestaza intrahepatică este însoţită de obicei de prurit şi variabil de icter. Pe plan biologic, se pot găsi retenţia BSP şi creşterea concentraţiilor serice ale fosfatazei alcaline, gamma-glutamiltranspeptidazei, bilirubinei şi colesterolului. Aminotransferazele serice sunt normale sau puţin crescute şi nu există insuficienţă hepatocelulară. Prognosticul este mult mai favorabil decât în cazul hepatitei citolitice. După oprirea tratamentului, are loc dispariţia progresivă a manifestărilor şi vindecarea fără sechele. Totuşi, în unele cazuri, regresiunea poate fi lentă şi durează câteva luni. Medicamentele implicate sunt multiple, dar mai ales steroizi anabolizanţi, anticoncepţionale orale, eritromicină, clorpromazină, imipramină.

Hepatita acută colestatică îmbracă uneori aspectul de obstrucţie acută a căilor biliare, în care icterul este însoţit de febră, dureri în hipocondrul drept şi alte elemente de colestază (formă pseudochirurgicală). În astfel de condiţii se ridică problema diagnosticului diferenţial cu angiocolecistită acută. Instituirea recentă a tratamentului cu un medicament potenţial toxic atrage atenţia asupra posibilităţii unei hepatite acute medicamentoase. De obicei, este necesar controlul permeabilităţii căilor biliare prin colangiografie retrogradă sau transhepatică.

Hepatita acută mixtă asociază, în acelaşi timp, leziuni de citoliză şi colestază. Este o formă de hepatită medicamentoasă destul de frecventă. Severitatea bolii depinde de intensitatea necrozei hepatocitare. Boala survine după azatioprină, fenitoină, imipramină, pirprofen şi multe alte medicamente.

Diagnosticul etiologic al hepatitelor acute medicamentoase ridică probleme multiple în practică, deoarece tulburările clinice, biologice şi histologice nu sunt patognomonice. Se impune, în primul rând, eliminarea hepati-

telor virale sau a altor etiologii mai frecvente. Aspectele principale ale diagnosticului diferenţial sunt trecute în tabelul X.

TABELUL X

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL
AL HEPATITELOR ACUTE MEDICAMENTOASE

Excluderea altor etiologii posibile ale hepatitei
Elemente esenţiale ale diagnosticului
1. Hepatita virală
   - Markeri virali pentru virusurile A, B, delta şi C
   - Context epidemiologic pentru virusul C
2. Hepatita alcoolică
   - Interogatoriu: tablou biologic, histologic
3. Hepatita autoimună
   - Markeri imunologici
4. Ciroza biliară primitivă
   - Anticorpi antimitocondriali
   - Histologic
5. Litiaza biliară

Hepatita cronică apare, de obicei, în condiţiile în care, după debutul manifestărilor de hepatotoxicitate, se continuă cu administrarea medicamentului. Consumul prelungit al unui medicament cu acţiune toxică hepatică, chiar în doze terapeutice, poate duce la hepatită cronică. Numărul medicamentelor care pot produce hepatita cronică după administrarea prelungită este din ce în ce mai mare. Cel mai adeseori sunt incriminate alfa-metildopa, nitrofurantiona, oxifenisatina, izoniazida, dantrolenul şi clometacina (tabelul XI). Durata de apariţie a stadiului cronic poate să fie sub 6 luni de la instalarea hepatitei acute. Tabloul clinic, biologic şi histologic nu este caracteristic şi se aseamănă cu cel al hepatitei cronice de orice altă etiologie. Prognosticul hepatitei cronice medicamentoase este bun, deoarece, după întreruperea agentului toxic, remisiunea clinică, biologică şi histologică este obişnuită. Evoluţia spre ciroză este posibilă, dacă se continuă administrarea medicamentului nociv.

Tratamentul hepatitelor medicamentoase, acute sau cronice, constă, în principal, din oprirea medicamentului în cauză. În plus, se au în vedere ame-

TABELUL XI

HEPATITA CRONICĂ MEDICAMENTOASĂ

- Cronicizarea este consecinţa administrării prelungite a medicamentului.
- Durata de apariţie a stadiului cronic poate să fie sub 6 luni.
- Tabloul clinic, biologic şi histologic nu este caracteristic.
- Numărul medicamentelor care pot produce hepatita cronică este în creştere.
- Evidenţierea medicamentului în cauză este foarte importantă.
- Rezoluţia bolii are loc după întreruperea medicamentului nociv.
- Evoluţia spre ciroză este posibilă.

Medicamente mai des implicate:
- Alfa-metildopa, Oxifenisatina, Nitrofurantoina.
- Izoniazida, Dantrolenul, Clometacina.

liorarea funcţiei hepatice şi aspectele de tratament particulare pentru diferite forme de boală, dar, în cele mai multe cazuri, tratamentul hepatitelor iatrogene se rezumă, practic, la întreruperea medicamentului nociv. De obicei, după îndepărtarea agentului nociv, rezoluţia bolii are loc în una până la două săptămâni. Corticoterapia şi imunodepresia, propuse în tratamentul hepatitei medicamentoase, nu şi-au dovedit eficacitatea, astfel încât nu există justificări pentru utilizarea lor sistematică. În cazurile în care hepatita se menţine peste 15 zile după oprirea medicamentului incriminat, se recomandă administrarea corticosteroizilor. De asemenea corticoterapia, în cură scurtă şi doze mari, poate fi utilizată în hepatita acută fulminantă, uneori cu rezultate bune.

Bibliografie

Oancea R. – Probleme actuale privind hepatotoxicitatea medicamentelor. În: Actualităţi în Medicina internă (Şt. Şuţeanu, red.), 1991, 221-244.

Păun E. – Ficatul şi medicamentele. În: Tratat de Medicină internă. Bolile aparatului digestiv, partea a II-a, Păun R. (red.), p. 508-518, Ed. Medicală, Bucureşti, 1986.

Pessayre D., Larrey D. – Drug induced liver injury. În: McIntyre N., Benhamou J.T., Bicher J., Rizzetto M., Rodes J. eds., Oxford Textbook of clinical Hematology. Oxford Medical Publications. Oxford, 1991, 872-902.

Read A.E. – The liver and drogs. În: Millward-Sadler G.H., Wright R., Arthur M.P. – Wright's liver and biliary disease. 3rd Edition. W.B. Saunders, 1992, 1233-61.

CAPITOLUL XXXIV

FICATUL ALCOOLIC

PROF. DR. **AL. OPROIU**, DR. **D. PIŢIGOI**

Definiţie 848
Epidemiologie 848
ETIOLOGIA BOLII HEPATICE ALCOOLICE 849
PATOGENIA GENERALĂ A BOLII HEPATICE ALCOOLICE 851
Efectele toxice ale acetalgehidei 852
FORME MORFOPATOLOGICE ALE BOLII HEPATICE ALCOOLICE 853
FORME CLINICO-HISTOPATOLOGICE ALE FICATULUI ALCOOLIC 854
Ficatul gras indus de alcool 854
Fiziopatologie şi patogenie 854
Morfopatologie 856
Manifestări clinice 857
Explorări paraclinice 858
Diagnostic pozitiv şi diferenţial . 858
Tratament 860
Evoluţie şi prognostic 860
Hepatita alcoolică 860
Fiziopatologie şi patogenie 860
Morfopatologie 866
Manifestări clinice 867
Explorări paraclinice 868
Diagnostic pozitiv şi diferenţial . 869
Tratament 870
Evoluţie şi prognostic 872
Ciroza alcoolică 873
Fiziopatologie şi patogenie 873
Morfopatologie 877
Manifestări clinice 878
Explorări paraclinice 878
Diagnostic pozitiv şi diferenţial . 878
Tratament 881
Evoluţie şi prognostic 884

Definiţie

Boala hepatică alcoolică (ficatul alcoolic) este reprezentată de totalitatea leziunilor morfopatologice nespecifice, asociate cu un spectru larg de manifestări clinico-paraclinice, dintre care unele caracteristice, dar care sunt induse de consumul abuziv de alcool.

Consumul de alcool este asociat cu numeroase probleme de sănătate. Conceptul *„probleme legate de consumul de alcool"* (acele probleme legate de consumul de alcool, care pot necesita tratament) se referă la spectrul larg de consecinţe medicale, comportamentale şi sociale care pot apare la pacienţii ce consumă alcool; până la 40% dintre pacienţii chirurgicali şi medicali pot prezenta probleme legate de consumul de alcool. Aceste probleme pot fi acute sau cronice, uşoare sau severe, având răspunsuri extrem de variate la tratament.

Epidemiologie

Majoritatea studiilor epidemiologice, legate de cantitatea şi periodicitatea consumului de alcool, au demonstrat că prevalenţa bolii hepatice alcoolice urmează tendinţele consumului de alcool.

Prevalenţa bolii hepatice alcoolice, în orice ţară, depinde de: (1) obiceiuri religioase, (2) tradiţii specifice ale vieţii cotidiene, (3) relaţia dintre preţul băuturilor alcoolice şi veniturile populaţiei (cu cât sunt mai ieftine băuturile cu atât sunt afectate niveluri sociale mai scăzute). Tendinţa actuală în lume este de creştere a prevalenţei bolii hepatice alcoolice. Totuşi, în Franţa, se constată în ultimii 20 ani o reducere, probabil datorată propagandei guvernamentale; la fel se întâmplă şi în S.U.A., unde consumul de alcool, în special de băuturi spirtoase, a diminuat.

O mare parte din băutorii cronici (aproximativ 70%) vor dezvolta hepatomegalie şi infiltrare lipidică hepatică; dintre aceştia, numai 20-33% dezvoltă o injurie hepatică mai severă (hepatită sau ciroză alcoolică); dacă se ţine seama de datele obţinute după necropsii, prevalenţa cirozei alcoolice este de aproximativ 18% dintre alcoolici.

Morbiditatea tuturor formelor de boală hepatică pare mult mai mare decât mortalitatea, ceea ce înseamnă că există mulţi consumatori de alcool cu boală hepatică alcoolică ce nu ajung la consult medical, pentru a fi astfel luaţi în evidenţă.

ETIOLOGIA BOLII HEPATICE ALCOOLICE

Consumul excesiv de alcool are efecte variate asupra organismului. Dintre consumatorii cronici de alcool, circa 33% nu au consecinţe hepatice, motivele fiind încă necunoscute. Alţii (aproximativ 70%) dezvoltă ficat gras, hepatită alcoolică sau ciroză iar alţii prezintă pancreatită cronică sau cardiomiopatie dilatativă sau alte afecţiuni legate de consumul de alcool (neurologice, psihiatrice etc.). Există o serie de *factori de risc* pentru afectarea hepatică la alcoolici:

a) **Doza şi durata consumului de alcool.** Băutorii cu risc crescut sunt consideraţi bărbaţii ce consumă peste 14 porţii săptămânal sau peste 4 porţii la o ocazie şi femeile care consumă peste 7 porţii săptămânal sau peste 3 porţii la o ocazie, după minimum 5 ani; acest tip de consumatori au risc de apariţie a afectării hepatice. *O porţie standard de băutură* include 12 g alcool, şi poate fi reprezentată de: (1) 180 ml vin, (2) 360 ml bere, (3) 45 ml băutură spirtoasă 90%. În raport cu consumul de alcool, o persoană poate fi într-una din următoarele situaţii: (a) abstinent, (b) băutor moderat, (c) băutor cu risc crescut, (d) băutor abuziv, (e) băutor dependent, (f) băutor hazardat sau (g) băutor periculos. Pentru majoritatea indivizilor, doza periculoasă este considerată peste 80g alcool/zi. Durata consumului de alcool este de asemenea importantă, riscul de apariţie a afectării hepatice crescând proporţional cu acest element; dacă durata consumului de alcool nu depăşeşte 5 ani, riscul este acelaşi ca şi la nebăutori. Consumul zilnic, continuu, este mai periculos decât consumul intermitent. De menţionat că injuria hepatică nu depinde de tipul băuturii, ci de conţinutul său în alcool. Dezvoltarea

cirozei alcoolice se corelează cu magnitudinea şi durata consumului de alcool; pentru bărbaţi, riscul relativ de a face ciroză a fost estimat a fi de 6 ori mai mare la 40-60 g alcool/zi decât la 20 g/zi şi de 14 ori mai mare la 60-80 g/zi. Se consideră că boala hepatică alcoolică se dezvoltă după ce se depăşeşte o doză prag cumulativă de 600 kg alcool pentru bărbaţi şi de 150-300 kg alcool pentru femei.

b) **Sexul.** Femeile sunt mult mai susceptibile decât bărbaţii la apariţia injuriei hepatice. Elementele posibil implicate sunt: (1) la femei, la aceeaşi cantitate de alcool ingerată, se ating concentraţii sanguine mai mari decât la bărbaţi; (2) sunt mai mulţi bărbaţi alcoolici cronici decât femei; (3) metabolizare gastrică mai redusă la femei, ca urmare a unei activităţi reduse a ADH gastrice; (4) la bărbaţi, ADH hepatică este inhibată de către testosteron; (5) la femei, progesteornul accelerează metabolizarea alcoolului; (6) la şobolani s-a depistat citocrom P450 sex-dependent, implicat în metabolizarea alcoolului, cu activitate crescută la sexul masculin. De asemenea, femeile mai prezintă o serie de particularităţi: femeile care consumă abuziv alcool sunt în număr mai redus decât bărbaţii; se prezintă la medic în stadii mai avansate; sunt mai predispuse la recăderi după oprirea consumului de alcool.

c) **Factori genetici.** Nu s-a evidenţiat un marker genetic unic, care să aibe o asociere clară cu susceptibilitatea la boala hepatică alcoolică. Se pare că sunt moştenite modele de comportament legat de consumul de alcool. Studiile referitoare la sistemul major de histocompatibilitate nu au demonstrat existenţa unor asocieri consistente cu boala hepatică alcoolică. Probabil că este implicat un polimorfism genetic, care cuprinde: enzimele care concură la metabolizarea alcoolului (rate diferite ale oxidării, ale generării de metaboliţi toxici, ale controlului transcripţiei colagenului). Alcool-dehidrogenaza (ADH) este codificată de 5 locus-uri genice diferite, localizate pe cromozomul 4, iar indivizii cu izoenzime ADH diferite prezintă rate diferite ale eliminării alcoolului. Aldehid-dehidrogenaza este codificată de 4 locus-uri diferite, de pe 4 cromozomi diferiţi; indivizi cu izoenzime diferite vor prezenta rate diferite de metabolizare a acetaldehidei. Se poate spune aşadar, că alcoolismul şi boala hepatică alcoolică sunt tulburări poligenice, fiind necesară o interacţiune cumulativă a mai multor gene cu o serie de factori de mediu.

d) **Factori nutriţionali.** La pacienţii cu nivel socio-economic scăzut, malnutriţia protein-calorică precede alcoolismul, ceea ce determină apariţia mai precoce a afectării hepatice. S-a demonstrat că o alimentaţie echilibrată poate proteja individul care consumă alcool, cel puţin pentru o perioadă de timp, astfel încât afectarea hepatică să apară ceva mai tardiv. Consumul de alcool poate determina o reducere a necesarului zilnic de colină, acid folic şi alte principii nutritive esenţiale.

e) **Infecţii cu virusuri hepatitice** (virus B sau virus C). Coexistenţa infecţiilor cu virusuri hepatitice duce la o accentuare a severităţii bolii hepatice alcoolice.

PATOGENIA GENERALĂ A BOLII HEPATICE ALCOOLICE

În hepatocite, există 3 căi de metabolizare a alcoolului, fiecare din aceste căi fiind situată într-un alt compartiment subcelular: calea alcool-dehidrogenazei, situată în citosol; calea sistemului oxidant microzomal, situată în reticulul endoplasmic; calea catalazei, situată în peroxizomi. Toate aceste 3 căi duc la formarea de acetaldehidă, care este un metabolit cu toxicitate înaltă pentru hepatocit.

Calea alcool-dehidrogenazei reprezintă calea majoră de metabolizare a alcoolului. Alcool-dehidrogenaza (ADH) este o enzimă, situată în mai multe ţesuturi, ce catalizează conversia alcoolului la acetaldehidă. În absenţa consumului de alcool, enzima catabolizează cantităţi mici de etanol care se produc prin fermentaţie în intestin. ADH situată în hepatocitele umane, este o zinc-metaloenzimă, cu 5 clase de forme moleculare multiple (5 tipuri genetice). Metabolismul extrahepatic al alcoolului este practic neglijabil deoarece alte ţesuturi au izoenzime de ADH cu afinitate mai mică, cu excepţia stomacului şi rinichiului.

ADH gastrică realizează o metabolizare la prima trecere, acţionând ca o barieră protectoare în calea efectelor sistemice, în special în situaţiile când există un consum moderat de alcool. Când băuturile alcoolice, cu concentraţii mici (berea) sunt consumate în timpul mesei, are loc o metabolizare gastrică redusă, ceea ce duce la niveluri sanguine crescute de alcool, spre deosebire de băuturile cu concentraţii mari de alcool. Ingerarea băuturilor alcoolice fără alimente duce la o reducere a metabolizării prin intermediul ADH gastric, datorită golirii gastrice accelerate.

Acţionând asupra alcoolului, printr-un proces de oxidare, ADH determină formarea de *acetaldehidă* şi *hidrogen.* Acetaldehida este metabolizată până la *acetat,* care în mare parte este eliberat în torentul sanguin, iar surplusul de hidrogen este transferat cofactorului *nicotin-adenin-dinucleoid (NAD),* convertindu-l în forma sa redusă, *NADH.* Rezultatul net al acţiunii ADH asupra alcoolului este generarea, în exces, a echivalenţilor reducători, în ficat, în special NADH, generare care depăşeşte capacitatea hepatocitelor de a menţine homeostazia redox, apărând o serie de tulburări metabolice: (a) hiperlactacidemie; (b) creşterea concentraţiei de α-glicerolfosfat; (c) înglobarea acizilor graşi cu favorizarea acumulării hepatice de trigliceride, deci steatoză; (d) promovarea sintezei de acizi graşi.

Calea sistemului oxidant microzomal reprezintă locul unui sistem adaptativ de oxidare a alcoolului, ce cuprinde un complex enzimatic, în care rolul principal îl are un citocrom P450, care poate oxida alcoolul, intervenind atunci când concentraţia sanguină de alcool depăşeşte 50 mg/dl.

Consumul îndelungat de alcool duce la inducţia unui citocrom P450 unic, care identificat la om a fost denumit *proteina umană purificată* (CYP2E1 sau 2E1). Astfel, la alcoolemii mari şi consum îndelungat, ADH nu poate acoperi în totalitate oxidarea alcoolului, mai ales ţinând cont şi de inductibilitatea sistemului microzomal. Această inductibilitate cuprinde şi

metabolizarea altor substanţe microzomale, cum sunt unele medicamente (astfel încât dozele medicamentelor respective trebuind să fie mai mari pentru a obţine efectele dorite): warfarina, fenitoina, propranolol, rifampicina, fenobarbital. Consumul de scurtă durată, în cantităţi mari, duce la inhibarea metabolizării hepatice a medicamentelor, prin inhibiţie competitivă pentru acelaşi proces metabolic, ce implică acţiunea citocromului P450.

2E1 are, prin acţiunile sale, o serie de consecinţe: (a) generează radicali liberi de oxigen (exemplu: radicali superoxid); (b) activează mulţi compuşi xenobiotici la metaboliţi toxici (exemple: solvenţi organici, tetraclorura de carbon, unele medicamente); (c) realizează o oxidare a alcoolului, fără o producţie energetică asociată, explicând, cel puţin în parte deficitul energetic al alcoolicilor.

Calea catalazei, in vivo pare să nu joacce un rol foarte important, chiar dacă in vitro, poate oxida alcoolul.

EFECTELE TOXICE ALE ACETALDEHIDEI

Acetaldehida provine atât din surse exogene (alcoolul ingerat), dar şi dintr-o serie de surse endogene (piruvatdehidrogenaza, deoxipentozofosfataldolazele etc.). Disponibilizarea sa presupune oxidarea până la *acetat,* în mitocondriile hepatice, dar consumul îndelungat de alcool duce la o reducere a capacităţii mitocondriilor de a oxida acetaldehida; astfel, apare un dezechilibru între producţia şi degradarea acetaldehidei, cu acumularea acesteia, care are drept consecinţe, pe de o parte *promovarea peroxidării lipidice,* iar pe de altă parte formarea unor *complexe proteice.*

Promovarea peroxidării lipidelor, prin interacţiuni cu cisteina, glutationul, vitamina E şi fierul, este favorizată de următoarele fenomene fiziopatologice: (1) acumularea excesivă de acetaldehidă; (2) producţia crescută de radicali liberi de oxigen; (3) depleţia de glutation (prin cuplarea sa cu acetaldehida).

Formarea de complexe proteice se realizează prin legarea covalentă a acetaldehidei de o serie de elemente proteice: (a) proteine microzomale; (b) enzime, ducând la perturbări ale activităţii acestora, inclusiv a perturbării reparării nucleoproteinelor; (c) alte macromolecule (cum este colagenul); (d) proteine circulante (albumine, hemoglobină, lipoproteine); (e) tubulina din microtubuli. Aceste complexe proteice pot acţiona ca „neo-antigene", generând răspuns imun, exprimat prin apariţia infiltratului inflamator şi a necrozelor hepatocitare.

Pe lângă efectele toxice ale acetaldehidei, nu în ultimul rând trebuie menţionat şi *rolul cirogen al alcoolului.* Astfel, există dovezi că *celulele Ito* (adipocitele), implicate în fibrogeneză, sunt „activate" după un consum îndelungat de alcool. Mai mult, în toate stadiile bolii hepatice alcoolice s-a constatat existenţa unui nivel crescut al activităţii enzimei cheie a producţiei de colagen, care este *peptidilprolin-hidroxilaza.*

FORME MORFOPATOLOGICE ALE BOLII HEPATICE ALCOOLICE

Există mai multe forme de boală hepatică alcoolică (tabelul I), dintre care, 3 reprezintă stadiile histologice majore: *ficatul gras, hepatita şi ciroza.* Nu totdeauna, între tipurile histologice ale bolii hepatice alcoolice şi elementele clinice şi de laborator există corelaţii directe, clare.

TABELUL I

SPECTRUL NOSOGRAFIC AL BOLII HEPATICE ALCOOLICE*

1. *Minore*
   a) ficatul gras alcoolic cu fibroză perivenulară
   b) degenerarea alcoolică spumoasă
   c) necroza hialiană sclerozantă
   d) ciroza alcoolică cu hepatită cronică activă sau persistentă
   e) colestaza
   f) supraîncărcarea cu fier
2. *Majore*
   a) hepatita alcoolică
   b) ciroza alcoolică

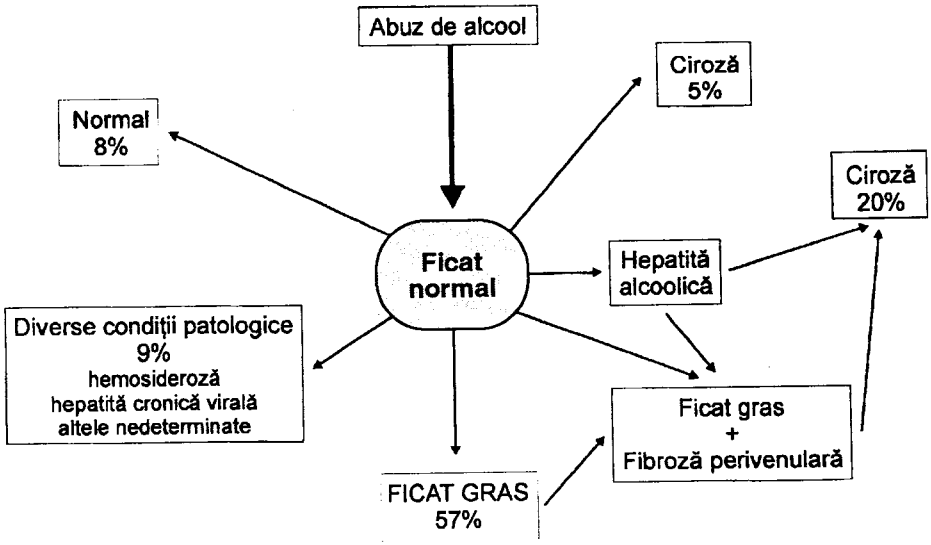
*Modificat după Crabb WD, Lumeng L. Alcoholic Liver Disease. In Haubrich SW, Schaffner F. eds. Bockus Gastroenterology 5th ed, WB Saunders, Philadelphia, 1995; pp 2215-2245.

Ficatul gras alcoolic este o formă benignă şi în general reversibilă, reprezentând acumularea unor picături mari de lipide în hepatocite. **Hepatita alcoolică,** include: (1) degenerare vacuolizantă (balonizantă) şi necroză hepatocitară; (2) infiltrate neutrofilice acute, care pot înconjura hepatocitele afectate; (3) uneori fibroză pericelulară, perisinusoidală şi perivenulară; (4) corpi Mallory (hialin alcoolic), caracteristici; poate fi reversibilă, dar este o leziune mult mai serioasă decât ficatul gras alcoolic, fiind cel mai important precursor al cirozei alcoolice. **Ciroza alcoolică** constă din: (1) benzi de fibroză (dispuse în tot ficatul) ce se întind de la triadele portale până la venele centrolobulare şi (2) noduli de regenerare.

Nu totdeauna, hepatita alcoolică este un stadiu obligatoriu în dezvoltarea cirozei alcoolice, ciroza alcoolică dezvoltându-se frecvent la pacienţi alcoolici fără un episod evident de hepatită alcoolică (sau o biopsie hepatică edificatoare în acest sens), în particular la populaţia din Japonia.

Unele dintre aceste stadii histologice pot fi găsite adesea la acelaşi pacient, deoarece reprezintă un spectru al răspunsului hepatic la injuria alcoolului (fig. 1).

Incidenţa diverselor tipuri histologice de boală hepatică alcoolică este influenţată de caracteristicile populaţiei studiate. Într-o clinică de tratare a alcoolicilor, pe baza biopsiei hepatice, s-a constatat următoarea distribuţie: ficat gras 62%, hepatită alcoolică 17%, ciroză alcoolică 13%. Într-o clinică de tratare



Modificat după Mendenhall L.C. Alcoholic liver disease. Curr. Opin Gastroenterol 1993; 9:397-404.

Fig. 1 – Efectul consumului excesiv de alcool asupra ficatului.
Numai 8% dintre pacienţii care consumă abuziv alcool îşi menţin ficatul normal. Majoritatea prezintă ficat gras şi hepatită alcoolică, dar ciroza apare la mai puţin de jumătate dintre aceştia. La 5% dintre consumatorii abuzivi de alcool se poate găsi ciroză hepatică, fără leziuni de steatoză sau hepatită alcoolică.

a bolilor hepatice simptomatice, s-a constatat că peste 75% dintre pacienţi prezentau elemente de hepatită sau ciroză. Când sunt luaţi în considerare toţi pacienţii alcoolici împreună, situaţia este oarecum diferită: ficat gras 90-100%, hepatită alcoolică 10-35%, ciroză alcoolică 10-20% (de notat că nu toate cazurile de ciroză alcoolică sunt diagnosticate în timpul vieţii pacientului).

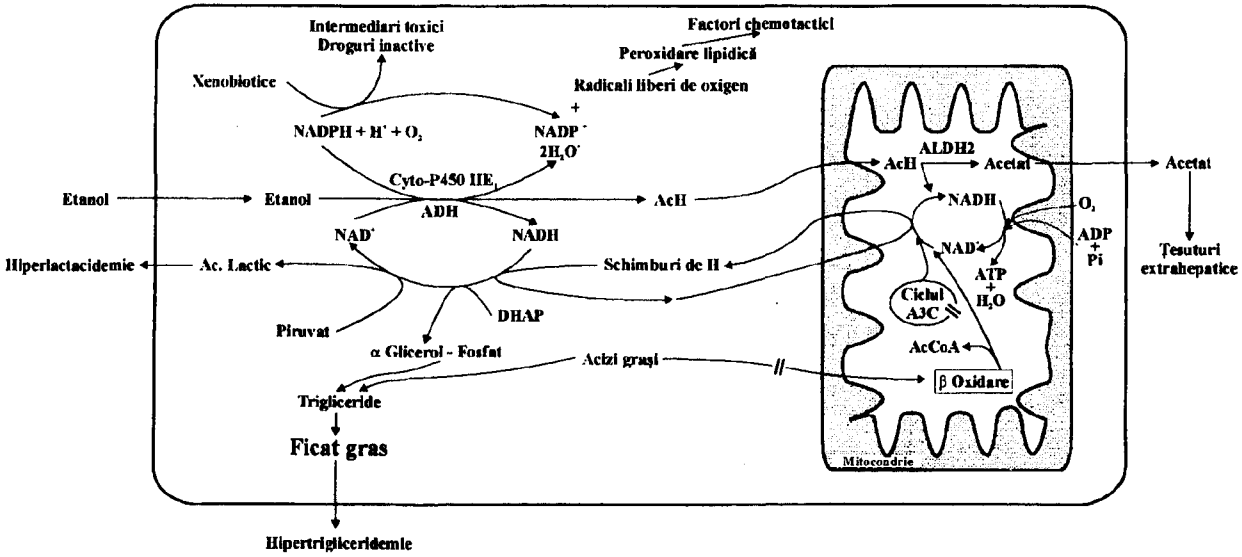
FORMELE CLINICO-HISTOPATOLOGICE ALE FICATULUI ALCOOLIC

FICATUL GRAS INDUS DE ALCOOL

FIZIOPATOLOGIE ŞI PATOGENIE

Producerea ficatului gras, ca urmare a consumului de alcool, este generată de modificările metabolismului intermediar, datorate oxidării etanolului cuplate cu producerea de NADH (fig. 2).

Unele efecte metabolice ale consumului de alcool pot fi explicate prin *concentraţia crescută de NADH în ficat;* aceasta duce la o serie de tulburări:



Modificat după Crabb WD, Lumeng L. Alcoholic Liver Disease in Haubrich SW, Schaffner F eds. Bockus Gastroenterology 5th ed, WB Saunders Co, Philadelphia 1995; pp 2215-2245.

Fig. 2 – Efectele metabolizării alcoolului asupra proceselor metabolice din hepatocit.

Legendă

AcH	= acetilcolină
AcCoA	= acetil – coenzima A
ADH	= alcool-dehidrogenază
Cyto P450 IIE_1	= citocromul P450 IIE_1
ALDH2	= aldehid-dehidrogenaza 2
Ciclul A3C	= ciclul acizilor tricarboxilici
ATP	= adenozin-trifosfat
NAD (NADH)	= nicotin-adenin-dinucleoid (forma redusă)

Întreruperea săgeţilor (cea de la acizi graşi la β-oxidare şi cea de la nivelul ciclului A3C, indică faptul că aceste căi sunt inhibate, atunci când este metabolizat alcoolul)

(1) modificarea echilibrului unor enzime oxido-reductive NAD^+-dependente, cu apariţia unor metaboliţi reduşi, favorizându-se astfel producţia de: lactat, α-glicerolfosfat, maleat (din piruvat), dihidroxi-acetonfosfat şi oxalo-acetat; (2) inhibarea altor căi NAD^+-dependente, din mitocondrie, cum sunt: ciclul acizilor tricarboxilici, oxidarea aminoacizilor şi oxidarea lipidelor. Aceste tulburări au drept consecinţă apariţia unor niveluri intrahepatice crescute de glicerol-3-fosfat şi acizi graşi; consecutiv este favorizată sinteza de trigliceride. Unele din aceste lipide sunt secretate de către ficat în sânge, sub formă de VLDL (lipoproteine cu densitate foarte scăzută), a căror concentraţie plasmatică poate fi crescută (o formă de hiperlipidemie tip IV). Secreţia acestor VLDL nu se poate face în acelaşi ritm rapid cu care sunt sintetizate trigliceridele, astfel că *lipidele se acumulează în ficat.* Insuficienta secreţie a VLDL poate fi explicată fie printr-o disfuncţie microtubulară, fie printr-o glicozilare defectuoasă a apolipoproteinei E. Ficatul gras apare deci ca o consecinţă obişnuită a consumului excesiv de alcool, fiind uşor reprodus experimental, atât la animale cât şi la voluntari umani la a căror dietă echilibrată, s-a adăugat etanol.

Lipidele care se acumulează în ficatul gras alcoolic pot proveni din mai multe surse: dietă, ţesut adipos, sinteză hepatică de novo din glucide. Sursa care predomină depinde de: consumul cronic sau acut de alcool, conţinutul lipidic al dietei. La alcoolici, majoritatea lipidelor din ficat sunt derivate din dietă şi din oxidarea alterată a acizilor graşi.

În mod normal, în interiorul acinului hepatic există un gradient al tensiunii oxigenului, astfel încât hepatocitele perivenulare (zona 3) sunt perfuzate cu un sânge cu o presiune parţială a oxigenului mai mică decât hepatocitele periportale (zona 1). Acest gradient pare să exagereze efectele metabolizării alcoolului asupra stării redox (creşterea raportului $NADH/NAD^+$) şi acumularea de lipide (prin inhibarea oxidării acizilor graşi). Astfel, modificările steatozice sunt predominante în hepatocitele perivenulare.

Acumularea lipidelor pe parcursul consumului cronic de alcool nu continuă la nesfârşit; modificările stării redox, la nivelul întregului ficat, se atenuează pe parcursul consumului cronic de alcool, probabil datorită faptului că o fracţiune tot mai mare de alcool este oxidată prin calea CYP2E1, care mai degrabă utilizează decât generezează echivalenţi reducători.

MORFOPATOLOGIE

Ficatul gras (steatoza) reprezintă prezenţa de lipide în mai mult de 5% din hepatocite, sau mai mult de 5 g lipide la 100 g ficat.

Din punct de vedere *macroscopic,* ficatul gras alcoolic este mărit, ferm, adesea de culoare galbenă. Din punct de vedere *microscopic* se constată că numărul picăturilor lipidice macroveziculare găsite, precum şi numărul celulelor afectate variază destul de mult. Depunerile de lipide pot fi localizate preferenţial în zona perivenulară a lobulului hepatic, dar poate fi afectat întreg lobulul. Ocazional, hepatocitele afectate mor şi se rup, formând un

chist steatozic şi în final un *lipogranulom.* Lipogranuloamele pot fi confundate cu alte tipuri de granuloame, dar pot fi relativ uşor identificate prin prezenţa macrofagelor pline cu lipide. În general, necroza hepatocitară şi infiltratul inflamator sunt răspândite difuz în ţesutul hepatic.

De menţionat că există o serie de variante de ficat steatozic alcoolic: (1) *ficatul steatozic cu fibroză perivenulară,* care este un dovedit precursor al cirozei şi (2) *degenerarea spumoasă alcoolică,* care este o formă mai severă de injurie hepatică, în care hepatocitele perivenulare conţin macrovezicule lipidice, apare necroză focală, dar nu se găseşte inflamaţie; această acumulare a lipidelor sub formă microveziculară poate reflecta o disfuncţie severă mitocondrială.

O complicaţie ulterioară a ficatului gras este *colestaza intrahepatică,* cu inflamaţie periductală uşoară, în absenţa obstrucţiei biliare extrahepatice. Colestaza intrahepatică este cel mai bine exprimată în zona perivenulară şi este caracterizată prin prezenţa unor trombi biliari intracanaliculari. Colestaza severă este asociată cu retenţia de acizi biliari şi un prognostic prost.

Modificările ultrastructurale prezente în cadrul ficatului steatozic includ: (a) dilatare şi proliferare a reticulului endoplasmic, (b) creşterea poliribozomilor şi a vacuolelor autofagice, (c) lărgirea şi distorsionarea crestelor mitocondriale şi (d) megamitocondrii sferice vizibile în hepatocitele perivenulare.

MANIFESTĂRI CLINICE

Cel mai des, ficatul gras alcoolic se prezintă cu o *hepatomegalie asimptomatică* (75% din totalitatea alcoolicilor cu ficat gras). Pot fi de asemenea prezente *unele stigmate de boală cronică hepatică:* (1) contracturi Dupuytren-like, (2) atrofie testiculară, (3) eritem palmar, (4) pierderea repartiţiei androgene a pilozităţii corporeale, (5) steluţe vasculare şi (6) ginecomastie.

Semnele şi simptomele de hipogonadism şi feminizare pot fi evidente la bărbaţii alcoolici cu sau fără boală hepatică. Aceste modificări endocrine pot fi explicate prin: (a) efectul toxic direct al alcoolului sau al acetaldehidei asupra celulelor Leydig din testitcule; (b) interferenţa etanolului asupra funcţiei hipotalamo-hipofizare, care duce la lipsa unui răspuns adecvat al hormonului eliberator de luteină la nivelurile scăzute de androgeni circulanţi; (c) inducerea unei enzime – aromatază – de către alcool; (d) prezenţa fitoestrogenilor (estrogeni nonsteroidici, găsiţi în plante) în băuturi alcoolice. Primele 3 procese duc la scăderea producţiei testiculare de androgeni şi o creştere a conversiei androgenilor în estronă şi estradiol, şi în final la scăderea testosteronului seric, şi manifestarea hipogonadismului. Concomitent, inducerea aromatazei duce la o minimă creştere a estradiolului seric şi o creştere consistentă a estronei serice. Toate acestea, în combinaţie cu fitoestrogenii pot contribui la apariţia feminizării.

La unii pacienţi care au în aparenţă un ficat gras alcoolic, *se constată un tablou clinic mai bogat* decât cel obişnuit, caracterizat prin: astenie fizică, caşexie, febră, anorexie, greaţă, vărsături, icter, hepatomegalie dureroasă,

splenomegalie şi ascită. Unii dintre aceştia pot avea numai ficat gras, dar la majoritatea dintre ei se asociează şi hepatită alcoolică. Din nefericire, leziunile clasice de hepatită alcoolică sunt destul de greu de evidenţiat într-un ficat cu infiltrat steatozic masiv, mai ales că aceste leziuni nu sunt uniform distribuite în ficat.

Rareori, ficatul gras alcoolic se poate complica cu un *tablou colestatic* ce mimează hepatita alcoolică sau obstrucţia biliară extrahepatică cu durere acută şi sensibilitate la palpare, în hipocondrul drept, febră, leucocitoză, splenomegalie şi ascită. Unii dintre aceşti pacienţi sunt oarecum adresaţi, neintenţionat, către colecistectomie, atitudine ce poate fi urmată de complicaţii postoperatorii.

O altă complicaţie a ficatului gras alcoolic este *sindromul Zieve,* care constă din hiperlipemie, anemie hemolitică, icter şi dureri abdominale.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Dintre cazurile cu ficat gras alcoolic, 25% prezintă hiperbilirubinemie (rareori depăşeşte 5 mg/dl).

AST poate fi crescută, ca şi în alte boli hepatice, dar nu peste 300 UI/litru. Spre deosebire de hepatitele induse de virusuri sau toxice, în care ALT este egală sau mai mare decât AST, în boala hepatică alcoolică AST este adesea mai crescută (cu un raport AST/ALT $\geq$ 2 în 80% din cazuri) în boala hepatică alcoolică. Acest raport crescut AST/ALT poate fi cel mai bine explicat prin deficitul de piridoxină, dar pot exista şi alte explicaţii : eliberarea de AST din alte ţesuturi extrahepatice şi din pool-urile intracelulare hepatocitare. Fosfataza alcalină este doar moderat crescută (de obicei sub 300 UI/dl în absenţa colestazei).GGT este adesea crescută, cu un raport GGT/fosfatază alcalină >5 în 50% din cazuri. Acest fapt rezultă din inducerea GGT în ficat sub acţiunea alcoolului, proprietate asemănătoare cu aceea a unor medicamente ce au acţiune inductoare microzomală. Este important de remarcat faptul că pot apărea creşteri ale GGT şi la alcoolicii care nu au încă afectare hepatică. Nivelurile albuminelor şi globulinelor serice sunt anormale în mai puţin de 25% din cazuri de pacienţi alcoolici cu ficat gras alcoolic (rareori nivelul globulinelor serice depăşeşte 4 g/dl).

DIAGNOSTIC POZITIV ŞI DIFERENŢIAL

Ficatul gras este un *diagnostic histologic.* Diagnosticul diferenţial al steatozei micro- şi macroveziculare este prezentat în tabelul II.

Multe alte tipuri de steatoză macroveziculară pot fi confundate, din punct de vedere histologic, dar nu şi clinic, cu ficatul gras alcoolic. Rareori, alcoolicii dezvoltă degenerare balonizantă a ficatului, caracterizată prin steatoză microveziculară; adesea, micile acumulări de lipide nu sunt evidente.

Steatoza hepatică este afecţiunea cea mai frecvent întâlnită la pacienţii explorati ecografic; *ecografia* decelează steatoza la o încărcare lipidică a hepa-

TABELUL II

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL FICATULUI GRAS*

A) Steatoză macroveziculară

1. Factori nutriţionali
- a) Abuzul de alcool
- b) Inaniţie prelungită
- c) Malnutriţie protein-calorică (incluzând şi malnutriţia din cadrul sindromului de imunodeficienţă dobândită şi sindroamele de malabsorbţie)
- d) Obezitatea
- e) Chirurgia de bypass jejunoileal pentru obezitate
- f) Deficienţa de carnitină
- g) Diabetul zaharat
- h) Nutriţia parenterală totală

2. Medicamente
- a) Metotrexat
- b) Corticosteroizi
- c) Hidrocarbonate halogenate

3. Boli congenitale
- a) Fibroză chistică
- b) Galactozemia
- c) Tirozinemia
- d) Intoleranţa la fructoză
- e) Boala cu stocare de glicogen tip Ia
- f) Abetalipoproteinemia
- g) Deficienţa de Acil-CoA dehidrogenază
- h) Acidemia glutarică tip II
- i) Boala Wilson
- j) Lipodistrofia
- k) Porfiria cutanea tarda

4. Infecţii
- a) Malaria
- b) Febra Q

B) Steatoză microveziculară

1. Factori nutriţionali
- a) Abuzul de alcool (degenerare balonizantă alcoolică)
- b) Ficatul gras acut de sarcină
- c) Boala vărsăturilor jamaicane

2. Medicamente
- a) Supradozajul salicilaţilor la copii
- b) Tetraciclina intravenoasă
- c) Acidul valproic

3. Boli congenitale
- a) Deficienţa de lipază acidă (boala cu stocare de colesterol esterificat sau boala Wolman)
- b) Boala Tangier
- c) Defecte ale ciclului ureei

4. Infecţii
- a) Sindromul Reye
- b) Sindromul de şoc toxic
- c) Febra galbenă

* Modificat după Steth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis 1997 Update. Ann Intern Med, 1997; 126; 1237-145.

tocitelor de peste 10-20%. Există o serie de aspecte ecografice relativ caracteristice pentru steatoză: (1) hiperecogenitatea uniformă a parenchimului (apreciată calitativ – subiectiv sau cantitativ – cu ajutorul histogramei ecografice); (2) pseudodilataţii vasculare de tip venos hepatic, dispersate spre suprafaţa ficatului; (3) ecostructură hepatică omogenă (excepţie: steatoza parcelară); (4) atenuare posterioară a undelor ultrascurte (în lipsa unei hepatomegalii poate sugera apariţia fibrozei).

O altă formă de steatoză, *steatoza focală*, a fost recunoscută odată cu utilizarea tot mai frecventă a ecografiei şi tomografiei computerizate pentru

studiul imagistic al ficatului. Problema principală cu acest tip de leziune este posibila confuzie cu leziuni înlocuitoare de spaţiu, cum sunt tumorile sau abcesele, care sunt mult mai grave. Pentru o diferenţiere faţă de aceste leziuni, se poate utiliza scintigrafia cu sulfură coloidală de tehneţiu Tc99m; steatoza focală nu captează ^{99m}Tc, deoarece acumularea focală de lipide nu interferează şi nu înlocuieşte celulele Kupffer.

Diagnosticul diferenţial al hepatomegaliei masive (dimensiunile ficatului depăşesc 16 cm pe linia medioclaviculară) trebuie să includă, pe lângă ficatul gras şi: (1) procesele infiltrative (amiloidoza, boli mieloproliferative, reticuloendotelioza, bolile cu stocare de lipide); (2) insuficienţa cardiacă dreaptă; (3) pericardita constrictivă; (4) neoplasmele. Investigaţiile imagistice, ecografia şi tomografia computerizată, permit excluderea unei neoplazii; diagnosticul de certitudine al ficatului gras alcoolic se face prin puncţie-biopsie hepatică.

TRATAMENT

Tratamentul include: (1) întreruperea consumului de alcool; (2) corectarea potenţialei malnutriţii; (3) repausul la pat şi aşa-numitele medicamente hepatoprotectoare, a căror valoare certă nu este unanim admisă. Cu acest regim, ficatul gras alcoolic poate regresa în 1 până la 6 săptămâni.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Ficatul gras alcoolic este *o condiţie benignă,* dacă nu se însoţeşte de fibroză perivenulară sau degenerare balonizantă. Pacienţii cu aceste 2 ultime leziuni au un risc mai mare de a dezvolta insuficienţă hepatică sau ciroză, decât cei care prezintă numai ficat gras alcoolic simplu.

Pacienţii cu ficat gras alcoolic pot prezenta *moarte subită* printr-una din următoarele situaţii: (a) embolie grăsoasă, (b) sevraj alcoolic sau (c) hipoglicemie.

HEPATITA ALCOOLICĂ

FIZIOPATOLOGIE ŞI PATOGENIE

Diferenţele între ficatul gras alcoolic şi hepatita alcoolică constau în prezenţa necrozei, inflamaţiei şi fibrozei. Cel mai important element patogenic al afecţiunii este predispoziţia injuriei alcoolice pentru zona perivenulară. Mecanismul prin care consumul cronic de alcool produce alterarea şi necroza hepatocitelor, apoi apariţia fibrozei, este incomplet înţeles. Au fost propuse mai multe ipoteze pentru explicarea acestor fenomene (vezi tabelul III).

Rămâne încă neelucidat faptul că unii indivizi dezvoltă forme mai severe de boală hepatică alcoolică decât alţii (chiar la consumuri asemănătoare de alcool).

Unul din principalele efecte ele consumului de alcool este **balonizarea hepatocitelor,** care se realizează prin: (a) acumularea lipidelor, (b) inducerea

TABELUL III

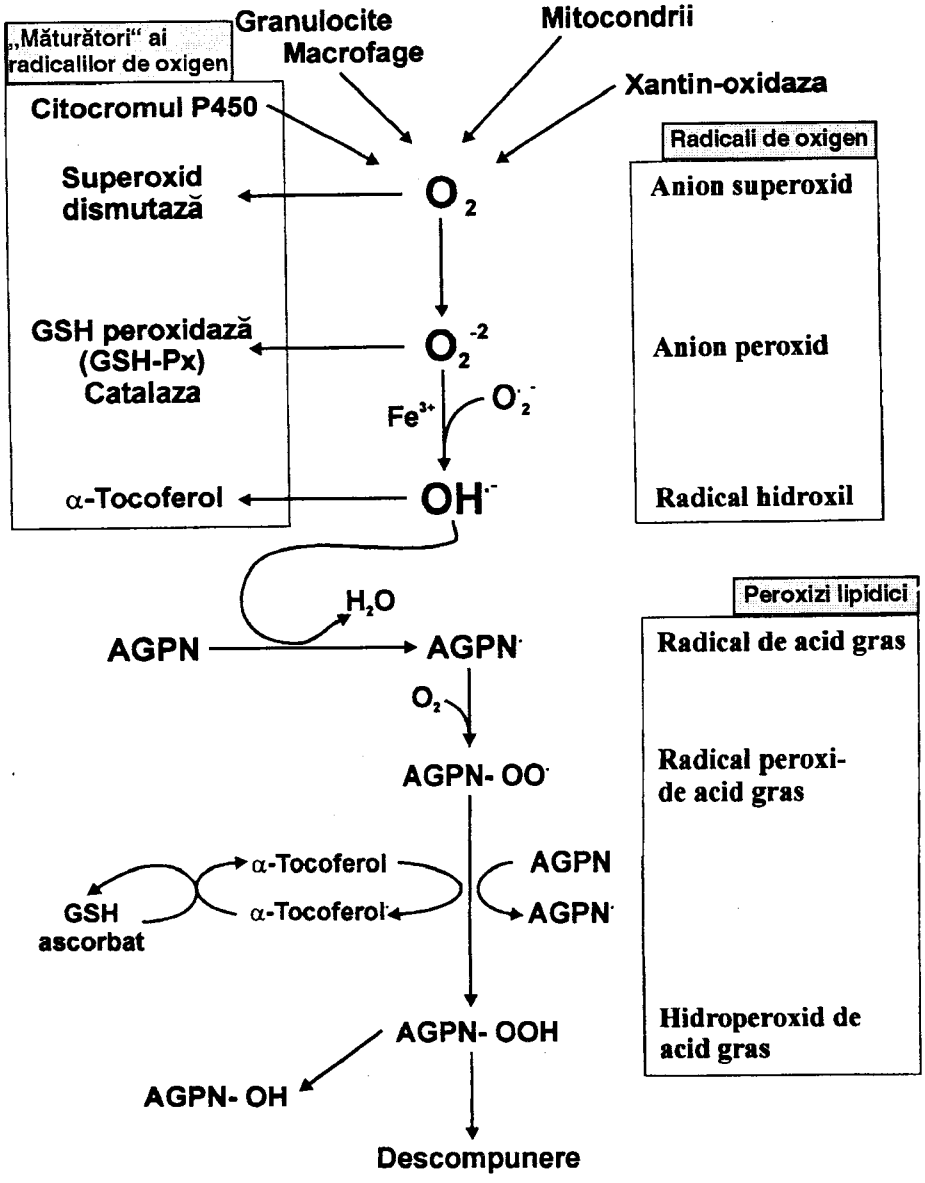
FENOMENE FIZIOPATOLOGICE IMPLICATE ÎN PATOGENIA BOLII HEPATICE ALCOOLICE*

- Inducerea unei stări hipermetabolice ce duce la hipoxie perivenulară
- Alterarea potenţialului redox al hepatocitului, prin creearea unui stress oxidant (producerea unei creşteri dramatice a raportului $NADH/NAD^+$)
- Inhibarea oxidării acizilor graşi şi acumularea lipidelor
- Generarea de radicali liberi de oxigen şi peroxidarea lipidelor (prin intermediul CYP2E1)
- Alterări membranare (fluiditatea şi compoziţia fosfolipidică)
- Formarea unor lipide anormale (etil-esterii acizilor graşi şi fosfatidil-etanolul)
- Creşterea sensibilităţii la toxine exogene şi medicamente

* Modificat după Lieber CS. Alcohol and the Liver: 1994 Update. Gastroenterology 1994; 106; 1085-1105.

proteinelor microzomale şi a proteinelor citosolice ce leagă acizii graşi şi (c) retenţia apei şi a proteinelor secretorii, cum sunt transferina şi albuminele. Probabil că hepatocitele balonizate nu funcţionează normal, astfel că umflarea hepatocitelor, prin acţiunea forţelor osmotice, are o serie de consecinţe: (1) creşteri ale concentraţiilor intracelulare de calciu, inositol-trifosfat şi AMPc, fiind astfel, probabil, compromis transportul intracelular al proteinelor şi organitelor; (2) afectarea gradientului intralobular periportal-perivenular al tensiunii oxigenului, în sensul scăderii tensiunii oxigenului în zona perivenulară; (3) compromiterea ulterioară a fluxului sanguin sinusoidal şi oxigenării hepatocitelor din zona perivenulară. Acest efect poate fi amplificat şi de către modificarea nevoilor hepatice de oxigen deoarece consumul de oxigen creşte, în condiţiile existenţei unei stări hipermetabolice, ca urmare a depleţiei de glicogen şi a ratei reduse a glicolizei; (4) creşterea consumului de oxigen cuplată cu scăderea fluxului sanguin la nivelul zonei perivenulare, ce ar putea explica necroza şi fibroza perivenulară observată la cei cu hepatită alcoolică; consumul crescut de oxigen persistă 10-14 zile după întreruperea consumului de alcool, agravând probabil hepatita alcoolică în primele zile ale spitalizării; (5) o ipoteză alternativă ar fi aceea potrivit căreia consumul hepatocitar de oxigen este afectat ca urmare a disfuncţiilor mitocondriale.

Un alt mecanism patogenic indus de consumul cronic de alcool este **impunerea unui stress oxidant** asupra ficatului, prin *creşterea ratei de generare a radicalilor liberi de oxigen* şi o consecutivă *peroxidare lipidică.* Astfel, când un electron este donat unei molecule de oxigen, apare un *anion superoxid,* care este un puternic agent oxidant, ce apoi poate câştiga noi electroni, rezultând alte specii active de oxigen (radicali peroxid şi hidroxil). Un alt factor agravant îl constituie fierul hepatic, care de obicei este crescut în alcoolism şi care poate cataliza formarea radicalilor hidroxil din superoxid şi peroxid. Deşi fierul legat de feritină nu participă la aceste reacţii, el poate fi eliberat de pe feritină, fie la un pH mic, aşa cum este pH-ul în condiţii de hipoxie, fie de către un anion superoxid.



Modificat după Crabb WD, Lumeng L. Alcoholic Liver Disease in Haubrich SW, Schaffner F eds. Bockus Gastroenterology 5th ed, WB Saunders Co. Philadelphia 1995; pp 2215-2245.

Fig. 3 – Căile de formare a radicalilor liberi de oxigen şi a peroxizilor lipidici.

Legendă
GSH = glutation
GSH-Px = glutation-peroxidaza
AGPN = acid gras polinesaturat

Astfel alcoolul poate produce stress-ul oxidant asupra ficatului, prin câteva mecanisme: (1) apariţia echivalenţilor reducători pentru procesul iniţial de reducere; (2) inducerea sistemelor enzimatice care pot genera radicali de oxigen (exemplu = reductaza - citocrom NADH-dependent, CYP2E1); (3) leziuni mitocondriale; (4) efectuarea unor fisuri în sistemul de transfer de electroni; (5) asigurarea de substrate pentru xantin-oxidază.

Radicalii liberi, foarte reactivi, au timpi de înjumătăţire extrem de mici în sistemele biologice, dar ei pot fi atraşi să reacţioneze cu anumiţi compuşi, formând astfel radicali mai stabili, ce pot fi detectaţi prin rezonanţă electronică paramagnetică. Consumul cronic de etanol determină, in vivo, generarea din etanol a radicalilor hidroxietil (CH_3CHOH). Se pare că aceşti radicali hidroxietil se formează atunci când un radical hidroxil scoate un electron din molecula de etanol.

Toxicitatea radicalilor liberi este determinată de reacţiile asupra lipidelor: (1) radicalii hidroxil (şi alţi radicali) pot scoate un electron din moleculele de acizi graşi, generând *radicali lipidici;* (2) radicalii lipidici pot reacţiona ulterior cu oxigenul, formând un *radical peroxid lipidic,* care radical peroxid lipidic poate scoate şi el un electron de pe o altă moleculă de acid gras. Astfel, aceste reacţii în serie se pot autoperpetua. În final, radicalul peroxid lipidic se descompune, eliberând lanţul de acid gras. Peroxidarea lipidelor poate genera compuşi biologic-activi, cum sunt moleculele chemoatractante, pentanul, malondialdehida, 4-hidroxi-nonenal.

Un element extrem de important este constatarea faptului că leziunile determinate de radicalii de oxigen apar atunci când sistemele protectoare sunt depăşite. *Sistemele protectoare* includ: (1) glutationul tripeptidic (GSH), (2) glutation-peroxidaza, principala enzimă de degradare a peroxizilor lipidici şi a peroxidului de hidrogen şi (3) vitamina E (α-tocoferol). Dozele mari acute de alcool duc la diminuarea GSH la 25-50%, în special prin stimularea efluxului în sinusoide, în timp ce, în general, administrarea cronică de etanol nu modifică nivelurile de GSH dar măreşte turnover-ul acestei peptide. Concentraţia de GSH poate fi diminuată, chiar în condiţii normale, în hepatocitele perivenulare, acolo unde CYP2E1 (enzimă alcool-indusă) este mai activă. În această regiune în care leziunile alcool-induse sunt mai pronunţate, pot fi generate cantităţi crescute de radicali liberi şi pot fi reduse şi nivelurile celulare de α-tocoferol şi seleniu, determinând alterarea abilităţii celulei de a „mătura" radicalii de oxigen.

Un alt efect al consumului de alcool este reprezentat de *inducţia enzimelor microzomale,* care poate, de asemenea, amplifica şi toxicitatea hepatică a altor agenţi, în special a medicamentelor (vezi tabelul IV), dar şi a tetraclorurei de carbon, bromobenzenului, agenţilor anestezici (halotan şi enfluran), cocainei şi nitrozaminelor. Probabil că aceşti agenţi nu determină ei înşişi boală hepatică alcoolică, dar alcoolicii sunt mai susceptibili la injuriile lor asupra ficatului.

La alcoolici, depozitele hepatice de vitamină A scad, datorită catabolismului crescut, cu producere de retinoizi polari, fapt posibil datorat indu-

TABELUL IV

EFECTELE CONSUMULUI CRONIC DE ALCOOL ASUPRA METABOLIZĂRII ŞI ACŢIUNII UNOR MEDICAMENTE*

Amplificarea metabolizării medicamentului	*Exagerarea toxicităţii medicamentului*	*Inducerea toleranţei la medicament*
Pentobarbital	Acetaminofen	Anestezice
Meprobamat	Vitamina A	Barbiturice
Warfarină	Fenibutazonă	Meprobamat
Tolbutamid (şi alte preparate	Halotan	Benzodiazepine
de sulfoniluree)	Cocaină	
Fenitoină	Xilen	
Cocaină	Enfluran	
Rifampicină		
Aminopirină		
Diazepam		
Propranolol		

*Modificat după Crabb WD, Lumeng L. Alcoholic Liver Disease. In Haubrich SW, Schaffner F. eds. Bockus Gastroenterology 5th ed, WB Saunders, Philadelphia, 1995; pp 2215-2245

cerii CYP2E1 de către etanol. Depleţia de retinoizi poate determina transformarea celulelor depozitante de lipide în celule tranziţionale, sintetizante de colagen.

Leucocitele polimorfonucleare par să joace un rol foarte important în hepatita alcoolică. Hepatocitele ce metabolizează alcool generează *un factor chemoatractant pentru neutrofile,* care pare să fie un lipid, generat non-enzimatic, prin acţiunea radicalilor liberi asupra acizilor graşi nesaturaţi; acest factor chemotactic activează neutrofilele, ducând la apariţia de: specii active de oxigen, acid hipocloros, proteaze din granulele neutrofilului şi eicosanoide. Toţi aceşti factori pot iniţia activarea celulelor Kupffer şi a celulelor depozitante de lipide.

Acetaldehida este probabil un alt factor important implicat în injuriahepatică alcoolică, (vezi capitolul „Steatoza hepatică") (tabelul V).

TABELUL V

ROLURILE ACETALDEHIDEI ÎN PATOGENIA BOLII HEPATICE ALCOOLICE*

- Reducerea nivelului hepatic de GSH, favorizând peroxidarea lipidelor
- Promovarea peroxidării lipidice
- Inhibarea procesului de respiraţie la nivel mitocondrial
- Alterarea metabolismului vitaminei B6
- Alterarea asamblării şi funcţiilor microtubulilor (endo- şi exocitoza)
- Amplificarea sintezei de colagen
- Formarea complexelor proteină-acetaldehidă

* Modificat după Lieber CS. Alcohol and the Liver: 1994 Update. Gastroenterology 1994; 106: 1085-1105.

Acetaldehida poate determina modificări chimice ale fosfolipidelor membranare, proteinelor intracelulare critice, GSH-ului şi componentelor citoscheletului, prin formarea unor complexe proteice cu aceste elemente.

Modificarea proteinelor citoscheletale, cum este *tubulina,* poate contribui la inhibarea secreţiei proteice a ficatului, ceea ce poate duce la balonizarea hepatocitelor. Un transport anormal al proteinelor prin aparatul Golgi poate altera atât gradul de glicozilare, cât şi funcţiile proteinelor destinate a fi incorporate în membrana plasmatică. În cadrul consumului cronic de alcool, poate fi, de asemenea, alterat şi transportul moleculelor în hepatocit, prin endocitoză.

Proteinele modificate de către acetaldehidă pot fi imunogene. Atât oamenii cât şi şoarecii, după consum îndelungat de alcool, dezvoltă anticorpi împotriva complexelor proteină-acetaldehidă. Anticorpii apar la majoritatea indivizilor alcool-dependenţi, dar în special la cei cu hepatită alcoolică. Aceşti anticorpi ar putea reprezenta o componentă imunologică în cadrul injuriei hepatice la alcoolici.

Mecanisme imunologice postulate ca fiind implicate în injuria hepatică alcoolică sunt: (1) sechestrarea limfocitelor T în ficat (atât cele T4 cât şi cele T8, în special în spaţiile porte); (2) anomalii de activitate a limfocitelor T supresoare; (3) activarea limfocitelor B şi a neutrofilelor prin intermediul: interleukinei 1 (IL-1), IL-6 şi factorului de necroză tumorală (eliberat de către celulele Kupffer şi monocite); (4) producerea de factori chemotactici pentru celulele inflamatorii, cum sunt: IL-8, leucotriene şi un lipid polar, generat de hepatocitele ce metabolizează etanol; (5) etalarea antigenelor leucocitare umane de clasa I (HLA clasa I) pe hepatocite, ceea ce le face susceptibile la acţiunea limfocitelor T citotoxice; (6) dezvoltare de anticorpi împotriva unor „neoantigene" derivate din hialinul alcoolic şi complexele proteină-acetaldehidă. Aproximativ 40% dintre cei cu hepatită alcoolică au limfocite circulante ce sunt activate prin expunere la celule hepatice autologe şi la hialin hepatic.

Există o serie de **factori ce interferează schimbul de metaboliţi** dintre sângele sinusoidal şi membrana plasmatică a hepatocitelor, contribuind astfel la apariţia morţii celulare în cadrul bolii hepatice alcoolice: (a) depozitarea de colagen în spaţiul Disse, (b) depunerea de IgA de-a lungul sinusoidelor, (c) diminuarea fenestraţiilor celulelor endoteliale, (d) formarea unei lamine bazale (colagen, laminină şi fibronectină) în apropierea celulelor endoteliale şi hepatocitelor.

Coinfecţia cu VHC poate fi un alt factor ce ar putea avea importanţă în construirea leziunilor hepatice din cadrul bolii hepatice alcoolice. La alcoolicii cu boală hepatică, s-au depistat rate neaşteptat de mari de seropozitivităţi pentru anticorpi antiVHC, comparativ cu populaţiile de control sau cu alcoolicii fără boală heaptică. Indivizii care consumă cantităţi mari de alcool şi contactează o infecţie cu VHC pot progresa către o boală hepatică severă mai rapid decât băutorii ce nu contactează VHC.

Un efect adiţional al alcoolului în ficat este **inhibarea regenerării celulare,** efect studiat în special pe modele animale. Acest fenomen a fost

asociat cu niveluri reduse ale unei poliamine – *putresceina,* suplimentarea alimentară cu putresceină ducând la anihilarea acestui efect inhibitor. Aceste experimente au arătat că abilitatea ficatului de a-şi reveni după efectul injurios al alcoolului este alterată.

O caracteristică importantă a hepatitei alcoolice este **fibroza.** Inflamaţia prezentă în hepatita alcoolică este cel mai bine cunoscut stimul al fibrogenezei, dar se pare că mai sunt şi alţi factori implicaţi.

MORFOPATOLOGIE

Hepatita alcoolică este o leziune mult mai severă decât ficatul gras alcoolic şi adesea reprezintă un precursor al cirozei, dar este important de subliniat că nu toate cirozele alcoolice apar prin intermediul stadiului de hepatită alcoolică. Aspectele cele mai importante, decelate din punt de vedere microscopic, în cadrul hepatitei alcoolice, sunt: degenerarea vacuolizantă, infiltratul inflamator şi corpii Mallory.

Degenerare balonizantă (vacuolizantă) reprezintă mărirea celulelor hepatice în curs de necrozare.

Infiltratul inflamator, predominant neutrofilic, este dispus adesea sub forma unor inflitrate neutrofilice focale ce pot fi găsite şi la alcoolicii care sunt încă în stadiul de ficat gras. Prezenţa sa ar putea fi reflectarea generării factorului chemotactic menţionat anterior. În parenchimul hepatic pot fi sechestrate şi limfocite, aspect ceva mai puţin predominant.

Corpii Mallory (hialinul alcoolic), descrişi pentru prima dată în 1911 de către SW French, sunt agregate cu aspect „vărgat", dispuse perinuclear, eozinofilice, PAS-negative, constituite din material amorf, având ca substrat filamente intermediare alterate. Apar la aproximativ 30% din pacienţi, fiind vizibili în microscopia optică, la coloraţia uzuală cu hematoxilină-eozină. Dacă se foloseşte microscopia imunohistochimică sau electronică, sunt detectabili la o proporţie mai mare de pacienţi.

Patogenia lor este încă neclară; au fost avansate 3 ipoteze: (1) insuficienţa microtubulară; (2) deficienţa de vitamină A (caracteristică bolii hepatice alcoolice); (3) apariţia hialinului, reflectând modificări „preneoplazice" (hialinul a fost decelat uneori în carcinomul hepatocelular primitiv), dar este greu de susţinut acestă ipoteză, dacă se ţine cont pe de o parte de faptul că alcoolul inhibă replicarea hepatocitară şi pe de altă parte de intevalul mare de timp observat între instalarea hepatitei alcoolice şi apariţia cancerului hepatic.

Oricum, *prezenţa corpilor Mallory este înalt sugestivă pentru boală hepatică alcoolică,* chiar dacă apare şi în alte situaţii (tabelul VI):

În bolile hepatice non-alcoolice, dispoziţia hialinului este tipic *periportală* (cu excepţia steatonecrozei non-alcoolice), în timp ce în boala hepatică alcoolică hialinul este dispus, de obicei, *perivenular.*

Criteriile de diagnostic histopatologic pentru hepatita alcoolică sunt: (1) necroza hepatocelulară, (2) hialinul alcoolic şi (3) infiltratul inflamator

TABELUL VI

ENTITĂŢI PATOLOGICE ÎN CARE POT APARE CORPI MALLORY

Etiologie	*Exemple*
– Nutriţionale	– Deficienţa de vitamină A, hepatita după bypass intestinal, rezecţii masive de intestin subţire, obezitate
– Genetice	– Deficienţa de α_1-antitripsină, boala Wilson, abetaliproteinemia
– Anomalii colestatice	– Ciroza biliară primitivă, colestaza prelungită
– Endocrine	– Terapie glucocorticoidă pe termen lung, diabet zaharat, hiperlipidemii
– Neoplazice	– Carcinom hepatocelular, hiperplazie nodulară focală
– Induse de medicamente	– Griseofulvina, amiodarona, maleatul de perhexilină, dietilstilbestrol şi alţi estrogeni de sinteză
– Altele	– Ciroza copilului indian, boala Weber-Christian

*Modificat după Crabb WD, Lumeng L. Alcoholic Lever Disease. In Haubrich SW, Schaffner F. eds. Bockus Gastroenterology 5th ed, WB Saunders, Philadephia, 1995; pp 2215-2245.

neutrofilic, dispus în special în jurul hepatocitelor degenerate sau a hialinului alcoolic *(satelitoză).* Aceste leziuni nu sunt distribuite uniform în ficat. Există şi alte leziuni patologice, adesea prezente, dar nu esenţiale pentru diagnostic, cum sunt steatoza, fibroza şi depozite pericelulare de IgA, relativ specifice pentru boala hepatică alcoolică.

Fibroza poate avea o distribuţie extrem de rarefiată: pericelulară, perisinusoidală (aşa-*numita colagenoză insinuantă* cu aspect de „laţ de prins păsări") sau perivenulară (care duce la depunerea unui „guleraş" de colagen în peretele venulei hepatice terminale). Fibroza perivenulară poate fi un marker pentru un risc crescut de dezvoltare a cirozei, chiar dacă sunt autori care contestă acest lucru.

Pe specimenele de biopsii hepatice, apare rareori aspectul *de necroză hialină sclerozantă:* necroză perivenulară severă, neregulată, confluentă cu obliterarea venulei terminale prin depunerea de colagen. Această complicaţie apare, de obicei, la pacienţi cu disfuncţie hepatocelulară severă şi ascită.

La alcoolici cu hepatită alcoolică şi ciroză, se poate dezvolta şi *fibroză portală,* ca parte componentă a unei leziuni denumite *„ductular piecemeal necrosis"*, ce poate duce la apariţia unor punţi de fibroză porto-portale sau porto-venulare.

MANIFESTĂRI CLINICE

Din punct de vedere al tabloului clinic, în cadrul hepatitei alcoolice, se pot distinge mai multe tipuri de pacienţi: (1) pacienţi cu *manifestări uzuale* (anorexie, greaţă, astenie fizică, fatigabilitate, dureri abdominale vagi, icter, scădere ponderală, febră); (2) pacienţi *asimptomatici,* care reprezintă o mică proporţie din totalul pacienţilor cu hepatită alcoolică şi la care diagnosticul se pune pe baza biopsiei hepatice; (3) pacienţi la care boala se exprimă evi-

dent clinic odată cu *apariţia complicaţiilor* (encefalopatie, hemoragie digestivă, ascită) şi care progresează rapid către deces.

În mod bizar, unii pacienţi (15%) par să-şi deterioreze starea, relativ precoce în cursul spitalizării, în ciuda opririi consumului de alcool. Întrucât deteriorarea include şi tulburări de coagulare, este bine ca biopsia hepatică să fie luată în considerare cât mai repede după internarea pacientului. Cei care prezintă această deteriorare precoce au o formă relativ severă de boală şi o mortalitate ridicată.

Examenul clinic poate releva: hepatomegalie (95%), un ficat mare (peste 16 cm), fiind un argument puterenic împotriva existenţei unei hepatopatii virale sau drog-indusă; sensibilitate hepatică (50-70%); semne de HT portală (splenomegalie, vene abdominale vizibile, ascită) (40-70%); stigmate de boală hepatică cronică şi alcoolism (echimoze, leuconichie, eritem palmar, steluţe vasculare, hipertrofia parotidelor, ginecomastie, atrofie testiculară) (30-60%); icter (55%); febră (50%); sângerare digestivă superioară (30%); elemente de encefalopatie hepatică (20%).

EXPLORĂRI PARACLINICE

Probele paraclinice modificate sunt mult mai des întâlnite în hepatita alcoolică decât în ficatul gras.

Anemia (50-70%) poate avea mai multe cauze posibile: (a) efectele toxice directe ale alcoolului asupra măduvei hematogene; (b) alterarea metabolismului vit. B_6; (c) deficienţa de acid folic; (d) deficienţa de fier (pierderi sanguine, hemoliză prin hipersplenism). Anemia poate fi: microcitară, normocitară sau macrocitară; pacientul poate prezenta sideroblaşti în măduvă.

Leucocitoza (25-75%) apare predominant cu neutrofile polimorfonucleare; foarte rar apare o reacţie leucemoidă.

Leucopenia şi trombocitopenia (10-15%) pot reflecta: (a) deficienţa de acid folic, (b) supresia medulară alcool-indusă sau (c) hipersplenismul.

AST, ALT, GGT, fosfataza alcalină sunt crescute totdeauna în hepatita alcoolică. Un raport AST/ALT de cel puţin 2:1 apare la cca. 80% din cazuri. Cu toate acestea, există pacienţi şi cu alte boli hepatice, care prezintă raport AST/ALT crescut, astfel că acest criteriu pentru etiologia alcoolică a bolii hepatice este util mai ales atunci când se ridică problema unui diagnostic alterenativ la un pacient alcoolic. Fără a exista o regulă, un raport GGT/fosfataza alcalină crescut orientează către etiologie alcoolică. Rareori, valorile crescute ale AST depăşesc 300 UI/litru; valori mai mari ale aminotransferazelor se întâlnesc la pacienţii care prezintă necroză hialină sclerozantă (cazuri în care AST poate ajunge la valori cuprinse între 500 şi 1500 UI/litru) şi la pacienţii care prezintă şi o a doua boală hepatică concomitentă (exemple: hepatită indusă de acetaminofen sau hepatită virală).

Bilirubina serică este uşor sau moderat crescută, în peste 90% din cazuri.

Albuminele serice sunt de obicei scăzute.

Timpul de protrombină este adesea prelungit.

Procolagenul tip III, NH_2-terminal, este prezent în serul pacienţilor cu hepatită alcoolică, fiind un peptid care este eliberat la convertirea procolagenului în colagen. Nivelurile serice ale acestui peptid se corelează mai degrabă cu extinderea necrozei şi inflamaţiei hepatice, decât cu gradul fibrozei.

Tulburările electrolitice sunt destul de frecvente în hepatita alcoolică, incluzând: (a) hiponatremie, hipopotasemie (cauzate de aportul alimentar deficitar, vărsături sau diaree); (b) hipomagneziemie (cauzată de pierderile urinare crescute şi de alcaloza respiratorie); (c) depleţia de fosfaţi; (d) acidoză tubulară renală incompletă (50% din pacienţi).

DIAGNOSTIC POZITIV ŞI DIFERENŢIAL

Ca şi ficatul gras, hepatita alcoolică poate fi diagnosticată cu certitudine, numai prin *biopsie hepatică.* Aspectul histopatologic distinctiv al hepatitei alcoolice este realmente util în stabilirea diagnosticului; cu toate acestea, acest aspect este prezent şi în alte boli hepatice, de alte cauze nonalcoolice, cum ar fi steatohepatita non-alcoolică (SHNA) (tabelul VII):

TABELUL VII

CAUZELE PRINCIPALE DE STEATOHEPATITĂ NONALCOOLICĂ

Diabet zaharat
Obezitatea morbidă, cu sau fără chirurgie de bypass intestinal
Rezecţii masive de intestin subţire
Bulimie
Hiperlipidemii
Lipodistrofie
Medicamente: glucocorticoizi, amiodaronă, maleat de perhexilină, estrogeni (în doze mari), nifedipină, colchicină

*Modificat după Steth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis 1997 Update. Ann Intrern Med, 1997; 126: 137-145.

SHNA are o serie de particularităţi: (1) modificările steatozice şi corpii Mallory pot apare mai rar în zona periportală, ele apărând de regulă în zona perivenulară; (2) este mai frecvent întâlnită la femei decât la bărbaţi; (3) cauză complet necunoscută; (4) poate progresa către ciroză, probabil cu o rată mai mică decât hepatita alcoolică; (5) când este determinată de medicamente, diagnosticul se face prin depistarea caracteristicilor histopatologice pe fragmentul de biopsie hepatică al pacientului ce consumă respectivul medicament (exemplu: hepatotoxicitatea amiodaronei se recunoaşte prin depistarea unor corpi lamelari fosfolipidici la microscopul electronic); (6) poate fi diferenţiată de hepatita alcoolică pe baza datelor clinice, deoarece pacienţii cu SHNA prezintă rareori elementele caracteristice ale intoxicaţiei alcoolice, spre deosebire de pacienţii cu hepatită alcoolică; (7) majoritatea pacienţilor sunt

asimptomatici, se prezintă ambulator, cu teste hepatice alterate şi probleme medicale (altele decât boala hepatică) minore; (8) raportul AST/ALT este de obicei mult sub 2:1.

Elemente caracteristice pentru hepatita alcoolică, ca şi pentru o boală de tract biliar, sunt: febra, leucocitoza, durerea în hipocondrul drept, icterul şi colestaza. Când aceste elemente clinice sunt prezente, este necesară o evaluare imagistică noninvazivă a ficatului şi arborelui biliar (*ecografie, tomografie computerizată*), pentru a se face distincţia între o cauză intra- şi una extrahepatică de colestază. Întrucât aceste tehnici sunt mai specifice (86% până la 100%) decât sensibile (50 până la 95%), se indică *colangiografia percutanată transhepatică sau colangiografia endoscopică retrogadă,* pentru a se exclude un icter obstructiv, ce ar necesita o intervenţie chirurgicală sau endoscopică. Diferenţierea este extrem de utilă, ţinând cont pe de o parte de riscurile mari chirurgicale ale pacienţilor cu hepatită alcoolică, iar pe de altă parte de pericolul non-diagnosticării unei obstrucţii biliare extrahepatice.

TRATAMENT

Elementul decisiv al tratamentului este *întreruperea consumului de alcool.* Tratamentul alcoolismului implică pe de o parte dezintoxicare, iar pe de altă parte referirea pacientului către un program de tratament multidisciplinar al alcoolismului (Alcoolicii Anonimi sau un grup asemănător).

Ca o măsură generală se impune *corectarea deficienţelor nutriţionale,* deoarece malnutriţia se corelează cu severitatea bolii hepatice.

Multe studii controlate au cercetat *efectul terapiei enterale sau parenterale cu aminoacizi în hepatita alcoolică.* Majoritatea studiilor au arătat o ameliorare mai rapidă a indicilor funcţiei hepatice (bilirubina serică şi albumina) şi oarecum surprinzător, neagravarea encefalopatiei hepatice. Acest fapt poate indica faptul că, pacienţii cu hepatită alcoolică, spre deosebire de cei cu ciroză, au o rezervă funcţională hepatică semnificativă şi îşi revin mai repede, pe măsură ce se ameliorează aspectele nutriţionale. Se pare că formulele bogate în aminoacizi ramificaţi nu sunt superioare celor standard. Terapia nutriţională cu aminoacizi administraţi enteral sau parenteral este recomandată în special la pacienţii cu hepatită severă. Ameliorarea testelor hepatice, observată în toate studiile efectuate, indică faptul că această formă de terapie este benefică în hepatita alcoolică, chiar dacă nu ameliorează ratele mortalităţii.

Corticosteroizii au fost utilizaţi de mult timp în tratamentul hepatitei alcoolice. Eficacitatea lor în tratamentul hepatitei alcoolice a fost cercetată în foarte multe studii controlate. Acţiunile lor, benefice, sunt: imunosupresoare, antiinflamatorii şi antifibrotice. Sunt eficienţi în inhibarea producerii de citokine, producere mediată de endotoxine derivate din intestin. Pot stimula apetitul, element favorabil din punct de vedere al terapiei nutriţionale.

S-au făcut încercări cu: prednison, prednisolon, 5-metil-prednisolon, în doze de 35-80 mg/zi, timp de 4-6 săptămâni. S-a constatat că nu modifică

ratele de supravieţuire în nici unul din studiile în care pacienţii nu au fost stratificaţi în funcţie de severitatea bolii. O metaanaliză a majorităţii studiilor controlate a arătat că terapia cu steroizi îmbunătăţeşte doar modest supravieţuirea (69% faţă de 58%), atunci când se iau în considerare toţi pacienţii, creştere care devine mai importantă (60% faţă de 45%) în subgrupul pacienţilor cu boală severă. Nu s-a constatat nici un beneficiu prin cortitcoterapie la pacienţii cu encefalopatie hapatică.

Steroizii androgeni anabolizanţi au fost incluşi în tratamentul hepatitei alcoolice moderate, datorită capacităţii lor de a stimula anabolismul şi regenerarea hepatică. *Oxandrolon*-ul, administrat pe o perioadă de 30 zile, nu a modificat supravieţuirea pe termen scurt, la pacienţii cu boală moderată, dar a îmbunătăţit supravieţuirea pe termen lung (peste 6 luni). Împreună cu o dietă hipercalorică, steroizii androgenici anabolizanţi reuşesc să amelioreze supravieţuirea pacienţilor cu forme moderate de boală, însoţite de malnutriţie şi o formulă Maddrey mai mare de 27; trebuie să fie studiaţi în continuare, în studii controlate, pentru a se evalua valoarea lor reală în contextul tratamentului hepatitei alcoolice, înainte de ai folosi pe scară largă.

Propiltiouracil-ul a fost utilizat în tratamentul hepatitei alcoolice, deoarece poate bloca starea hipermetabolică indusă de alcool, la şobolani, protejându-le zona perivenulară de injuria hipoxică. Preluarea oxigenului de către ficat este ceva mai mare, pentru o perioadă scurtă de timp (10-14 zile), după întreruperea consumului de alcool, sugerând că propiltiouracilul poate fi benefic dacă este administrat precoce. Pe lângă efectele sale pe sinteza de tiroxină, deiodinarea triiodotironinei, propiltiouracilul are şi alte efecte: stimulează sinteza de GSH, poate servi drept substrat pentru glutation-5-transferază.

Cel mai mare studiu randomizat, controlat, implicând 360 pacienţi cu boală alcoolică hepatică (hepatită şi ciroză) la care s-a administrat propiltiouracil sau placebo, a inclus şi o perioadă de urmărire de 2 ani. S-au constatat următoarele rezultate: (1) rata mortalităţii cumulative în grupul cu propiltiouracil a fost 13%, iar în grupul cu placebo a fost 25%; (2) rezultatele au fost mai semnificative la un subgrup de pacienţi, cu boală hepatică severă, unde propiltiouracilul s-a dovedit benefic. Propiltiouracilul nu este unanim acceptat în tratamentul hepatitei alcoolice.

Glucagon-ul şi insulina au fost utilizaţi şi ei în tratamentul hepatitei alcoolice. S-a evaluat eficienţa infuziilor de glucagon şi insulină, în cadrul tratamentului hepatitei alcoolice, deoarece aceşti hormoni stimulează regenerarea hepatocitelor, însă un studiu multicentric nu a confirmat eficacitatea acestor opţiuni. Această formă de terapie nu trebuie să fie utilizată decât în cadrul unor studii clinice.

Pe ansamblu, potenţialul de ameliorare a funcţiei hepatice este mai mare la pacienţii cu hepatită alcoolică decât la cei cu o ciroză constituită. Chiar pacienţii cu forme severe de hepatită alcoolică, cu encefalopatie spontană şi ascită, pot atinge o recuperare remarcabilă, dacă supravieţuiesc fazei acute şi întrerup consumul de alcool.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Pacienţii cu hepatită alcoolică pot prezenta multe consecinţe ale insuficienţei hepatice: (a) hipertensiune portală, (b) ascită şi (c) encefalopatie hepatică.

Hipertensiunea portală, poate fi reversibilă. Hipertensiunea portală *reversibilă* rezultă în urma balonizării hepatocitelor (acumulare de lipide, insuficienţa exportării proteinelor secretate, disfuncţii ale citoscheletului); dacă pacientul întrerupe consumul de alcool, are şansa ca hipertensiunea portală să se remită. Hipertensiunea portală *ireversibilă* este cauzată de apariţia fibrozei şi în special a sclerozării şi obliterării venelor hepatice terminale; dacă pacientul supravieţuieşte fazei hepatitice acute, hipertensiunea portală severă persistă, datorită modificărilor permanente ale arhitecturii hepatice.

Ascita poate fi masivă şi dificil de controlat. Odată cu întreruperea consumul de alcool şi cu suport nutriţional, funcţia hepatică se poate ameliora în câteva luni, cu reducerea hipertensiunii portale, îmbunătăţirea funcţiei de sinteză a proteinelor şi consecutiv, diminuarea ascitei. Acestor pacienţi trebuie să li se efectueze paracenteză exploratorie pentru excluderea unei peritonite bacteriene şi pentru a se confirma etiologia hepatică a ascitei sau depistarea altei cauze a ascitei.

Encefalopatia hepatică apare la pacienţii cu hepatită alcoolică severă. Drept cauze des întâlnite, sau factori precipitanţi, trebuie luate în considerare: (a) tulburări hidroelectrolitice sau ale echilibrului acido-bazic, (b) sângerare gastrointestinală sau (c) infecţiile. Tratamentul este similar cu cel al encefalopatiei hepatice.

Din punct de vedere al prognosticului, hepatita alcoolică este considerată o boală cronică, cu anomalii clinice, de laborator şi histologice ce persistă luni de zile. Evaluarea terapiei hepatitei alcoolice depinde într-o oarecare măsură şi de severitatea bolii pacienţilor recrutaţi în studii; formele uşoare sunt mai rar fatale, iar formele foarte severe au o rată înaltă a mortalităţii, care nu poate fi influenţată prin terapie.

Ratele mortalităţii precoce pentru hepatita alcoolică variază de la 19% până la 78% (cu o medie de 49%); aceste date sunt evident mai mari la pacienţii cu forme severe de boală. Rata medie a mortalităţii precoce este mai mare (59%) la pacienţii cu encefalopatie hepatică spontană.

Pacienţii cu icter sever, encefalopatie, insuficienţă renală sau sângerare gastrointestinală au prognosticul cel mai prost. Multe date clinice şi paraclinice au fost utilizate pentru estimarea atât a prognosticului, cât şi pentru aprecierea răspunsului la terapie, deoarece nu există un test care să dea o apreciere globală a funcţiei hepatice. O serie de teste de laborator sunt indicatori importanţi ai prognosticului: (1) timpul de protrombină mai lung cu 4 secunde decât valoarea martorului, în ciuda tratamentului cu vitamina K, (2) bilirubina totală peste 5 mg/dl şi (3) creatinina serică care creşte peste 0,6 mg/dl, în primele 10 zile de spitalizare.

Formula lui Maddrey este o ecuaţie simplă, în care bilirubina (mg/dl) şi timpul de protrombină (secunde) sunt utilizate pentru a indica prezenţa unei hepatite alcoolice severe:

[4,6 × (timpul de protrombină – martor)] + bilirubina serică

Pe baza acestei formule, un scor mai mare de 30 indică o boală severă cu un prognostic prost. Folosită într-un studiu prospectiv (Veterans Administration Cooperative Study) asupra hepatitei alcoolice, această formulă s-a corelat foarte bine şi cu alţi indici prognostici, cum ar fi criteriile Child-modificat, în estimarea ratei mortalităţii la 30 de zile. Cu toate acestea, formula lui Maddrey furnizează date incomplete deoarece nu ia în considerare aspectele histopatologice.

Severitatea fibrozei este considerată un important factor prognostic; astfel, fibroză *minimă* determină o rată a supravieţuirii la 5 ani de 72%, în timp ce fibroză *severă* determină o rată a supravieţuirii la 5 ani de numai 48%. Coexistenţa cirozei indică, de asemenea, un prognostic prost. Extensia inflamaţiei este, la rândul său, un indicator al prognosticului.

Hepatita alcoolică este cel mai important precursor al cirozei. Într-un studiu de urmărire, pe o perioadă de 6 ani, efectuat la pacienţi cu hepatită alcoolică, care au continuat să consume alcool, s-a constatat: (a) niciunul nu a revenit la structură hepatică normală; (b) 58% au prezentat persistenţa hepatitei alcoolice; (c) 42% au progresat către ciroză. În alte studii, s-au constatat următoarele: 1) rata progresiei către ciroză a atins chiar 80%; 2) dintre cei care au întrerupt/redus consumul de alcool, 70% au revenit la normal, 15% au rămas cu hepatită alcoolică, 15% au dezvoltat ciroză; 3) cei care au continuat să consume alcool în cantităţi mari, au prezentat o rată a mortalităţii la 7 ani de 50%, valoarea fiind de numai 24% la cei care au întrerupt consumul de alcool.

CIROZA ALCOOLICĂ

FIZIOPATOLOGIE ŞI PATOGENIE

Caracteristica principală a cirozei este *depunerea de colagen şi alte proteine (ale matricei extracelulare) în jurul hepatocitelor şi regenerarea nodulară.* Ficatul normal conţine cantităţi mici de colagen, tipurile I, II şi IV. Aceste cantităţi sunt crescute în ficatul cirotic, în special colagenul de tipul I; cresc de asemenea şi alte proteine ale matricei extracelulare, cum sunt fibronectina şi laminina. Se pare că, atât proteinele matricei extracelulare, cât şi colagenul îşi au originea, în special, în celule non-parenchimatoase, incluzând: celulele Kuppfer, celulele endoteliale şi câteva tipuri de celule care sunt probabil legate de altele şi de celulele Ito (celule depozitante de lipide – „fat storing cells" sau adipocite).

Celulele Ito joacă un rol extrem de important în fibrogeneza hepatică, rol argumentat şi dovedit în special în ultimii zece ani, dar încă incomplet elucidat, ele fiind celulele de origine ale celulelor tranziţionale. În mod nor-

mal, celulele Ito stochează retinol şi reprezintă sursa majoră de factor de creştere hepatocitar, care este cel mai puternic factor mitogen cunoscut pentru hepatocite. Ca răspuns la variaţi agenţi fibrogenici, îşi pierd depozitele de retinol, devenind celule asemănătoare fibroblastelor, denumite *celule tranziţionale,* care au o capacitate crescută de sinteză a colagenului şi a componentelor matriceale.

Celulele tranziţionale au nulcei mari, reticul endoplasmic predominant rugos şi se deosebesc de celulele de origine, prin 2 elemente: (1) exprimă pe membranele lor receptori pentru factorul de creştere derivat din trombocite şi (2) încetează să mai sintetizeze factor de creştere hepatocitar. Se pare că celulele Ito se transformă în celule tranziţionale în următoarele situaţii: a) în ficatul alcoolicilor care dezvoltă fibroză, (b) în modelele animale (pe şobolani) de fibroză alcoolică şi (c) în alte boli hepatice cronice.

Miofibroblastele reprezintă de asemenea un tip de celule implicate în fibrogeneză. Ele sunt găsite destul de frecvent în regiune perivenulară a acinului hepatic; par să fie analoge cu pericitele găsite în vasele sanguine; secretă colagen, conţin picături lipidice şi au unele capacităţi contractile şi pot fi oarecum legate de celulele tranziţionale.

O problemă deosebit de importantă în dezvoltarea fibrozei în bolile hepatice cronice, este *stabilirea semnalelor (stimulilor) care determină transformarea celulelor Ito* (fig. 4).

În boala hepatică alcoolică, aceşti stimuli se împart în 2 mari categorii: inflamatori şi non-inflamatori.

Semnalele inflamatorii sunt destul de uşor de apreciat în hepatita alcoolică, unde se găsesc celule necrozate şi infiltratul inflamator (tabelul VIII). Hepatocitele lezate acţionează direct asupra celulelor Ito, dar stimulează şi celulele Kupffer, monocitele şi trombocitele, prin producere de citokine.

TABELUL VIII

SUBSTANŢE SECRETATE DE MACROFAGE ŞI EFECTELE LOR ASUPRA HEPATOCITELOR ŞI CELULELOR Ito*

Monokine	*Efecte hepatocitare*	*Efecte pe celulele Ito*
– Interleukina I	– Răspuns de fază acută	– Proliferare
– Factorul de necroză tumorală – α	– Răspuns de fază acută – Necroză hepatocitară	– Proliferare – Transformare în celule tranziţionale – Amplifică sinteza de colagen
– Factorul de creştere transformant – β	– Amplifică sinteza de colagen	– Amplifică sinteza de fibronectină, colagen şi inhibitor tisular al metaloproteinazelor – Proliferare
– Factorul de creştere derivat din trombocite		
– Factorul de creştere epidermal		– Proliferare
– Factorul de creştere al fibroblastelor de bază		– Proliferare
– Factorul de creştere transformant – α		– Proliferare

*Modificat după Lieber CS. Alcohol and the Liver: 1994 Update. Gastroenterology 1994; 106: 1085-1105.

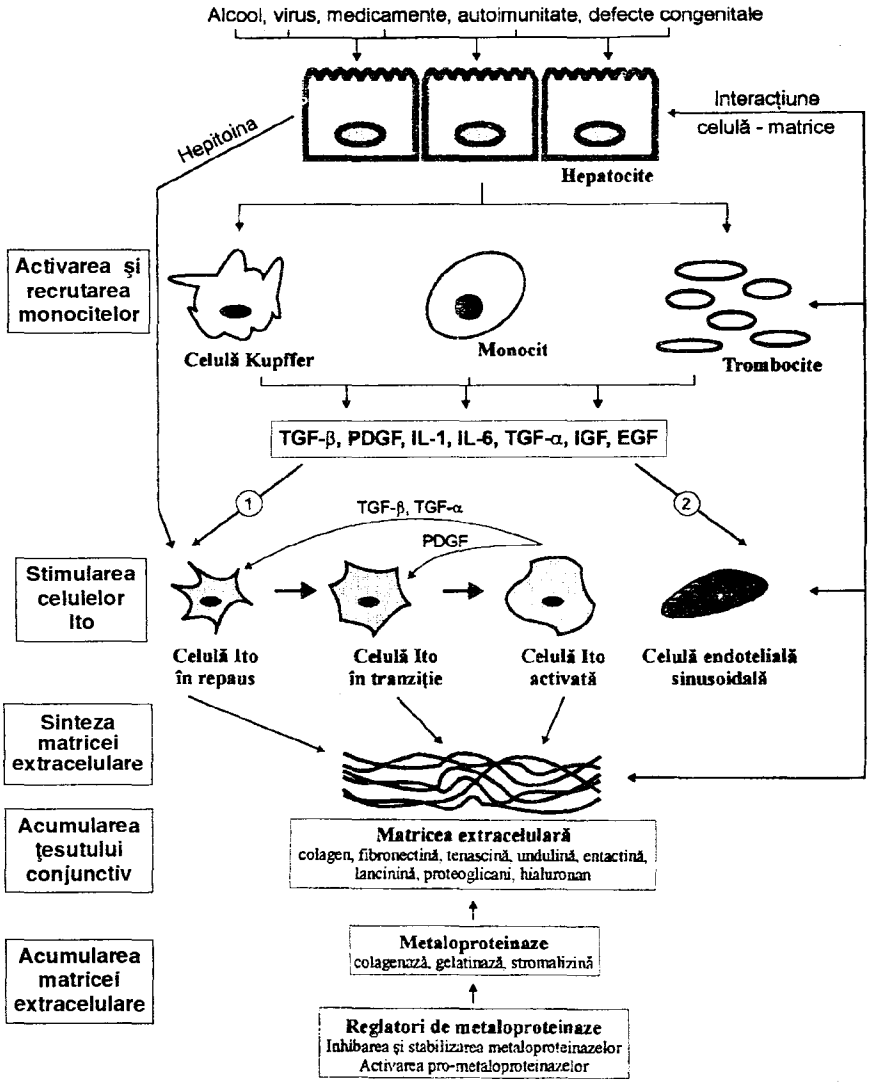
Factorul de creştere transformant – β1 (TGFβ1) joacă un rol central în fibrogeneza hepatică: se pare că mai degrabă inhibă decât stimulează proliferarea, dar în mod cert potenţează efectul proliferativ al factorului de creştere derivat din trombocite şi al factorului de creştere epidermal; este de asemenea un puternic stimulator al sintezei de colagen în celulele Ito şi hepatocite. Se pare că expresia sa este modulată de alte citokine; dintre acestea, interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6) şi factorul de necroză tumorală α (TNF-α) sunt secretate de către celulele Kupffer sau celule sanguine, cum sunt monocitele, leucocitele polimorfonucleare sau trombocitele. Nivelurile saunguine ale acestor 3 citokine sunt crescute la pacienţii cu hepatită alcoolică acută, iar nivelurile lor intrahepatice cu siguranţă sunt mai mari. Nivelurile IL-1 rămân crescute multe luni după atacul acut.

Alţi factori, incluzând factorul de creştere epidermal (EGF), TGF-αi şi factorul de creştere al fibroblastelor bazale, sunt eliberaţi din trombocite şi macrofage activate, stimulând ulterior sinteza de ADN în celulele Ito. În ficatul şoriceilor cu fibroză experimentală, ARN_m ale TNFα şi IL-1 sunt crescute, determinând ulterior o creştere a ARN_m ale TGF-β1 şi colagenului. Atât TNFα, cât şi TGF-β1 determină o creştere a ARN_m al colagenului de tip I, în culturile de celule Ito. De asemenea, TNFα şi IL-1 sunt mitogeni pentru fibroblaste şi pot induce proliferarea celulelor Ito. Producţia de TNFα, de către monocitele izolate din sângele periferic, este crescută la pacienţii cu hepatită alcoolică activă. Toate aceste potenţiale mecanisme sunt ilustrate în figura nr. 4.

Semnalele non-inflamatorii duc la activarea macrofagelor şi a celulelor Ito, în absenţa inflamaţiei evidente; acest fapt este mai greu de explicat, dar este important, deoarece mulţi indivizi cu ciroză alcoolică nu au prezentat niciodată o hepatită alcoolică aparentă clinic. Aceste celule pot fi stimulate să sintetizeze şi să secrete colagen atunci când sunt expuse la: acetaldehidă sau lactat. Acetaldehida, ea însăşi, stimulează secreţia proteinelor matriceale – colagen α1 (I), colagen α2 (II) şi colagen α3 (III) – de către fibroblastele umane; efectul pare să fie special pe ratele transcripţiei genelor.

La pacienţii la care fibrogeneza nu implică prezenţa hepatitei alcoolice, se pare că tot *citokinele* joacă un rol central. Modelele animale (şobolani) de fibroză alcoolică indică faptul că celulele Ito, izolate din ficatul acestor şobolani, proliferează mai rapid şi secretă cu 50% mai mult colagen decât celulele Ito de la animalele de control. Mediul din culturile de celule Kupffer (obţinute din ficatul acestor modele animale) stimulează celulele Ito să prolifereze şi să secrete colagen. Acest fapt ar putea fi datorat, cel puţin în parte, şi factorului de creştere derivat din trombocite. Factorul care determină iniţierea acestei cascade, prin activarea directă a celulelor Kupffer, a fost identificat a fi hepitoina, o citokină eliberată direct de hepatocitele lezate.

Dezvoltarea fibrozei în boala hepatică alcoolică se produce ca rezultat al dezechilibrului între factorii care în mod normal degradează matricea con-



)Modificat după Knittel T, Ramadori G. Molecular
)biology. Curr. Opin Gastroenterol 1995; 11:258-266.

Fig. 4 – Fiziopatologia fibrogenezei hepatice.

Diverşi agresori hepatocitari declanşează o serie de evenimente fiziopatologice: 1. Secreţie de citokine, interacţiuni intercelulare; 2. Activarea şi recrutarea monocitelor; 3. Stimularea celulelor Ito; 4. Sinteza matricei extracelulare; 5. Acumulare de ţesut conjunctiv; 6. Degradarea matricei extracelulare.

Legendă

TGF-α, β = factorul de creştere tumorală α sau β
PDGF = factorul de creştere derivat din trombocite
IL-1, 6 = interleukine (1, 6)
EGF = factorul de creştere epidermal
IGH = factorul de creştere a celulelor Ito

joncţivă extracelulară şi cei care inhibă activarea acestora. Degradarea matricei se face de către metaloproteinaze, cum sunt colagenaza, gelatinaza şi stromalizina (fig. 4); ele sunt secretate sub formă inactivă de pro-metaloproteinaze, care sunt activate de activatorul plasminogenului tip urokinază şi inhibate de α2-microglobuline şi un inhibitor tisular al metaloproteinazelor.

Manifestările activării celulelor Ito ar putea fi grupate ca timpurii şi tardive.

Primele manifestări, cele *timpurii,* pot fi considerate: 1) depunerea de colagen în spaţiul Disse, 2) diminuarea fenestraţiilor celulelor endoteliale sinusoidale şi 3) formarea unei *lamina bazale* (colagen, laminină şi fibronectină) în apropierea celulelor endoteliale şi a hepatocitelor, proces denumit *„capitalizarea sinusoidelor".*

Evenimentele *finale* în ciroza alcoolică sunt similare cu cele din alte tipuri de ciroză: a) fibroza în tracturile portale şi în jurul venelor hepatice terminale, care are drept consecinţă finală apariţia hipertensiunii portale; b) mărirea hepatocitelor, prin depozite lipidice şi proteice poate contribui la creşterea rezistenţei sinusoidale, devenind astfel un factor reversibil, ce contribuie la apariţia sau menţinerea hipertensiunii portale; c) alterarea celulelor parenchimatoase, de către alcool şi prin efectele şuntării sângelui în jurul lobulului, care duce la diminuarea funcţiei biosintetice, reflectată prin nivelurile scăzute ale proteinelor plasmatice, ale factorilor de coagulare şi prin capacitatea redusă de a metaboliza substanţe endo- sau exogene, cum sunt bilirubina, amoniacul şi medicamentele.

MORFOPATOLOGIE

Ciroza alcoolică reprezintă stadiul final al bolii hepatice alcoolice. Ca în toate formele de ciroză, din punct de vedere histopatologic, se caracterizează prin: prezenţa de benzi fibroase ce leagă triadele portale de venele terminale hepatice şi formarea de noduli de regenerare. Tipic, nodulii sunt mici (1-3 mm), uniformi din punct de vedere al mărimii, raportat la mărimea unui singur lobul hepatic. Important de menţionat este faptul că, de obicei, *se pot observa leziuni concomitente, respectiv steatoză şi uneori hepatită alcoolică.*

Chiar dacă fibroza poate fi reversibilă în stadiile precoce, regresia pare imposibilă odată cu instalarea regenerării nodulare semnificative. Odată cu trecerea timpului, cu oprirea consumului de alcool, regenerarea nodulară devine mai viguroasă, apărând noduli mari de regenerare.

Întrucât venele terminale hepatice devin obstruate, datorită septurilor fibroase, se poate observa *prezenţa hialinului alcoolic,* adiacent septurilor. În mod gradat, componenţa infiltratului leucocitar trece de la neutrofile la limfocite, plasmocite şi macrofage.

Pe fragmentele de biopsie hepatică poate apare *o creştere a conţinutului de fier.* Cantitatea crescută de fier, din cadrul cirozei alcoolice, poate fi diferenţiată de hemocromatoza idiopatică, prin analiza cantitativă a fierului, în ţesutul hepatic: a) în hemocromatoză, există circa 50 μmoli fier la 100 mg

ţesut hepatic uscat (ajungând până la 300-3000 μmoli la 100 mg în hemocromatoza homozigotă); b) în ciroza alcoolică s-au constatat sub 10 μmoli fier la 100 mg ţesut hepatic uscat.

Unii pacienţii, consideraţi ca având ciroză alcoolică, prezintă şi inflamaţie portală cu „piecemeal necrosis". Acest fapt poate reflecta: 1) componentă autoimună a bolii hepatice alcoolice, 2) boală Wilson (în special la pacienţi tineri) sau 3) hepatită cronică virală concomitentă. Prezenţa hepatitei cronice active alcoolice este sugerată de prezenţa „piecemeal necrosis" la pacienţi fără dovezi serologice de infecţie virală, inclusiv teste negative pentru AntiVHC; această variantă histologică pare să fie des întâlnită în Japonia şi poate fi confundată cu o leziune denumită *„piecemeal necrosis" ductulară,* care este o combinaţie de proliferare a ductelor biliare şi infiltrat inflamator cu neutrofile şi limfocite, observată la unii pacienţi cu hepatită sau ciroză alcoolică.

MANIFESTĂRI CLINICE

Ca mod de prezentare clinică, pacienţii cu ciroză alcoolică pot prezenta un spectru destul de larg: circa 10-20% sunt asimptomatici; de obicei, pacienţii se prezintă cu tabloul clasic, cu complicaţiile şi stigmatele de boală cronică hepatică; uneori, boala hepatică este depistată cu ocazia unei evaluări, legate de un eveniment fără legătură cu boala hepatică. La pacienţii cirotici, de sex masculin, hipogonadismul şi feminizarea sunt mult mai des întâlnite la cei cu boală hepatică alcoolică, decât la cei cu hemocromatoză sau cei cu hepatită cronică.

Complicaţiile cirozei alcoolice sunt similare cu cele ale oricărei forme de ciroză: 1) ascita, 2) peritonita spontană bacteriană, 3) sindromul hepatorenal, 4) encefalopatia hepatică, 5) carcinomul hepatocelular şi 6) hemoragia digestivă prin ruptură de varice esofagiene/gastrice (alte cauze, mai puţin frecvente, fiind: gastropatie congestivă portal hipertensivă, varice ectopice).

EXPLORĂRI PARACLINICE

În ciroza alcoolică, anomaliile testelor hepatice sunt mai puţin pronunţate decât în hepatita alcoolică, multe fiind în limite normale; când sunt prezente, includ: a) creşteri moderate ale AST şi ALT; b) valori scăzute ale albuminemiei; c) valori crescute ale globulinelor serice (peste 4 g/dl); d) niveluri serice crescute ale IgG şi IgA; e) prelungirea timpului de protrombină; f) trombocitopenie, anemie (hipersplenismul, prin el însuşi, nu determină o trombocitopenie sub 50000/mm^3, iar splenectomia sau şuntul chirurgical nu sunt indicate, neavând un beneficiu major).

DIAGNOSTIC POZITIV ŞI DIFERENŢIAL

Diagnosticul cirozei alcoolice are 2 *capcane:* 1) neluarea în considerare a bolii hepatice alcoolice la pacienţii care nu se încadrează în stereo-

tipul de alcoolic cronic; 2) presupunerea că testele hepatice anormale, la un pacient alcoolic, sunt neapărat consecinţa bolii hepatice alcoolice.

În ceea ce priveşte prima eroare posibilă, aceasta poate fi anihilată, printr-o serie de precauţii. În primul rând, ar fi luarea în considerare a bolii hepatice alcoolice, la orice pacient cu boală hepatică. În al doilea rând, este utilă obţinerea unui istoric legat de consumul de alcool, amănunţit, completat de informaţii obţinute şi de la membrii familiei (abuzul de alcool poate fi detectat printr-o serie de întrebări, cum este de exemplu chestionarul CAGE). În al treilea rând, se pot obţine informaţii (de confirmare) legate de consumul de alcool, prin teste de laborator (considerate specifice pentru alcoolici), cum ar fi: nivelul seric al transferinei glucid-deficitare sau nivelul seric al complexului acetaldehidă-hemoglobină. În al patrulea rând, se poate face estimarea cantităţii de alcool consumate zilnic şi a duratei consumului: pentru a plasa un pacient în grupul celor cu risc crescut de a dezvolta injurie hepatică alcoolică severă, este necesar să existe un consum de alcool de *cel puţin 80 g alcool, zilnic, timp de 10-20 ani.*

Biopsia hepatică este elementul de certitudine în diagnosticul cirozei, fiind necesară pentru: a) a face diferenţierea între ficatul gras, hepatita sau ciroza alcoolică, b) a exclude o cauză non-alcoolică de boală hepatică şi c) stabilirea severităţii bolii.

Biopsiile percutanate pun diagnosticul de ciroză micronodulară, în 98% din cazurile suspicionate. Biopsiile prelevate chirurgical, mai ales cele efectuate cu ac, sunt mai utile, deoarece biopsiile chirurgicale prelevate de la marginea ficatului pot prezenta, în mod normal, o cantitate mai mare de elemente conjunctive, decât restul ficatului. Un element extrem de important este faptul că, 20% din biopsiile hepatice efectuate la alcoolici relevă boli hepatice nonalcoolice, adeseori tratabile. Există o serie de contraindicaţii ale biopsiei hepatice: 1) ascita în tensiune, 2) timp de sângerare prelungit, 3) trombocitopenia severă şi 4) timp de protrombină prelungit. Totuşi, la pacienţii cu teste de coagulare modificate, se poate efectua biopsie hepatică, prin alte moduri de abordare: a) pe cale transjugulară, cu o sondă flexibilă, prevăzută cu ac, trecută prin venele hepatice, b) pe cale laparoscopică, unde hemostaza se poate efectua cu electrocauterul şi c) administrare de plasmă şi trombocite, anterior de efectuarea unei biopsii percutanate.

Se poate recomanda *un algoritm de evaluare a pacienţilor alcoolici cu boală hepatică* suspectată sau agravată.

Pacienţii alcoolici pot avea elemente clinice sau anamnestice care să sugereze că au o boală hepatică, sau că boala lor hepatică preexistentă s-a agravat; trebuie reiterat că nu orice anomalie a testelor hepatice este neapărat pusă pe seama abuzului de alcool. Pacientul poate avea: 1) o boală hepatică nonalcoolică sau 2) o boală hepatică alcoolică şi concomitent o hepatită virală, medicamentoasă, carcinom hepatic sau obstrucţie biliară (stricturi benigne, tumori, calculi, boli pancreatice).

Având în vedere aceste multiple posibilităţi, în faţa unui pacient alcoolic este necesară o abordare atentă, pentru a se stabili etiologia bolii hepatice prezente.

Primul pas important este *o anamneză amănunţită*, cu privire la: a) cantitatea de alcool consumată; b) eventuale medicamente utilizate (în special analgezice, ce conţin acetaminofen şi care se eliberează fără prescripţie medicală); c) eventuale toxine ingerate; d) expunere la virusuri (contact sexual, sânge sau produse sanguine, utilizare de droguri intravenoase).

Al doilea pas important este *examenul fizic*, direcţionat către depistarea de: 1) semne cutaneo-mucoase de hepatopatie cronică, 2) organomegalii, 3) dureri abdominale, semnul Murphy etc. Hepatomegalia poate indica: steatoză, tumoră, leziuni înlocuitoare de spaţiu sau infiltrative.

Al treilea pas, *depistarea elementelor sugestive pentru o boală hepatică cronică*, impune continuarea investigaţiilor pentru stabilirea cauzei bolii hepatice, ţinând în rezervă biopsia hepatică. Rezultatele testelor hepatice uzuale pot fi de folos în deciziile ce implică efectuarea ulterioară a unor teste invazive, dar adesea nu pot face diferenţierea între o colestază intra- şi una extrahepatică. Testele imagistice trebuie efectuate anterior biopsiei, pentru a avea mai multe informaţii în momentul efectuării acesteia (eventual biopsie ghidată). Prezenţa icterului implică existenţa mai multor posibilităţi, inclusiv cea a unei obstrucţii de căi biliare: 1) dacă la probele imagistice, căile biliare apar dilatate, este posibil să fie o obstrucţie biliară, fiind astfel necesară o colangiografie; 2) chiar dacă pacientul nu prezintă căi biliare dilatate, dar are simptome sugestive pentru obstrucţie biliară intermitentă (crize cu dureri şi semne de infecţie biliară), tot este necesară o colangiografie; 3) dacă nu sunt semne de obstrucţie biliară şi nici alte mase hepatice, se recomandă biopsia hepatică. Anterior biopsiei, este bine să se efectueze şi feritina serică, cupremia şi cupruria, pentru ca în eventualitatea unor rezultate anormale, pe fragmentul de ţesut hepatic să se efectueze şi colorаţii speciale pentru hemocromatoză sau boala Wilson.

Ultimul pas în algoritmul de evaluare a unui pacient alcoolic cu semne de boală hepatică cronică este *biopsia hepatică*.

Diagnosticul diferenţial trebuie să conţină următoarele direcţii: 1) ciroze hepatice de alte etiologii şi 2) alte condiţii patologice care pot mima o ciroză.

Din punct de vedere al aspectului nodulilor de regenerare, în stadiile finale, ciroza alcoolică poate avea aspect macronodular, devenind practic imposibil de diferenţiat de alte cauze de ciroză macronodulară, dar de obicei, ciroza alcoolică este de tip micronodular, intrând astfel în discuţie şi alte cauze, care pot produce ciroză micronodulară, cum sunt: 1) obstrucţia biliară, 2) hemocromatoza, 3) steatohepatita non-alcoolică sau 4) diabetul zaharat (mai rar).

Pe de altă parte, diagnosticul diferenţial al cirozei alcoolice mai poate include: a) hepatita cronică activă; b) ciroza posthepatitică (fie după infecţie virală cronică, medicamentoasă sau autoimună); c) boala Wilson; d) hemocromatoza; e) ciroza după bypass intestinal chirurgical; f) stadiul cirotic al cirozei biliare primitive; g) ciroza biliară secundară; h) boala hepatică asociată bolilor inflamatorii intestinale; i) boala hepatică indusă de metotrexat sau amiodaronă. Aceste diagnostice necesită o abordare complexă a cazurilor

de ciroză alcoolică. În primul rând un istoric amănunţit al expunerilor la medicamente, virusuri hepatitice. În al doilea rând o evaluare a testelor de laborator: markeri virali (AgHBs, AntiVHC, ARN-VHC), autoanticorpi, ceruloplasmina serică, cupremia, sideremia. În al treilea rând măsurarea conţinutului metalic (fier, cupru) hepatic, prin biopsie hepatică.

De asemenea clinicianul trebuie să fie avizat asupra proceselor patologice care pot mima o ciroză: (1) pericardita constrictivă, (2) sindromul Budd-Chiari, (3) boala veno-ocluzivă, (4) hipertensiunea portală idiopatică, (5) tromboza de venă portă sau (6) metaplazia mieloidă.

TRATAMENT

Elementul cel mai important, ca de altfel şi în celelalte forme de boală hepatică alcoolică, este *întreruperea consumului de alcool.* Trebuie menţionat că abstinenţa nu are intenţia de a vindeca boala, ci de a preîntâmpina (sau întârzia) agravarea bolii sau apariţia eventualelor complicaţii, menţionate anterior. Mai mult, s-a constatat că abstinenţii au rezultate mai bune la alte modalităţi terapeutice, decât cei care continuă să bea, chiar dacă acest beneficiu este de scurtă durată. Pacienţii sever afectaţi de consumul de alcool vor trebui îndrumaţi către psihiatru.

Trebuie să nu fie exclusă posibilitatea unui *sindrom de sevraj*, fenomen ce poate fi prevenit prin administrarea unei benzodiazepine (care s-a dovedit a fi o medicaţie sigură şi eficientă), alături de o serie de alte posibilităţi terapeutice (vezi tabelul IX). Obiectivele majore ale tratamentului medical în sindromul de sevraj sunt: 1) diminuarea severităţii simptomelor, 2) prevenirea sau controlul unor fenomene mai severe (convulsii, delirium tremens) şi 3) facilitatea integrării pacientului într-un program de abstinenţă controlată.

Refacerea status-ului nutriţional reprezintă o componentă importantă a abordării acestor pacienţi, având în vedere că malnutriţia are o prevalenţă mare printre pacienţii alcoolici cu boală hepatică. Trebuie avut în vedere conţinutul proteic al raţiei zilnice, deoarece ciroticii alcoolici sunt mult mai sensibili decât hepaticii cronici nonalcoolici, posibil datorită şunturilor portosistemice.

Corticosteroizii nu au un efect semnificativ asupra supravieţuirii. Sunt utili la cazurile cu encefalopatie, fără sângerare gastrointestinală, infecţii sistemice sau insuficienţă renală.

Colchicina (administrată în doză de 1 mg/zi, 5 zile pe săptămână) este o variantă studiată de mult timp, perioada de urmărire ajungând într-un studiu de referinţă, la 14 ani. Ea poate reduce rata depunerii de colagen în ficat şi gradul fibrozei, poate inhiba chemotaxia leucocitelor polimorfonucleare în ficat. S-a observat că ameliorează rata supravieţuirii la 5 ani de la 34% la 75%, dar nu este totuşi folosită pe scară largă.

Propranolol-ul se foloseşte profilactic la cei cu varice, pentru scăderea riscului primului episod hemoragic, în aceleaşi doze utilizate şi în alte forme de ciroză.

TABELUL NR. IX

OPŢIUNI TERAPEUTICE ÎN SINDROMUL DE SEVRAJ ALCOOLIC ŞI PENTRU PREVENIREA RECĂDERILOR*

Clasa de medicamente	*Exemple*	*Efecte*
Sevrajul la alcool		
Benzodiazepine	Clordiazepoxid Diazepam Oxazepam Lorazepam şi altele	Reducerea severităţii sevrajului; Stabilizarea semnelor vitale Prevenirea convulsiilor şi a delirium tremens
β-Blocanţi	Atenolol Propranolol	Ameliorarea semnelor vitale Reducerea dorinţei de a bea
α-Agonişti	Clonidina	Diminuarea simptomelor de sevraj
Antiepileptice	Carbamazepina	Diminuarea simptomelor de sevraj
Prevenirea recăderilor		
Sensibilizanţi la alcool	Disulfiram	Reducerea consumului de alcool printre cei care se apucă din nou de băut
Antagonişti ai opioidelor	Naltrexon	Susţine abstinenţa Reduce numărul zilelor în care se consumă alcool
Derivaţi de hemotaurină	Acamprosat	Susţine abstinenţa

* Modificat după O'Connor P, Schottenfeld RS. Patients with Alcohol Problems. N Engl J Med 1998, 338; 9; 592-602.

Norfloxacin-ul se poate administra profilactic, pentru reducerea riscului de apariţie a unui episod de peritonită bacteriană spontană la pacienţii cu ascită. Poate fi util în special la pacienţii care se află pe lista de aşteptate pentru transplant hepatic.

Scleroterapia nu şi-a dovedit cu certitudine valoarea, efectuată în scop profilactic, rezultatele a 14 studii efectuate pe această temă, fiind contradictorii. Rămâne ca alternativă de prevenire a recurenţei sângerării după primul episod de ruptură variceală.

În general, la pacienţii cu boli hepatice cronice, folosirea medicamentelor (pentru eventualele afecţiuni asociate) se face cu multe precauţii, trebuind să se ţină cont de o serie de elemente: 1) continuarea consumului de alcool, care poate induce o metabolizare şi deci o eliminare mai rapidă a medicamentelor administrate şi 2) gradul disfuncţiei hepatice, care poate determina o diminuare a metabolizării medicamentelor. Astfel, s-au elaborat o serie de recomandări cu privire la utilizarea şi dozarea unor medicamente, la pacienţii cu boli hepatice cronice (tabelul X).

Şunturile chirurgicale porto-cave, profilactice nu au un efect semnificativ asupra supravieţuirii, constatându-se doar o schimbare a cauzei de deces, de la hemoragie digestivă la encefalopatie hepatică (respectiv comă hepatică). Pot fi luate în considerare după un prim episod hemoragic variceal, la

TABELUL X

RECOMANDĂRI PRIVIND MODIFICAREA DOZELOR UNOR MEDICAMENTE LA PACIENŢII CU BOLI HEPATICE CRONICE ALCOOLICE*

Clasa	*Nu necesită ajustări ale dozelor*	*Pot necesita ajustări ale dozelor*	*Necesită reducerea dozelor*	*Sunt recomandate a fi evitate*
Sedative*	Oxazepam Lorazepam Temazepam		Diazepam Clordiazepoxid Clorazepat Prazepam Flurazepam Alprazolam Midazolam	
Anticonvulsivante	Fenitoina	Fenobarbital		
Antidepresive	Trazodona	Triciclice (majoritatea)		
Analgezice narcotice*			Meperidina** Morfina** Propoxifen	Pentazocina** Difenoxilat Loperamida**
Analgezice nonsteroidiene		Acetaminofen		Toate
Antibiotice	Cefalosporine Amfotericina B Flucitozina Etambutol Izoniazida Aminoglicozide***	Clindamicina Metronidazol Carbenicilina Ticarcilina	Mezlocilina Azlocilina Piperacilina	Tetracicline
Medicamente cardiovasculare	Digoxin	Chinidina Procainamida Encainida Flecainida Nifedipina Diltiazem	Dizopiramida Lidocaina Propranolol** Metoprolol** Labetalol** Verapamil**	Atenolol Amiodarona
Diverse	Glipizid Colchicina Tolbutamid Metoclopramid	Heparina Cimetidina	Teofilina	

* Din punct de vedere farmacodinamic, sedativele şi analgezicele narcotice trebuie să fie utilizate la doze mai mici sau evitate

** Biodisponibilitate crescută pe cale orală, datorită şuntării portosistemice

*** Aminoglicozidele prezintă o nefrotoxicitate crescută pacienţii cu boli hepatice cronice.

* Modificat după Crabb WD, Lumeng L. Alcoholic Liver Disease. In Haubrich SW, Schaffner F. eds. Bockus Gastroenterology 5th ed, WB Saunders, Philadelphia, 1995; pp 2215-2245.

pacienţii cu varice de dimensiuni mari, fără contraindicaţii chirurgicale şi care nu pot fi incluşi în programe de scleroterapie sau bandare variceală.

Transplantul hepatic reprezintă tratamentul definitiv actual al cirozelor alcoolice avansate, supravieţuirea post-transplant fiind similară sau chiar mai bună decât pentru alte boli hepatice terminale. Majoritatea centrelor recomandă drept candidaţi pentru transplant, acei pacienţi care prezintă următoarele caracteristici: 1) au întrerupt consumul de alcool de o perioadă apreciabilă de timp (se recomandă o perioadă de 6 luni, dar nu este unanim acceptată), 2) au suficientă înţelegere pentru problemele legate de consumul de alcool, 3) au o determinare absolută şi un suport social adecvat pentru a rămâne cumpătaţi. Aceste măsuri sunt de folos, pe de o parte pentru selectarea pacienţilor cu o bună motivaţie pentru transplant, iar pe de altă parte permite observarea acestor pacienţi, pentru a aprecia ameliorarea funcţiei hepatice, în condiţiile abstinenţei pentru alcool. O componentă mult mai importantă decât la alte grupe de candidaţi pentru transplant hepatic, este evaluarea psihiatrică.

Anamneza amănunţită referitoare la consumul de alcool, element pe care mulţi clinicieni îl neglijează, poate fi extrem de utilă. Se poate folosi, ca exemplu, aşa-numitul chestionar CAGE, care cuprinde 4 întrebări standard, la care pacientul trebuie să răspundă doar afirmativ sau negativ; denumirea CAGE este reprezentată de iniţialele cuvintelor principale, în limba engleză, utilizate în aceste întrebări, după cum urmează:

C – Ai simţit vreodată imboldul de a întrerupe („*c*ut") consumul de alcool?

A – Te-ai simţit vreodată stânjenit („*a*nnoyed") de criticile referitoare la consumul de alcool?

G – Te-ai simţit vreodată vinovat („*g*uilty") de faptul că bei?

E – Ai simţit vreodată că primul lucru pe care vrei să-l faci dimineaţa la sculare („*e*ye opener") este să bei un pahar de băutură?

Scorul CAGE se realizează prin marcarea câte unui punct pentru fiecare răspuns afirmativ; un scor ≥ 2, sugerează prezenţa problemelor legate de alcool.

Tratamentul alcoolismului este recomandat pretransplant şi este obligatoriu posttransplant. Circa 20% dintre alcoolicii transplantaţi continuă să bea, având şi o complianţă scăzută la tratamentul imunosupresiv. Sheila Sherlock consideră că cei mai buni candidaţi pentru transplant sunt cei care prezintă: 1) abstinenţă pentru alcool, cel puţin 6 luni anterior transplantului, 2) status psihiatric şi socio-economic stabil, 3) un serviciu la care să se poată reîntoarce după transplant, 4) absenţa dovezilor pentru afectări alcoolice extrahepatice (cum este de exemplu afectarea cerebrală).

Rezultatele iniţiale obţinute la Pittsburg şi Michigan indică faptul că pacienţii cu ciroză alcoolică trataţi cu transplant hepatic au evoluţii similare cu pacienţii transplantaţi pentru alte indicaţii, iar ratele recidivei posttransplant sunt destul de mici.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Principalii factori de care depinde prognosticul în ciroza alcoolică sunt: continuarea/întreruperea consumului de alcool şi reversibilitatea bolii la momentul diagnosticului.

Supraviețuirea la 5 ani este foarte variabilă: a) 90% la acei pacienți care nu prezintă ascită, icter sau sângerare gastrointestinală, rămânând abstinenți; b) 70% la cei care continuă să consume alcool și fără complicațiile de mai sus; c) 50% la cei care au icter sau ascită, dar sunt abstinenți; d) 30% la cei care au icter sau ascită și continuă să bea.

Cel mai prost prognostic este dat de sângerarea gastrointestinală; supraviețuirea la 5 ani devine: 35% la abstinenți, respectiv 20% la cei care continuă să bea.

Mai există o serie de factori care indică un prognostic prost, cum sunt: 1) timp de protrombină prelungit, cu 4 secunde peste valoarea de control, 2) hipoalbuminemia și 3) prezența steluțelor vasculare.

Un aspect particular, dar extrem de important, este *sarcina* la pacientele cu ciroză, care este o eventualitate destul de rară, dar când apare determină o creștere a riscului de hemoragie variceală, în special în trimestrul III, când există cel mai mare volum sanguin circulant; în afară de acest risc, se pare că sarcina nu agravează evoluția bolii hepatice; astfel, pacientele trebuie informate cu privire la această eventualitate, pentru a lua decizia de continuare sau întrerupere a sarcinii.

Bibliografie

Chedid A., Mendenhall CL., Gartside P., et al. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. Am J Gastroenterol 1991; 86: 210-216.

Crabb WD., Lumeng L. Alcoholic Liver Disease in Haubrich SW., Schaffner F. eds. Bockus Gastroenterology 5th ed. WB Saunders Co, Philadelphia 1995:2215-2245.

Day CP., Bassendine MF. Genetic predisposition to alcoholic liver disease. Gut 1992; 33:1444-1447.

Kumar S., Stauber RE., Gavaler JS. et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. Hepatology 1990; 11:159-164.

Lieber CS. Alcohol and the liver: 1994 Update. Gastroenterology 1994; 106:1085-1105.

Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. N Engl J Med 1995; 333:1058-1065.

Lumeng L., Crabb DW. Genetic aspects and risk factors in alcoholism and alcoholic liver disease. Gastroenterology 1994; 107:572-578.

Maher JJ. Alcoholic Liver Disease in Feldman M, Scharschnidt FB, Sleisenger HM eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases, 6th ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1998:1199-1214.

Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal: a meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. JAMA 1997; 278:144-151.

Mendenhall CL., Seeff L., Dichl AM. et al. Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis: their prevalence and clinical relevance. Hepatology 1991; 14:581-589.

O'Connor PG., Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. N Engl Med 1998; 338:592-602.

Salaspuro M. Epidemiological aspects of alcohol and alcoholic liver disease, ethanol metabolism, and pathogenesis of alcohol liver injuty. In McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J Oxford Text book of Clinical Hepatology, ed. Oxford University Press, New York, 1993:p. 791.

Secretary of Health and Human Services. Ninth special report to the U.S. Congress on alcohol and health. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1997. (NIH publication no. 97-4017).

Sherlock S & Dooley J. Alcohol and the Liver. In Diseases of the Liver and Biliary System, 10th ed., 1997, Blackwell Science, UK; pp 385-403.

Stibler H. Carbohydrate deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol concumption reviewed. Clin Chem 1991; 37:1029-2037.

CAPITOLUL XXXV

STEATOZA HEPATICĂ NONALCOOLICĂ

DR. **D. PIŢIGOI**

Definiţie 887
Epidemiologie 887
ETIOLOGIE 888
PATOGENIE 892
MORFOPATOLOGIE 895
TABLOU CLINICO-PARACLINIC 897
EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC 900
DIAGNOSTIC 901
TRATAMENT 902

Definiţie

Ficatul gras sau *steatoza* reprezintă acumularea de lipide în interiorul hepatocitelor, fiind un aspect histopatologic des întâlnit pe fragmentele de biopsie. Cantitatea de lipide acumulată este variabilă, ca şi lipidele acumulate, care pot fi: trigliceride (majoritatea cazurilor), colesterol, fosfolipide, sfingolipide. După modul de acumulare a lipidelor în hepatocite steatoza poate fi *microveziculară* sau *macroveziculară;* această împărţire are importanţă datorită consecinţelor diferite asupra funcţiei hepatocitare: steatoza microveziculară, deşi mai rar întâlnită decât cea macroveziculară, duce la o afectare mai mult sau mai puţin importantă a funcţiei hepatocitare. Privită strict din punct de vedere descriptiv, steatoza nu poate fi considerată o entitate clinică de sine-stătătoare, fiind de fapt, *o leziune hepatocelulară,* întâlnită în diverse afecţiuni hepatice sau sistemice.

Steatohepatita nonalcoolică (SHNA) este o condiţie caracterizată prin 2 criterii diagnostice principale: dovezi ale modificărilor steatozice sau ale hepatitei lobulare şi absenţa alcoolismului. Pentru a denumi această stare morbidă s-au folosit mai mulţi termeni (hepatită pseudoalcoolică, hepatită alcool-like, hepatita ficatului gras, steatonecroză, hepatită diabetică), dar steatohepatita nonalcoolică a rămas acceptat de majoritatea autorilor. Iniţial, a fost privită cu scepticism, dar în ultimii 15 ani, a fost raportată din ce în ce mai des, pentru ca acum să fie recunoscută ca fiind o entitate clinică distinctă.

Epidemiologie

Nu s-a stabilit încă nici prevalenţa steatozei, nici a SHNA în populaţia generală. Se consideră că, printre pacienţii ce fac biopsie hepatică, prevalenţa SHNA este aproximativ 7% până la 9% în ţările vest-europene şi de 1,2% în Japonia, în timp ce steatoza alcoolică este de 10-15 ori mai frecventă; oricum, aceste date nu pot permite estimări pentru populaţia generală.

Majoritatea cazurilor de SHNA se întâlnesc la persoane aflate în decadele 5 sau 6 de viaţă; SHNA este mai frecventă la femei (65% până la 83%), comparativ cu bărbaţii; nu se ştie exact dacă de această stare de fapt este responsabil un factor hormonal, sau este doar expresia prevalenţei mai mari a obezităţii la femei.

ETIOLOGIE

Pe unele fragmente bioptice, picăturile lipidice apar numai în unele hepatocite (steatoză focală); acest aspect este adesea nespecific şi fără o semnificaţie patologică importantă. Într-adevăr, zone minore de steatoză pot fi privite ca făcând parte din aspectul normal, în special pe fragmente bioptice prelevate de la persoane de vârstă medie sau vârstnici.

O acumulare lipidică mai extinsă (steatoză propriu-zisă) se întâlneşte în diverse boli sistemice şi boli hepatice primare (vezi tabelul nr. 1).

Din punct de vedere didactic, principalele grupe de afecţiuni sau condiţii în care se întâlneşte **steatoza macroveziculară,** sunt: (1) toxicitatea unor medicamente sau a altor substanţe, (2) afecţiuni metabolice dobândite, afecţiuni metabolice congenitale şi alte situaţii. Cauzele steatozei microveziculare sunt relativ heterogene, neexistând o modalitate de grupare a acestora.

Există o serie de condiţii care se asociază, mai frecvent, cu SHNA, prezentate în tabelul II.

Cel mai des, SHNA se asociază cu *obezitatea.* În majoritatea studiilor, 69% până la 100% dintre pacienţii cu SHNA sunt şi obezi. De asemenea, s-a constatat că majoritatea pacienţilor cu SHNA sunt cu 10% până la 40% mai grei, decât greutatea ideală. Mai mult, SHNA a fost constatată şi la obezi care au efectuat intervenţii chirurgicale cu intenţia de a diminua greutatea corporală.

O altă condiţie care se asociază în procente destul de mari (34% – 75%) cu SHNA, este *diabetul zaharat tip II* şi valorile mari ale glicemiei; unii autori au constatat că, bolnavii cu diabet zaharat tip II care necesită insulină au o şi mai mare prevalenţă a SHNA.

Hiperlipemiile (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia) sunt şi ele deseori asociate cu SHNA (20% – 81%).

Carenţa protidică şi denutriţia, indiferent de cauză (carenţe alimentare, enteropatii), poate antrena o steatoză, probabil prin defecte de excreţie a trigliceridelor în plasmă (ca urmare a sintezei deficitare a părţii protidice şi lipoproteinelor). Steatoza din cadrul malnutriţiei protein-calorice poate fi extrem de severă. Este o manifestare obişnuită în *kwashiorkor,* dar este rară la pacienţii cu marasm. Primele afectate sunt hepatocitele periportale: În stadiile precoce, lipidele pot fi prezente sub forma unor picături mici, cele mari dezvoltându-se ulterior, dând aspectul de steatoză macroveziculară, care ulte-

TABELUL 1

CAUZE DE STEATOZĂ

1. Cauze de steatoză macroveziculară

Medicamente sau toxine	*Afecţiuni metabolice dobândite*	*Afecţiuni metabolice congenitale*	*Alte situaţii patologice*
Alcool	Diabet zaharat tip II	Galactozemia	Febră
Corticosteroizi	Obezitate	Intoleranţa ereditară la fructoză	Boli sistemice
Bleomicină	Bypass jejuno-ileal	Tirozinemia	Infecţii virale
Metotrexat	Starvare, malnutriţia protein-calorică	Homocistinuria	Criptogenetică
Warfarină	Nutriţie parenterală totală prelungită	Deficienţa sistemică de carnitină	
Disulfură de carbon	Boli pancreatice	Boala cu stocare de glicogen, tip I	
Tetraclorură de carbon	Boli inflamatorii colonice	Boala Refsum	
Etionina	Anemii severe şi caşexii	Sindromul Schwachman	
Fosfor	Hiperlipidemie	Boala Wilson	
Estrogeni în doze mari		Abetalipoproteinemia	
Amiodaronă		Hepatosteatoza familială	

2. Cauze de steatoză microveziculară

Ficatul gras acut din sarcină
Sindromul Reye
Toxicitatea salicilaţilor
Toxicitatea valproatului de sodiu
Toxicitatea tetraciclinei
Boala jamaicană cu vărsături
Vespa orientalis (multiple înţepături de viespe)
Ingestia uleiului de Margosa
Degenerarea alcoolică spumoasă
Anomalii congenitale ale ciclului ureei
Anomalii congenitale ale metabolismului acizilor graşi
Boala Wolman
Boala cu stocare de colesterol esterificat
Hepatita D fulminantă din regiunile nordice ale Americii de Sud

rior devine panacinar. Odată cu instituirea unei diete bogate în proteine, lipidele sunt mobilizate iniţial din zona perivenulară. Studiile iniţiale sugerau că în aceste cazuri poate exista progresie către fibroză şi aşa-numita "ciroză nutriţională", dar acest gen de studii erau bazate, în principal, doar pe argumente epidemiologice şi extrapolări de la date obţinute de la modele experimentale animale. Astăzi, se ştie că nu există dovezi pentru a susţine această ipoteză la om; pare mai probabil că incidenţa mare a cirozei în zonele unde malnutriţia protein-calorică este des întâlnită, să reflecte expunerea la diverşi agenţi, cum ar fi de exemplu virusul hepatitic B sau aflatoxina.

Steatoza poate fi observată şi la pacienţi ce primesc *nutriţie parenterală totală prelungită.* La majoritatea pacienţilor, modificările sunt uşoare şi

TABELUL II

CONDIŢII PATOLOGICE ASOCIATE CU *SHNA*

Factori metabolici	*Tratamente medicamentoase*
Obezitate	Amiodarona
Diabet şi hiperglicemie	Perhexilina maleat
Hiperlipemie	Glucocorticoizi
Pierdere ponderală rapidă	Estrogeni sintetici
Starvaţie acută	Tamoxifen
Terapie intravenoasă cu glucoză, în săptămâna dinaintea morţii	
Nutriţie parenterală totală	
Proceduri chirurgicale	*Factori diverşi*
Bypass jejunoileal	Diverticuloza jejunală cu suprapopulare bacteriană
Gastroplastie pentru obezitate morbidă	Lipodistrofie parţială
Derivaţii bilio-pancreatice	Abetalipoproteinemia
Rezecţii extensive de intestin subţire	Boala Weber-Christian

sunt considerate reversibile, chiar dacă, ocazional, după un tratament prelungit, poate apare o steatohepatită asemănătoare cu cea alcoolică şi care poate progresa către ciroză.

Ficatul gras este cea mai comună anomalie hepatică întâlnită la pacienţii cu *boală inflamatorie colonică,* constatându-se la aproximativ 45% dintre pacienţii cu colită ulcerativă. Există supoziţia că prezenţa steatozei ar putea fi legată de activitatea bolii colonice.

Corticosteroizii pot antrena o steatoză, care nu întotdeauna este dependentă de doză. Steatoza se poate observa în cazurile de hipercorticism (de cauză suprarenaliană sau hipofizară).

În cursul hepatitelor citolitice toxice sau medicamentoase, se poate observa uneori steatoză, care se asociază cu necroza hepatocitară. O steatoză moderată se observă şi în ceea ce se denumeşte ficatul cardiac.

În cadrul unor *diverse afecţiuni metabolice genetice* se poate observa un grad de steatoză: unele tipuri de hiperlipemii, abetalipoproteinemia congenitală, glicogenoza tip I, galactozemia, fructozemia, tirozinemia, maladia Wilson. Ultimele 4 entităţi pot determina chiar ciroză (prezenţa steatozei în cursul unei ciroze la un pacient tânăr, trebuie să sugereze o tulburare genetică de metabolism).

Condiţiile asociate cu un **aspect predominant microvezicular al steatozei** sunt şi ele prezente în tabelul I. Aceste condiţii sunt întâlnite mai rar decât cele asociate cu aspectul macrovezicular.

Primul care trebuie menţionat este *ficatul gras acut din sarcină* (FGAS) (descris pentru prima dată de Sheehan), care este o afecţiune rară, ce apare în al treilea trimestru de sarcină. Prevalenţa FGAS a fost estimată a apare la 1 din 13000 de naşteri.

O serie de medicamente pot determina steatoză microveziculară: tetracicline în doze mari, acid valproic, pirprofen. Steatoza poate apare pură sau însoţită şi de alte leziuni hepatocitare. De obicei se însoţeşte de o insuficienţă hepatocelulară severă, adesea mortală.

Steatoza microveziculară indusă de tetraciclină este cel mai des raportată în ultimul trimestru de sarcină, chiar dacă este prezentă şi la femei nongravide sau bărbaţi ce primesc parenteral doze ce depăşesc 1,5 g/zi.

De asemenea, cu steatoză microveziculară poate fi asociată şi toxicitatea salicilaţilor, astăzi existând dovezi că unele cazuri de sindrom Reye pot fi atribuite acestor medicamente.

Steatoza microveziculară face parte *din tabloul sindromului Reye,* ale cărui cauze şi mecanisme sunt încă obscure. Acest sindrom, rar întâlnit, apare la copii mici, după un episod pseudo-gripal; primele sale manifestări sunt vărsături severe, apoi după 1-2 zile instalându-se o encefalopatie cu convulsii, delir, agitaţie psiho-motorie şi în final coma. Amoniemia este foarte ridicată; frecvent se observă hipoglicemie; bilirubina este normală sau uşor crescută; aminotransferazele sunt moderat crescute. Prognosticul este în general fatal. În SUA, incidenţa sindromului Reye a diminuat după ce salicilaţii nu au mai fost utilizaţi în pediatrie. În sindromul Reye, pe lângă steatoză, poate exista şi necroză hepatocitară, mai ales în zona 1 acinară. Necroza este de asemenea un element ce apare la cazurile de toxicitate a valproatului de sodiu, afectând în special zona 2 acinară.

Steatoza microveziculară este unul dintre elementele caracteristice ale unei forme de hepatită D fulminantă, observată în bazinul Amazonului.

Steatoza observată în cazurile de *hepatită posttransfuzională* este predominant de tip macrovezicular.

Maladia vărsăturilor din Jamaica se însoţeşte de steatoză microveziculară; afecţiunea este determinată de hipo-glicină, o toxină conţinută în fructele verzi ale unui arbore din specia Blighia sapida.

Alcoolul etilic poate determina, mai rar, şi steatoză microveziculară (denumită degenerescenţa spumoasă alcoolică). Tabloul clinic este dominat de icter, mai mult sau mai puţin intens; aminotransferazele sunt net crescute (atingând valori de 10 ori mai mari decât valorile normale); fosfataza alcalină este crescută (de 2-4 ori); de obicei nu apare leucocitoză. Astfel, tabloul se aseamănă cu o hepatită alcoolică, dar cu evoluţie mai puţin severă; dacă intoxicaţia alcoolică se opreşte, evoluţia este de obicei favorabilă.

Deşi în marea majoritate a cazurilor, lipidul predominant care se acumulează este triacilglicerolul, totuşi se pot acumula şi alte forme de lipide. *Unele anomalii metabolice congenitale* sunt caracterizate prin cantităţi crescute de esteri de colesterol (boala Wolman, boala cu stocare de colesterol esterificat), în timp ce altele se asociază cu acumularea de diverse sfingolipide şi fosfolipide, cum ar fi: ceramida (boala Farber), sfingomielina (boala Niemann-Pick), gangliozide (boala Tay-Sachs, gangliozidoza GMI), glicocerebrozide (boala Gaucher). A fost descrisă şi o formă dobândită de fosfolipidoză, asociată unor agenţi terapeutici, cum ar fi: 4,4'-dietilaminoetoxihexe-

strol, perhexilen maleat şi amiodarona. În multe din anomaliile congenitale şi în fosfolipidozele congenitale, stocarea anormală de lipide implică atât celulele Kupffer cât şi celulele parenchimatoase.

O steatoză determinată de acumularea colesterolului se poate observa în 3 maladii genetice: boala Tangier, boala Wolman şi boala Caroli-Schiff (denumită "colesteroloza hepatică" sau "cholesterol ester storage disease"); aceasta din urmă se remarcă doar printr-o hepatomegalie izolată.

PATOGENIE

Patogenia SHNA a rămas încă neelucidată complet, dar dezvoltarea modelelor animale şi a metodelor microscopice pentru analiza lipidelor pe fragmentele prelevate prin puncţie-biopsie hepatică, au deschis noi orizonturi în înţelegerea patogeniei ficatului gras.

Ficatul gras poate fi rezultatul unor defecte în sinteză, degradare sau secreţie, dar în multe cazuri, există multiple anomalii în metabolismul hepatic al lipidelor (vezi fig. 1).

Steatoza este o modificare des întâlnită în situaţii diverse (malnutriţia protein-calorică, obezitate, starvaţie acută, intoleranţa glucidică şi terapie cortizonică); astfel, în toate aceste situaţii, ar putea fi incriminat un mecanism comun pentru acumularea trigliceridelor în ficat.

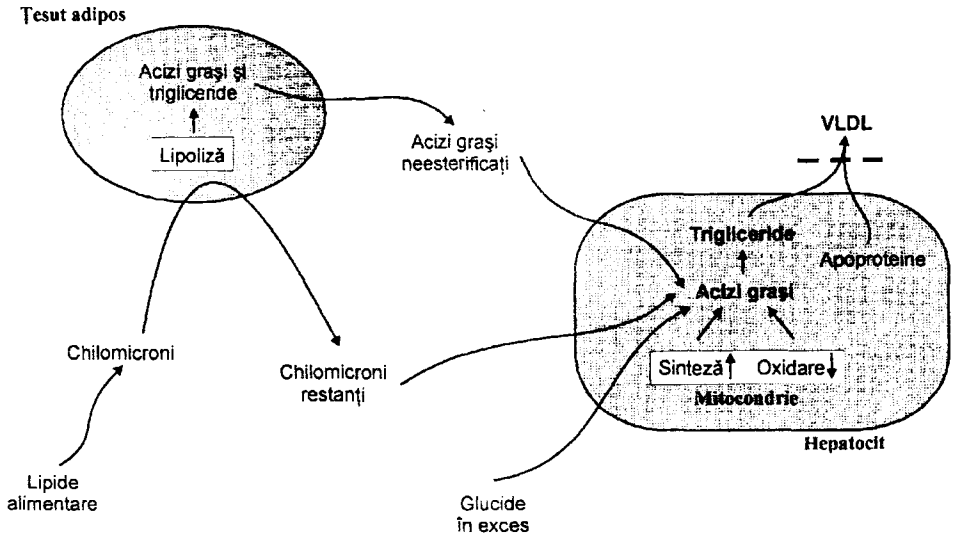


Fig. 1 – Factorii patogenici implicaţi în apariţia steatozei hepatice non-alcoolice.

Acumularea lipidelor în ficat se poate realiza prin:

1. aport crescut de lipide alimentare sau de acizi graşi (AG) către ficat;
2. diminuarea β-oxidării AG sau sinteză crescută în mitocondriile din ficat;

3. sinteza diminuată sau secreţie afectată a colesterolului din VLDL;
4. aport excesiv de glucide către ficat.

În ţesutul hepatic al pacienţilor obezi s-au constatat niveluri crescute ale AG. Se pare că această acumulare de AG poate fi responsabilă de disfuncţia hepatocitelor, deoarece AG sunt foarte reactivi şi pot altera membranele biologice. De asemenea, cu ajutorul unui model experimental de boală hepatică asociată obezităţii, Yang şi colab. au constatat recent, că în cadrul obezităţii există şi o disfuncţie a macrofagelor hepatice care ar putea promova apariţia steatohepatitei prin sensibilizarea hepatocitelor la endotoxine.

Nu a fost încă elucidată relaţia dintre steatoză, steatohepatită şi fibrogeneză. Peroxidarea hepatică a lipidelor poate determina generarea unor intermediari potenţial toxici, care pot induce la rândul lor un răspuns inflamator în ţesutul hepatic. Cu toate acestea, s-a constatat că ficatul gras izolat este mai des întâlnit decât SHNA; astfel, este neclar dacă acumularea lipidelor în ficat este responsabilă de apariţia inflamaţiei sau dacă inflamaţia indusă de diverşi stimuli, determină disfuncţie celulară cu acumulare consecutivă de lipide (deci, apariţia steatozei). Există dovezi experimentale, potrivit cărora, infiltraţia cu AG duce la o amplificare a producţiei de ţesut fibros în ficat. Cel mai precoce eveniment în dezvoltarea fibrozei este activarea lipocitelor hepatice (cunoscute şi sub numele de celule Ito sau celule de stocare a lipidelor), situate în spaţiul subendotelial Disse, activare efectuată de factori precum peroxizii lipidici; aceşti factori determină proliferarea lipocitelor şi iniţierea cascadei fibrogenetice în ficat.

S-a sugerat că nivelurile crescute ale insulinei, existente la obezi, favorizează acumularea de AG în ficat. Insulina inhibă oxidarea AG liberi, ceea ce determină o creştere a AG liberi toxici în ficat; mai mult, obezii au nu numai depozite mai mari de AG liberi în ţesutul adipos, ci sunt şi rezistenţi la insulină şi au şi niveluri plasmatice crescute ale AG liberi. Nivelurile insulinei la obezi sunt fie crescute, fie normale, dar oricum sunt suficiente pentru a realiza inhibiţia prelucrării hepatice a AG liberi.

În cazurile pacienţilor cu by-pass jejunoileal, patogenia SHNA implică mai mulţi factori. Potenţialele mecanisme includ: absorbţia produşilor bacterieni sau a acizilor biliari din ansa oarbă; malnutriţia proteică; deficitul de AG liberi şi vitamina E; mobilizarea AG liberi în timpul scăderii în greutate. S-a observat că o dietă săracă în glucide şi lipide, dar bogată în proteine poate preveni insuficienţa hepatică acută ce poate urma unui by-pass jejunoileal.

Într-un studiu efectuat de Wanless şi Lentz, pacienţii pierdeau în greutate înainte de deces, în timp ce primeau, ca supliment caloric, glucide pe cale intravenoasă. Autorii sunt de părere că aceşti pacienţi ar putea avea o secreţie insulinică amplificată, suficientă pentru a inhiba oxidarea AG liberi în ficat, dar insuficientă pentru a preveni mobilizarea AG liberi din ţesutul adipos. Scăderea ponderală este asociată cu lipoliză marcată şi cu acumularea de AG liberi în ficat. Când pacienţii obezi pierd în greutate prin înfometare, nivelurile lor insulinice sunt scăzute. În mod paradoxal, pacienţii

obezi, la care s-a practicat un by-pass jejunoileal (cu intenţia de a scădea în greutate), au niveluri crescute ale insulinei, în ciuda scăderii ponderale, deoarece aceştia continuă să mănânce, ceea ce le stimulează secreţia de insulină. Astfel, la aceşti pacienţi, nivelurile crescute ale insulinei sunt cele responsabile de acumularea AG liberi în ficat.

Mecanismele care stau la baza SHNA şi la baza hepatitei alcoolice ar putea fi similare, dacă judecăm prin prisma valorilor similare ale raportului AST mitocondrial/AST total în cele 2 cazuri. Acumularea de AG liberi în hepatocite poate determina balonizarea mitocondriilor, fragilitate crescută a acestora şi permeabilizarea membranelor, elemente care, la rândul lor, pot fi responsabile pentru o valoare crescută a raportului AST mitocondrial/AST total.

Valproatul de sodiu poate determina steatoză microveziculară la copii. Cauza probabilă pare să fie un defect în oxidarea mitocondrială a acizilor graşi, determinată de valproat sau de unul din metaboliţii săi. Mecanisme similare par să fie implicate şi în cazul altor toxice ce determină steatoză, cum ar fi boala jamaicană cu vărsături, care apare după consumul unui fruct specific zonei, care conţine hipoglicină.

În sindromul Reye mitocondriile sunt anormale din punct de vedere morfologic, şi activităţile unor enzime mitocondriale sunt diminuate. S-a sugerat că sindromul Reye este răspunsul metabolic la un defect mitocondrial global.

Defecte dobândite ale sintezei de proteine, cum ar fi intoxicaţiile cu fosfor, tetraclorura de carbon, tetraciclina, au se pare, ca substrat, o inhibare a sintezei de Apo B100, care este un component esenţial al VLDL; deficienţa de Apo B100 alterează asamblarea VLDL şi secreţia lor, rezultatul fiind steatoza hepatică. Insuficienţa sintezei de Apo B100 apare şi în abetalipoproteinemia congenitală, care este un defect congenital asociat cu steatoză hepatică.

Defectele congenitale ale activităţii lipazei lizozomale (boala Wolman) duc la acumulare de lipide, deşi nu există o bază certă pentru diferenţierea celor 2 boli. De asemenea şi inhibiţia drog-indusă a acestei enzime se însoţeşte de steatoză hepatică. Diverse alte defecte dobândite sau congenitale ale hidrolazelor lizozomale fosfolipidice sau glicolipidice pot duce la acumularea selectivă a substratului respectiv, unele dintre ele asociindu-se şi cu steatoză hepatică. Probabil că funcţia lizozomală perturbată duce la afectarea hidrolizei triacilglicerolului sau la alterări ale altor lipide membranare, ce afectează secundar metabolismul triacilglicerolului.

Deficitul de carnitină afectează transportul Ag neesterificaţi în mitocondrii. Acest fapt apare mai sever într-o acidemie organică, cum este acidemia propionică, unde carnitina tisulară nu este capabilă să formeze complexe cu acizii organici. Un mecanism similar poate fi implicat şi în patogenia steatozei copiilor cu defecte înnăscute ale oxidării acizilor graşi.

MORFOPATOLOGIE

Odată cu introducerea efectuării de rutină a testelor funcţionale hepatice în majoritatea laboratoarelor de biochimie, o mare parte din pacienţii aparent sănătoşi reprezintă acum o categorie semnificativă a practicii hepatologice. Ficatul gras nonalcoolic este una dintre cele mai frecvente descoperiri histopatologice la aceşti pacienţi.

Ficatul normal conţine aproximativ 5 g lipide la 100 g ţesut hepatic uscat; procentual, aceste lipide sunt formate din: 50% fosfolipide, 20% triacilglicerol, 7% colesterol (în special neesterificat) şi restul alte lipide. Hepatocitele normale conţin un număr mic de picături lipidice, vizibile numai prin microscopie electronică, situate în apropierea reticulului endoplasmic neted, a mitocondriilor şi a peroxizomilor. Acestea sunt reprezentate de triacilglicerol, care este sintetizat în reticulul endoplasmic neted pentru a fi procesat în reticulul endoplasmic rugos şi aparatul Golgi în sinteza lipoproteinelor de export.

În ficatul gras poate exista o creştere substanţială a mărimii şi masei ficatului, putând ajunge chiar până la 6 kg; astfel, lipidele pot reprezenta o proporţie mai mare din ţesutul hepatic uscat decât în condiţii normale, atingând până la 50%. În probele prelevate necropsic, asemenea ţesut hepatic apare galben deschis, iar suprafaţa unei tăieturi are aspect unsuros. Acumularea de lipide este, în general, un proces difuz deşi ocazional pot apare acumulări focale. În probele de biopsie hepatică preparate de rutină, lipidele sunt dizolvate în cursul procesării astfel încât acumularea de lipide este reprezentată de prezenţa unor vacuole citoplasmatice în interiorul hepatocitelor; în acest proces nu sunt implicate celulele Kupffer. Acumularea lipidelor poate fi confirmată, în secţiunile îngheţate, prin metode histochimice utilizând coloranţi cum sunt roşu O sau negru Sudan; o variantă alternativă poate detecta lipidele într-un material fixat în formalină, prin postfixare în tetraoxid de osmiu.

În microscopie optică se pot recunoaşte 2 tipuri de depozite lipidice (vezi fig. nr. 2).

Cel mai des întâlnit este aspectul de *steatoză macroveziculară*, în care hepatocitele sunt destinse şi conţin o singură vacuolă lipidică mare (cu un diametru ce variază de la 1 până la 10 μm), care împinge nucleul spre periferie. Mai rar, lipidele sunt acumulate sub forma unor picături mici (cu diametru sub 1 μm), numeroase, care înconjoară nucleul situat central; acest tip de acumulare lipidică este denumit *steatoză microveziculară*, şi apare într-un număr limitat de afecţiuni şi în general are implicaţii clinice mai serioase; în această formă de steatoză, lipidele pot fi aşa de fin dispersate încât devine foarte dificil să fie detectate numai pe secţiuni colorate cu coloraţii convenţionale, dar sunt uşor identificate cu ajutorul roşului O.

Evoluţia ficatului gras a fost studiată la nivel ultrastructural, pe numeroase modele de injurie hepatică experimentală. Lipidele se acumulează iniţial în reticulul endoplasmic, sub forma unor mici globule; în acest stadiu, lipidele sunt legate de membrana celulară. Aceste globule fuzionează,

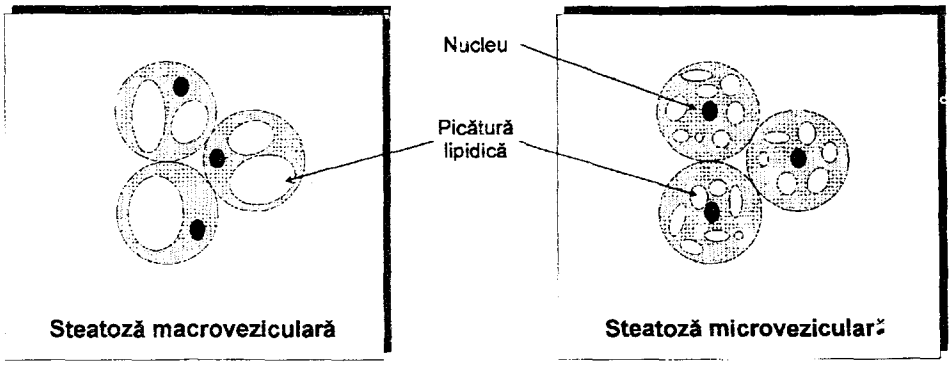


Fig. 2 – Steatoză macro- şi microveziculară.

lipidele străbat bariera reticulului endoplasmic, formându-se picături mai mari; se constată astfel o tranziţie de la aspectul microvezicular la cel macrovezicular. Există dovezi care atestă că şi la om se realizează aceeaşi secvenţă, diferenţa dintre cele 2 aspecte fiind probabil expresia severităţii şi duratei acumulării lipidelor. Oricum, identificarea tipului predominant de depunere a lipidelor este utilă pentru eventuale indicii cu privire la etiologia steatozei.

Distribuţia şi gradul acumulării variază destul de mult. În boala hepatică alcoolică, depunerea lipidelor debutează în zona 3 acinară, cu implicarea consecutivă a zonelor 2 şi 1. O distribuţie similară se observă şi în cazul celor cu obezitate şi în cazul celor care au efectuat un bypass jejunoileal chirurgical. Afectarea hepatocitelor din zona 1 tinde să fie mai frecventă în anemii severe, caşexie, malnutriţia protein-calorică, otrăvirea cu fosfor şi după tratament cortizonic, dar modificările pot implica orice parte a acinului. Spre deosebire de acest punct de vedere, A.D. Burt consideră că, după experienţa sa, distribuţia acumulărilor lipidice este atât de variabilă, încât într-un caz particular, acest aspect are o valoare limitată.

Steatoza hepatică necomplicată este însoţită de un răspuns inflamator neglijabil. Hepatocitele încărcate cu lipide se pot rupe formând un chist lipidic; acest chist determină o reacţie inflamatorie mixtă, cu un infiltrat compus din macrofage, limfocite, eozinofile şi ocazional celule gigante, aspect denumit lipo-granulom. Ocazional, lipidele nu se evidenţiază uşor, fiind necesare secţiuni seriate pentru a putea face distincţia faţă de alte tipuri de granuloame. Numărul lipogranuloamelor este foarte variabil. Uneori se pot vedea agregate confluente mari, în special în boala hepatică alcoolică, predominant în zonele perivenulare. Lipogranuloamele pot fi asociate cu fibroză înconjurătoare, deşi iniţial s-a considerat că acest element contribuie la fibroza perivenulară din boala hepatică alcoolică, majoritatea autorilor sunt de părere că nu există o relaţie directă certă. În spaţiile porte pot fi identificate şi macrofage pline cu lipide, care se pare că persistă chiar după rezoluţia steatozei, dar trebuie diferenţiate de granuloamele din afecţiunile datorate uleiurilor minerale.

La pacienţii care nu consumă alcool, fragmentele bioptice hepatice cu elemente histologice similare celor observate în hepatita alcoolică sunt esenţiale pentru diagnosticul SHNA. *Elementele histologice caracteristice pentru SHNA,* utilizate în multe studii pentru diagnosticul acesteia, sunt numai 2, şi anume: prezenţa degenerării lipidice *(steatoza)* şi inflamaţia lobulară *(hepatita).* Pot fi prezente sau pot lipsi şi: degenerarea hepatocitară, necroza, fibroza, ciroza şi corpii hialinici tip Mallory. Alte studii au utilizat o definiţie mai strictă pentru diagnosticul histologic al SHNA, incluzând steatohepatita şi balonizarea hepatocitară sau degenerarea sau fibroza hepatică.

Toţi pacienţii cu SHNA au steatoză moderată până la severă, mai des de tipul macrovezicular decât microvezicular. Degenerarea lipidică poate fi difuză sau localizată, în special în zona centrală şi acompaniată de chisturi lipidice. Inflamaţia este de obicei centrolobulară, deşi pot fi observate şi atingeri uşoare ale ariilor portale şi periportale. Răspunsul celular poate fi predominant neutrofilic, predominant limfocitar sau mixt. Prezenţa corpilor Mallory este variabilă, fiind raportată în 9% până la 90% din cazuri. Când sunt prezenţi, aceşti corpi Mallory sunt răzleţi, mici, şi discret comparabili cu cei din hepatita alcoolică; au fost descrişi în special la cei cu SHNA şi cu diabet, hiperlipidemie şi mai rar în cazul altor asocieri: boala Weber-Christian, gastroplastie, utilizarea de amiodaronă şi derivaţii biliopancreatice; nu au fost descrişi în cazuri de SHNA asociate cu diverticuloză jejunală sau lipodistrofia membrelor inferioare.

Asocierea fibrozei la SHNA variază de la absenţă până la severă şi poate fi perisinusoidală, centrolobulară sau septală. Prevalenţa fibrozei uşoare sau moderate la pacienţii cu SHNA variază de la 76% la 100%, cea a fibrozei severe variind de la 15% la 50%. Totuşi, ciroza apare mult mai rar la adulţi, atingând 7% până la 16% şi este practic absentă la copii. Nici un studiu nu a demonstrat avansarea către ciroză, de la ficat gras necomplicat, în lipsa existenţei fibrozei la biopsie, chiar şi în prezenţa steatohepatitei sau în urma chirurgiei de by-pass jejuno-ileal.

În două mari studii, s-au efectuat comparaţii între elementele histologice caracteristice pentru SHNA şi cele pentru hepatita alcoolică. Astfel s-a constatat o prevalenţă mai mare a vacuolizării nucleare (reflectând prezenţa diabetului) şi a steatozei în SHNA decât în hepatita alcoolică. Fibroza periportală şi pericelulară, precum şi proliferarea ductelor biliare, este mai des întâlnită la pacienţii cu hepatită alcoolică. Ito şi colab. nu au găsit diferenţe în ceea ce priveşte: extinderea necrozei centrolobulare, extinderea fibrozei centrolobulare şi prezenţa corpilor Mallory.

TABLOU CLINICO-PARACLINIC

Tabloul clinic al pacienţilor cu steatoză hepatică *este foarte variabil* şi depinde pe de o parte de extinderea şi tipul depozitelor lipidice, iar pe de

altă parte de etiologie. Majoritatea pacienţilor sunt asimptomatici, dar unii, totuşi, prezintă disconfort sau sensibilitate la palpare în hipocondrul drept.

O steatoză moderată, în general, *nu determină nici manifestări clinice, nici modificări ale testelor hepatice.* O steatoză importantă poate determina dureri în hipocondrul drept. La examenul clinic apare hepatomegalie regulată, de consistenţă fermă sau renitentă, cu margine inferioară ascuţită. În cazul unei steatoze pure (deci neasociată cu alte leziuni hepatice) nu sunt semne clinice de insuficienţă hepatocelulară sau de hipertensiune portală.

În cazul steatozei pure, testele hepatice sunt de obicei normale, chiar în cazul unei steatoze importante. Uneori se poate observa o creştere moderată a aminotransferazelor, mai rar a fosfatazei alcaline, şi rareori o creştere a γ-glutamil-transpeptidazei.

Ecografia relevă un ficat de dimensiuni normale sau crescute, cu ecogenitate crescută, structura omogenă sau heterogenă (aspect care se poate preta la erori de diagnostic). *Examenul computer-tomografic* relevă un ficat de volum normal sau crescut, cu densitate diminuată omogen sau pe arii localizate. Din perspectiva computer-tomografiei, există o relaţie invers proporţională între valorile atenuării hepatice, măsurate prin unităţi Hounsfield, şi gradul steatozei, evidenţiat histologic şi biochimic. Zonele steatozice corespund zonelor hiperecogene de la ecografie şi zonelor hipodense de la computer-tomografie. Ficatul gras poate fi recunoscut şi prin rezonanţă magnetică nucleară, dar această tehnică nu este disponibilă pe scară largă.

Atât ecografia cât şi tomografia-computerizată, mai ales cu ajutorul estimărilor volumetrice, pot fi utile pentru aprecierea rezoluţiei acumulărilor lipidice. Unele cazuri se pot prezenta cu un tablou clinic ameninţător de viaţă, necesitând o recunoaştere promptă şi tratament susţinut; oricum, cele mai frecvente cazuri sunt, din fericire, forme mai blânde. O complicaţie recunoscută a steatozei este embolia grăsoasă, deşi se întâlneşte destul de rar.

Prognosticul benign al ficatului gras non-alcoolic a fost sugerat pentru prima dată, cu mai mult de 30 ani în urmă, de către Leevy, care a raportat progresia la ciroză a numai 2 din cei 64 pacienţi ce prezentau această afecţiune.

În ceea ce priveşte SHNA, o mare proporţie dintre pacienţi (48%--100%) nu au simptomatologie de boală hepatică; un mic procent (în special copii) au un vag discomfort abdominal sau durere în hipocondrul drept sau fatigabilitate şi/sau astenie. Elementele clinice şi paraclinice ale SHNA sunt prezentate în tabelul III.

Majoritatea pacienţilor se prezintă datorită unor alte condiţii (hipertensiune, litiază biliară, cardiopatie ischemică, hipotiroidism, afecţiuni ginecologice sau psihiatrice), fiind depistaţi incidental cu teste hepatice funcţionale anormale. La toţi pacienţii trebuie exclus consumul de alcool.

Aspectul clinic cel mai des întâlnit, *la prezentarea iniţială, este hepatomegalia asimptomatică,* fără vreo dovadă de boală cronică de ficat.

Cea mai frecventă anomalie paraclinică este *o creştere a nivelurilor plasmatice ale ALT şi AST* (2-3 x N), cu ALT la valori mai crescute decât

TABELUL III

MANIFESTĂRI CLINICE ŞI PARACLINICE ALE PACIENŢILOR CU *SHNA*

1. *Vârsta:*
   → de obicei între 41 şi 60 ani
   → uneori între 11 şi 20 ani
2. *Sex:*
   → predominant la femei
3. *Condiţii patologice asociate mai frecvent:*
   – Obezitate (69%-100%)
   – Diabet (36%-75%)
   – Hiperlipemia (20%-81%)
4. *Simptomatologie:*
   – Asimptomatici (48%-100%)
   – Vag discomfort abdominal
   – Durere în hipocondrul drept
   – Fatigabilitate şi astenie
5. *Semne:*
   – Hepatomegalie
   – Rareori, stigmate de boală hepatică cronică sau hipertensiune portală
6. *Probe de laborator:*
   – TGO şi TGP serice crescute (2-3 x N)
   – Fosfataza alcalină normală sau uşor crescută
   – Albumine serice, AP, bilirubină normale
   – Feritină serică posibil crescută

AST, aspect diferit faţă de hepatita alcoolică. Fosfataza alcalină este crescută la mai puţin de jumătate din pacienţi, în timp ce bilirubina este rareori crescută. Albuminele serice sunt aproape întotdeauna normale; timpul de protrombină prelungit este atipic; ocazional, s-au depistat rezultate anormale ale testelor legate de fier (valori ridicate ale feritinei serice şi a saturării transferinei), fără a se depista dovezi histologice de hemocromatoză genetică idiopatică.

Nu a fost studiată sistematic prevalenţa VHC la pacienţii cu SHNA. Pe de o parte, VHC poate determina modificări ale AG, modificări asemănătoare pacienţilor SHNA, iar pe de altă parte, inflamaţia din cadrul SHNA poate fi limfocitară şi periportală, mimând modificările din infecţia cronică cu VHC. Din aceste motive, la pacienţii cu SHNA trebuie exclusă infecţia cu VHC, şi probabil şi infecţia cu VHG.

În general, testele funcţionale renale, ceruloplasmina, α1-antitripsina şi nivelurile electroliţilor sunt în limite normale la pacienţii cu SHNA; la fel sunt şi testele pentru AgHBs.

Diagnosticul de SHNA impune absenţa istoricului de consum excesiv de alcool. Acest fapt este relativ dificil de verificat (mulţi pacienţi alcoolici neagă sau subestimează cantităţile de alcool consumate). În sensul acestei afirmaţii, s-a constatat că este dificil de a diferenţia pacienţii cu SHNA de pacienţii asimptomatici, ambulatori, cu hepatită alcoolică, doar pe baza evaluărilor clinice şi biochimice.

Există câţiva *markeri* ce sunt utilizaţi ca *indicatori ai consumului excesiv de alcool*. Doi dintre aceştia, prezenţa transferinei parţial desilată şi izoenzima mitocondrială a AST, sunt mai specifici şi mai sensibili decât cei utilizaţi de rutină (γ-glutamil-transpeptidaza, volumul eritrocitar mediu şi nivelurile AST şi ALT). S-a arătat că un raport transferină totală/transferină parţial desilată mai mare de 0,013 are o specificitate de 98% şi o sensibilitate de 81% în diagnosticul existenţei consumului de alcool; de asemenea, s-a constatat că raportul AST mitocondrial/AST total a avut o specificitate de numai 50% în diferenţierea celor cu SHNA de cei alcoolici. Astfel, singurul marker de ajutor în depistarea consumului de alcool rămâne transferina parţial desialilată; trebuie menţionat totuşi că acest test nu este încă disponibil pe scară largă, aşa încât singura modalitate la îndemâna clinicianului rămâne o anamneză amănunţită.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

SHNA este considerată, în general, o boală stabilă. Lee a urmărit, din punct de vedere clinic, 39 pacienţi, pe o perioadă medie de 3,8 ani. Pe parcursul acestei perioade, doar un singur pacient a dezvoltat insuficienţă hepatică; 10 din cei 39 de pacienţi au decedat ca urmare a unei alte stări morbide, nelegată de boala hepatică. Dintre cei 5 pacienţi cu ciroză, au decedat 3, iar ceilalţi 2 au rămas stabili. Biopsiile hepatice efectuate în cursul urmăririi la 13 pacienţi, pe o perioadă medie de 3,5 ani, nu au depistat o progresie a fibrozei sau vreo altă modificare substanţială la 8 dintre pacienţi; 5 pacienţi au prezentat o progresie a fibrozei în 1,7 până la 6,1 ani, iar 2 au dezvoltat ciroză.

Combinând rezultatele a mai multor studii mai importante, s-au obţinut următoarele date referitoare la evoluţia steatozei non-alcoolice: 3% se ameliorează spontan, 54% rămân fără modificări şi 43% pot prezenta progresie histologică pe parcursul a 1-7 ani. Aproximativ 8% până la 17% dintre cei cu SHNA, comparativ cu 38% până la 50% dintre cei cu hepatită alcoolică, progresează către ciroză (după o perioadă similară de urmărire).

Folosind curbele Kaplan-Meyer de supravieţuire, s-au comparat ratele de supravieţuire ale celor cu SHNA şi ale celor cu hepatită alcoolică. Astfel, s-a constatat că probabilităţile de supravieţuire la 5 şi la 10 ani au fost 38% şi 15% pentru hepatita alcoolică, iar în cazul SHNA valorile au fost ceva mai mari, respectiv 67% şi 59%. De asemenea, s-a constatat că pacienţii cu SHNA nu au o speranţă de viaţă mai redusă decât populaţia normală.

Deşi în general, pacienţii cu SHNA au o evoluţie liniştită, aproape jumătate dintre ei pot dezvolta fibroză progresivă şi aproximativ o şesime dintre ei dezvoltă ciroză. Nu s-au găsit factori predictivi (clinici, histologici sau biochimici) ai celor care au o boală hepatică cu evoluţie către agravare.

Trebuie acordată o menţiune specială ficatului acut de sarcină. Iniţial, această situaţie se asocia cu o rată mare a mortalităţii atât materne cât şi

fetale, dar intervenţia cât mai precoce precum şi îmbunătăţirea resurselor de susţinere actuale au modificat aceste date. Mai mult, acum se ştie că există şi forme mai uşoare ale bolii. Supravieţuitoarele nu prezintă sechele pe termen lung, iar aspectele histologice hepatice revin la normal. Histologic, se constată steatoză microveziculară, care este variabilă ca întindere. Este posibil ca în stadiile precoce, hepatocitele să nu prezinte vacuolizarea caracteristică şi să prezinte doar o balonizare a citoplasmei. Există un grad de stază a bilirubinei, ceea ce face ca invariabil să existe şi locuri cu hepatocitoliză, care în unele cazuri pot fi însoţite şi de infiltrat limfocitar, astfel încât distincţia faţă de hepatitele virale să fie destul de dificilă numai pe baza aspectelor morfologice. Manifestările iniţiale sunt nespecifice, incluzând greaţă, vărsături, durere în hipocondrul drept, după care se instalează icterul. Netratat, FGAS evoluează cu insuficienţă hepatică, spre encefalopatie, insuficienţă renală, pancreatită, sângerare gastrointestinală sau uterină greu controlabile, coagulare intravasculară diseminată, comă şi în final deces. Puncţia-biopsie hepatică nu este obligatorie pentru diagnostic pozitiv (mai ales în prezenţa unui tablou clinic sugestiv), şi nici pentru a diferenţia FGAS de preeclampsie, deoarece ambele situaţii impun aceeaşi conduită terapeutică şi precipitarea naşterii.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de steatoză este stabilit cu certitudine, pe baza examinării fragmentului prelevat la puncţia-biopsie hepatică. Clinicianul nu are argumente perfecte pentru a preciza natura procesului patologic ce determină creşteri cronice ale nivelurilor serice ale aminotransferazelor. S-a arătat că valoarea predictivă a diagnosticului de ficat gras nonalcoolic, înainte de biopsie, este de numai 56% pentru SHNA, comparativ cu 86% pentru boală cronică de ficat.

La pacienţii cu funcţie hepatică anormală trebuie efectuate evaluări extensive pentru a determina cauza anomaliei. O anamneză aprofundată sugerează adesea prezenţa consumului de alcool sau o toxicitate medicamentoasă. Pentru a depista eventuale boli cronice de ficat (care să beneficieze de un eventual tratament adecvat), trebuie efectuate teste de laborator: teste pentru hepatite virale, teste pentru fier, măsurători ale ceruloplasminemiei, nivelul şi fenotipul α1-antitripsinei, anticorpi antimitocondriali şi antinucleari.

Sunt de folos şi examinări ecografice (standard şi Doppler) ale ficatului şi vaselor portale, tomografia computerizată sau rezonanţa magnetică nucleară. Adesea, în SHNA, ecografia relevă o textură hepatică hiperecogenă (uneori chiar ficat "strălucitor"), ca urmare a infiltrării lipidice; oricum, acest aspect nu este specific şi deci nu este suficient pentru diagnosticul de SHNA. Oricum, proba diagnostică de certitudine rămâne puncţia-biopsie hepatică, care poate confirma sau exclude steatoza/SHNA.

Powell şi colab., în urma unui studiu în care au urmărit pacienţi cu SHNA timp de 21 ani, au propus în 1990 o serie de criterii pentru diagnosticul SHNA, prezentate în tabelul IV.

TABELUL IV

CRITERII DE DIAGNOSTIC PENTRU *SHNA*

1) Fragment bioptic ce prezintă degenerare steatozică macroveziculară moderată până la grosieră, însoţită de inflamaţie (lobulară sau portală) cu sau fără corpi hialini tip Mallory, fibroză sau ciroză.

2) Dovezi convingătoare de consum etanolic neglijabil (< 40 g etanol pe săptămână):
- Anamneză detaliată, luată independent, de 3 clinicieni;
- Interogări ale membrilor familiei şi ale medicului generalist care are în grijă pacientul respectiv;
- Rezultate negative ale testelor sanguine (întâmplător recoltate) pentru estimarea alcoolemiei; dacă se poate efectua, să fie negativ şi testul detectării în ser a transferinei desialilate, care este un marker al consumului de alcool)

3) Absenţa dovezilor serologice ale unei infecţii anterioare cu VHB sau un istoric care să sugereze o hepatită cu VHC.

TRATAMENT

În general, ficatul gras necomplicat este o condiţie benignă, care nu necesită nici un tratament, rezolvându-se prin îndepărtarea cauzei. Odată cu îndepărtarea cauzei, elementele steatozice sunt reversibile.

Nu există o terapie care să se fi dovedit eficientă pentru SHNA. Cum obezitatea este condiţia patologică ce se asociază cel mai des cu SHNA, se recomandă reducerea greutăţii corporale, care se poate obţine foarte uşor printr-un regim alimentar hipocaloric şi în special hipolipidic; această măsură este destul de dificil de evaluat, deoarece pacienţii obezi cu SHNA rareori ating şi menţin o greutate corporală scăzută; mai mult decât atât, efectul scăderii ponderale asupra bolii hepatice nu este încă elucidat.

Acidul ursodeoxicolic are atât proprietăţi citoprotective directe, cât şi efecte asupra metabolismului lipidelor. Recent, Laurin şi colab. au studiat rolul acidului ursodeoxicolic şi al clofibratului în tratamentul pacienţilor cu SHNA. În ciuda efectelor benefice recunoscute ale clofibratului asupra metabolismului lipidelor, nu s-a constatat şi un efect benefic la pacienţii cu SHNA; terapia cu acid ursodeoxicolic a redus semnificativ nivelurile plasmatice ale aminotransferazelor, fosfatazei alcaline, γ-glutamiltranspeptidazei, precum şi gradul steatozei hepatice. Pentru validarea efectului benefic al acidului ursodeoxicolic sunt necesare studii controlate, randomizate.

Bibliografie

Abdelmalek M., Ludwig J., Lindor K.D.: Two cases from the spectrum of nonalcoholic steatohepatitis. J. Clin. Gastroenterol. 1995; 20: 127-30.

Baldridge A.D., Perez-Atayde A.R., Graeme-Cook F., Higgins L., Lavine J.E.: Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. J. Pediatr. 1995; 127: 700-4.

Burt A.D., MacSween, Peters T.J., Simpson K.J.: Non-alcoholic fatty-liver: causes and complications, in McIntyre N., Benhamou J.P., Bircher J., Rizzetto M. and Rodes J., eds. Oxford Textbook of Clinical Hepatology, 1992: 867.

Fletcher L.M., Kwoh-Gain I., Powell E.E., Powell L.W., Halliday J.W.: Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an aid to diagnosis. Hepatology 1991; 13: 455-9.

Friedman S.L.: Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. N. Engl. J. Med. 1993; 328; 1828-35.

Grimm I.S., Schindler W., Haluszka O.: Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion, Am. J. Gastroenterology 1992; 87: 775-6.

Hofmann A.F.: Bile acid hepatotoxicity and the rationale of UDCA therapy in chronic cholestatic liver disease: some hypotheses. În: Paumgartner G., Steihl A., Barbara L., Roda E., eds. Strategies for the Treatment of Hepatobilliary Diseases. Boston: Kluwer Academic; 1990; 13-34.

Knox T.A., Olans L.B.: Liver Disease in pregnancy. N. Engl. J. Med. 1996; 335; 569-76.

Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S., Gossard A., Gores G.J., Ludwig J. et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatology 1996; 23: 1464-7.

Lonardo A., Bellini M., Tondelli E., Franzzoni M., Grisendi A., Pulvirenti M. et al.: Nonalcoholic steatohepatitis and the "bright liver syndrome": should a recently expanded clinical entity be further expanded? [Letter] Am. J. Gastroenterology 1995; 90: 2072-4.

Pinto H.C., Baptista A., Camilo M.E., Valente A., Saragoca A., de Moura M.C.: Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. Dig. Dis. Sci. 1996; 41: 172-9.

Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R., Searle J., Halliday J.W., Powell L.W.: The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology, 1990; 11: 74-80.

Sherlock S., Dooley J.: Nutritional and metabolic liver diseases. În: Diseases of the Liver and Billiary System, 10th ed., 1997 by Blackwell Science Ltd.; pp. 427-33.

Sheth S.G., Gordon F.D., Chopra S.: Non-alcoholic steatosis – Update. Ann. Intern. Med., 1997; 126: 137-45.

Tehli M.R., James O.F.W., Burt A.D., Benett M.K., Day C.P.: The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. Hepatology 1995; 22; 6: 1714-9.

Wanless I.R., Lentz J.S.: Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology 1990; 12: 1106-10.

CAPITOLUL XXXVI

CIROZA HEPATICĂ

PROF. DR. **DAN OLTEANU**

Definiţie 904
ANATOMIE PATOLOGICĂ 905
CLASIFICARE 906
PATOGENEZĂ 907
ETIOLOGIE 909
MANIFESTĂRILE CLINICE ŞI EXAMENELE DE LABORATOR ÎN CIROZĂ .. 910
Ciroza hepatică compensată 910
Ciroza hepatică decompensată 910
Decompesarea parenchimatoasă. 911
Decompensarea vasculară în ciroza hepatică (hipertensiunea portală) 917
Ascita în ciroza hepatică 920
DIAGNOSTICUL POZITIV 924
DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL 924
EVOLUŢIE. PROGNOSTIC 927
TRATAMENTUL CIROZEI HEPATICE COMPENSATE 928
TRATAMENTUL CIROZEI HEPATICE DECOMPENSATE 929
TRATAMENTUL ASCITEI 930
COMPLICAŢIILE CIROZEI 933
Hemoragia acută prin ruptura varicelor esofagiene 933
Tratamentul sângerării acute ... 934
Prevenirea resângerării 937
Encefalopatia hepatică 939
Carcinomul hepatic primitiv 939
Peritonita bacteriană spontană şi alte infecţii 939
Sindromul hepato-renal 942
Hipersplenismul 946
Tulburări hidroelectrolitice şi acido-bazice 946
Sindromul hepato-pulmonar 947
Tomboza venei porte 948
Ruptura herniei ombilicale 948
FORME SPECIALE ALE CIROZEI HEPATICE 948
Ciroza postvirală 948
Ciroza alcoolică 948
Ciroza biliară primitivă 952
Ciroza biliară secundară 955
Ciroza cardiacă 956
Boala venooclu zivă hepatică 958
Sindromul Budd-Chiari 958
Boala Wilson 959
Hemocromatoza 961

Definiţie

Ciroza hepatică (CH) este o boală hepatică difuză, caracterizată prin asocierea fibrozei, nodulilor de regenerare şi a necrozelor hepatocitare, cu alterarea arhitecturii hepatice.

Denumirea bolii provine de la cuvântul grecesc "kirrhos" (culoare galben-maro roşcat) şi a fost dată de R.T.H. Laënnec (1781-1826) din cauza culorii galben-maron roşietice a ficatului suferind.

CH este calea finală comună a numeroase cauze. CH face parte din primele zece cauze de mortalitate.

Fibroza hepatică (de ex. Fibroza congenitală) nu este o ciroză, întrucât excesul de ţesut conjunctiv nu este însoţit de noduli de regenerare, iar arhitectura hepatică este păstrată. **Transformarea nodulară parcelară** nu este o

ciroză hepatică, deoarece, deşi există noduli de ţesut hepatic, leziunea este localizată (există zone întinse indemne în ficat), nu există fibroză semnificativă, iar arhitectura hepatică nu este profund alterată.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Fibroza progresivă realizează *punţi conjunctive (bridging fibrosis)* porto-centrale, porto-portale sau centro-centrale. Prin punţile de fibroză, lobulii hepatici sunt "dislocaţi", rezultând fragmente de lobuli hepatici (pseudolobuli). Fragmentele de lobuli hepatici prezintă aspecte de regenerare (până la constituirea nodulilor de regenerare) care au diametre variabile de la 2-3 mm (ciroza micronodulară) până la câţiva cm (ciroza macronodulară). În interiorul *nodulilor de regenerare* nu mai există capilare sinusoide. Sângele portal circulă în punţile conjunctive la periferia nodulilor prin canale venoase mari, situate la locul sinusoidelor preexistente, canale care, şuntând nodulii, se varsă direct în venele hepatice: ele realizează anastomoze portohepatice, adevărate "fistule ECK intrahepatice". Sângele portal ocoleşte nodulii, care sunt alimentaţi din ramuri arteriale hepatice. Rezultă o activitate metabolică redusă a nodulilor hepatici, schimburile hepatocit-sânge portal fiind compromise. *Arhitectura hepatică este profund alterată* în CH. Necrozele hepatocitare şi fibrogeneza, cu formarea de noduli de regenerare şi fragmente lobulare înconjurate de benzi de fibroză, se însoţesc de perturbarea aranjamentului spaţiilor porte, a venelor centrolobulare şi a celulelor hepatice. Astfel, unii noduli hepatici sunt lipsiţi de venă centrolobulară. În interiorul altor

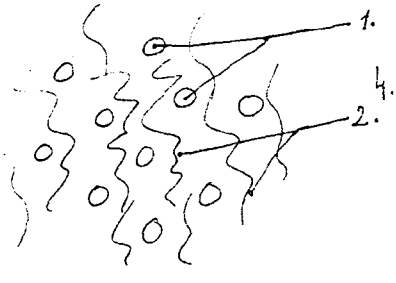


Fig. 1 – Ciroză micronodulară.
1. Noduli de ţesut hepatic (egali, de mici dimensiuni). 2. Ţesut conjunctiv.

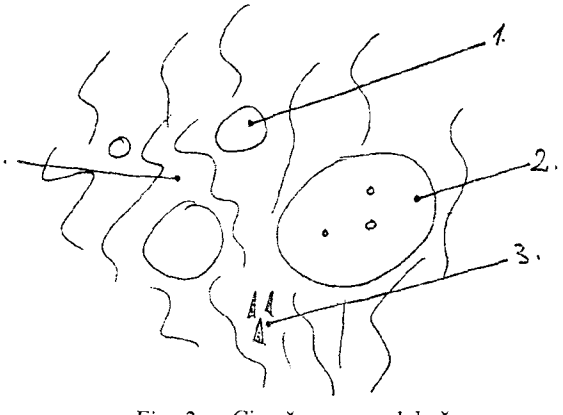


Fig. 2 – Ciroză macronodulară.
1. Nodul hepatic fără venă centrolobulară. 2. Macronodul hepatic cu 3 vene centrolobulare. 3. Trei spaţii porte aglomerate în masa de fibroză (se recunosc prin prezenţa triadei: arteră, venă, canal biliar). 4. Ţesut conjunctiv.

noduli de ţesut hepatic se aglomerează două sau mai multe vene centrolobulare. În benzile conjunctive care separă insulele de celule hepatice apar

uneori mai multe spaţii porte aglomerate la un loc, fapt atestat de prezenta triadelor portale (fig. 1 şi 2). În interiorul insulelor de hepatocite, aranjamentul radiar al cordoanelor de celule hepatice dispare. Celulele hepatice prezintă leziuni distrofice şi necroze.

Evaluarea gradului de activitate a CH aparţine morfopatologului. *Ciroza hepatică este inactivă (staţionară)* când nu există infiltrat inflamator în ţesutul conjunctiv, iar la periferia insulelor de parenchim hepatic, placa celulară limitantă este complet refăcută şi intactă. Ciroza hepatică se etichetează *activă,* când în ţesutul conjunctiv există infiltrat inflamator limfoplasmocitar, iar placa limitantă celulară de la periferia insulelor de parenchim hepatic este străpunsă de fronturi conjunctivo-inflamatorii care înaintează progresiv, necrozând hepatocitele.

Perpetuarea leziunilor este prezentă şi în CH inactivă morfopatologic, datorită prezenţei necrozelor hepatocitare care stimulează fibrogeneza. Necrozele hepatocitare sunt întreţinute prin factori toxici şi prin obstrucţiile de sinusoide, datorită îngustării lor în urma contracţiei celulelor Ito activate şi/sau prin hepatocitele voluminoase datorită steatozei. Insuficienţa hepato-celulară este perpetuată chiar în lipsa inflamaţiei, prin fibrogeneză în spaţiile Disse. (Vezi "Patogeneza")

CLASIFICARE

Sunt folosite clasificarea *etiologică* şi clasificarea *morfologică.* Clasificarea morfologică descrie o CH micronodulară, CH macronodulară şi o ciroză biliară.

Ciroza micronodulară *(alcoolică, portală, ciroza Laënnec).* Se caracterizează prin prezenţa a numeroşi noduli de regenerare, de dimensiuni mici (2-3 mm diametru), relativ egali între ei, separaţi prin benzile de ţesut conjunctiv aflat în exces (vezi fig. 1). Leziunile sunt extinse la toţi lobulii. *Etiologia cirozei micronodulare este de obicei alcoolică,* situaţie în care prima leziune este depozitarea de colagen în spaţiile perivenulare centrale (scleroza hialină centrală). În ciroza alcoolică, ficatul este adesea iniţial mărit de volum datorită steatozei. Evoluează atât cu decompensare metabolică cât şi vasculară, dar este mai puţin importantă decât în ciroza macronodulară. Steatoza nu este apanajul exclusiv al alcoolului. Astfel, steatoza există şi în ciroza virală, hemocromatoză, boala Wilson, deficitul de alfa$_1$-antitripsină, operaţii de şunt intestinal. Ulterior, ficatul devine mic, dur şi nodular (ficatul "în ţinte"). În hepatocite există un material eozinofil perinuclear: "hialinul alcoolic" sau "corpii Mallory". *Corpii Mallory* rezultă din filamente citoscheletale agregate şi reprezintă o proteină complexă cu proprietăţi antigenice. Corpii Mallory au valoare diagnostică în contextul clinic, dar nu sunt specifici, întrucât pot apărea şi în obezitate, diabet, ciroza indiană infantilă, operaţii de by-pass intestinal, ciroza biliară primitivă, boala Wilson. Uneori, ciroza

micronodulară apare în afara consumului de alcool, de exemplu în evoluţia hepatitei virale şi în ciroza biliară etc.

Ciroza macronodulară *(postnecrotică, posthepatică, multilobulară).* Acest tip de ciroză urmează unor necroze hepatocelulare în plaje mai întinse decât în CH micronodulară. Denumirea se datorează prezenţei de noduli de ţesut hepatic, inegali între ei, având peste 3 mm diametru, dintre care unii ating dimensiuni de ordinul centimetrilor (vezi fig. 2). În macronoduli se pot regăsi lobuli hepatici normali. Un nodul de regenerare voluminos poate sugera iniţial neoplasmul. Ciroza macronodulară dezvoltă splenomegalie mai importantă decât ciroza micronodulară. *Cel mai des, ciroza macronodulară este o ciroză posthepatitică* (postvirală, toxică, autoimună). Uneori, alcoolul poate genera aspecte macronodulare ori mixte, datorită creşterii micronodulilor în timp, în cadrul regenerării. De asemenea aspecte macronodulare pot apărea în ciroza biliară.

Ciroza biliară. Poate fi macro- sau micronodulară sau mixtă macro- şi micronodulară. Fibroza se extinde pornind din spaţiile porte. Ea urmează stazei biliare intrahepatice în ciroza biliară *primitivă* şi obstacolului la nivelul căilor biliare extrahepatice în ciroza biliară *secundară.* În CH biliară, ficatul este iniţial mărit de volum (stază biliară şi/sau inflamaţie). În *stadiile avansate* ale evoluţiei, morfopatologul nu poate recunoaşte tipul cirozei iniţiale. În aceste stadii avansate, ficatul este totdeauna mic şi mult deformat.

PATOGENEZĂ

Fibroză progresivă, trăsătură centrală a CH, apare numai după o injurie hepatică cronică, nu după una acută; în cazurile de hepatită fulminantă recuperate nu există fibroză.

Stimulul pentru fibrogeneză îl constituie ischemia şi necroza hepatocitară, ca şi inflamaţia intrahepatică. Aceste leziuni precedă fibroza.

În ficatul normal există colagen de tip I şi III în spaţiile porte şi, ocazional, pericentrovenular şi ca fascicule izolate în spaţiile Disse. Reţeaua de reticulină normală este alcătuită din colagen de tip IV şi se situează în spaţiile Disse, ca fascicule delicate.

În CH colagenul de tip I şi III se depozitează în toate porţiunile lobulului hepatic şi apare colagenizarea spaţiilor Disse. În ariile de necroză hepatocitară, după dispariţia hepatocitelor, reţeaua de reticulină se colabează generând zone colagene compacte. În hepatita autoimună şi în cea virală, inflamaţia invadează zonele periportale cu necroze hepatocitare şi stimulare fibroblastică, fibrogeneza progresând dinspre spaţiile porte tot mai adânc spre interiorul lobulului hepatic. În hepatita alcoolică, fibroza este iniţiată în ariile perivenulare centrolobulare, în urma necrozelor hepatocitare din aceste zone.

Formarea de colagen în spaţiile Disse. Colagenul poate preveni din numeroase surse, inclusiv din hepatocite, dar principala sursă sunt celulele

Ito ("fat storing cells"; "lipocite"; "celule hepatice stelate"). În stare de repaus, celulele Ito depozitează vitamina A şi exprimă desmina – o proteină citoscheletală filamentoasă caracteristică celulelor musculare. În condiţii de injurie hepatocitară cronică, din hepatocitele lezate se eliberează semnale stimulante pentru celulele Kupffer. Celulele Kupffer, la rândul lor, eliberează mediatori fibrogeni cu *activarea celulelor Ito.* Dintre factorii activatori ai celulelor Ito, mai cunoscut este factorul transformant de creştere beta 1(TGF-β1), ale cărui ARN-mesager este prezent în cantităţi crescute în ficat şi care stimulează fibrogeneza. La activarea celulelor Ito participă şi alte citokine din celulele endoteliale, hepatocite, limfocite (interleukina 1-IL1), factori tumorali necrozanţi (TNF) (alfa şi beta), acţiunea directă a unor toxine sau a metaboliţilor lor (care explică fibroza ce apare în lipsa inflamaţiei). Celulele Ito activate sunt influenţate în procesul de fibrogeneză de numeroşi factori, ca factorul de creştere derivat din trombocite (PDGF), acetaldehida din metabolismul alcoolului, produse ale peroxidării lipidice apărute după injuria membranelor hepatocitare de către alcool, prezenţa fierului în exces.

Activarea celulelor Ito se manifestă prin creşterea numărului lor, alterarea expresiei genei pentru colagen cu apariţia proprietăţilor de fibroblast, pierderea vitaminei A intracelulare, câştigarea capacităţii contractile cu posibilitatea îngustării lumenului sinusoidelor hepatice (celulele Ito sunt echivalate cu pericitele şi sunt analoge cu celulele mezangiale renale). Celulele Ito conţin colagen de tip I, III şi IV, ARN-mesager pentru colagen şi laminină. Prin câştigarea proprietăţilor de mai sus, celulele Ito activate se denumesc miofibroblaşti. Ele produc molecule proteice matriceale extracelulare care se depun în spaţiul Disse. În ficatul normal, în spaţiul Disse există o matrice proteică alcătuită din constituenţi de membrană bazală, colagenul de tip IV fiind componenta majoră; această matrice subendotelială nu este electronodensă. Moleculele proteice matriceale extracelulare depuse de celulele Ito activate suferă modificări, mai ales un proces de degradare, ceea ce duce la formarea de colageni fibriloformatori tip I, III şi IV şi la formarea de fibronectină. Fibronectina uşurează fixarea colagenilor şi a proteoglicanilor la suprafaţa hepatocitelor. Procesul de degradare a moleculelor proteice matriceale extracelulare este reglat de către metaloproteinaze (enzime de tip colagenaze, stromelyzine, gelatinaze) care degradează colagenul tip IV. Glicoproteina rigidă – laminina – provenită din celulele Ito activate participă la formarea membranei bazale la nivelul sinusoidelor hepatice. *În final, fibrogeneza în spaţiile Disse* duce la trasformarea sinusoidelor hepatice în capilare adevărate, cu membrană bazală: "capilarizarea sinusoidelor hepatice". De asemenea, colagenul din spaţiile Disse având raport cu hepatocitele şi fixânduse la polul sanguin al lor, determină ca acestea să-şi piardă microvilii şi împiedică schimburile dintre hepatocit şi sângele sinusoidal. Hepatocitele sunt "sufocate" funcţional: suferă transferul de albumine, factori de coagulare, lipoproteine de la hepatocit spre sânge. Colagenizarea în spaţiile Disse se corelează cu insuficienţa hepatică. Se explică prezenţa insuficienţei hepatice cu ficat de dimensiuni normale sau chiar crescute. *Fibroza hepatică recunoaşte o etapă*

TABELUL I

ETIOLOGIA CIROZEI HEPATICE

Factori etiologici frecvent întâlniţi.
Alcool
Virusuri hepatitice: C, B, D, alte virusuri non A-E

Alte circumstanţe etiologice
Hepatita autoimună
Ciroza biliară secundară
Ciroza biliară primitivă
Obstacol în drenajul venos al ficatului
- insuficienţa cardiacă cu ficat de stază
- pericardita constrictivă
- sindromul Budd-Chiari
- boala venoocluzivă

Hemocromatoza
Boala Wilson
Medicamente: metotrexat, izoniazidă, oxifenisatin, alfametildopa, amiodaronă, vitamina A etc.*
Operaţii cu "by-pass" jejunoileal şi jejunocolic în obezitate**
Deficit de $alfa_1$-antitripsina
Glicogenoza tip IV
Fibroza chistica
Galactozemia. Tirozinemia congenitală
Ciroza indiană infantilă (apare între 6 luni şi 4 ani, probabil datorită excesului de cupru provenit din vase de gătit, ţevi de apă)

Ciroza criptogenetica (idiopatică)

*Alte droguri şi toxice: perhexilină, valproat, clorura de vinyl, tetraclorura de carbon, în administrare repetată, generează ciroză la şoareci dar nu la om.
**După „by-pass" intestinal apare ciroză micronodulară. Apare întâi steatohepatită non-alcoolică (leziune întâlnită şi în diabet, obezitate, după droguri). Au fost implicate: absorbţia de peptide toxice rezultate din maldigestia hranei, denutriţia proteică, excesul de acid litocolic (prin afectarea circuitului enterohepatic al acidului chenodeoxicolic, acesta rămâne în exces şi este trecut la acid litocolic, care este hepatotoxic).

reversibilă, dar după injurii de durată, când exista noduli de regenerare şi ciroza este instalată, *fibroza nu mai este reversibilă.*

ETIOLOGIE

Cele mai frecvente cauze ale CH sunt *virusurile hepatitice* şi *alcoolul.* Aceste două cauze explică peste 60% din CH. În SUA, alcoolul este prima cauză a CH.

Mai rar, CH este determinată şi de *alte cauze,* (tabelul I): hepatita autoimună, staza biliară, cauze medicamentoase, insuficienţa cardiacă etc. Nu există o ciroză malarică. Granulomatozele hepatice (tuberculoza, sarcoidoza) nu sunt ciroze, întrucât leziunile sunt focale şi, deşi apare fibroză, nu se dezvoltă noduli de regenerare. Luesul nu este cauză a CH la adult; în schimb luesul congenital poate genera ciroză la nou-născut.

Cirozele la care nu se depistează cauza sunt denumite *criptogenetice.* Ciroza criptogenetică este de obicei postnecrotică. Proporţia de CH criptogenetice a scăzut de la 20-30% spre 5-10% din toate cirozele. Aceasta, deoarece o parte din ele s-au dovedit ciroze virale cu virus C şi, de asemenea, ciroze virale B cu mutante ale VHB, care persistă şi se replică cu rată redusă, chiar după pierderea AgHBs şi a AgHBc. O parte din cirozele criptogenetice ar putea fi urmarea hepatitei autoimune (mai ales tip 2). În acest fel, sfera cirozelor criptogenetice va continua probabil să se reducă.

MANIFESTĂRILE CLINICE ŞI EXAMENELE DE LABORATOR ÎN CIROZĂ

Ciroza evoluează de la un stadiu compensat spre un stadiu decompensat cu o rată de 10% pe an.

CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Stadiul compensat are o durată variabilă, de la 3 la 20 ani, şi explică de ce 20% din ciroze sunt *descoperite întâmplător* şi cel puţin 10% sunt diagnosticate post-mortem.

În stadiul compensat, bolnavul, în 40% din cazuri, nu prezintă simptome şi are *capacitate de muncă normală.* Unii bolnavi se plâng de oboseală şi/sau suferă de un sindrom dispeptic nespecific: meteorism abdominal, flatulenţă etc.

La examenul obiectiv, ficatul are dimensiuni normale sau crescute (ciroza alcoolică, cardiacă, biliară). La palpare consistenţa ficatului este crescută, iar marginea inferioară este mai "ascuţită" faţă de normal. Splenomegalia este adesea prezentă, polul inferior al splinei depăşind, de obicei, în inspir doar cu 2-3 cm rebordul costal. Hipertensiunea portală poate coexista cu probe hepatice normale. Pot exista câteva steluţe vasculare, palme hepatice, epistaxis (aparent fără explicaţie), edeme perimaleolare – mai ales spre sfârşitul zile.

Probele curente de laborator pot fi normale. Cel mai des, apar mici creşteri ale transaminazelor ori ale gama-GTP (gama-glutamiltranspeptidaza). Bolnavii pot prezenta, de asemenea, hipergamaglobulinemie, valori crescute ale testului la sulfat de zinc, creşterea urobilinogenului urinar. La *puncţia biopsie hepatică* se evidenţiază leziunile care atestă ciroza.

CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Decompensarea în CH este parenchimatoasă (metabolică) şi vasculară (hipertensiunea portală).

TABELUL II

MANIFESTĂRILE CIROZEI DECOMPENSATE

Decompensare parenchimatoasă	*Decompensare vasculară*
Denutriţie	
Ficat mic, atrofic, dur, nedureros	Splenomegalie
Febră	
Icter	Circulaţia colaterală abdominală
Sindrom hemoragipar	
Semne vasculare	Varice esofagiene şi gastrice
– steluţe vasculare	
– eritem palmar, plantar	Gastropatie portal-hipertensivă
Feminizare	
– reducerea pilozităţii faciale, axilare şi pubiene	Varice ano-rectale
– ginecomastie	Şunturi portocave în alte teritorii viscerale
– atrofie testiculară	
– impotenţă	
Hipertrofie parotidiană	Congestie splanhnică în cadrul hipertensiunii portale
Unghii albe	
Contractură Dupuytren	
Hipocratism digital	
Dilataţie arteriolară cu sindrom hiperkinetic şi hipoxie tisulară (exces de NO cu scăderea TA şi a volumului efectiv intravascular, redistribuţie intrarenală a sângelui cu şuntarea corticalei renale)	
→ Ascita şi edemele ←	
Encefalopatia hepatică (fetor hepatic, asterixis, confuzie, comă)	

DECOMPENSAREA PARENCHIMATOASĂ (METABOLICĂ; HEPATOCELULARĂ; INSUFICIENŢA HEPATOCELULARĂ)

Decomponsarea parenchimatoasă este consecinţa reducerii masei de celule hepatice (dispărute prin necroză) şi consecinţa afectării funcţiei parenchimului hepatic viabil. Parenchimul hepatic viabil are funcţia afectată datorită vascularizaţiei insuficiente a nodulilor de regenerare (vezi Anatomie patologică) şi datorită colagenizării în spaţiile Disse (vezi Patogeneză). Insuficienţa hepatocelulară ar trebui să devină manifestă când masa ficatului se reduce la 1/7 din masa normală, adică la o greutate a ficatului de cca 200 g. Totuşi, la autopsia unor bolnavi cirotici decedaţi în comă hepatică, ficatul cântăreşte adesea în jur de 700 g. Această se explică prin prezenţa nodulilor de regenerare care au masă mare, dar au activitate metabolică redusă şi prin colagenizarea din spaţiile Disse, colagenul împiedicând schimburile hepatocit-sinusoid. Colagenizarea din spaţiile Disse evoluează paralel cu gradul insuficienţei hepatice.

Manifestările decompensării metabolice sunt denutriţia, icterul, febra, steluţele vasculare, sindromul hemoragipar şi altele (tabelul II). *Ascita şi ence-*

falopatia hepatică (fetor hepatic, asterixis, confuzie, comă) *sunt consecinţa atât a decompensării parenchimatoase, cât şi a celei vasculare.* Primul semn al decompensării este adesea ascita.

În faza decompensată a CH, **ficatul este mic**, uneori nepalpabil. Când este palpabil, ficatul este dur, nedureros, cu marginea inferioară ascuţită. Splenomegalia, prezentă în 90% din cazuri, este semn al hipertensiunii portale. **Capacitatea de efort** fizic şi intelectual este redusă. **Denutriţia** se manifestă prin reducerea maselor musculare şi a ţesutului gras şi se explică prin scăderea sintezei hepatice a proteinelor musculare şi a enzimelor, în condiţiile unui consum energetic de repaus crescut şi ale unui aport proteic adesea redus; consmul de proteine musculare proprii duce la reducerea marcată a masei musculare, vizibilă mai ales la nivelul membrelor, care devin subţiri, cu muşchii ca nişte "sfori întinse pe oase". **Febra** la bolnavul cirotic se datoreşte citolizei (nu cedează la antibiotice), unei complicaţii infecţioase, carcinomului hepatocelular grefat pe ficatul cirotic; cel mai adesea, febra persistentă, sub 38°C, care nu se explică prin complicaţiile CH, este în relaţie cu *bacteriemia* (gramnegativi) şi *endotoxinemia,* care activează monocitele şi macrofagele cu exces de citokine (interleukina 1, interleukina 6, factor necrozant tumoral).

Icterul se datorează, de obicei, creşterii ambelor tipuri de bilirubină (directă şi indirectă) şi este un semn tardiv, de prognostic prost. Icterul apare când distrugerea de celule heaptice depăşeşte capacitatea de regenerare. Gradul icterului se corelează cu gradul insuficienţei hepatocelulare: cu cât icterul este mai intens, cu atât este funcţia hepatocelulară mai redusă. Asocierea ascitei, denutriţiei şi icterului indică o ciroză avansată. În cazul particular al cirozei biliare, icterul este precoce, de tip colestatic şi este precedat de prurit. Colesteza apare uneori şi în ciroza alcoolică, boala Wilson, deficitul de $alfa_1$-antitripsină, ciroza indiană infantilă.

Semnele vasculare şi feminizarea se datorează perturbărilor hormonale. *Semnele vasculare* (stelele sau steluţele vasculare şi eritemul palmo-plantar) se datorează unui raport estrogeni/testosteron crescut, explicat prin defecte în metabolismul estrogenilor, cu hiperestrogenism. În CH există un deficit al conjugării hepatice a derivaţilor estrogenici şi un deficit al epurării hepatice a androstendionului (precursor estrogenic), rezultând formare periferică crescută de estrogeni. *Feminizarea* (ginecomastie, atrofie testiculară, impotenţă) *nu se explică numai prin hiperestrogenism;* feminizarea este mai frecvent întâlnită şi mai importantă în ciroza alcoolică, în care alcoolul are un efect direct asupra testicolelor şi determină creşterea globulinei care leagă testosteronul, cu scăderea testosteronului plasmatic liber; se adaugă reducerea, la cirotici, a receptorilor hepatici pentru androgeni.

Stelele vasculare ("păianjenii vasculari") au ca substrat morfologic o arteriolă centrală, care poate proemina pe suprafaţa pielii, de la care radiază ramuri vasculare fine. Steaua vasculară poate sângera. Ea are un diametru de 2-5 mm. Sângele circulă dinspre punctul central spre periferie. La compresia cu o lamă de sticlă, se poate obţine dispariţia ramurilor periferice cu păs-

trarea punctului central arteriolar, care apare pulsatil. Rareori, pulsaţiile centrale sunt vizibile chiar în lipsa compresiei cu lama de sticlă şi sunt chiar palpabile. Compresia arteriolei centrale cu vârful creionului (sau alt obiect ascuţit) duce la golirea de sânge a ramurilor periferice, care dispar, permiţând diferenţierea stelei vasculare arteriale de cea venoasă, în care la compresia punctului central se accentuează congestia ramurilor periferice. Stelele vasculare se distribuie pe umeri, gât, faţă, frunte, toracele superior, membre superioare; rareori, apar pe mucoasa nazală, bucală, faringe. Apariţia stelelor vasculare poate fi precedată de pete albe, vizibile la expunerea la rece; în centrul petei albe, se distinge cu lupa o *stea* vasculară incipientă. Stelele vasculare dispar în şoc şi post-mortem, când nu există presiune arterială. Numărul de stele vasculare scade după ameliorarea funcţiei hepatice, iar apariţia de stele vasculare noi se corelează cu agravarea insuficienţei hepatice. Prezenţa a numai câteva stele vasculare nu permite diagnosticul de CH; sugestivă este creşterea dimensiunilor stelelor şi apariţia de stele noi. În plus, stelele vasculare nu sunt specifice CH, întâlnindu-se şi în artrita reumatoidă, la adolescenţi şi copii, în graviditate (între lunile 2-5; dispar la 2 luni după naştere).

Eritemul palmar ("palmele hepatice") constă în pete roşii, alternând cu zone palide, mai ales la nivelul eminenţei tenare şi hipotenare; la nivelul palmelor, se percepe uneori o senzaţie de pulsaţie. Eritemul palmar nu este specific. El poate fi familial şi se întâlneşte şi în graviditate, stări febrile, artrită reumatoidă. Uneori, aparte în CH şi *eritemul plantar* ("plantele hepatice"). În zona de distribuţie a stelelor vasculare, pot apărea numeroase vase mici, realizând un desen asemănător cu cel de pe bancnote: *"pielea cu desen de bancnotă"*.

Reducerea până la dispariţie a părului axilar şi pubian apare la ambele sexe şi se datorează hiperestrogenismului. La bărbat *se reduce pilozitatea facială.*

Ginecomastia, uneori unilaterală, poate fi dureroasă şi este un efect al tulburărilor hormonale sau (mai des) se datorează spironolactonei. Ea se afirmă numai când există ţesut glandular palpabil; se evită astfel confuzia cu simpla aglomerare de grăsime în regiunea mamară.

Atrofia testiculară (testicule mici şi de consistenţă moale) rezultă dintr-un efect toxic direct al alcoolului asupra testiculelor şi, de asemenea, dintr-un efect hormonal.

Libidoul şi potenţa scad mai ales la bărbaţii cu CH alcoolică; mulţi sunt sterili. Libidoul scade la femeile cu CH alcoolică, dar nu este afectat la femeile cu CH nealcoolică.

Chwosteck a descris la bărbaţi o asociere de semne, cunoscută sub numele de "habitusul lui Chwosteck", care, în opinia lui, constituia o predispoziţie pentru ciroză. În realitate, "habitusul lui Chwosteck" este un efect al cirozei şi constă în: reducerea părului axilar şi pubian, atrofie testiculară, ginecomastie, distanţă ombilicopubiană mai mică decât distanţa xifoombilicală (datorită ascitei).

În CH pot apărea *unghiile albe,* în care întreg patul ungheal devine opac şi alb, astfel încât lunula nu se mai distinge şi numai la periferia unghiei se conservă o dungă subţire, colorată roz. *Contractura Dupuytren* şi *mărirea de volum a glandelor parotide şi lacrimale* apar uneori în CH alcoolică şi sunt probabil efecte ale alcoolului.

Sindromul hemoragipar se manifestă prin gingivoragii, epistaxis, hemoragie digestivă, hematoame, echimoze, peteşii (purpura se distribuie mai ales la umeri, gambe, braţe). Sindromul hemoragipar se datorează, în principal, *reducerii sintezei hepatice a factorilor coagulării.* Toţi factorii de coagulare, cu excepţia factorului VIII (şi a factorului von Willebrand) sunt sintetizaţi în ficat şi pot fi deficitari. *Deficitul de protrombină* explică echimozele spontane şi epistaxisul; timpul de protrombină este prelungit în CH decompensată şi nu se restabileşte prin administrare de vitamina K; numai în formele colestatice (ex: ciroză biliară) sunt deficitari preponderent factorii vitamino-K-dependenţi şi prin administrare de vitamina K se poate obţine corelaţia timpului de protrombină.

Mult mai rar, la apariţia sindromului hemoragipar contribuie *trombocitopenia* cu purpură, datorită hipersplenismului şi/sau hipoplaziei medulare alcoolice.

În CH, *fibrinoliza este crescută.* La bolnavul cirotic, scade sinteza hepatocitară a inhibitorilor plasminei (alfa$_2$-antiplasmina) şi a inhibitorului activatorului plasminogenului tisular, ceea ce duce la creşterea activităţii activatorului plasminogenului, cu fibrinoliză crescută. La bolnavii cu CH severă, *coagularea intravasculară diseminată* (CID) devine o componentă a coagulopatiei. CID evoluează latent, torpid şi se datorează endotoxinemiei şi epurării insuficiente a factorilor de coagulare activaţi.

Anemia din CH este de obicei normocitară, normocromă şi apare în cadrul *hipersplenismului.* Rareori, anemia este macrocitară, cu megaloblaşti, când se datorează *deficitului de aport de acid folic* (mai ales la alcoolici) şi *deficitului de depozitare hepatică a acidului folic şi a vitaminei B_{12};* această anemie răspunde la administrarea de acid folic.

La apariţia anemiei din CH pot contribui *pierderea de fier* după hemoragii şi *efectele alcoolului asupra măduvei osoase hematogene.* O *hemoliză acută* poate apărea la bolnavii cu hepatită acută şi hipercolesterolemie: sindromul Zieve. Sindromul Zieve apare în CH atunci când se asociază o hepatită alcoolică. Hematiile în sindromul Zieve sunt adesea acantocite, datorită creşterii conţinutului în colesterol a membranei şi a remodelării lor splenice.

Şunturile arteriovenoase şi **dilataţia arteriolară** explică *hipoxierea ţesuturilor* şi *sindromul hipekinetic.* Sindromul hiperkinetic asociază creşterea debitului cardiac, tahicardie, puls amplu, impuls precordial activ, extremităţi calde, suflu sistolic de ejecţie. Rezistenţa periferică este scăzută, TA este mai mică decât la non-cirotici, iar răspunsul cardiac la efort este redus (frecvenţa şi debitul cardiac maximale sunt sub valorile normale). Incidenţa ateromatozei este mai mică la cirotici, iar infarctul miocardic, la autopsie, are o inci-

denţă de 25% faţă de non-cirotici. Dilataţia arteriolară generalizată, inclusiv splanhnică, duce la reducerea volumului circulator arterial efectiv, ceea ce determină reducerea perfuziei corticale renale (şuntarea corticalei renale), retenţie renală de apă şi sodiu, cu expandarea volumului plasmatic (vezi patogenia ascitei). Deşi explică ascita, şuntarea corticalei renale există şi în ciroza fără ascită; această şuntare predispune în caz de hipovolemie la sindromul hepatorenal. Dilataţia arteriolară din CH se datorează, în principal, excesului de oxid nitric (NO) cu efect vasodilatator. Este posibil să joace un rol vasodilatator şi glucagonul, peptidă vasoactivă, secretată în exces datorită endotoxinemiei. Sinteza de NO din L-arginină are loc în celulele endoteliale, în prezenţa NO-sintetazei. În CH, NO-sintetaza este stimulată de citokine şi endotoxine care pătrund în circulaţie prin şunturile portosistemice şi prin mucoasa intestinală a cărei permeabilitate este crescută. NO odată format, acţionează prin activarea guanilat-ciclazei, inducând vasodilataţie.

La geneza vasodilataţiei, contribuie şi răspunsul arteriolar redus la catecolamine. Rolul altor factori, ca prostaglandinele vasodilatatorii (E_1, E_2, E_{12}) sau al serotoninei, necesită precizări ulterioare.

Şunturile arteriovenoase intrapulmonare, cu prezenţa de stele vasculare la nivelul pleurei realizează sindromul hepatopulmonar care evoluează cu cianoză centrală. *Hipocratismul digital şi osteopatia hipertrofică* sunt atribuite plachetelor agregate care scapă în periferie prin şunturile arteriovenoase pulmonare, obstruează capilarele şi eliberează factorul de creştere plachetar. *Hipertensiunea pulmonară* apare la 2% din CH cu hipertensiune portală şi se datorează circulaţiei hiperdinamice şi excesului de endotelină 1 (provocat de endotoxinemie) care este puternic vasoconstrictoare pentru circulaţia pulmonară.

Alte manifestări în ciroza decompensată. *Afectarea renală* poate fi nu numai funcţională (redistribuţia intrarenală a sângelui cu şuntarea corticalei), ci şi morfologică. Astfel, poate apărea *scleroza glomerulară cirotică* (îngroşarea peretelui capilarelor şi a axului mezangial), *nefropatia cu IgA* (glomerulonefrită proliferativă, de obicei, în CH alcoolică), *glomerulonefrită crioglobulinemică.* Glomerulonefrita crioglobulinemică apare în crioglobulinemia mixtă de tip II, la ciroticii cu infecţie cronică cu virusul hepatic C (anti-VHC prezenţi) şi evoluează cu sindrom nefrotic în 70% din cazuri şi cu proteinurie non-nefrotică în 30% din cazuri. Uneori, evoluţia este rapid progresivă, cu insuficienţă renală acută, situaţie în care pANCA sunt prezenţi. Vasculita crioglobulinemică este de tip leucocitoclastic. Vasculita cu glomerulonefrită se poate ameliora la terapia cu interferon.

În CH decompensată mai pot apărea: *crampe musculare* (cedează la expandarea volemiei cu albumină şi la sulfat de chinină), *dureri abdominale, steatoree* (deficit al sintezei de săruri biliare, pancreatită cronică alcoolică), *ulcer peptic şi litiază biliară* (ambele mai frecvente decât la non-cirotici), *exacerbarea florei intestinale.*

Examenele de laborator în ciroza decompensată

Aminotransferazele (transaminazele) sunt, de obicei, numai în mică măsură crescute în CH pură. Valori ale transaminazelor mai mari de 300 U.I./l

indică un alt proces patologic hepatic, care evoluează concomitent cu ciroza. În CH alcoolică, TGO (ASAT) este crescut preponderent faţă de TGP (ALAT), adesea raportul TGO/TGP fiind egal cu 2.

Fosfataza alcalină serică este adesea crescută, fără a depăşi de obicei valori de 2 ori mai mari decât cele normale; valori mai mari decât acestea se întâlnesc în ciroza alcoolică şi cea biliară.

Testul cu sulfat de zinc are valori crescute, de obicei mai mari sau egale cu 20 UML, nu rareori peste 30 UML. Valorile sale se corelează cu nivelul gamaglobulinelor serice.

Testul la timol a fost părăsit în explorarea hepatică, deoarece nu este specific, valori ridicate apărând în dislipidemii şi în variate situaţii cu inflamaţie persistentă.

Gamaglobulinele serice cresc de regulă, atingând frecvent valori mai mari sau egale cu 3g/100 ml şi o proporţie ≥ de 35% în electroforeză. Valori ale gamaglobulinelor mai mari sau egale cu 40% în electroforeză se întâlnesc practic numai în CH şi în mielomul multiplu. Hipergamaglobulinemia din CH este, de obicei, policlonală şi numai rareori de tip monoclonal. Cresc toate fracţiunile imunoglobulinelor, cu o preponderenţă a IgG. Sursa Ac se află în întregul sistem al imunităţii umorale, găzduit în splină şi alte sedii. O creştere a plasmocitelor medulare se corelează cu hipergamaglobulinemia. Antigenul care stimulează sistemul imun în CH nu ese precizat. Sunt incriminate fracţiuni antigenice din E. coli resorbite intestinal, al căror proces de epurare hepatică este deficitar din cauza funcţiei reduse a celulelor reticuloendoteliale în condiţiile şuntării intrahepatice a nodulilor de regenerare şi din cauza şunturilor portocave, care ocolesc întregul ficat. IgA polimeric şi complexele Ag-IgA din intestin au fost evidenţiate în circulaţie, unde ajung prin şunturile portosistemice. Limfocitele T supresoare au funcţia deprimată în CH, ceea ce permite o producţie nestânjenită de imunoglobuline în sistemul limfocite B-plasmocite. În CH autoimună (care evoluează cu Ac antinucleari şi Ac anti-muşchi neted), în ciroza biliară primitivă şi în ciroza alcoolică, răspunsul imun are particularităţi (vezi capitolele respective).

Toleranţa la glucoză în CH este afectată la cca 70% din bolnavi: 40% au toleranţă la glucoză scăzută şi la cca 30% din bolnavii cu CH apare diabetul zaharat.

Aminoacizii aromatici (AA) (tirozina, triptofanul, fenilalanina) sunt crescuţi în ser, din cauza metabolizării deficitare, iar aminoacizii alifatici (ramificaţi, ca valina, leucina) au nivele serice reduse, deoarece sunt preluaţi şi degradaţi hepatic în cote semnificative. Raportul crescut AA aromatici/alifatici există atât în prezenţa, cât şi în absenţa encefalopatiei hepatice. *Metionina* creşte în ser odată cu AA aromatici. *Ureea* are o sinteză hepatică afectată, dar nu scade în ser datorită rezervei funcţionale importante a ficatului.

Ecografia nu este sigur diagnostică pentru ciroză. Ea poate sugera încărcarea grasă şi fibroza. Se evidenţiază ascita, splenomegalia, permeabilitatea, diametrele vaselor şi viteza de flux în circulaţia portală, ecografia având rol în diagnosticul hipertensiunii portale. Ecografia permite aprecierea diametrelor ficatului. Lobul caudat apare mărit în raport cu lobul drept. Ciroza este

sugerată de creşterea neregularităţii ecogenităţii cu prezenţa zonelor dense, reflective, distribuite neregulat şi de ecogenitate crescută. Nodulii de regenerare nu pot fi diferenţiaţi ecografic de tumorile maligne.

Tomografia computerizată (TC) permite aprecierea dimensiunilor ficatului, mărirea lobului caudat, detectează suprafaţa neregulată (nodulară) a ficatului, steatoza, creşterea conţinutului în fier hepatic. Ea detectează de asemenea ascita, splenomegalia şi, după folosirea substanţei de contrast, circulaţia portă şi anastomozele portosistemice, permiţând diagnosticul hipertensiunii portale. TC nu este diagnostică pentru ciroză, aceleaşi modificări tomografice putând fi prezente în limfomul malign, hepatita alcoolică şi granulomatozele hepatice.

Puncţia biopsie hepatică (PBH) confirmă diagnosticul. PBH poate fi dirijată prin ecografie sau TC, ori cu *laparoscopul* (care permite vizualizarea suprafeţei nodulare a ficatului). Ea de regulă nu este indicată – decât în cazuri limită de diagnostic, şi foarte adesea este contraindicată (risc de sângerare etc.)

DECOMPENSAREA VASCULARĂ ÎN CIROZA HEPATICĂ (HIPERTENSIUNEA PORTALĂ)

Hipertensiunea portală (HTP) se afirmă la valori ale presiunii portale de peste 10 mmHg. Presiunea portală normală este sub 10 mmHg (de obicei 7 mmHg). Estimarea presiunii portale se face indirect, prin intermediul unui cateter cu balonaş poziţionat intrahepatic; acesta apreciază presiunea intrahepatică ("wedged hepatic vein pressure") şi care se corectează pentru presiunea din vena cavă inferioară (VCI).

HTP poate coexista cu teste funcţionale hepatice normale. Obstacolul în circulaţia portă în CH este, în principal, la nivelul sinusoidelor, dar se asociază şi o componentă postsinusoidală (în cadrul acesteia, apare dificultatea drenajului sinusoidelor spre venele hepatice centrale). Obstacolul sinusoidal este datorat mai ales matricei proteice din spaţiul Disse şi contacţiei sinusoidelor, determinată de celulele Ito activate (vezi "Patogeneza"). Nodulii de regenerare comprimă venele hepatice. Presiunea din venele hepatice poate creşte şi prin transmisia directă (prin perturbarea vascularizaţiei nodulilor hepatici irigaţi de ramuri arteriale şi prin punţi conjunctivo-vasculare) a presiunii ridicate din ramurile arteriale hepatice (120-140 mmHg) spre venele centrolobulare în care presiunea normală este sub 10 mmHg. La creşterea presiunii portale contribuie şi fluxul portal crescut în cadrul sindromului hiperkinetic şi în cadrul vasodilataţiei arteriolare splanhnice.

Manifestările HTP în CH sunt splenomegalia şi circulaţia colaterală. De asemenea, HTP participă, alături de decompensarea parenchimatoasă, la patogenia ascitei şi la geneza encefalopatiei hepatice (prin anastomozele portosistemice).

Splenomegalia este cel mai important semn de HTP. În lipsa ei, diagnosticul de HTP este îndoielinic. Mărimea splinei se corelează slab cu gradul

HTP. Splenomegalia din CH este rezultatul distensiei mecanice a splinei, cu acumulare de sânge şi îngroşarea capsulei splenice: "splenomegalie fibrocongestivă". Dimensiunile splinei sunt mai mari în CH macronodulară decât în cea micronodulară (care evoluează predominant cu decompensare parenchimatoasă).

Splenomegalia, indiferent de cauza HTP, poate fi cauza citopeniei sanguine prin *hipersplenism,* în cadrul căruia elementele figurate stocate în splină sunt distruse local. Elementele definitorii pentru hipersplenism sunt: splenomegalie, hiperplazie reticuloendotelială, leucopenie (2 000-3 000 leucocite/mm^3), anemie normocitară normoblastică, tromobocitopenie, asociate cu hiperplazia măduvei osoase, care produce excesiv celule sanguine, atestând distrugerea lor la nivel periferic. Citopenia hiperplenismului poate afecta una, două sau toate cele trei linii celulare, în acest ultim caz realizându-se pancitopenia.

Circulaţia colaterală este expresia anastomozelor portocave sau/şi cavo-cave.

Anastomozele portocave apar retroperitoneal, la nivelul peretelui abdominal, la nivel rectal şi esofagian. Prin aceste anastomoze, se tinde la echilibrarea presiunii crescute din sistemul port cu presiunea din venele abdominale nonportale.

Circulaţia colaterală abdominală are valoare diagnostică şi are rol în geneza encefalopatiei hepatice. Ea poate apărea şi în lipsa ascitei. Ramurile venoase colaterale pornesc dinspre ombilic, cu direcţie centrifugă a sângelui, şi conectează venele ombilicală şi a ligamentului rotund cu teritoriile cave: teritoriul venei cave superioare T(VCS), caz în care circulaţia se orientează de la ombilic în sus, sau cu teritoriul venei cave inferioare, când circulaţia se efectuează de la ombilic în jos. Direcţia circulaţiei sângelui se stabileşte după golirea digitală a unui segment al venei, observând apoi direcţia dinspre care segmentul venos golit de sânge se reumple mai rapid. Când venele radiază dinspre ombilic atât în sus, cât şi în jos şi sunt proeminente şi bine vizibile se constituie *"capul de meduză"* ("caput medusae"). La nivelul colateralelor care pornesc de la ombilic spre stern se poate percepe uneori un *suflu venos,* continuu, care poate fi foarte intens ("le bruit du diable") şi poate fi însoţit de freamăt. Acest suflu se percepe mai frecvent în regiunea xifoidiană şi dispare la compresia venelor situate sub locul de percepţie a suflului. Asocierea circulaţiei colaterale centrifuge dinspre ombilic cu suflul venos realizează *sindromul Cruveilhier-Baumgarten,* care apare, de regulă, în ciroze; mai rar, el apare în persistenţa permeabilităţii venei ombilicale.

Circulaţia colaterală la nivelul flancurilor este expresia anastomozelor cavo-cave şi apare în CH numai când există ascită, mai ales dacă este în tensiune; ele dispar după evacuarea ascitei, care suprimă compresia pe VCI. În lipsa ascitei, ea apare în obstrucţii de VCI. Diferenţa de circulaţe a sângelui este de jos în sus, dinspre fosele iliace, unde se alflă afluenţi ai VCI, spre rebordul costal şi torace, către afluenţii VCS.

Varicele ano-rectale apar la 40-50% din ciroze şi sunt colaterale între venele hemoroidale superioare tributare venei porte şi venele hemoroidale

inferioare tributare sistemice. Pot sângera, generând anemie feriprivă. Se vizualizează cu sigmoidoscopul. Masele hemoroidale prolabate prin anus şi vizibile la examenul direct nu au conexiune cu sistemul port şi nu sunt semn al circulaţiei colaterale.

Varicele colonice, vizibile cu colonoscopul, pot fi, de asemenea, cauză de hemoragie şi sunt colaterale între vena mezenterică inferioară şi vena iliacă internă.

Varicele esofagiene se evidenţiază endoscopic, ecografic (Doppler) şi prin TC abdominal. Radiologic ele se pot evidenţia în 60-80% din cazuri. *Endoscopic, varicele se gradează în:*

- grd. 1: varice care pot fi deprimate cu endoscopul;
- grd. 2: varice nedepresibile cu endoscopul;
- grd. 3: varice confluente pe toată circumferinţa esofagului.

O altă gradaţie recunoaşte:

- grd. I: varice deasupra planului mucos cu cel mult 2 mm;
- grd. II: varice deasupra planului mucos cu 2-5 mm;
- grd. III: varice care depăşesc planul mucos cu 6-10 mm;
- grd. IV: varice care ocupă lumenul esofagului.

Riscul de sângerare este prezis de mărimea endoscopică a varicelor (varicele mari au risc mare de sângerare, întrucât, conform legii Laplace, tensiunea parietală = presiunea x raza). Hemoragia este prezisă deseori de culoarea roşie a varicelor (normal, ele sunt albe şi opace), de prezenţa la nivelul varicelor a unor pete roşii-cireşii ("cherry red spots") sau a hemochistlor (de cca 4 mm diametru). Riscul de sângerare este mic la o presiune portală mai mică de 12 mmHg, dar peste 12 mmHg, acest risc se corelează cu valorile presiunii portale. Riscul de sângerare este mai mare la gradul Child-Turcotte C şi, probabil, şi la cei cu stele vasculare cutanate cu diametru mare, $\geq$ 5 mm.

Varicele gastrice pot însoţi varicele esofagiene. Pot apărea şi varice duodenale sau canale colaterale în vecinătatea căilor biliare extrahepatice. Varicele gastrice şi colonice pot deveni mai evidente după obliterarea varicelor esofagiene prin scleroterapie.

Gastropatia portal-hipertensivă este expresia HTP şi apare la 69% din bolnavii cu HTP. Mucoasa gastrică este tumefiată, congestivă, friabilă, fără inflamaţie semnificativă la examenul histologic. Ea sângerează cu uşurinţă mai ales după consum de AINS. Aspectul endoscopic este suficient pentru diagnostic. Cel mai frecvent, aspectul este de gastropatie uşoară: rash scarlatiniform, aspect vărgat, aspect în "mozaic" de culoare gălbui-roşcat sau aspectul "în piele de şarpe". Mai rar, apare gastropatia severă: pete roşii cireşii gastrice şi antrale, sursă de sângerare lentă, rareori acută. Riscul de sângerare cronică este de 90% în formele severe şi 35% în cele uşoare. Sângerarea poate fi difuză pe suprafaţa mucoasei. Aspectele severe se pot suprapune peste cele uşoare. Severitatea gastropatiei nu se corelează cu gradul varicelor esofagiene. Scleroterapia variceală creşte riscul de apariţie şi de progresie a gastropatiei de la forma uşoară la cea severă. Reducerea HTP (trata-

mentul cu propranolol) poate ameliora aspectul endoscopic. Modificări similare pot apărea în *duoden, jejun, colon (jejunopatie* sau *colonopatie congestivă),* mucoasa devenind edematoasă, eritematoasă şi friabilă, fără aspecte inflamatorii.

Diagnosticul de HTP beneficiază de metode multiple, ca venografia, angiografia viscerală, măsurarea presiunii portale cu ajutorul cateterului cu balonaş în venele hepatice, ecografia Doppler (Doppler color, Doppler duplex), TC (vezi capitolul "Hipertensiunea portală"). Ecografia permite studiul fluxului sanguin în sistemul port, demonstrează şunturile portosistemice, permite diagnosticul de sindrom Budd-Chiari. Velocitatea fluxului sanguin portal se corelează cu mărimea varicelor esofagiene; velocitatea portală sub 16 cm/s sugerează hipertensiune portală. Calibrul venei porte creşte iar raportul între aria de secţiune a venei porte şi velocitatea portală medie creşte la cei cu varice esofagiene şi se corelează cu funcţia hepatică. Prin TC se vizualizează venele dilatate, varicele gastrice şi esofagiene, vena ombilicală.

ASCITA ÎN CIROZA HEPATICĂ

Ciroza este cea mai frecventă cauză a ascitei (în 80% din cazuri). Ascita este *consecinţă atât a decompensării vasculare (HTP), cât şi a decompensării parenchimatoase.*

Ascita din CH este, de regulă, un transudat. Când la un bolnav cirotic albumina serică minus albumina din ascită este mai mare de 1,1 se poate susţine o ascită în cadrul HTP. Acest *gradient albuminic* (albumina serică minus albumina din ascită) este mai precis în diagnosticul ascitei din HTP decât delimitarea cifrică exsudat-transudat, întrucât, după terapia diuretică, concentraţia proteică din ascită poate să crească.

50% din lichidul de ascită este preschimbat în fiecare oră prin transfer între cavitatea peritoneală şi capilarele aflate sub peritoneul visceral. Ascita se poate evidenţia clinic de la cantităţi de cel puţin 1 litru de lichid în cavitatea peritoneală, iar ecografic şi la TC de la cantităţi sub 500 ml. Ascita poate fi mică, moderată şi voluminoasă, caz în care este, de obicei, o ascită în "tensiune". Ombilicul apare evaginat în ascita din ciroză.

Ascita se poate instala acut, când este de obicei voluminoasă, se poate însoţi de durere abdominală şi este precipitată de scăderea bruscă a funcţiei hepatice (infecţie, hepatită alcoolică, hemoragie) sau de o tromboză a venei porte, cu creşterea brutală a presiunii portale. În ascita acută, factorul determinant este adesea reversibil. În *cazul ascitei care se instalează lent,* în luni de zile, prognosticul este mai rău, întrucât ea este expresia progresiei lente, dar implacabile a insuficienţei hepatice şi a HTP.

În *ascita voluminoasă,* abdomenul poate fi enorm mărit (la aceasta contribuie şi meteorismul), determinând durere abdominală, dispnee, reducerea distanţei ombilico-pubiene (care devine mai mică decât cea xifo-ombilicală), circulaţie cavo-cavă pe flancuri (compresia venei cave inferioare), creşterea presiunii în atriul drept cu turgescenţă jugulară provocată de ascensionarea

diafragmului. Un abdomen voluminos, asociat cu emaciere, şi mase musculare mult reduse la nivelul membrelor, care apar, de aceea, şocant de subţiri faţă de enorma sferă abddominală, realizează aspectul de "păianjen" al bolnavului.

În 5-6% din cazuri, ascita migrează în cavitatea pleurală, de obicei (70% din cazuri), în cavitatea pleurală dreaptă, transferul având loc prin canale preformate transdiafragmatice, peritoneo-pleurale. Un transudat pleural drept în absenţa ascitei clinic evidente poate apărea prin efectul de sucţiune în timpul inspirului, care deplasează spre cavitatea pleurală lichidul care se formează în peritoneu.

În 60% din cirozele cu ascită se evidenţiază ecografic şi lichid pericardic.

Ascita se poate însoţi de *edeme ale membrelor inferioare* şi de edem scrotal. Apariţia ascitei precedă apariţia edemelor.

Orice ascită recent instalată necesită examenul lichidului de ascită, cuprinzând culturi, frotiu colorat Gram şi numărătoare leucocitelor. La toţi bolnavii se va efectua la internare, la pat, însămânţarea lichidului de ascită pe bulion-sânge pentru a depista lichidele infectate cu un număr mic de bacterii în lichid.

Patogenia ascitei. Ascita apare ca urmare a *retenţiei de sodiu şi apă* la nivel renal, în prezenţa *hipoalbuminemiei* şi a *HTP*. La aceşti trei factori se adaugă *hiperproducţia de limfă în ficat* (factorul limfatic); factorii semnalaţi intervin împreună în formarea ascitei.

Retenţia de sodiu şi apă precedă apariţia ascitei.

Hipoalbuminemia, prin scăderea presiunii oncotice plasmatice, favorizează deplasarea apei din vase către spaţiul interstiţial, iar HTP orientează această deplasare preferenţial către cavitatea peritoneală. Edemele la membrele inferioare nu sunt obligatorii, dar când apar, ele apar ulterior ascitei, la foramarea lor contribuind şi compresia venei cave inferioare şi a venelor renale în abdomen de către lichidul de ascită.

În condiţiile obstacolului sinusoidal şi ale HTP se formează *limfa hepatică şi splanhnică în exces.* Excesul de limfă hepatică este drenat în mare parte prin limfaticele hepatice care au diametre mult crescute la nivelul hilului hepatic, returnând în 24 ore 20 litri de limfă prin canalul toracic. Totuşi, o parte din limfă se scurge de pe suprafaţa ficatului în peritoneu: "ficatul plânge cu limfă". De asemenea, se scurge limfă şi de pe suprafaţa intestinului. Această limfă care amplifică ascita este săracă în proteine faţă de limfa normală, deoarece, din cauza fibrozei din spaţiile Disse, numai apa traversează cu uşurinţă sinusoidul. Totuşi, conţinutul proteic este suficient pentru ca, atunci când factorul limfatic are pondere suficient de mare, ascita să capete caracter de exsudat. De regulă însă, ascita exsudat la cirotic sugerează infecţia. Ascita poate deveni chiar chiloasă, prin aport de limfă intestinală.

Pentru a explica **retenţia de apă şi sodiu în CH sunt acceptate trei mecanisme,** *care probabil intervin concomitent.*

I. Teoria umplerii insuficiente a patului arterial

În urma sechestrării viscerale a sângelui, din cauza HTP cu congestie venoasă viscerală, rezultă scăderea volumului circulator arterial eficace (efi-

cient) (VAE). La scăderea VAE contribuie şi pierderea de limfă în peritoneu. Scăderea VAE duce la hipoperfuzia rinichiului şi prin reflex baroreceptor (sunt stimulaţi receptorii de volum) determină stimularea simpatică. Fluxul simpatic central este crescut şi creşte noradrenalina în ser. Rezultă vasoconstricţie renală cu creşterea rezistenţei preglomerulare şi şuntarea corticalei renale; este angrenat mecanismul renină-angiotensină-aldosteron (vezi fig. 1)

Există şi eliberare crescută de ADH, dar rolul lui este redus. Se instalează oliguria, cu retenţie avidă de sodiu, a cărui eliminare urinară scade dramatic, sub 10, chiar sub 5 mEq/24 ore (normal 40-220 mEq/24 ore). Retenţia de Na^+ antrenează retenţia de apă, cu creşterea volumului plasmatic, dar acest volum crescut este sechestrat în venele viscerale, patul arterial fiind insuficient umplut: volum plasmatic arterial efectiv scăzut, deci volum circulator arterial eficace scăzut. Creşterea volumului plasmatic efectiv prin şunt peritoneo-venos poate induce diureza.

Bolnavii cirotici nu au capacitatea de a excreta o încărcătură de apă (reducerea clearance-ului apei libere) din cauză că reabsorbţia Na^+ la tubul proximal este atât de avidă, încât spre vârful ansei Henle nu mai ajunge Na^+ care să permită formarea apei libere; medicamentele care deplasează mai mult Na^+ spre vârful ansei Henle vor permite eliminarea apei libere.

II. Teoria vasodilataţiei arteriale

Oxidul Nitric (NO) este secretat în exces la nivelul celulelor endoteliale stimulate de endotoxinele de origine intestinală ajunse în circulaţie prin şunturile porto-cave. Mai ales NO, dar şi alţi factori vasodilatatori, determină o importantă vasodilataţie arterială, care conduce la scăderea volumului circulant arterial eficace, cu angrenarea retenţiei de Na^+ şi apă prin mecanismele expuse la "teoria umplerii insuficiente" a patului arterial (fig. 3).

III. "Teoria supraumplerii" prin retenţie primară de Na^+ şi apă la nivel renal.

Lichidul reţinut prin mecanism primar renal se va distribui predominant în venele viscerale dilatate în condiţiile HTP, astfel încât patul arterial va fi insuficient umplut şi se va declanşa cascada descrisă în cadrul celorlalte teorii (fig. 3). Nu se cunoaşte cauza retenţiei primare renale de Na^+ şi apă. S-a postulat insensibilitatea rinichiului la factorul natriuretic atrial, dar rolul acesteia este cel mult unul minor. Aceasta, deoarece retenţia primară de Na^+ şi apă funcţionează în stadii precoce ale procesului de retenţie hidrosalină ori rezistenţa la factorul natriuretic apare numai în stadii tardive; în stadii precoce, factorul natriuretic funcţionează chiar foarte eficient.

Ascita, odată formată, intervine ca un factor suplimentar în reducerea VAE, întrucât lichidul sechestrat în abdomen este sustras circulaţiei.

La redistribuţia intrarenală a sângelui la cirotici participă şi dereglarea echilibrului între diverse prostaglandine şi dereglări în sistemul kalikreină-kinină. Astfel, producţia renală de PGE_2, vasodilatatoare, este scăzută, iar tromboxanul A_2, vasoconstrictor, creşte în rinichi; kalikreina sintetizată renal este scăzută. Există şi o sinteză crescută de leucotriene vasoconstrictorii. Ischemia renală are loc predominant pe seama glomerulilor corticali, ceea ce predis-

pune bolnavii cirotici la instalarea sindromului hepatorenal: bolnavul cirotic este extrem de fragil în ceea ce priveşte distribuţia intrarenală a sângelui şi orice variaţie a volemiei sau orice factor ce poate afecta circulaţia intrarenală poate conduce la apariţia sindromului hepato-renal. Astfel, AINS, afectând metabolismul prostaglandinelor, pot precipita, la cirotici, o insuficienţă renală; de aceea, ele vor fi folosite cu mare prudenţă şi numai la indicaţie strictă.

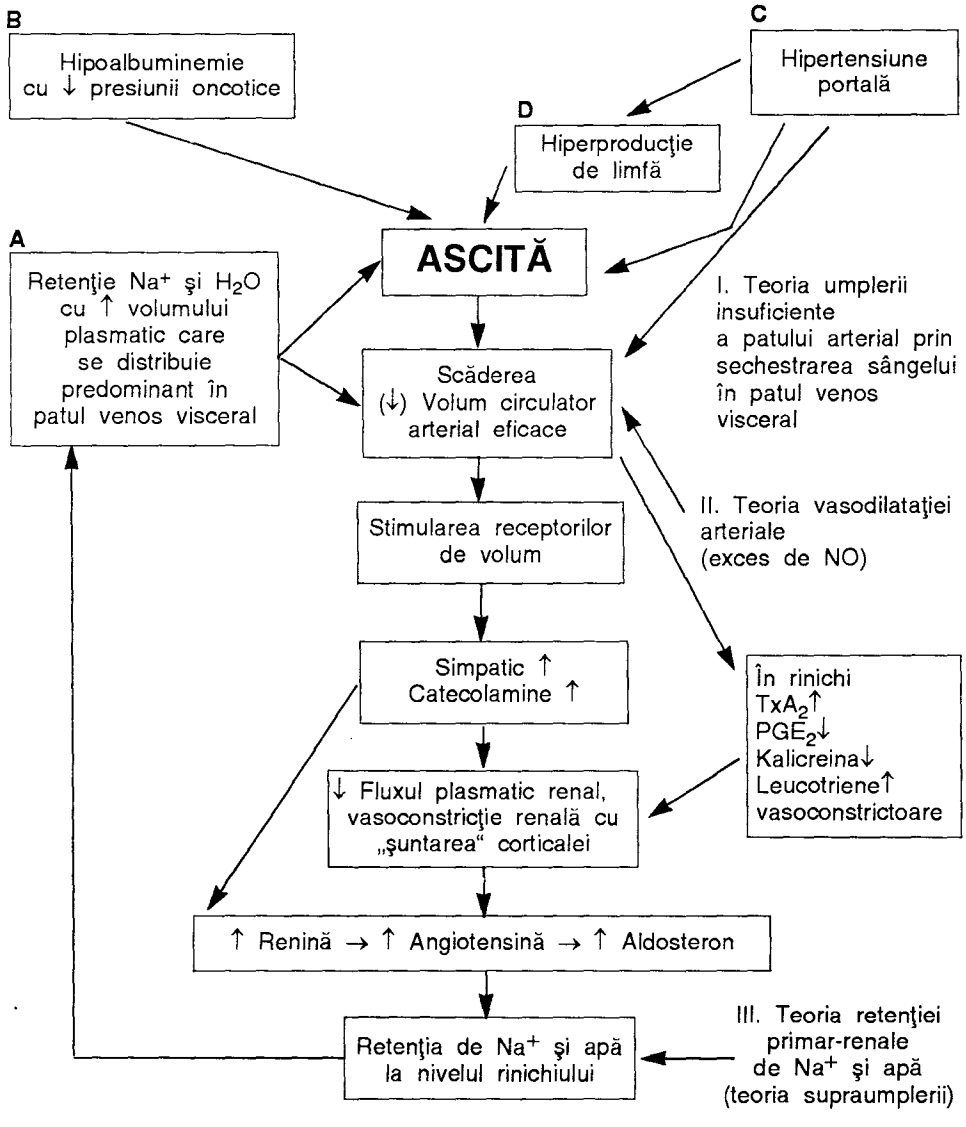


Fig. 3 – Patogenia ascitei în ciroza hepatică.
Ascita rezultă din conlucrarea a patru factori: A. retenţia de Na^+ şi apă la nivel renal; B. Hipoalbuminemie; C. hipertensiune portală; D. hiperproducţie de limfă.

Ascita instalată, dacă este în tensiune, poate afecta mecanic funcţia cardiacă: apare afectarea funcţiei diastolice a ventriculului stâng, probabil prin creşterea presiunii intratoracice; este compromisă componenta tardivă a umplerii ventriculare şi poate apărea dilatarea atriului stâng, vizibilă ecografic.

O evacuare rapidă şi completă a ascitei duce la creşterea debitului sistolic al V.S. cu ameliorarea perfuziei tisulare şi reducerea activării simpato-adrenergice. Acest efect este tranzitor, dar poate fi prelungit mai multe zile, dacă se administrează i.v. albumine.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Diagnosticul pozitiv nu este dificil în ciroza decompensată şi pledează pentru acesta: marginea inferioară a ficatului fermă, tăioasă, splenomegalia, ascita, icterul, steluţele vasculare, varicele esofagiene, circulaţia colaterală abdominală. La ex. de laborator: hipergamaglobulinemie, TGO şi TGP cresc doar în mică măsură, timp de protrombină prelungit, hipoalbuminemie, aspecte ecografice şi la TC sugestive, eventual aspectul laparoscopic (metoda permiţând şi biopsie hepatică dirijată).

Diagnosticul devine dificil în ciroza compensată. Este suficientă prezenţa a 1-2 stele vasculare, a unui icter cât de slab, alături de o splenomegalie sau/şi o margine inferioară hepatică mai dură, pentru a sugera diagnosticul.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Fibroza hepatică şi **transformarea nodulară parţială** sunt diagnostice morfologice şi se diferenţiază faţă de CH prin elementele menţionate la capitolul "Definiţie".

Hepatita cronică (HC) nu se însoţeşte de ascită persistentă şi de varice esofagiene, iar ficatul nu are consistenţă dură şi nici margine inferioară ascuţită. Splenomegalia din HC este mai puţin importantă decât cea din CH. Aminotransferazele au valori mai ridicate în HC decât în CH; în schimb, hipergamaglobulinemia în HC este mai puţin importantă: gamaglobuline peste 35% în electroforeză pledează pentru ciroză, iar valori peste 40% se întâlnesc practic numai în ciroză şi în mielomul multiplu. PBH tranşează diagnosticul în situaţii limită şi fără contraindicaţii, întrucât în HC se păstrează, chiar în formele severe, o arhitectură hepatică relativ bine definită. Uneori, HC se asociază cu leziuni de ciroză; aceste cazuri ar trebui clasate ca ciroze, întrucât ciroza este procesul ireversibil, care va cuprinde tot ficatul.

Steatoza hepatică. Ficatul gras este neted, mare, cu marginea inferioară rotunjită, nu este dur. Este adesea nedureros; totuşi, uneori, este sensibil la palpare. Nu există iniţial splenomegalie, iar examenele de laborator

sunt la început normale. Cel mai des, etiologia steatozei hepatice este etilică, caz în care se notează, uneori, o creştere izolată a TGO serice; de asemenea, creşterea gamaglutamiltranspeptidazei (GGTP) şi a IgA în ser sugerează consumul de alcool. Steatoza hepatică non-etilică apare după unele medicamente, în obezitate, diabet, malnutriţie, graviditate ş.a. Ecografia şi TC sugerează infilraţia grasă, iar PBH evidenţiază celulele hepatice încărcate cu lipide.

Hepatita alcoolică apare după mai multe săptămâni de aport de alcool şi se poate prezenta sub un spectru larg, de la forme asimptomatice sau forme medii, până la forme fatale. Formele grave se pot confunda cu ciroza decompensată. Hepatita alcoolică gravă se manifestă prin vărsături, febră (chiar peste 39° C), icter, hepatomegalie dureroasă, splenomegalie (în 33% din cazuri), stele vasculare, ascită, hemoragii, encefalopatie hepatică. Evoluţia poate fi letală în cazurile cu encefalopatie, sau în cazurile cu leucocitoză peste 15 000/mm^3 (15% dintre acestea evoluează spre insuficienţă hepatică fulminantă, chiar dacă se sistează consumul de alcool). În multe cazuri însă, hepatita alcoolică este reversibilă după oprirea aportului de alcool, dar pusee repetate duc la ciroză alcoolică. Testele de laborator în hepatita alcoolică au unele modificări sugestive: leucocitoză, timp de protrombină prelungit, TGO creşcută mai mult decât TGP, sugestiv fiind un raport TGO/TGP peste 2 [aceasta s-ar datora inhibiţiei de către alcool a sintezei de TGP (ALT)]. Creşterea GGTP este un test sensibil pentru a susţine etiologia alcoolică, mai ales când există asociată cu TGO/TGP peste 2. Raportul GGTP/FAS (fosfatază alcalină serică) peste 2,5 sugerează, de asemenea, abuzul de alcool. La PBH se evidenţiază necroze hepatocitare, corpi Mallory şi infiltrat inflamator cu polimorfonucleare neutrofile. Apare, de asemenea, depozitare perivenulară de colagen, realizând "scleroza hialină centrală", ceea ce reprezintă leziunea precoce care anunţă ciroza. Prezenţa creşterii timpului de protrombină, hipoalbuminemiei, ascitei şi/sau encefalopatiei se întâlneşte mai curând în cazurile cirozei asociate decât în cazurile de hepatită alcoolică pură.

Neoplasmul hepatic metastatic. Clinic există, de obicei, hepatomegalie fără splenomegalie. Creşterea FAS apare precoce; ea creşte discordant faţă de transaminaze şi este uneori singura probă alterată. Asocierea creşterii FAS cu creşterea GGTP este, de asemenea, sugestivă. Ecografia şi TC, ca şi scintigrafia sunt sugestive pentru diagnostic. PBH dirijată permite diagnosticul cert. Dintre nodulii hepatici cu diametrul sub 3 cm evidenţiaţi imagistic, numai 50% sunt maligni, restul sunt noduli de regenerare sau alte tumori benigne. Biopsia hepatică dirijată este singura metodă care poate clarifica diagnosticul, în 70% din cazuri. După evacuarea ascitei în neoplasm, ficatul mare şi nodular devine palpabil. Ascita este un exsudat, cu gradient proteic ser-ascită sub 1,1 g/100 ml şi valori mari ale LDH.

Ficatul de stază. Se evidenţiază uşor faţă de un ficat cirotic prin prezenţa semnelor de insuficienţă cardiacă, prezenţa unei boli cardiace, absenţa splenomegaliei, caracterele hepatomegaliei, care este dureroasă, nu

este dură şi fără margine inferioară ascuţită. Există reflux hepato-jugular, iar hepatomegalia se modifică (este variabilă) paralel cu starea cordului. În unele cazuri, ca stenoza mitrală, pericardita constrictivă, stenoza tricuspidă sau insuficienţele cardiace vechi, staza hepatică poate evolua spre ciroză cardiacă.

Splenomegalia din CH este, uneori, suficient de importantă ca să domine tabloul clinic şi poate pune problema diferenţierii faţă de alte splenomegalii importante. Splenomegalia poate fi expresia altor cauze de HTP: în HTP presinusoidală, splenomegalia nu se însoţeşte de leziuni hepatice la PBH; în sindromul Budd-Chiari, până la apariţia cirozei, ficatul este mare şi dureros, ascita este bogată în proteine, sunt absente semnele de insuficienţă cardiacă, iar metodele imagistice permit diagnosticul.

O splenomegalie importantă în afara HTP apare în leucemia mieloidă cronică şi mielofibroză; în ambele situaţii există un număr crescut de leucocite în sângele periferic (în CH cu splenomegalie există mai curând leucopenie), iar la PBH nu apar leziunile CH. Puncţia medulară este, de asemenea de ajutor. În limfomul malign cu splenomegalie există de obicei şi hepatomegalie şi adenopatie, care este diagnostică după biopsie; PBH nu evidenţiază ciroza.

Diagnosticul diferenţial al ascitei. Pune mai întâi problema diferenţierii faţă de alte transudate peritoneale. *Ascita transudat* se însoţeşte adesea de evaginarea în "deget de mănuşă" a cicatricei ombilicale, iar gradientul albuminic ser-ascită este peste 1,1 g/100 ml.

Ascita din sindromul nefrotic se însoţeşte de proteinurie importantă, lipseşte splenomegalia şi apariţia ascitei urmează apariţiei edemelor gambiere.

Ascita cardiacă este, de asemenea, precedată de apariţia edemelor gambiere, există turgescenţă jugulară, ficat de stază, semnele unei afecţiuni cardiace.

În ascita caşectică, ficatul este normal, nu există splenomegalie, proteinurie sau semne de insuficienţă cardiacă.

În ascita din CH, ascita precede în timp edemele gambiere, există splenomegalie, nu există proteinurie, nu există semne de insuficienţă cardiacă (excepţie face ciroza cardiacă).

În ascita exsudat, cicatricea ombilicală este, de obicei, retractată din cauza infiltrării (inflamatorii sau neoplazice) ligamentului rotund, iar gradientul albuminic ser-ascită este sub 1,1 g.

Ascita tuberculoasă (cu lichidul bogat în limfocite) şi ascita din neoplasmul peritoneal (cu lichid adesea hemoragic, cu celule neoplazice) sunt cele mai frecvente cauze ale exsudatelor peritoneale. Ascita tbc este adesea febrilă, iar după paracenteză se pot palpa mase abdominale, rezultate prin colmatarea omentului. Un exsudat peritoneal într-o ciroză hepatică poate apărea prin contribuţia factorului limfatic (hiperproducţie de limfă, bogată în proteine) sau, mai des, în cadrul unor complicaţii: peritonită bacteriană spontană sau neoplasm hepatic.

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

CH are tendinţa de a *evolua progresiv,* până la moarte. CH este, după neoplasme, cea mai frecventă cauză de moarte în gastroenterologie. *Evoluţia* CH poate fi însă foarte *lentă,* caz în care ea nu corespunde unei boli progresive: o CH compensată poate persista ca atare chiar 20-30 ani. Ritmul decompensării este de 10% pe an. O terapie corectă poate frâna evoluţia unei CH decompensate; prognostic mai bun au cazurile în care decompensarea este precipitată de un factor reversibil (hemoragie, hepatită etilică). *Prognosticul depinde de gradul insuficienţei hepato-celulare;* o hemoragie din varicele esofagiene este urmată de comă hepatică, dacă insuficienţa hepatică este importantă, dar poate fi bine suportată, dacă funcţia hepatică este bună. Sistarea aportului de alcool prelungeşte supravieţuirea în ciroza alcoolică. În CH decompensată numai 21% din bolnavi supravieţuiesc 6 ani, iar peste 75% mor în acest interval. Bolnavii la care se asociază: denutriţiile, icter, echimoze şi ascită refractară mor în 3-4 ani. Bolnavii la care apare ascită au doar 40% şanse de a trăi 2 ani.

Moartea în ciroză se produce în 30% din cazuri prin hemoragie din varicele esofagiene, în 25% din cazuri prin comă hepatică, iar restul prin alte complicaţii, mai ales peritonită bacteriană spontană, neoplasm şi sindrom hepatorenal.

Indicatori ai riscului de moarte sunt: lipsa ameliorării după 30 zile de tratament, hiponatremia (Na sub 120 mEq/l) – când nu este secundară diureticelor, ficatul mic, vârsta înaintată, icterul, hipotensiunea arterială (sub 100 mm Hg TA sistolică) persistentă, hemoragia, albuminemia sub 2,5 g%, echimoze spontane, timpul de protrombină prelungit, encefalopatia, peritonita bacteriană spontană, aspectul morfologic de ciroză activă (necroze şi inflamaţie). Transaminazele şi nivel gamaglobulinelor serice nu au valoare prognostică; steatoza este reversibilă şi este privită ca un element favorabil.

Au fost propuse diverse *scoruri care permit prognosticul pe scurtă durată* în CH. Cea mai populară este *clasificarea Child-Turcotte* (tabelul III) şi *clasificarea Child-Pugh* (tabelul IV). Modificarea făcută de Pugh în scorul Child este utilizarea timpului de protrombină în locul stării de nutriţie şi trasarea unei graniţe numerice între gradele Child.

Modelul regresiv Cox a fost aplicat la ciroză şi a permis formularea unui indice prognostic.

În ceea ce priveşte clasificarea Child-Pugh, în diverse studii, apar diferenţe între punctajul care delimitează gradele A, B, C. Gradul Child C traduce o ciroză în stadiul final: 55% din clasa Child C vor deceda într-un an.

Riscul operator este, la cei fără sindrom hemoragipar, de 10% pentru cei cu gradul Child A şi 70% pentru cei cu gradul Child C. Gradul Child-Pugh C contraindică şunturile porto-cave, acestea având risc ridicat de encefalopatie.

TABELUL III

CLASIFICAREA CHILD (CHILD-TURCOTTE)

Criterii	*Clasa (gradul)*		
	Child A (I)	*Child B (II)*	*Child C (III)*
Bilirubină serică, mg/100 ml	< 2	2-3	> 3
Albumină serică g/100 ml	>3,5	3-3,5	<3
Ascită	absentă	uşor de controlat	greu controlabilă
Encefalopatie	absentă	minimă	comă profundă
Stare de nutriţie	excelentă	bună	emaciere

TABELUL IV

CLASIFICAREA CHILD-PUGH

Criterii	*1 punct*	*2 puncte*	*3 puncte*
Bilirubină serică mg/100 ml	<2	2-3	>3
Albumină serică g/100 ml	> 3,5	3-3,5	<3
Ascită	absentă	uşor de controlat	greu de controlat
Encefalopatie	absentă	minimă	comă profundă
Indice de protrombină%	50	40-50	<40

Child A = 5-6 p
Child B = 7-9 p
Child C = 10-15 p

TRATAMENTUL CIROZEI HEPATICE COMPENSATE

Nici un tratament nu stopează şi nu reversează procesul de ciroză. În ciroza compensată, bolnavii pot duce o viaţă normală. Se recomandă o dieta normală, variată, cu 1 g proteine/kg corp/zi, şi raţie normală de lipide cu asigurarea aportului vitaminic, 2 000-3 000 cal/24 ore. Alcoolul se interzice.

"Hepatoprotectoarele" sau "troficele" hepatice nu modifică evoluţia bolii. Aportul de aminoacizi ramificaţi nu are eficienţă.

Dintre medicamentele antifibrozante, s-a impus numai *colchicina,* în cure limitate, 0,6 mg × 2/zi, care, mai ales în ciroza alcoolică, ar prelungi supravieţuirea. Colchicina este utilă şi în hepatita alcoolică. Fibroza poate regresa, de asemenea, în hemocromatoză şi boala Wilson. Secreţia de procolagen necesită polimerizarea tubulinei şi a microtubulilor, iar colchicina inhibă polimerizarea tubulinei, stopând formarea fusului celular şi diviziunea celulară.

Alte medicamente antifibrozante nu sunt verificate. Gamainterferonul ca şi corticoizii, inhibă prolylhidroxilaza. Efectul corticosteroizilor de inhibare a sintezei de colagen este contracarat de efectul lor de inhibare a procolagenazei. Este în cercetare terapia genetică în vederea blocării sintezia proteinelor colagenului, ca şi terapia de creştere a activităţii protează zelor care degradează colagenul.

Alfa inerferonul poate fi util în ciroza virusală cu virus C pentru manifestările extrahepatice în cadrul crioglobulinemiei mixte cu vasculită manifestă (de ex. glomerulonefrita). Terapia cu alfa interferon pentru profilaxia carcinomului hepatocelular, folosită de unii autori în ciroza compensată cu virus C, nu are confirmări largi.

Corticosteroizii sunt indicaţi numai în ciroza după hepatită autoimună.

TRATAMENTUL CIROZEI HEPATICE DECOMPENSATE

Bolnavul trebuie să respecte indicaţiile de la ciroza compensată. **Repausul la pat** este util cât timp boala se ameliorează; repausul la pat scade cantitatea de substanţe metabolizate hepatic, reduce nevoile energetice hepatice şi, probabil, creşte perfuzia renală. Dacă după 4 săptămâni de repaus la pat, starea bolnavului nu se ameliorează în continuare, se permite o activitate fizică moderată, necesară vieţii obişnuite.

Hepatoprotectoarele nu sunt utile. Se vor evita, în general, barbituricele şi benzodiazepinele. La nevoie, se vor putea prescrie barbiturice cu eliminare renală (fenobarbital) sau oxazepam (are un T1/2 mai scurt), dar se vor evita neapărat pentobarbitalul, pentotal, clordiazepoxid (Librium) şi diazepamul. Acestea, ca şi morfina, pot precipita coma hepatică.

Alfa interferonul nu este indicat în ciroza decompensată virusală.

În ciroza virusală B sunt în studiu medicamente antivirale de tipul Lamivudinei şi Famciclovirului, folosite în prezent în hepatita cronică B refractară la interferon.

Se vor evita intervenţiile chirurgicale, cu excepţia situaţiilor ameninţătoare de viaţă, deoarece mortalitatea operatorie este 10% la gradul Child A, 31% la gradul Child B, 76% la gradul Child C.

În faza decompensată se vor trata HTP, ascita, anemia şi complicaţiile cirozei (encefalopatia, hemoragia digestivă, peritonita bacteriană spontană), utilizând metodele expuse la capitolul "Complicaţiile cirozei", incluzând şi transplantul hepatic. În prezenţa varicelor esofagiene moderate sau voluminoase, în vederea prevenirii hemoragiei variceale (primul accident hemoragic) se poate utiliza betablocarea nonselectivă şi/sau vasodilatatoarele (propranolol sau nadolol + izosorbid-5-mononitrat) în dozele expuse la "complicaţiile cirozei". La bolnavii cu risc ridicat pentru peritonită bacteriană spontană (ascită săracă în proteine < 1 g/100 ml, hemoragie digestivă) poate fi utilă terapia profilactică cu norfloxacină 400 mg/24 h.

Transplantul hepatic va fi luat în discuţie la bolnavii cu grad Child C, cu insuficienţă hepatică progresivă, deci la bolnavii aflaţi în stadii finale, ale evoluţiei cirozei la cei cu sindrom hepatorenal, şi, de asemenea, în ciroza cu ascită şi în hemoragia variceală, după oprirea acesteia. Transplantul nu se recomandă (contraindicaţii relative) după vârsta de 65 ani, la cei cu carci-

nom hepatocelular (rată ridicată de recurenţă) la cei cu NBV-ADN în ser, la cei cu alcoolism activ, abuz de droguri, operaţii în sfera hepatobiliară complicate. Transplantul hepatic este ferm contraindicat în caz de cancer metastatic, HIV, hemoragie digestivă acută, infecţie, septicemie, insuficienţă cardiacă ori respiratorie severă. Tromboza venei porte şi şuntul porto-cav efectuat anterior constituie tot contraindicaţii relative, întrucât cresc gradul de dificultate a intervenţiei operatorii.

Anemia macrocitară beneficiază de terapie cu acid folic, dar administrarea de vitamina B_{12} nu are efect. Dacă există şi **anemie feriprivă** (posthemoragică) se adaugă preparate cu fier.

Hipersplenismul şi splenomegalia nu beneficiază de vreun tratament în ciroză. Rareori, trombocitopenia este atât de severă, încât impune splenectomia. Altfel, splenectomia este indicată numai atunci când splenomegalia este cauza şi nu rezultatul HTP. Hipersplenismul nu se ameliorează la corticoterapie. El nu răspunde nici la şuntul porto-sistemic cu scăderea presiunii portale, care nu influenţează hiperplazia reticuloendotelială, factor semnificativ în geneza hipersplenismului.

TRATAMENTUL ASCITEI

Ascita constituie o manifestare şi nu o complicaţie a cirozei. *Transplantul hepatic trebuie evaluat primul la toţi bolnavii la care a apărut ascita,* deoarece transplantul constituie cea mai eficientă terapie a cirozei cu ascită.

În lipsa transplantului, *controlul ascitei este numai iniţial şi în aparenţă un succes,* întrucât tardiv, consecinţa este adesea encefalopatia hepatică sau insuficienţa renală. Controlul ascitei nu prelungeşte viaţa. De aceea, indicaţii ferme pentru tratament sunt ascita voluminoasă, cu durere abdominală şi dispnee, şi ascita sub tensiune cu hernie ombilicală ulcerată, în iminenţă de ruptură. În celelalte situaţii, terapia va fi prin dietă hiposodată şi, eventual, o medicaţie cât mai puţin agresivă.

În cursul terapiei ascitei se urmăreşte, prin cântărire (zilnic, la aceeaşi oră), ca bolnavul cu *ascită fără edeme* la membrele inferioare să piardă 1 500 g în 72 ore (cca 500 g/24 ore). Bolnavul cu *ascită şi edeme* la membrele inferioare nu are riscuri dacă pierde 2 000 g, chiar 3 000 g în 72 ore (1 000 g/zi). Se va măsura diureza zilnic, iar electroliţii serici se vor evalua de 2 ori pe săptămână. Nu este necesar neapărat un control complet al ascitei; este suficientă ameliorarea simptomatică fără îndepărtarea completă a ascitei.

Circa 50% din hepatologii din SUA şi Europa de Vest folosesc astăzi ca tratament iniţial al ascitei *paracenteza, urmată de diuretice.* Ceilalţi specialişti utilizează *terapia clasică, în trepte* (fig. 4).

1. **Repaus în decubit la pat, dietă hiposodată cu 2 g NaCl/zi şi aport lichidian care să nu depăşească 1 000-1 500 ml/zi,** pentru a preîn-

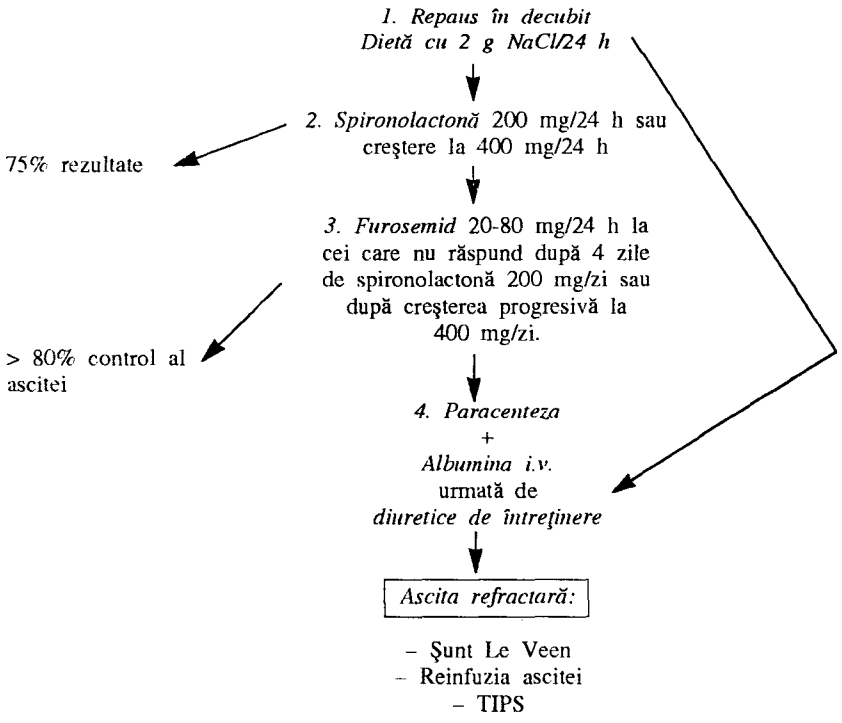


Fig. 4. Tratamentul ascitei din ciroză, în lipsa transplantului hepatic.

tâmpina hiponatremia de diluţie. Ascitele recente, nu prea voluminoase, se retrag numai la aceste măsuri, mai ales dacă s-au instalat în urma unei ingestii importante de Na^+, şi când Na^+ urinar este mai mare de 10 mEq/l, sau dacă s-au instalat în urma unei complicaţii curabile, ca infecţia ori hemoragia.

Repausul în decubit, deşi nu are un rol unanim confirmat, se admite clasic, că diminuează activarea sistemului renină-angiotensină, ameliorează perfuzia renală, reduce resorbţia tubulară de Na^+ şi promovează diureza.

2. **Primul medicament este, de obicei, spironolactona,** cu efect pe nefronul distal. Este eficace în 75% din cazuri, contracarând hiperaldosteronismul secundar. Specialiştii care încep tratamentul cu furosemid au rămas în minoritate justificat prin faptul că furosemidul poate fi ineficient în caz de hiperaldosteronism important, când Na^+ care nu a fost resorbit în ansa Henle este resorbit viguros în sistemul tubular distal. De asemenea, retenţia azotată la monoterapia cu furosemid este mai frecventă decât în monoterapia cu spironolactonă. Doza iniţială este de 100-200 mg spironolactonă/24 ore (25-50 mg/6 h). Şcoala engleză începe cu 200 mg/24 h şi dacă după 4 zile nu se obţine un rezultat, adaugă furosemidul sau tiazidele. Majoritatea spe-

cialiştilor, însă, preferă să crească doza de spironolactonă la fiecare 4-5 zile, cu 100 mg, până la doza de 400 mg/24 h, doză cu care se obţine de obicei diureza. Rareori este necesară o doză de peste 400 mg/24 h până la 600 mg/24 h.

Spironolactona este un diuretic moderat, şi nu are riscul unei diureze excesive. Doza eficace creşte Na^+ urinar şi scade K^+ urinar. Nu se creşte doza în caz de hiperpotasemie şi retenţie azotată. Creşterea creatininei serice la 1,8 mg% indică, de obicei, diureză excesivă, hipovolemie şi sistarea temporară a terapiei. Administrarea prelungită a spironolactonei poate genera, la bărbaţi, ginecomastie dureroasă (scade testosteronul seric şi reduce activitatea receptorilor androgenici hepatici), caz în care va fi înlocuită cu amilorid 10-15 mg pe zi.

3. **Al doilea medicament este furosemid** *20-80 mg/24 h sau* **hidroclorotiazidă** *50 mg/24 h* şi se adaugă când nu apare un efect la spironolactonă (indicând o resorbţie activă de Na^+ în nefronul proximal). Când pierderile de Na^+ pe 24 ore nu depăşesc aportul de Na^+, dozele de diuretice se mai pot creşte. Asocierea spironolactonă cu furosemid este preferată, dar trebuie folosită cu mai mare prudenţă decât asocierea cu tiazidice, întrucât are un risc mai mare de encefalopatie, precipitată de hipovolemie, retenţie azotată, alcaloză, hipokaliemie. Tiazidele, având acţiune prelungită, îşi exercită efectul şi după sistarea terapiei, pierderea de K^+ continuând, cu agravarea alcalozei.

Folosirea *de la început a asocierii spironolactonă cu furosemid poate fi utilă* la bolnavii cu ascită masivă şi Na urinar sub 10 mEq/l, deoarece aceştia, adesea, nu răspund la monoterapia cu spironolactonă; furosemidul creşte oferta de Na la tubii renali distali, permiţând creşterea eficienţei spironolactonei.

La terapia în treptele 1+2+3 răspund peste 80% din ascitele din ciroză. La domiciliu, cei care au răspuns la terapia precisă, vor continua terapia cu spironolactonă 100-200 mg/24 h şi furosemid 20-80 mg la fiecare 2 zile, eventual cu adăugarea a 50 mEq K/24 h. Mai târziu se încearcă sistarea furosemidului, apoi a spironolactonei şi chiar se încearcă liberalizarea, adaptată după caz, a aportului de Na^+.

Aproximativ 20% din bolnavii cu CH şi ascită care nu răspund la treptele 1+2+3, au de obicei şi edeme la membrele inferioare şi pot beneficia de paracenteză.

4. **Paracenteza.** Paracenteza nu creşte riscul de peritonită bacteriană spontană şi are un risc mai mic al afectării hemodinamice decât diureticele. Se utilizează paracenteze repetate, efectuate chiar zilnic, până la dispariţia lichidului, urmate de terapie diuretică de întreţinere. Se extrag 4-6 l/24 h, sau chiar mai mult, la cei cu edeme periferice importante. Concomitent, se administrează i.v. albumină umană desodată în doză de 6-10 g pentru fiecare litru de lichid de ascită extras. Preţul albuminei fiind ridicat, se poate folosi, cu efect mai slab însă, Dextran 70 (8 g/l de ascită extras) sau infuzie de gelatină (125 ml de sol. 4% l de ascită extras).

Unii specialişti evacuează 10 l ascită în 1 oră sau până la 20 l ascită în 4-6 ore, infuzând, rapid, în 30 min, albumină su alt expandant plasmatic. Albumina i.v. şi ceilalţi expandanţi plasmatici menţin apa în vase şi previn hipovolemia, întrucât ascita are tendinţa de a se reacumula pe seama volumului circulant.

Paracenteza se poate utiliza şi ca *terapie iniţială* (treapta 1), urmată de diuretice. Se obţine îndepărtarea totală a ascitei la 50% din bolnavi şi reducerea cantităţii de lichid cu ameliorare simptomatică la ceilalţi 50% din bolnavi. Paracenteza iniţială se foloseşte în ascita voluminoasă şi este de elecţie în ascita masivă cu afectarea ventilaţiei pulmonare şi în ascita în tensiune cu ulcerarea şi iminenţa de ruptură a herniei ombilicale (ruptura herniei ombilicale având mortalitate ridicată prin şoc sau insuficienţă renală).

Paracenteza este contraindicată la gradul Child C, bilirubină serică peste 10 mg%, timp de protrombină sub 40%, trombocite sub 40 000/mm^3, creatinină serică peste 3 mg%, sodiu urinar sub 10 mEq/24 ore.

Ascita refractară. Ascita care nu poate fi controlată prin dietă, diuretice şi paracenteză poate beneficia de alte măsuri. Puţine cazuri beneficiază de *şuntul peritoneo-venos (Le Veen)* din cauza riscului infecţiei, al coagulării intravasculare diseminate şi al frecventei trombozări a şuntului; nu este dovedită ameliorarea supravieţuirii pe lungă durată în şuntul Le Veen.

Reinfuzia ascitei după ultrafiltrare este mai simplă şi poate fi utilă: lichidul de ascită (6-10 l/24 h) este ultrafiltrat, cu concentrarea proteinelor şi, apoi, reinfuzat i.v.

Şuntul porto-cav transjugular intrahepatic (TIPS-Transjugular Intrahepatic Portocaval Shunt) este preferat *şuntului portocav chirurgical pe abdomen deschis,* care are risc operator ridicat şi risc de encefalopatie hepatică postoperatorie. TIPS ameliorează ascita refractară. TIPS este urmat de encefalopatie în 20% din cazuri, dar aceasta este reversibilă la terapie. Stenoza şi ocluzia şuntului apar în 30% din cazuri, dar se rezolvă în serviciul de radiologie intervenţională.

COMPLICAŢIILE CIROZEI

Complicaţiile cirozei (tabelul V) sunt cauza morţii în ciroză.

HEMORAGIA ACUTĂ PRIN RUPTURA VARICELOR ESOFAGIENE

Ocupă primul loc între cauzele de moarte în CH, reprezentând 30% din aceste cauze.

Sângerarea apare fără un motiv aparent, sau, uneori, apare la efort.

Sângerarea prin ruptura varicelor esofagiene reprezintă 66% din cauzele hemoragiei digestive superioare la bolnavul cirotic, cu varice esofagiene; *restul de 34% din aceste hemoragii se datorează altor cauze:* ulcer peptic, gas-

TABELUL V

COMPLICAŢIILE CIROZEI

Hemoragia acută prin ruptura vericelor esofagiene
Encefalopatia hepatică
Carcinomul hepatic primitiv
Infecţiile
Hipersplenismul
Coagularea intravasculară diseminată
Tulburări hidroelectrolitice şi ale echilibrului acido-bazic
Sindromul hepatorenal
Sindromul hepatopulmonar
Tromboza venei porte
Ruptura herniei ombilicale

tropatia portal-hipertensivă, ruptura varicelor gastrice, gastrita hemoragică, sindrom Mallory-Weiss ş.a.

Gravitatea hemoragiei digestive la cirotic constă nu atât în lipsa de recuperare din şocul hemoragic, care, bine tratat, este reversibil, cât în agravarea insuficienţei hepatice prin hipoxia hepatică secundară hemoragiei (anemie, hipotensiune arterială). După hemoragie, insuficienţa hepatică metabolică se agravează frecvent: icterul se accentuează, volumul ascitei creşte, hipoalbuminemia se accentuează, apare, progresiv, encefalopatia hepatică până la stadiul de comă şi se dezvoltă sindrom hepatorenal. Moartea survine prin comă hepatică în condiţiile hiperproducţiei de NH_3 rezultat din dezaminarea proteinelor din sângele aflat în intestin şi prin prăbuşirea funcţională hepatică în cadrul căreia detoxifierea NH_3 în ciclul ureei este grav afectată. În cazul sindromului hepatorenal, declanşat de hemoragia variceală, moartea se produce tot prin comă hepatică.

TRATAMENTUL SÂNGERĂRII ACUTE

Tratamentul hemoragiei din ciroză prin ruptură variceală este bine codificat (fig.5) şi composta o secvenţă de măsuri, care se aplică în raport cu severitatea sângerării.

1. **Reechilibrarea hemodinamică** se impune la bolnavii cu hipotensiune arterială (în decubit sau ortostatică). Nu se va infuza plasmă sau sânge în lipsa hipotensiunii arteriale, pentru a nu agrava hemoragia.

Se preferă *sânge total* sau *masă eritrocitară şi plasma proaspătă de la gheaţă,* pentru a combate hipoxia şi pentru a aduce un aport de factori de coagulare. Corecţia hipovolemiei trebuie să fie promptă, deoarece la bolnavul cirotic reflexul baroreceptor este diminuat.

Numai la hemoragii mici (10-20% pierderi din volumul sanguin) şi numai în aşteptarea sângelui ori a masei eritrocitare şi a plasmei, se pot folosi perfuzii cu soluţii expandante de plasmă (Dextran). Dacă numărul de trombocite este sub 50 000/mm^3, este prudentă administrarea de masă trom-

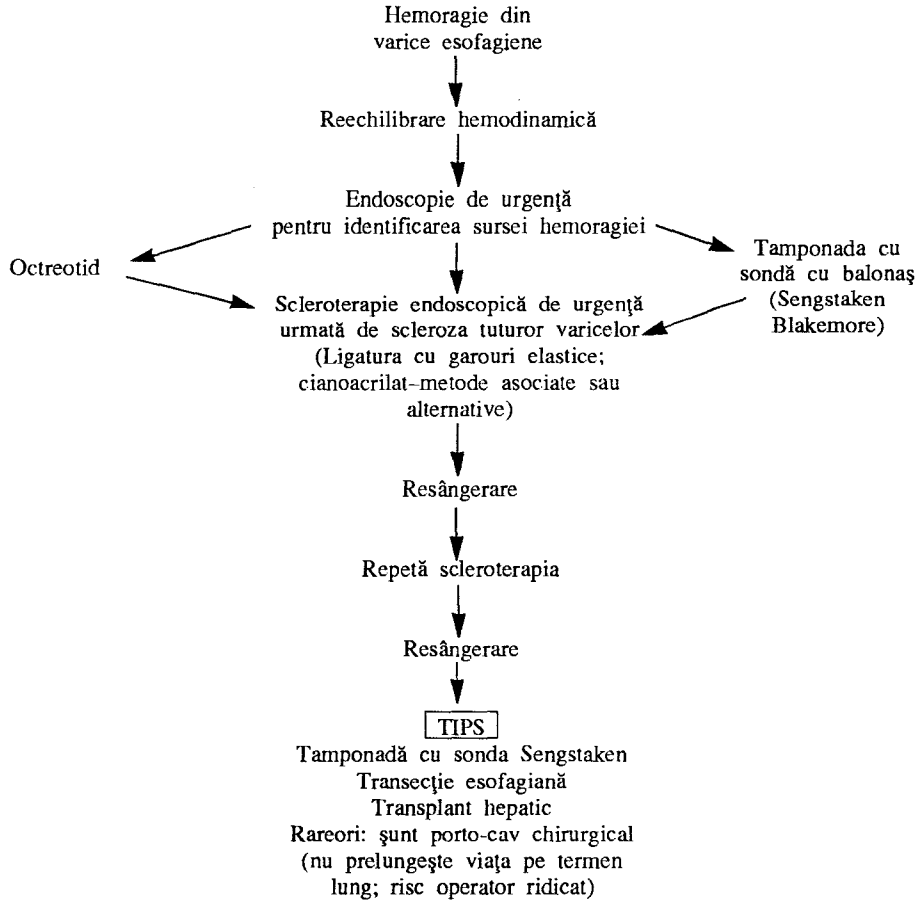


Fig. 5 – Tratamentul HDS acute prin ruptura varicelor esofagiene.

bocitară. Sub infuzia de reechilibrare, TA sistolică nu trebuie ridicată peste 90 mmHg, iar presiunea venoasă centrală nu va depăşi 9 cm H_2O, pentru a preveni resângerarea.

Oprirea spontană a sângerării apare în 50% din cazuri, dar rata resângerării este foarte mare.

2. **Endoscopia de urgenţă,** după lavaj gastric, pentru a stabili sursa sângerării.

3. **Scleroza variceală endoscopică de urgenţă** este terapia de elecţie. Opreşte hemoragia acută în peste 95% din cazuri. Se identifică varicele sângerânde şi se injectează în varice şi/sau paravariceal, substanţe sclerozante: moruat de sodiu, polidocanol sau altele, ori o combinaţie de soluţii sclerozante (metodă preferată de şcoala americană). Cianoacrilatul, ţesut hidrofil

care polimerizează în contact cu apa şi obliterează foarte rapid varicele sângerânde, se poate administra singur, sau se poate combina cu una din substanţele sclerozante. Infuzia de octreotid 0,025 mg/oră timp de 5 zile, imediat după scleroză, creşte eficienţa sclerozei endoscopice. Majoritatea specialiştilor apreciază *scleroza endoscopică de urgenţă ca o metodă de preferat* vasoconstrictoarelor şi tamponamentului cu sondă cu balonaş, întrucât scade rata resângerării şi prelungeşte durata de viaţă pe termen scurt.

Scleroza endoscopică în urgenţă, asociată cu sclerozarea ulterioară, în sesiuni repetate, a tuturor varicelor, prelungeşte şi durata de viaţă pe termen lung. În lipsa terapiei ulterioare de obliterare a varicelor, riscul de resângerare acută în primele 72 ore este de 65%. Când sângerarea provine din varicele gastrice (15% din cazuri), rezultatele scleroterapiei sunt mai slabe.

Ligatura endoscopică cu garouri elastice a varicelor sângerânde este eficientă, chiar superioară scleroterapiei, oferind, în mai multe studii, o rată mai mică a resângerării, mortalităţii şi a complicaţiilor. Este însă necesară o experienţă mai largă cu această metodă. Se poate utiliza combinarea sclerozei endoscopice cu ligatura cu garouri elastice.

4. **Medicaţie vasoconstrictoare arterială pentru scăderea presiunii în varicele esofagiene.** Această medicaţie nu previne resângerarea pe termen lung şi nu scade mortalitatea. De aceea, deocamdată, trebuie privită doar ca o treaptă premergătoare scleroterapiei variceale.

Vasopresina, 20 U în 100 ml glucoză 5% perfuzată i.v. în 20 min cu oprire bruscă a infuziei, determină scăderea presiunii portale pentru 60 min şi obţine sistarea hemoragiei în 60-80% din cazuri. Resângerarea apare în 50% din cazuri şi mortalitatea pe termen lung nu este ameliorată. Administrarea se poate repeta după 2-4 ore, dar efectul este diminuat la repetare.

Vasopresina, prin vasospasm arterial, reduce debitul arterial splanhnic şi scade astfel hipertensiunea portală. Riscurile ei sunt ascensiunea tensională (nu se va administra la hipertensivi), ischemia miocardică (nu se va administra la anginoşi), ischemie la nivelul tubului digestiv. Pentru a reduce riscul complicaţiilor ischemice şi a creşte eficienţa vasopresinei, se recomandă asocierea vasopresinei cu nitroglicerina (i.v., sublingual sau transdermic) sau cu isosorbid mononitrat.

Vasoconstrictoare splanhnice selective (somatostatina, octreotid, glypresina, terlipresina). Somatostatina şi octreotidul au efecte sistemice nedorite (vasoconstricţie) mai reduse decât vasopresina.

Somatostatina, în bolus sau infuzie timp de 60 min cu o rată de 10 μg/min are eficienţă similară vasopresinei. Ea blochează eliberarea unor peptide vasoactive, cu reducerea fluxului splanhnic.

Octreotidul, analog sintetic al somatostatinei, este mai eficient decât aceasta şi are o durată mai lungă a efectului. Perfuzia cu 0,025 mg/h (25 μg/h) timp de 48 ore ar fi la fel de eficientă ca tamponada esofagiană sau scleroza endoscopică în controlul sângerării acute timp de 48 ore.

Continuarea infuziei, timp de 5 zile (sau până când hemoragia este sub control, cu 0,025 mg/h (25 μg/h) permite prelungirea efectului; acest efect este mai slab cu trecerea timpului, din cauza desensibilizării rapide. Înainte de instalarea perfuziei continue, unii autori administrează un bolus de 50 μg, care are efect în 60 s cu o durată de 15 min. Perfuzia i.v. cu octreotid, apare, ca intervenţia imediată de preferat, chiar înainte de spitalizare, creând condiţii mai bune pentru endoscopia diagnostică şi în aşteptarea scleropatiei, dacă aceasta mai este necesară.

5. **Şuntul portocav transjugular intrahepatic** (TIPS Transjugular Intrahepatic Portacaval Shunt). Instalarea şuntului opreşte rapid hemoragia din varicele esofagiene, în 95% din cazuri. Metoda ar fi mai eficace chiar decât scleroza endoscopică, dar nu sunt diferenţe în durata de supravieţuire: aceasta creşte similar ca şi la scleroza endoscopică. Procedeul, fiind mult mai scump decât o sesiune de scleroză şi fiind încă greu accesibil, nu se indică de obicei de la început, ci se rezervă hemoragiilor recurente şi cazurilor refractare la metodele expuse mai sus.

6. **Tamponada esofagiană prin sondă cu balonaş** (Sengstaken Blakemore sau alte sonde) controlează hemoragia în 60-90% din cazuri. Este utilă în primele ore ale hemoragiei, dar 50% din bolnavi resângerează la suprimarea sondei; sonda se poate lăsa cel mult 12 ore. Metoda este extrem de neplăcută pentru bolnav şi comportă riscul pneumoniei de aspiraţie, care trebuie prevenită prin intubaţie traheală prealabilă, precum şi riscul rupturii esofagiene, cu o mortalitate de 5%. Tamponamentul se indică, de aceea, numai la nevoie, când nu sunt disponibile pentru moment alte metode (scleroza endoscopică, octreotid) şi numai în aşteptarea scleroterapiei şi, de asemeni, în resângerările după scleroza endoscopică şi farmacoterapie.

7. **Metode rareori folosite.** *Şuntul portocav chirurgical* terminoterminal sau mezocaval, pe abdomen deschis, are mortalitate peste 75% la clasa Child C şi nu prelungeşte supravieţuirea pe termen lung (creşte rata comei hepatice favorizate de şunt).

Transecţia esofagiană are mortalitate 33% prin insuficienţă hepatică, iar în 2 ani, varicele esofagiene reapar mai voluminoase şi resângerează.

Transplantul hepatic – se practică, recent, în resângerarea acută refractară la scleroterapie.

Mortalitatea prin hemoragie acută prin ruptura varicelor esofagiene se menţine ridicată: 40% decese la primul accident hemoragic (incluzând resângerările în primele 72 ore) şi 20% până la 40% decese la fiecare episod ulterior. Pe termen lung, mortalitatea este de 60% în 1-2 ani şi 80%, apropiindu-se de 100% în 5 ani de la primul accident hemoragic. Durata medie de supravieţuire este de 2-8 luni la clasa Child C şi de 12-24 luni la clasele Child A şi B.

PREVENIREA RESÂNGERĂRII

Se justifică prin riscul de 60-80% al recurenţei hemoragiei în 2 ani, cu o mortalitate de cel puţin 20% la fiecare episod.

1. **Scleroza endoscopică a tuturor varicelor** prin şedinţe repetate. Prima şedinţă poate avea loc la 1 săptămână de la tratamentul iniţial, apoi la fiecare 2-3 săptămâni. Sclerozarea profilactică nu se recomandă, deoarece nu reduce constant riscul primei sângerări. Riscul ulceraţiei esofagiene după scleroterapie poate fi redus prin administrare de sucralfat 1 g de ori/zi. Uneori, după scleroterapie varicele reapar, mai sus, sau apar varice gastrice. Ligatura cu garouri elastice este în studiu.

2. **Prevenirea medicamentoasă a resângerării.** *Betablocantele nonselective* reduc presiunea portală acut şi cronic. Ele reduc fluxul venos splanhnic prin reducerea debitului cardiac (efect β_1– blocant) şi prin vasoconstricţia arterială splanhnica (blocada β_2 adrenergică a fibrelor vasodilatatorii lasă "liberă" vasoconstricţia α adrenergică, ce rămâne fără oponent). Deşi unele studii comunică eficienţă similară cu scleroterapia, betablocantele nu reduc semnificativ mortalitatea.

Propranololul (sau Nadololul), în doza care reduce alura ventriculară de repaus cu 25% la 12 ore după administrare, reduce presiunea portală şi riscul resângerării; el reduce şi riscul primei sângerări. Scade şi riscul sângerării din varicele gastrice şi gastropatia portal-hipertensivă. De obicei, doza de propranolol se situează între 40-120 mg/zi. Betablocantele sunt indicate mai ales la bolnavii cu varice moderate, sau mari.

Asocierea betablocantelor noselective cu vasodilatatoare ca izosorbid-5-mononitrat– (1 cp 20 mg, oral, dimineaţa şi 1 cp 20 mg la prânz, sau, în cazul preparatelor retard, o singură doză, dimineaţa) are rezultate superioare betablocadei ca monoterapie. Hipotensiuea arterială provocată de vasodilatatoare generează vasoconstricţie splanhnică arterială reflexă, cu reducerea fluxului portal. Se consideră că rezultatele asocierii Nadolol + Izosorbid-5-mononitrat sunt similare cu ale sclerozei endoscopice şi reprezintă azi metoda terapeutică de primă linie. Mulţi încep terapia cu medicamente şi numai la cei la care aceasta are contraindicaţii folosesc scleroterapia. Izosorbid-5-mononitratul este eficace şi ca monoterapie, şi ca şi propranololul, poate fi folosit şi pentru prevenirea primei sângerări. Se va evita la cei cu clasa Child C, cu insuficienţă hepatică importantă.

3. **Şuntul portocav transjugular intrahepatic** (TIPS). Are eficienţă similară cu sesiunile repetate de scleroză variceală endoscopică, dar este mult mai costisitor şi are riscul encefalopatiei (reversibilă la terapie) şi al obstrucţiei şuntului (curabilă prin metodele radiologiei intervenţionale). TIPS poate fi util în aşteptarea transplantului hepatic. *TIPS este de preferat şuntului portocav chirurgical* (splenorenal distal sau portocav terminolateral) care, la gradul Child A are mortalitate mai mică de 5%, dar la gradul Child C de cca 75% şi are risc crescut de encefalopatie, chiar la gradul Child A, astfel încât durata de viaţă nu este ameliorată.

4. **Transplantul hepatic** va fi evaluat la bolnavii la care sângerarea a fost oprită. Extensia indicaţiei la cazurile cu sângerare acută, refractară este foarte recentă.

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

Ciroza este cauza a 80% din encefalopatiile hepatice (EH) (vezi cap. „Encefalopatia hepatică"). În ciroză, encefalopatia are evoluţie cronică. Această evoluţie, are adesea caracter ondulat, cu fluctuaţii între gradul I şi III chiar IV fluctuaţii care se prelungesc luni, până la 1-2 ani, atingând stadiul de comă ireversibilă.

CARCINOMUL HEPATIC PRIMITIV

Carcinoamele hepatice primitive se dezvoltă în 60-90% din cazuri într-un ficat cirotic, mai ales cu ciroză macronodulară, cu virus hepatitic C sau B, ori asociere C+B (când virusul C ar fi factorul carcinogenetic mai important). Când se dezvoltă un carcinom, starea generală a bolnavului cirotic se deteriorează, apare mărirea de volum a ficatului, febră, volumul ascitei creşte şi lichidul de ascită devine exudat, nu rareori hemoragic; apar modificări imagistice hepatice (ecografic, TC) şi markerii tumorali în ser. Tumorile nu prea mari pot fi rezecate prin chirurgie segmentară (vezi cap. "Cancerul hepatic primitiv")

PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ ŞI ALTE INFECŢII

Bolnavii cirotici sunt predispuşi la o *peritonită fără cauză evidentă: peritonita bacteriană spontană* (PBS). Ei sunt predispuşi, de asemeni, la tuberculoză (pulmonară, peritoneală), pneumonie (mai ales la alcoolici), infecţie urinară, limfangită, endocardită, septicemie (frecventă în stadiu Child C).

Un nivel al interleukinei 6 în plasmă, de peste 200 pg/ml indică prezenţa infecţiei în ciroza decompensată.

Infecţiile sunt favorizate de insuficienţa mecanismelor macrofagice (hepatice, splenice) de debarasare a bacterilor din sângele portal, în condiţiile existenţei şunturilor portosistemice şi a şunturilor intrahepatice din jurul nodulilor cirotici. Se adaugă afectarea funcţiei polimorfonuclearelor neutrofile, scăderea complementului seric, reducerea fibronectinei, a opsoninelor.

PBS apare la 8% din toţi bolnavii cirotici cu ascită şi apare la 31% din bolnavii sever decompensaţi, aflaţi în spital. *PBS are origine de obicei intestinală.* Bacteriile gramnegative traversează peretele intestinal, care are permeabilitate crescută, iar insuficienţa funcţiei reticuloendoteliale permite episoade de bacteriemie şi toxemie sistemică cu homoculturi pozitive. În aceste episoade, bacteriile trec în limfa hepatică şi aceasta infectează ascita, eventual, şi transudatul pleural (fig. 6). Iniţial, infecţia monomicrobiană a ascitei este *non-neutrocitică* (nu cresc PMN în ascită).

Lichidul de ascită este un mediu favorabil proliferării germenilor. Deficitul de opsonizare din ascită explică o insuficientă învelire a bacteriilor care nu vor mai putea fi digerate de către polimorfonuclearele neutrofile (PMN). Ascita non-neutrocitică infectată monobacterian se poate vindeca spontan, când ascita are activitate opsonizantă eficace, sau, evoluează spre

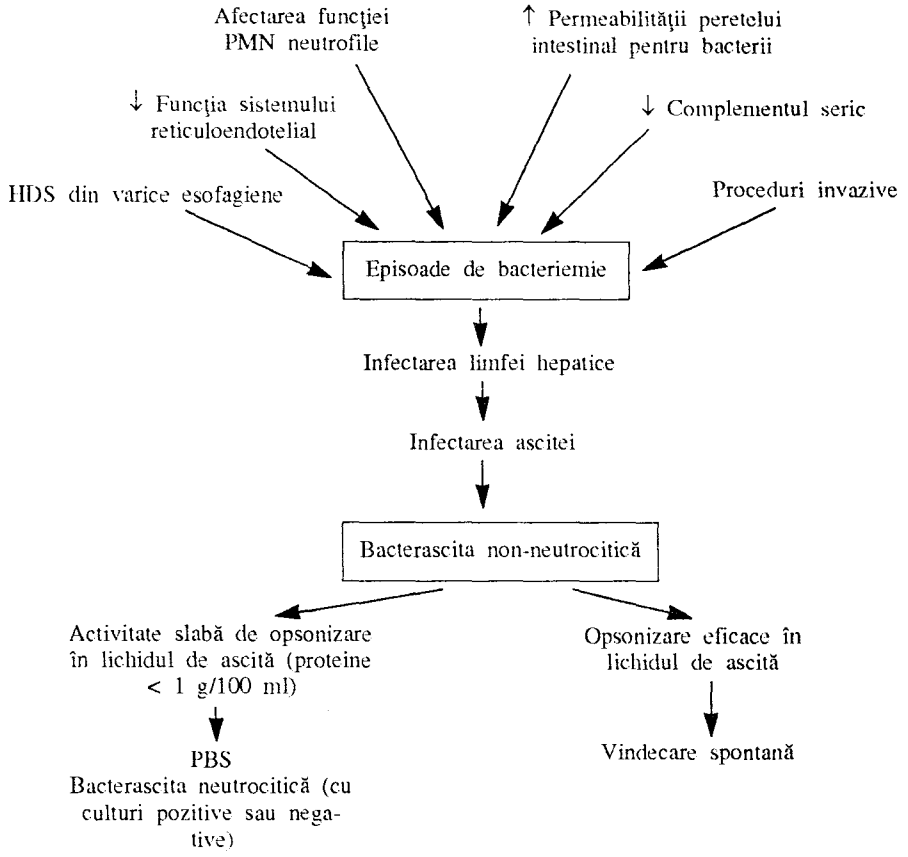


Fig. 6 – Patogenia PBS (după Sheila Sherlock, 1997).

PBS tipică în caz de activitate opsonizantă slabă a ascitei. Această *"bacterascită (monomicrobiană) non-neutrocitică"* este o variantă a PBS, pe care adesea, probabil, o precede (fig. 6). PBS este o *bacterascită neutrocitică* (număr crescut de PMN neutrofile, cu culturi pozitive sau negative). Capacitatea de opsonizare a ascitei poate fi apreciată indirect prin dozarea proteinelor din ascită: PBS va apare în următorii 3 ani la 25% din ciroticii care au sub 1 g proteine/100 ml lichid de ascită. Alţi factori predictivi pentru PBS, sunt: hiperbilirubinemia importantă, sângerarea din varicele esofagiene, existenţa unui episod anterior de PBS.

Originea intestinală a bacteriilor, nu este singura. PBS poate apare după bacteriemii tranzitorii provocate de manevre ca endoscopia, cateterismul vezical, instalarea sondei nasogastrice, a cateterului venos.

În 90% din cazuri, infecţia este monomicrobiană cu Escherichia coli, pneumococi, Klebsiella; mai rar, Campylobacter foetus, Pasteurella, meningococi şi rar, anaerobi. Hemoculturile sunt pozitive în 80% din cazuri. Coloraţia

gram din lichidul de ascită detectează rareori germenul. Culturile din lichidul de ascită sunt pozitive în 30-50% din cazuri.

Când infecţia ascitei este polimicrobiană, nu este de obicei o infecţie spontană, ci urmează unei cauze: perforare de viscer, abcese în abdomen, paracenteză. În aceste *peritonite secundare,* glucoza din ascită scade, proteinele cresc peste 1 g/100 ml, numărul de leucocite este peste 10 000/mm^3, iar la 48 ore de la începutul terapiei antibiotice, culturile rămân pozitive şi numărul de PMN neutrofile creşte.

Tablou clinic. PBS este uneori *zgomotoasă* cu caracteristicile unei *peritonite acute:* febră, durere abdominală cu sau fără semne de iritaţie peritoneală, frisoane, leucocitoză; lichidul de ascită, care devine exudat, este tulbure, conţinând un număr crescut de PMN neutrofile, iar cultura din lichidul de ascită poate fi pozitivă. *Mai frecvent, tabloul PBS este atenuat:* lipseşte durerea abdominală, febra, dar ascita nu mai răspunde la diuretice, funcţia hepatică sau/şi renală se deteriorează aparent inexplicabil (apare encefalopatie hepatică, retenţie azotată), se constituie o leucocitoză persistentă, aparent fără motiv. În 33% din cazuri, lipsesc şi durerea, şi febra, şi encefalopatia. Numărătoarea leucocitelor în lichidul de ascită permite în aceste cazuri fără simptome şi semne afirmarea diagnosticului şi instituirea antibioticoterapiei empirice, atunci când *numărul de PMN neutrofile este peste 250 mm^3,* iar *numărul de leucocite total este peste 500/mm^3,* chiar dacă culturile şi frotiul gram sunt negative *("ascita neutrocitică cu culturi negative").* Aceste ascite neutrocitice apar mai frecvent când ascita nu a fost cultivată de la început, din momentul internării, pe medii cu sânge (bulion-sânge), măsură care creşte şansele de depistare a microbilor în ascită. Răspunsul la antibioticoterapia empirică în ascitele cu culturi negative, constă în scăderea în 48 ore cu 50% a leucocitelor în lichidul de ascită. Uneori, manifestările infecţiei sau/şi agravarea insuficienţei hepatice apar în absenţa ascitei depistabile clinic; în aceste cazuri, ascita apare la examenul ecografic sau la TC sub forma unor colecţii limitate de lichid de ascită infectat. Terapia antibiotică empirică se practică şi în aceste situaţii.

Tratamentul PBS constă în administrarea *cefalosporinelor de generaţia a III-a* pentru 5 zile: cefotaxim 2 g la 6-8, sau chiar la 12 ore i.v. (cu adaptarea dozei la funcţia renală) sau ceftriaxon 0,5-1 g la 12 ore i.v. sau ceftazidim 2 g la 8-12 ore i.v. *Terapia se poate adapta ulterior la antibiogramă.* Dacă după 48 ore, PMN scad (de dorit cu 50%), tratamentul poate fi sistat după 5 zile. Dacă nu, terapia se continuă 7-14 zile, cu controlul repetat al PMN în lichidul de ascită. Factorii predictivi pentru lipsa de succes a antibioticoterapiei şi pentru evoluţia fatală sunt: infecţie severă, hemoragie digestivă recentă, transaminaze serice crescute, un grad avansat al insuficienţei renale şi/sau hepatice, apariţia PBS în cursul internării.

Alternativ la cefalosporine şi eficace în cele mai multe cazuri, este chinolona *ofloxacină, oral,* 400 mg la 12 ore.

Asocierea ampicilină 4 g/24 ore (1 g la 6 ore i.v.) plus gentamicină 3 mg/kg corp/24 ore (1 m/kg corp la 8 ore), eficace în unele cazuri, nu ar

mai trebui folosită decât în lipsa cefalosporinelor sau a chinolonei. Ciroticii sunt foarte sensibili la nefrotoxicitatea aminoglicozidelor, chiar în doze uzuale. Corticala renală este "şuntată" chiar la ciroticii fără ascită şi funcţia renală trebuie monitorizată foarte atent dacă totuşi se decide administrarea aminoglicozidelor.

Evoluţie şi prognostic. *Mortalitatea* în PBS tratată este de 50%. *Rata de recurenţă* în primul an după episodul iniţial, este de peste 70%, dintre care iarăşi vor deceda 50%. Gravitatea PBS se explică prin aceea că ea apare la bolnavi cu ciroză avansată. Evoluţia nefavorabilă este semnalată de leucocitoza foarte ridicată, hiperbilirubinemia marcată, creşterea importantă a creatininei serice. Frecvenţa recurenţei se corelează cu gradul insuficienţei sintezei hepatice a proteinelor şi cu scăderea proteinelor în ascită. Diureticele, prin creşterea proteinelor din ascită, cresc capacitatea opsonizantă. În PBS recurentă se poate recurge la *transplant hepatic.*

Terapia profilactică cu norfloxacină 400 mg/24 ore, în doză unică, timp de 21 zile, reduce flora intestinală şi scade rata recurenţelor, ca şi riscul primului episod de PBS. *Trimetoprim sulfametoxazolul* şi *ciprofloxacina* sunt, de asemeni, eficiente. Terapia profilactică cu norfloxacină nu reduce însă mortalitatea, deoarece PBS apare adesea la bolnavi cu ciroză avansată, care vor deceda prin comă hepatică sau alte complicaţii. *Profilaxia cu norfloxacină este utilă chiar înainte de primul episod de peritonită,* la bolnavii cu risc ridicat (ascită săracă în proteine, hemoragie digestivă), mai ales la cei propuşi pentru transplant hepatic.

SINDROMUL HEPATO-RENAL (SHR)

Este o insuficienţă renală (IR) funcţională, (rinichiul este morfologic normal), care complică o ciroză avansată (stadiul Child C) cu ascită şi insuficienţă hepatică importantă, adesea cu encefalopatie. Rinichii transplantaţi de la un bolnav cu SHR funcţionează normal. *În rinichi,* are loc o *redistribuţie a sângelui,* cu vasoconstricţie preglomerulară în zona cortexului renal, ceea ce duce la şuntarea corticalei şi reducerea ratei filtrării glomerulare. Apare *insuficienţa funcţiei glomerulare,* cu *păstrarea funcţiei tubulare.* Boala renală agravează insuficienţa hepatică şi moartea se produce în coma hepatică (secreţie crescută de uree serică în lumenul colonic cu hiperproducţie de NH_3). Transplantul hepatic duce la revenirea la normal a funcţiei renale. În lipsa transplantului hepatic, mortalitatea în SHR este peste 90%.

SHR este adesea precipitat de reducerea volemiei prin diureză excesivă (rata diurezei depăşeşte cantitatea de lichid de ascită resorbit în vase şi se pierde apa din vase), paracenteze, hemoragie, diaree, infecţie. Uneori, nu se depistează vreun factor precipitant.

Tablou clinic, examene de laborator. *În stadiile iniţiale fără retenţie azotată,* există incapacitatea rinichiului de a excreta o sarcină de apă, hiponatremie şi hiponatriurie. *Urmează retenţia azotată progresivă.* Progresia retenţiei azotate poate fi rapidă, cu dublarea creatininemiei serice în mai puţin de 14 zile *(tipul 1 de SHR)* sau progresia poate fi lentă *(tipul 2 de SHR).*

În stadii avansate ale retenţiei azotate progresive, bolnavii au ascită refractară, icter, adesea encefalopatie şi hiponatremie (frecvent sub 120 mEq/l), iar apa şi sodiul se acumulează chiar în condiţiile dietei hiposodate şi a terapiei diuretice. Bolnavii sunt oligurici sub (1000 ml/zi), anorexici şi astenici. Apoi apar greaţa şi vărsăturile, somnolenţa.

Examenul sumar de urină este normal: nu există proteinurie, sedimentul urinar este normal. Na^+ urinar este foarte scăzut, sub 10 mEq/l (adesea sub 5mEq/l), iar osmolaritatea urinară este normală ori crescută şi este mai mare decât osmolaritatea plasmatică. Nu se obţine ameliorare persistentă prin creşterea volumului plasmatic. *În stadiul terminal,* care durează câteva zile până la 6 săptămâni, *se accentuează encefalopatia hepatică şi bolnavii mor în comă hepatică.* În momentul morţii, există mai curând azotemie biochimică decât uremie. Când sunt prezente manifestările insuficienţei renale, pot fi greu de deosebit de manifestările insuficienţei hepatice şi ele uneori coexistă (halenă amoniacală şi fetor hepatic concomitente). SHR poate, rar, progresa la necroză tubulară acută.

Diagnostic pozitiv se bazează pe criterii majore şi minore.

Criterii majore:

Ciroză hepatică avansată, cu ascită şi insuficienţă hepatică;
Creatinină serică peste 1,5 mg/100 ml;
Absenţa proteinuriei (sau maxim 500 mg/24 ore);
Sediment urinar normal;
Ireversibiliatatea la expandarea volumului plasmatic.

Criterii minore:

Absenţa şocului, a infecţiei severe, a drogurilor nefrotoxice;
Hiponatremie sub 130 mEq/l şi hiponatriurie sub 10 mEq/l;
Osmolaritate urinară mai mare decât cea plasmatică;
Volum urinar sub 1000 ml/24 ore.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut, după caz, cu insuficienţa renală iatrogenă.

Insuficienţa renală iatrogenă la cirotici şi necroza tubulară acută pot fi evocate în următoarele situaţii:

– *Administrarea AINS,* prin efectul antiprostaglandinic, perturbează echilibrul prostaglandinelor cu alte substanţe vasoactive renal şi generează un sindrom asemănător cu SHR: scade rata filtrării glomerulare şi clearance-ul apei libere, dar *boala dispare* după oprirea administrării drogului.

– *Hipovolemia indusă de diuretice, diaree* etc. Este rapid reversibilă la creşterea de volum plasmatic (apare creşterea volumului urinar după infuzia 250 ml de soluţie salină izotonă). Este tot o insuficienţă renală funcţională (azotemie prerenală) uşor de confundat cu SHR, dar aceasta din urmă nu răspunde la expansiunea volemică.

– *Insuficienţa renală la nefrotoxice.* Bolnavii cirotici sunt foarte sensibili chiar la doze mici de aminoglicozide. Diagnosticul se susţine prin dozarea $beta_2$ microglobulinei. Nefrotoxicitatea la ciclosporină răspunde la

hemodializă. În cazul nefrotoxicității la aminoglicozide și substanțe de contrast, sodiul urinar nu scade.

– *Necroza tubulară acută (NTA) la bolnavul cirotic* se diferențiază de SHR după câteva criterii (tabel VI)

TABELUL VI

	SHR	*NTA*
Osmolaritate urinară	Normală sau crescută $\frac{\text{Osmolaritate urinară}}{\text{Osmolaritate plasma}} > 1$	Urina izoosmolară cu plasma $\frac{\text{Osmol urin.}}{\text{Osmol plasm.}} = 1$
Na urinar	Sub 10 mEq/l	Peste 20 mEq/l
$\frac{\text{Creatinină urinară}}{\text{Creatinină plasmatică}}$	Peste 30/1	Sub 20/1

– *Alte leziuni morfologice renale la cirotici.* Sunt reprezentate de o *nefropatie preexistentă, sau de depozitele IgA și complement* în mezangiu la ciroticii alcoolici, ori de glomerulonefrita crioglobulinemică. Aceşti bolnavi au un examen de urină patologic: proteinurie, hematurie, cilindrurie, leziuni morfologice la puncția-biopsie renală.

Patogenie. Modificările intrarenale sunt asemănătoare cu cele din patogenia ascitei. Vasodilatația arterială periferică importantă, prin exces de NO, conduce la reducerea volumului plasmatic efectiv cu tendința la hipotensiune arterială. O pierdere suplimentară de volum (diuretice, paracenteze) agravează situația. Debitul cardiac, deşi nu scade sau este crescut, se distribuie preferențial la creier, viscere și piele iar fluxul plasmatic renal scade. Este stimulat sistemul nervos simpatic, cu creşterea noradrenalinei și a reninei plasmatice. Apar modificări în circulația intrarenală, cu spasm preglomerular și șuntarea glomerulilor corticali. Rata filtrării glomerulare scade, iar renina plasmatică creşte și prin ischemie renală. Aceste modificări ale circulației intrarenale există și la bolnavi cu ciroză compensată și explică susceptibilitatea acestora de a dezvolta insuficiență renală cu oligurie, chiar la modificări mici ale volemiei (hemoragii mici care nu scad TA, paracenteze aparent modeste, terapie diuretică obișnuită). La modificările circulatorii intrarenale participă și dezechilibrul între substanțele vasoconstrictoare și cele vasodilatatoare (vezi patogenia ascitei): se reduce producția renală de prostaglandine E_2 vasodilatatoare și de kalikreină (ruperea echilibrului kalikreină-chinină), creşte producția de tromboxan A_2 vasoconstrictor și de cisteinil-leucotriene vasoconstrictoare. Cresc endotelinele plasmatice vasoconstrictoare (endotelina 1 de sursă endotelială vasculară și endotelina 2 de sursă tisulară), ca efect al endotoxinemiei.

Scăderea ratei de filtrare glomerulară explică oliguria și retenția azotată. Fluidul care ajunge la tubii renali circulă lent în contact cu un epiteliu tubular normal (tubii renali sunt normali în SHR), explicând scăderea Na^+ urinar în ciuda restricției aportului. Deşi Na^+ se reține avid la nivel tubular

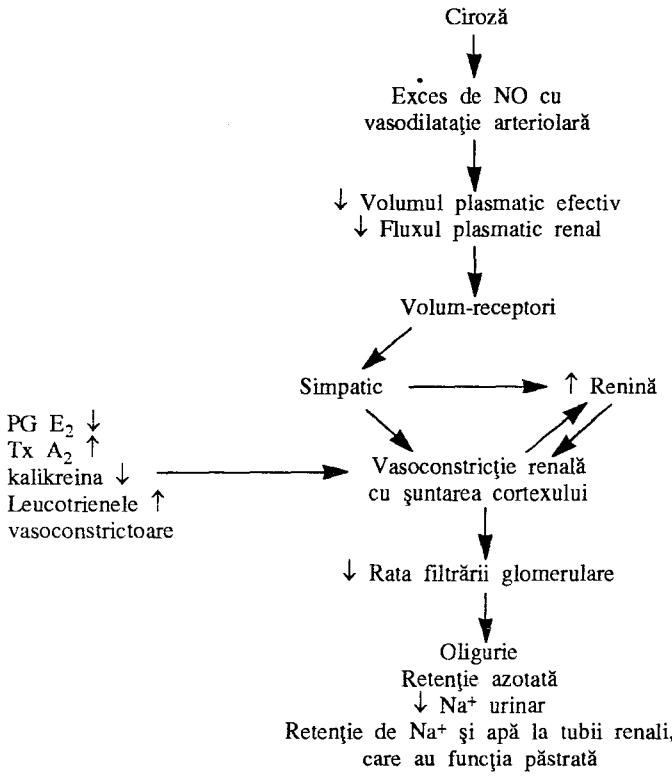


Fig. 7 – Patogenia SHR.

renal, aparent ciudat, există hiponatremie. Hiponatremia se explică prin deplasarea Na^+ extracelular spre interiorul celulelor (fenomen care apare în faze avansate ale cirozei, chiar în lipsa SHR), prin pierderea Na^+ datorită excesului de diuretice, prin diluţia Na^+ seric datorită suprahidratării (rinichiul la bolnavii cirotici, nu elimină o sarcină suplimentară de apă).

Tratament. Cauza SHR şi cauza morţii în SHR fiind insuficienţa hepatică şi nu leziunea renală, terapia vizează ameliorarea bolii hepatice. Singura terapie eficace este *transplantul hepatic,* după selecţia atentă a bolnavilor. În aşteptarea sa, poate fi utilă *dializa extrarenală sau TIPS.* După transplantul hepatic, revine funcţia renală.

Alte forme de terapie au rezultate slabe; peste 90% din bolnavi mor, întrucât ei sunt în stadiu avansat al CH. Moartea are loc în coma hepatică şi, uneori, prin hemoragia din varicele esofagiene (rupte prin suprahidratare).

Până la 10% din bolnavi supravieţuiesc prin reversibilitatea funcţiei hepatice. Vor fi tratate encefalopatia hepatică şi factorii precipitanţi ai acesteia. Se sistează administrarea de diuretice, AINS, aminoglicozide şi se opresc paracentezele. Se instituie restricţia de lichide, sodiu, proteine, potasiu. Nu

se va trata hiponatremia terminală cu soluţii hipertone saline, întrucât ea are la bază un mecanism complex (de diluţie, de depleţie şi prin fuga Na^+ în celule), iar Na^+ total nu este scăzut, existând riscul edemului pulmonar acut. Asocierea hiponatremiei cu retenţia azotată şi hipotensiunea arterială constituie un eveniment terminal, ireversibil la orice tratament.

Alte măsuri cu efect slab, nedovedit sau nul:

– *Reexpansionarea prudentă a volemiei cu soluţii de albumină desodată* sau sânge, creşte fluxul sanguin renal şi declanşează diureza, dar răspunsul nu poate fi susţinut. Metoda se foloseşte la presiuni venoase centrale (PVC) de sub 6 cm H_2O şi nu se vor administra cantităţi mai mari de 1000 ml lichid, fără a deşăşi o PVC de 9 cm H_2O din cauza riscului ruperii varicelor esofagiene.

– *Manitolul* nu aduce beneficii şi are riscul acidozei intracelulare.

– *Furosemidul* nu este de folos.

– *Dializa extrarenală* a condus la recuperări ocazionale, dar supravieţuirea nu este ameliorată şi poate fi precipitată hemoragia digestivă. Poate fi utilizată în aşteptarea transplantului.

– *Medicaţia vasoactivă:* dopamina 2-3 μg/kg/min ameliorează tranzitor fluxul sanguin renal şi funcţia renală, dar nu prelungeşte viaţa.

– *Recircularea ascitei* (reinfuzia sau şuntul peritoneo-venos) aduce uneori ameliorări, dar nu modifică mortalitatea.

– *TIPS* obţine unele ameliorări, dar în ciroza Child C are rezultate globale slabe. El poate fi util în aşteptarea transplantului hepatic.

– *Inhibitorii oxidului nitric (NO)* sunt în experiment.

HIPERSPLENISMUL

Devine o complicaţie, când trombocitopenia este suficient de importantă pentru a cauza hemoragii. În aceste cazuri, se indică transfuzia de trombocite. Foarte rar, când splina este foarte mare şi hemoragiile semnificative, unii specialişti mai recurg la splenectomie, dar riscul operator este ridicat.

Sindromul hemoragipar, în general, (coagulopatie, coagulare intravasculară diseminată) poate deveni suficient de grav pentru a fi considerat o complicaţie (vezi tulburările de coagulare din ciroză).

Coagularea intravasculară diseminată evoluează de obicei latent şi apare mai ales după instalarea şuntului peritoneo-venos (Le Veen).

TULBURĂRI HIDROELECTROLITICE ŞI ACIDOBAZICE

Sunt de obicei complicaţii ale terapiei diuretice.

Hipokaliemia. La valori ale K^+ *sub 3 mEq/l,* se indică *oprirea diureticelor* şi *suplimentare de* K^+. Diureza excesivă cu hipokaliemie şi alcaloză, uneori asociate şi cu hipocloremie, precipită encefalopatia hepatică. În cazul tiazidicelor, efectul persistă şi după oprirea administrării lor, astfel încât pierderea urinară de K^+ continuă, iar alcaloza se accentuează.

Diureticele tiazidice sunt cauza obişnuită a hipokaliemiei, prin promovarea livrării de mari cantităţi de Na^+ la nefronul distal, condiţionând un schimb mai intens al K^+ din celula tubulară renală pentru Na^+ intraluminal.

Manifestările hipokaliemiei sunt: astenie, hipotonie musculară, hipo- sau areflexie osteotendinoasă, hipotensiune arterială ortostatică (chiar colaps), modificări ECG.

Hiponatremia de depleţie apare când se pierde Na^+ urinar în exces faţă de apă, în condiţiile unei diete excesiv de sărace în Na^+. Natremia este sub 130 mEq/l. Semnele clinice apar după o perioadă de diureză abundentă: hipotensiune arterială până la şoc, astenie, crampe musculare, retenţie azotată *(creatinina serică peste 1,8 mg/100 ml indică oprirea diureticului),* hipotonia şi înfundarea globilor oculari, pielea pierde turgorul şi păstrează pliul cutanat 30 sec (semnul Casper).

Când hiponatremia de depleţie apare *în faze avansate ale cirozei sau în sindromul hepatorenal, nu se* vor administra *suplimente de* Na^+, întrucât în aceste stări grave se asociază adesea trecerea Na^+ în celule şi Na^+ total poate fi crescut.

Hiponatremia de diluţie. Cantitatea totală de Na^+ din organism (şi din spaţiul extracelular) este crescută, dar este întrecută de cantitatea de apă reţinută. De obicei, apare prin aportul de lichide fără restricţie, la cei cu dietă hiposodată şi prin deficit renal în eliminarea unei sarcini de apă (în cadrul perturbărilor circulatorii intrarenale). Unele cazuri se datorează şi hipersecreţiei de ADH, care determină retenţie de apă la nivelului tubului colector. Clinic, semnele apar de obicei la valori ale Na^+ sub 125 mEq/l şi rezultă din pătrunderea apei din sectorul hipoton, în celule, inclusiv în celulele cerebrale. Hiperhidratarea intracelulară realizează "sindromul intoxicaţiei cu apă": apatie, anorexie, vărsături, confuzie mentală, delir, convulsii, comă. Edemele şi ascita sunt staţionare sau cresc, ceea ce evită confuzia cu hiponatremia de depleţie, care evoluează cu scăderea TA, paralelă cu diminuarea ascitei şi edemelor. *Remediul este restricţia de lichide:* aport de lichide 150-200 ml/zi; din alimente provin încă cel mult 200 ml, la care se adaugă apa metabolică, astfel încât disponibilul zilnic de apă nu depăşeşte 500 ml. Prevenirea hiponatremiei de diluţie se obţine limitând aportul de lichide la ciroticul cu ascită, la 1000-1500 ml/zi, odată cu instituirea dietei hiposodate, ca prim pas în tratamentul ascitei.

La bolnavii cu ciroză avansată şi la cei cu SHR, hiponatremia poate rezulta din trecerea Na^+ în celule. În acest caz se sistează diureticele, se restrânge aportul de lichide la 500 ml/zi şi *nu se vor administra suplimente de* Na^+, întrucât Na^+ total şi apa sunt excesive, aportul de Na^+ ducând la retenţie suplimentară de apă şi Na^+ şi risc de edem pulmonar acut.

SINDROMUL HEPATO-PULMONAR

Şunturile arterio-venoase pulmonare microscopice sunt şunturi dreapta-stânga şi explică *cianoza,* mai ales la efort, şi *dispneea,* care nu se ame-

liorează la decubit *(platipnee).* Se asociază frecvent *hipocratism digital.* Sindromul apare în stadiul Child C şi, de aceea prognosticul este rezervat. *Transplantul hepatic* este singura terapie eficientă. Oxigenoterapia este paliativă. La ex. radiografic, apar infiltrate pulmonare nodulare, care corespund vaselor pulmonare dilatate şi şunturilor arterio-venoase. Şunturile se demonstrează ecografic, prin scanning pulmonar cu albumină marcată cu Tc^{99} sau prin angiografie.

TROMBOZA VENEI PORTE

Determină creşterea presiunii în varicele esofagiene şi gastrice, cu risc de hemoragie digestivă. *Tratamentul* constă în *scleroza variceală sau/şi şunt porto-cav.*

RUPTURA HERNIEI OMBILICALE

Este urmată de mortalitate ridicată prin insuficienţă renală sau şoc. De aceea, ruptura trebuie prevenită prin paracenteza imediată în ascita sub tensiune cu hernie ombilicală ulcerată.

FORME SPECIALE ALE CIROZEI HEPATICE

CIROZA POSTVIRALĂ

Este cea mai frecventă formă de CH şi tabloul clinic, biologic şi morfologic, corespunde în mare parte tipului de CH descris anterior.

Evoluţia spre ciroză în infecţie cu virusurile hepatitice este favorizată de consumul de alcool. Un rol important în fibrogeneză revine celulelor Ito. Ciroza este, de obicei, macronodulară şi mai rar este micronodulară. Evoluţia este progresivă, spre decompensare. Splenomegalia este mai importantă decât în ciroza alcoolică.

CIROZA ALCOOLICĂ*

Etiologie, Patogenie, Morfogeneză. Alcoolul este cauza a trei categorii de leziuni hepatice: steatoza, hepatita alcoolică şi ciroza. Aceste leziuni pot coexista, câte două sau toate trei, în acelaşi ficat. *Ciroza alcoolică este cel mai des micronodulară.* Uneori, ciroza micronodulară progresează, în stadiile finale la ciroză macronodulară. Formarea nodulilor este foarte lentă, (datorită inhibării regenerării hepatice de către alcool?). În ciroza alcoolică există şi steatoză, iar hepatita alcoolică se asociază sau nu. *Steatoza şi hepatita alcoolică preced ciroza.* Necrozele hepatocitare sunt necesare pentru instalarea cirozei. Necrozele fiind mai importante în hepatita alcoolică decât în steatoză, mulţi specialişti susţin că hepatita alcoolică precede obligatoriu

* Pentru „Ciroza alcoolică" vezi şi Capitolul XXXIV „Ficatul alcoolic".

ciroza. Recent se susţine că secvenţa hepatită alcoolică-ciroză nu este obligatorie, întrucât ciroza alcoolică poate urma fibrozei celulare din spaţiile Disse, în lipsa necrozelor hepatocitare şi a inflamaţiei.

Steatoza hepatică apare după ingestia acută de alcool şi este reversibilă în 6 săptămâni dacă se sistează aportul de alcool. Încărcarea grasă a hepatocitului este urmarea captării crescute şi a sintezei crescute de acizi graşi, ca şi a oxidării reduse a acestora. *Hepatita alcoolică apare după o perioadă lungă de aport alcoolic* (săptămâni, luni) şi se caracterizează prin necroze hepatocelulare, inflamaţie cu polimorfonucleare (datorită factorilor chemotactici eliberaţi de hapatocitele care metabolizează alcoolul), corpi Mallory, fibroză pericelulară. PMN eliberează citokine şi radicali de O_2. În cursul constituirii cirozei alcoolice, apare mai întâi o necroză a hepatocitelor centrolobulare, urmată de *fibroză perivenulară (scleroza hialină centrală; necroza sclerozantă hialină).* Aceasta determină ulterior ocluzia venelor centrolobulare cu hipertensiune portală, iar mai târziu formarea de noduli. Fibroza centrolobulară apare în această zonă, deoarece metabolismul acetaldehidei rezultată din alcool creşte consumul de O_2 pe hepatocit agravând brutal hipoxia fiziologică locală (sângele fiind în mod normal tot mai sărac în oxigen de-a lungul sinusoidelor hepatice, pe măsură ce progresează de la periferie spre centrul lobului). Suferinţa hepatocitară este determinată şi de fibroza din spaţiile Disse, ca urmare a stimulării spre fibrogeneză a celulelor Ito de către acetaldehidă (fig. 1). Celulele Ito activate determină contracţia benzilor de fibroză, contribuind astfel la micşorarea progresivă a ficatului. Complexul acetaldehidă-proteină din hepatocite ar putea iniţia un mecanism imun cu sensibilizarea limfocitelor şi sinteză de anticorpi, care lezează hepatocitele.

Rolul cirogen al alcoolului nu depinde de tipul de băutură, ci de cantitatea de alcool pe 24 ore şi de durata aportului. Omul normal nu poate metaboliza mai mult de 160-180 g alcool pe zi. La bărbaţi, ciroza se constituie în caz de aport zilnic de 80g etanol (0,8-1 l vin, peste 200g coniac sau whisky, cca 2 l bere) timp de peste 10 ani (mai ales după 20 ani). Un risc crescut pentru ciroză apare însă de la consumul de numai 40 g alcool/zi. La cei care au consumat 60 g etanol/zi timp de 5 ani, nu a apărut ciroza. În schimb după consumul zilnic de 160 g alcool timp de 8 ani, ciroza apare la mulţi. La femei, după ingestia aceleiaşi cantităţi de alcool, alcoolemia este mai mare decât la bărbaţi deoarece corpul femeii este mai mic, volumul lichidian în care se distribuie alcoolul este mai mic, femeile au mai puţină grăsime, alcool-dehidrogenaza gastrică este mai puţină. De asemenea, nivelurile de acetaldehidă după consumul de alcool sunt mai mari la femei. Dozele periculoase pentru ciroză la femei sunt, de aceea, mai mici cu cca 50% faţă de bărbaţi. La multe femei, efectul cirogen apare de la 40 g alcool/24 ore, iar riscul crescut pentru ciroză de la 20 g/24 ore. Femeile au o frecvenţă mai mare a leziunilor hepatice alcoolice şi o evoluţie mai rapidă a hepatitei alcoolice la ciroză, chiar în condiţiile sistării aportului de alcool. Susceptibilitatea hepatică mai mare la alcool a femeii se datoreşte hormonilor estrogeni (inclusiv contraceptive), care afectează funcţiile hepatocelulare.

Infecţia cu virus hepatitic B şi, mai ales C, accelerează constituirea cirozei alcoolice. Anticorpi anti-HVC există la cel puţin 25% în unele statistici până la 50%) din ciroticii alcoolici.

Factorul genetic. Sensibilitatea hepatică individuală la alcool poate fi explicată şi prin susceptibilitatea la fibroză dependentă de polimorfismul genelor care encodează enzimele implicate în fibrogeneză şi, de asemenea, de prezenţa diferitelor izoenzime ale alcool-dehidrogenazei. Alcool-dehidrogenaza este encodată la 5 locuri diferite pe cromozomul 4. Aldehid-dehidrogenaza (fig. 8) este encodată pe 4 cromozomi diferiţi. Alcoolul este metabolizat de citocromul P450-II-E_1. Acetaldehida este metabolizată la acetat în mitocondrie prin intervenţia în special, a aldehid-de-hidrogenazei 2 (ALDH 2). Orientalii (chinezi, japonezi) au frecvent o formă inficace a ALDH 2, ceea ce explică flush-ul acetaldehidic care îi determină să nu consume alcool.

Denutriţia proteică. Deficitul de aminoacizi cu grupe metil-(colină) şi cu sulf-(metionină) favorizează apariţia cirozei la alcoolic. Aportul de alcool furnizează energie (1 g alcool aduce 7 cal.) şi explică parţial reducerea aportului de alimente la marii alcoolici. O bună nutriţie nu previne, însă, ciroza, alcoolul fiind cirogen "per se". Denutriţia singură nu generează ciroză la om. Nu este exclusă, însă, existenţa unui prag de toleranţă la alcool, fără leziune hepatică, în condiţii de dietă optimă.

Multitudinea de factori care intervin în patogeneza cirozei alcoolice explică de ce *numai la 10-20% din marii băutori apare ciroza.*

Manifestările clinice rezultă din capitolul "Ciroza hepatică". Pledează pentru ciroza alcoolică ficatul mare la un consumator de alcool, contractura Dupuytren, hipertrofia parotidiană, atrofia testiculară. Splenomegalia apare târziu când decompensarea metabolică este dominantă şi este de mult timp manifestă. Splina creşte mai puţin decât în ciroza postvirală. Varicele esofagiene sunt, însă, prezente precoce.

Examene de laborator. TGO (AST) creşte mai mult decât TGP (ALT), raportul TGO/TGP fiind adesea egal cu 2. Una din explicaţii este provenienţa TGO şi din lezarea alcoolică musculară, nu numai din lezarea mitocondriilor hepatice, câtă vreme TGP provine practic numai din ficat. La alcoolici este scăzută forma biologic activă a vitaminei B_6, necesară pentru activitatea atât a TGO, cât şi a TGP. *GGTP creşte* prin inducţie enzimatică (mai puţin prin lezare hepatocitară) şi s-a impus ca test de "screening" pentru abuzul de alcool. Asocierea macrocitozei (VEM > $95\mu^3$) cu creşterea GGTP identifică *abuzul cronic de alcool. Fosfataza alcalină serică* poate creşte, depăşind de 4 ori normalul. *IgA serice* pot creşte mult; pot apărea depozite de-a lungul sinusoidelor datorită stimulării locale a sistemului imun. Acidul uric, lactatul, trigliceridele serice cresc, glucoza poate să scadă.

Evoluţie, prognostic. Ciroza alcoolică nu are o evoluţie neapărat progresivă (ca ciroza postvirală). *Se obţine o încetinire a evoluţiei bolii, dacă se sistează aportul de etanol.* La bolnavii cu ascită, icter şi hemoragie variceală, supravieţuirea este 50% după 5 ani; dacă se sistează aportul de alcool, supravieţuirea devine 60%. Asocierea cirozei cu hepatita alcoolică are

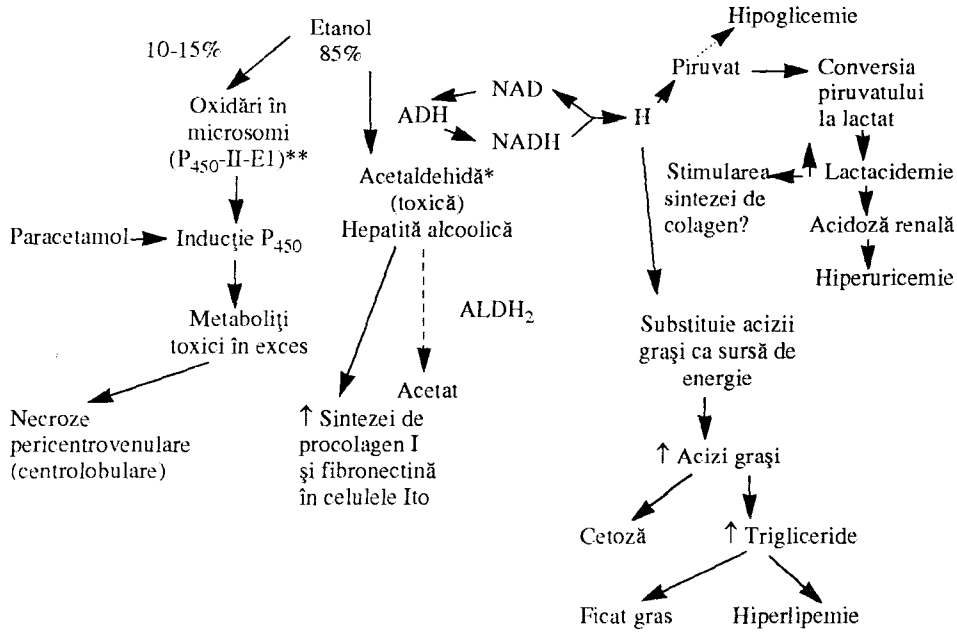


Fig. 8 – Oxidarea alcoolului în celula hepatică (modificat după Sheila Sherlock).

Alcoolul nu poate fi depozitat. El este obligatoriu oxidat. Producţia de acetaldehidă, toxică, este crescută iar conversia la acetat scăzută. Hidrogenul care se produce, explică ficatul gras şi hipertrigliceridemia. Hidrogenul care mai rămâne disponibil este folosit la conversia piruvatului la lactat. Reducerea piruvatului spre calea glucozei duce la hipoglicemie. Stimularea (inducţia) sistemului P450-II-E1 duce la toleranţă la alcool şi medicamente şi la metabolism crescut al testosteronului (feminizare, infertilitate). Liniile punctate indică căi metabolice deprimate. ADH = alcooldehidrogenaza; ALDH2 = alcooldehidrogenaza 2; NAD = nicotinamidadenindinucleotid.

*Formarea acetaldehidei are loc în citosol. Metabolizarea acetaldehidei la acetat are loc în mitocondrii. Acetaldehida explică majoritatea leziunilor hepatitei alcoolice: lezarea de membrane, necroză celulară, se leagă la tubulină afectând microtubulii citoscheletonului, stimulează sinteza de procolagen I şi fibronectină în celulele Ito.

**Alcoolul determină inducţia enzimatică a sistemului oxidant microsomal P450-II-E1. El este inductibil şi de către unele medicamente ca paracetamolul (acetaminofen) şi carcionogeni. Se explică susceptibilitatea alcoolicilor la medicamente care sunt hepatotoxice prin metaboliţii lor şi care în doze terapeutice pot determina leziuni hepatice grave.

cel mai prost prognostic (din cauza hepatitei). În stadiul decompensat, insuficienţa hepatocelulară domină asupra decompensării vasculare.

Tratament. *Abstinenţa totală de la alcool* este măsura principală.

Colchicina poate fi utilă (vezi cap. "Ciroza hepatică-tratament"). Alcoolicii beneficiază de *suplimentare vitaminică B* în dietă. Asocierea *hepatitei alcoolice* impune măsurile descrise la capitolul respectiv. Corticoterapia nu este de folos în ciroza etilică deplin instalată. În plus, la ciroticul alcoolic, riscul hemoragiei gastrointestinale este crescut prin existenţa gastropatiei. Decizia pentru corticoterapie se poate lua în discuţie în hepatita alcoolică severă, cu encefalopatie, cu timp de protrombină mult crescut, bilirubină cres-

cută, când există deja zone de ciroză la biopsia inițială, dar numai în lipsa sângerării digestive, a infecției sistemice, a insuficienței renale. Există studii care arată în aceste situații, după o cură de corticosteroizi scurtă, de 6 săptămâni, reducerea mortalității; alte studii, recente, nu au confirmat însă aceste efecte. Nu există o atitudine standard și rolul corticoterapiei în hepatita alcoolică nu este stabilit.

Transplantul de ficat în ciroza alcoolică presupune: abstinență de 6 luni, grad Child C, stabilitate socio-economică, absența afectării alcoolice extrahepatice.

CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ (CBP)

Definiție. CBP este o ciroză cu patogenie autoimună și etiologie necunoscută, caracterizată prin distrugerea ductulilor biliare intrahepatice, cu anticorpi antimitocondriali, prurit și icter colestatic. CBP apare în 90% din cazuri la femei.

Morfopatologie. *În stadiul I,* există inflamație cu limfocite și cu plasmocite, cu prezența eozinofilelor și histiocitelor. Inflamația este periductulară, dar infiltrează și peretele ductulilor septale și interlobulare. Pentru stadiul I se folosește și denumirea de "colangită cronică nonsupurativă destructivă". Prezența, uneori, a granuloamelor epitelioide susține intervenția hipersensibilității de tip tardiv.

În stadiul II, inflamația limfocitară pătrunde în lobuli, cu piece-meal necrosis, la fel ca în hepatita cronică activă (periportală). Ductulii biliari din spațiile porte proliferează și apare colestaza. Septuri fibroase se extind dinspre spațiile porte în interiorul lobulilor. *În stadiul III* septurile fibroase avansează în interiorul lobulilor cu disecția lobulilor și alterarea arhitecturii lobulare. Inflamația începe să se retragă. Instalarea cirozei definește *stadiul IV.* Absența ductulilor biliare, prezența colestazei și a inflamației diferențiază ciroza biliară față de alte ciroze. În CBP, ficatul conține cupru în cantitate crescută și la un sfert din bolnavi există corpi Mallory în hepatocite.

Patogenie. Patogenia CBP este autoimună cu autoanticorpi anti-ductuli biliari. Frecvent, se asociază alte boli autoimune: tiroidită autoimună, sindrom CREST, artrită reumatoidă, sindrom Sicca ș.a. *Autoanticorpii, în CBP, sunt anti-ductuli biliari.* Limfocitele T citotoxice (predominant T_4) activate, infiltrează ductulile biliare și secretă citokine care distrug epiteliul biliar și hepatocitele. Apar leziuni identice ale ductulilor lacrimali și pancreatici. Activarea LT este urmată de stimularea limfocitelor B și secreție de autoanticorpi, care lezează epiteliul biliar. Aceste mecanisme imune sunt expresia unei suferințe a imunoreglării, care devine manifestă la un moment dat, sau poate fi declanșată de agenți exteriori variați. Autoantigenii sunt necunoscuți. La nivelul celulelor lezate apare o expresie crescută a HLA clasa II. *Mecanismul imun din CBP este de tip tardiv,* ca în reacția gazdei față de grefă, în care proteine HLA străine activează imunitatea. *Anticorpii antimitocondriali (AAM)* recunosc complexul antigenic M2 (componente ale subunității E2 a com-

plexului piruvat-dehidrogenazei). Antigenul se află pe membrana mitocondrială internă. AAM nu au specificitate de organ, şi nici de specie. AAM sunt prezenţi la toţi bolnavii şi în absenţa lor nu se poate afirma ciroza biliară primitivă.

Manifestări clinice şi examene de laborator. CBP apare în 90% din cazuri la femei de vârstă medie (40-60 ani). Iniţial apare astenie, prurit (de cauză neclară), mai târziu *icter colestatic,* eventual creşterea fosfatazei alcaline (de 3-4 ori), adesea creşterea transaminazelor (de 2-3 ori). Evidenţierea *AAM şi puncţia-biopsie hepatică* (PBH) permit diagnosticul. AAM, prezenţi la toţi bolnavii, se evidenţiază prin testele ELISA anticomponentă E2 a complexului antigenic M2 sau prin imunofluorescenţă indirectă pe rinichi de şobolan. Diagnosticul este sprijinit de un titru mai mare sau egal cu 1/40. Ca regulă, în lipsa AAM, diagnosticul de CBM nu se susţine. Cazurile cu teste biochimice şi PBH sugestive dar fără AAM, sunt acceptate de unele centre ca *forme atipice* de CBP (5% din CBP), dar nu există un acord în acest sens. Cei mai mulţi autori se menţin pe poziţia de a considera absenţa AAM un criteriu de excludere din sfera CBP şi încadrarea acestor forme în termenul de *"colangiopatie autoimună",* termen sinonim cu "sindromul de suprapunere" ("overlap syndrome") între CBP şi hepatita autoimună. Acordul există în a desemna ca *atipice,* formele de CBP (15%) în care AAM sunt prezenţi, PBH este sugestivă, dar testele biochimice sunt normale. Din punct de vedere clinic, pot exista bolnavi asimptomatici. La cei simptomatici, simptomul caracteristic este *pruritul.* Pruritul poate apărea oricând în evoluţia CBP, dar cel mai adesea *precedă icterul cu 6-24 luni.* Din cauza pruritului izolat, bolnavul se adresează întâi dermatologului. La nivelul tegumentelor spatelui, există o zonă "în fluture" lipsită de semne de grataj, deoarece bolnavul nu poate să ajungă cu degetele la ea. Poate deveni clinic manifestă malabsorbţia vitaminelor liposolubile (A, D, E, K). Pot apărea, de asemenea, boli autoimune asociate (artrită reumatoidă, sindrom CREST, sindrom Sicca, tiroidită, acidoză tubulară renală, anemie Biermer).

Semnele fizice pot lipsi la început, când există prurit. Mai târziu apare *icterul* colestatic (în stadiul II morfopatologic) cu bilirubină de cca 2 ori mai mare faţă de normal. Pielea devine uscată, se îngroaşă şi se indurează la glezne şi degete, apar xantoame cutanate*, hepatomegalie (de obicei, nedureroasă) şi splenomegalie. Ulterior se constituie ciroza cu semnele ei.

În ser apare *creşterea IgM* la 95% din bolnavi (diagnosticul nu se bazează pe prezenţa IgM), *hipercolesterolemie,* factor reumatoid la 70% din bolnavi, anticorpi antinucleari (30% din cazuri), anticorpi anti-muşchi neted (la 5% din cazuri), anticorpi specifici antitiroidieni.

Ecografic nu există dilataţie a căilor biliare intrahepatice. *Lavajul bronhoalveolar* evidenţiază macrofage alveolare şi limfocite T_4 activate, ca şi în sarcoidoză.

*Durerea de la degetele de la mâini şi picioare a fost explicată prin neuropatia periferică xantomatoasă.

Diagnosticul pozitiv se susţine pe baza prezenţei AAM şi a leziunilor morfopatologice caracteristice la PBH, la o bolnavă la care manifestările clinice şi biochimice sugerează o boală hepatică.

Diagnosticul diferenţial. *Colangita sclerozantă primară* apare în 70% din cazuri la bărbaţi, care suferă de boală inflamatorie intestinală (colită ulcerativă în 87% şi boală Crohn în 13% din cazuri). Rareori apare izolată ori în asociere cu fibroză retroperitoneală sau mediastinală. La examenul radiologic, prin colangiografia endoscopică retrogradă apar stricturi şi dilataţii multiple ale căilor biliare atât intra-, cât şi extrahepatice. Uneori, apar ulceraţii la nivelul căii biliare comune. *AAM lipsesc* sau titrul lor este redus. Fibroza ductulară are aspect caracteristic "în foi de ceapă" cu pături concentrice de ţesut conjunctiv care înconjoară căile biliare. Colangita sclerozantă primară poate evolua în timp, la ciroză biliară secundară. *Obstrucţie biliară subhepatică* oferă elemente imagistice caracteristice, printre care dialtarea căilor biliare intrahepatice. Uneori pentru diferenţierea faţă de ciroza biliară primitivă, este necesară colangiografia endoscopică retrogradă, care în CBP, demonstrează căi biliare intrahepatice normale. În *ductopenia idiopatică*, ductulii biliari interlobulari nu există. *Sarcoidoza cu colestază* nu are AAM, enzima de conversie a angiotensinei creşte în ser. Lavajul bronhoalveolar are rezultate similare în sarcoidoză şi CBP. *Afectarea căior biliare prin toxicitate medicamentoasă* apare la 6 săptămâni de consum al drogului şi poate să mimeze o CBP, dar lipsesc AAM. Formele colestatice de *hepatită autoimună* sau *hepatită virală* sunt de asemenea lipsite de AAM. *Colangiopatia autoimună* seamănă cu CBP, în ce priveşte datele morfologice şi testele biochimice dar lipsesc AAM. Numită de unii "forma atipică de CBP" (5% din CBP), ea este interpretată de cei mai mulţi ca un "overlap syndrome" între CBP şi hepatita autoimună. Evoluează cu titruri ridicate de anticorpi antinucleari (AAN) şi anticorpi antiactină; GGTP serică are valori ridicate. Corticosteroizii aduc ameliorare clinică şi biochimică.

Evoluţie, prognostic, complicaţii. Supravieţuirea în CBP este 7-10 ani de la debut. Tradiţional, se consideră că la bolnavii asimptomatici supravieţuirea este mai lungă – cel puţin 10 ani. *Evoluţia* bolii la asimptomatici este în realitate *imprevizibilă:* unii bolnavi asimptomatici nu trec niciodată în stadiul simptomatic şi au durata de viaţă ca şi a populaţiei generale, alţii au o evoluţie progresivă. La bolnavii simptomatici, bilirubinemia mai mică de 2 mg/100 ml se corelează cu o supravieţuire de 8-13 ani, bilirubinemia între 2-6 mg/100 ml cu o durată de viaţă de 2-7 ani, iar la bilirubinemia peste 6 mg/100 ml supravieţuirea este sub 2 ani. *Bilirubinemia peste 10 mg/100 ml semnifică iminenţa insuficienţei hepatice* şi indică transplantul hepatic ca unică măsură care permite supravieţuirea. În lipsa transplantului, apar *manifestările stadiului terminal:* accentuarea rapidă a icterului, dispariţia pruritului şi a xantoamelor, scăderea colesterolului seric, scăderea dramatică a albuminelor serice, apariţia ascitei, apariţia hemoragiei din varicele esofagiene, apariţia encefalopatiei. Durata de viaţă în stadiul terminal în lipsa tratamentului, este de circa 1 an. Cauza poate fi hemoragia variceală, coma

hepatică, septicemia cu germeni gram-negativi. Carcinomul hepatocelular apare foarte rar, una din explicaţii fiind aceea că ciroza apare târziu. Litiaza biliară pigmentară apare foarte frecvent: până la 39% din CBP au litiază biliară, evidenţiată prin colangiopancreatografie endoscopică retrogradă.

Tratament. La *toţi bolnavii simptomatici, cu excepţia celor din stadiul terminal* (la care se indică *transplantul hepatic),* se indică acidul *ursodeoxicolic* 13-15 mg/kg/zi. Sub acest tratament se obţine reducerea concentraţiei de acizi biliari, se încetineşte progresia bolii, se amână decesul şi momentul transplantului hepatic. La *bolnavii asimptomatici* costul ridicat ar putea prevala asupra avantajelor. Totuşi, evoluţia bolnavilor asimptomatici fiind imprevizibilă, se poate recomanda terapia, folosind *combinaţia unor doze mai mici de acid ursodeoxicolic cu colchicină sau metotrexat.* În alte circumstanţe, *imunopresivele* nu au o valoare stabilită. Ciclosporina este recomandată de unele centre, dar pentru a-i certifica valoarea sunt necesare studii ample pe lungă durată. Pentru perioade scurte, ciclosporina aduce ameliorare simptomatică şi biochimică, dar riscul nefrotoxicităţii şi hipertensiunii limitează folosirea pe termen lung. Azatioprina, D-penicilamina, prednisonul, metotrexatul, clorambucilul dau rezultate modeste şi numai ocazionale. Metotrexatul, singur, 15 mg oral, o dată pe săptămână, aduce ameliorare simptomatică, histologică şi biochimică, dar nu influenţează prognosticul, iar efectele secundare sunt importante. Colchicina ameliorează funcţia hepatică, dar nu prelungeşte viaţa. Aceste medicamente au fost, de aceea, abandonate ca monoterapie; colchicina sau metotrexatul rămân singurele recomandate, dar numai în asociere cu acidul ursodeoxicolic. Prednisonul, deşi aduce ameliorare simptomatică şi biochimică, nu este indicat în tratamentul prelungit deoarece agravează procesul de subţiere a traveelor osoase. *Pruritul* se ameliorează la colestiramină 4 g de 3 ori în 24 ore. Când pruritul este refractar la colestiramină se recurge la antagonişti opioizi, ca naloxan, sau la plasmafereză.

Deficitul de vitamine liposolubile (A, D, E, K) se corectează în vederea ameliorării osteomalaciei, osteoporozei şi a celorlalte manifestări; steatoreea beneficiază de măsuri adecvate (vezi "Sindromul de malabsorbţie"). *Insuficienţa hepatică* (stadii avansate, terminale) necesită transplantul hepatic. Reapariţia bolii după transplant este rareori menţionată.

CIROZA BILIARĂ SECUNDARĂ (CBS)

Definiţie. CBS apare în cadrul colestazei determinată de obstrucţia biliară mecanică cronică, extrahepatică sau intrahepatică. Obstrucţia biliară trebuie să dureze cel puţin 6 luni pentru a genera ciroză. Numai ocazional, ciroza se instalează după intervale de timp mai scurte şi se citează CBS în litiaza de coledoc, instalată în 3 luni.

Etiologie. *Obstrucţia biliară extrahepatică* are potenţial cirogen, de obicei prin intermediul colangitei secundare. Cauzele mai frecvente sunt litiaza coledociană, cancerul de cap de pancreas, cancerul căilor biliare, pancreatita

cronică, stricturi ale căilor biliare. *Obstrucţia biliară intrahepatică* cu potenţial cirogen este cauzată de colangita sclerozantă primară, fibroza chistică, sindroamele colestatice ale copilului; la populaţiile asiatice, "bila vâscoasă" generează obstrucţie intrahepatică ("sludge" biliar) cu episoade repetate de colangită şi în final ciroză.

Anatomie patologică. Există la început, degenerare hepatocitară cu formare de rozete şi proliferare ductulară. Ulterior, apare inflamaţie, necroze biliare inflamatorii şi fibroză periductulară. Mai târziu şi caracteristic apare colmatarea bilei în lumenele ductulare, lacuri biliare, infarcte biliare periductulare. Obstrucţia biliară persistentă generează septuri conjunctive portal-centrale şi formare de noduli hepatici, unii cu aspecte de regenerare.

Manifestări clinice şi examene de laborator. Sunt prezente *semnele colangitei bacteriene,* alături de *semnele bolii de bază* (calcul coledocian, cancer de pancreas etc.). Clinic, *icterul este adesea manifestarea dominantă.* Pruritul este variabil. Apare malabsorbţia cu steatoree şi, în caz de obstrucţie prelungită, deficit al vitaminelor A, D, E, K cu osteomalacie, osteoporoză, hemoragii, tulburări de vedere.

Fosfataza alcalină creşte de 4-5 ori, disproporţionat cu celelalte teste hepatice. Colesterolul seric este crescut. Creşte GGTP şi 5-nucleotidaza ca expresie a injuriei biliare. Transaminazele cresc mai puţin decât de 2 ori faţă de normal.

Tratament. Dezobstrucţia biliară reprezintă singura măsură terapeutică eficace în colestaza extrahepatică. Pruritul beneficiază de colestiramină (4 g de 3 ori pe zi) sau antagonişti opioizi (naloxonă). Se corectează deficitul vitaminic A, D, E, K; în afectarea osoasă, se administrează calciu şi, eventual, se recomandă expuneri la soare controlate. Colangita sclerozantă primară beneficiază de asocierea acidului ursodeoxicolic cu metotrexat. Transplantul hepatic este indicat în caz de insuficienţă hepatică progresivă.

CIROZA CARDIACĂ

Ficatul de stază poate progresa la ciroză. Presiunea crescută din atriul drept duce la creşterea presiunii venoase în vena cavă inferioară în venele suprahepatice şi în toate venele intrahepatice. Apare dilataţia venulelor hepatice şi a sinusoidelor care drenează sângele venos, cu distensia zonelor pericentrolobulare. În zonele centrolobulare cu stază venoasă apar necroze hepatocelulare hipoxice şi hemoragii, cu apariţia de lacuri sanguine. *Necrozele hepatocelulare* sunt favorizate şi prin mecanismul anterograd al insuficienţei cardiace, reprezentat de scăderea debitului cardiac. Aceasta determină la rândul ei reducerea fluxului arterial hepatic, cu reducerea oxigenării hepatice; scrierea debitului cardiac se corelează cu gradul necrozelor pericentrolobulare. *Hepatocitele* se adaptează la hipoxia determinată de staza retrogradă, crescând gradul de extracţie a oxigenului din sângele sinusoidal. În cadrul stazei apar tromboze sinusoidale care pot progresa până la venele hepatice. Necrozele hepatocelulare pericentrolobulare lasă liberă reţeaua de reticulină,

care se colabează şi se condensează pericentrolobular. Apare fibroza pericentrolobulară care nu este încă ciroză. În timp, *zonele fibroase centrolobulare se extind,* luând aspect stelat şi realizând conexiuni fibroase centro-centrale, cu disecarea lobulilor hepatici. Spaţiile porte apar prinse în centrul unor inele de fibroză: *reversarea lobulării ficatului.* Apar apoi nodulii de regenerare şi se poate afirma instalarea cirozei adevărate.

Etiologie. Ciroza cardiacă este o consecinţă rară a ficatului de stază. Ea apare cel mai des în stenoza mitrală şi pericardita constrictivă. Prevalenţa cirozei cardiace a scăzut din cauza terapiei chirurgicale în aceste afecţiuni, momentul operator precedând instalarea cirozei adevărate. Mai rar, ciroza cardiacă apare în valvulopatiile cordului drept, în cordul pulmonar, în cardiomiopatie. În cordul pulmonar este necesară o stază hepatică prelungită (cca 10 ani) pentru apariţia cirozei. La copil, ciroza cardiacă este foarte rară; când apare, cauza este cel mai des pericardita constrictivă

Manifestările clinice şi examene de laborator. *Splenomegalia* lipseşte de obicei în ciroza din stenoza mitrală; prezenţa spenomegaliei la o ciroză cu stenoză mitrală, invită la căutarea altei etiologii a cirozei, în afara celei cardiace sau la alte cauze ale splenomegaliei (ex. endocardită bacteriană care complică valvulopatia). În alte etiologii ale cirozei cardiace, splenomegalia apare frecvent, dar alte semne de hipertensiune portală, ca varicele esofagiene, apar rareori în toate cirozele cardiace. *Icterul moderat* (bilirubină serică în jur de 2 mg/100 ml) este frecvent şi poate apărea în cadrul stazei hepatice, indiferent de prezenţa cirozei. *Icterul intens* (bilirubina 5-10 mg/100 ml) apare rareori. Sursa bilirubinemiei sunt zonele de necroză centrolobulară şi incapacitatea ficatului de a elimina bilirubina conjugată, datorită scăderii fluxului sanguin hepatic. Când icterul este cu bilirubină indirectă, şi este discordant faţă de gradul afectării hepatice, cauza icterului este de obicei infarctul pulmonar. Zonele edematoase sunt mai puţin icterice, bilirubina legată de proteine neputând traversa peretele capilar care este integru. În pericardita constrictivă cu ciroză, icterul apare mai rar decât în stenoza mitrală. *Ascita din ciroza cardiacă* este uneori bogată în proteine (2,5 g/100 ml), ca şi în sindromul Budd-Chiari. Uneori, ascita este hemoragică, prin aport de limfă hepatică hemoragică după ruperea limfaticelor dilatate şi pline cu lichid hemoragic, în cadrul hipertensiunii portale. Ascita hemoragică poate apărea prin acest mecanism, în orice hipertensiune portală. *Albuminemia* în insuficienţa cardiacă poate scădea nu numai datorită reducerii sintezei hepatice, ci şi prin pierdere intestinală de proteine, care are loc indiferent de prezenţa cirozei. *Timpul de protrombină* este uneori prelungit cu cca 50% faţă de martor. *Transaminazele* pot creşte la valori de maxim 3 ori faţă de normal, corelat cu mărimea necrozelor centrolobulare în ficatul de stază, indiferent de prezenţa cirozei. Rareori, transaminazele ating valori foarte mari, peste 1000 u.i. care asociate cu icterul, pot pune probleme de diagnostic diferenţial cu asocierea unei hepatite acute virale.

Prognosticul este grav datorită insuficienţei cardiace. Ciroza cardiacă nu are un prognostic rău "per se". Astfel, în ciroza din pericardita constric-

tivă, după rezecţia pericardului afectat, funcţia hepatică se îmbunătăţeşte, iar benzile fibrotice se îngustează.

BOALA VENOOCLUZIVĂ HEPATICĂ

Venele hepatice mici din zona centrolobulară şi întreaga zonă 3, fiind extrem de sensibile la toxice, răspund prin endotelită cu edem subendotelial şi apoi, *colagenizare.* Colagenul se depune în jurul venelor hepatice, unde apar şi necroze hepatocelulare. Drenajul sinusoidelor hepatice este împiedicat. Pe parcursul evoluţiei bolii, mult timp nu există o ciroză adevărată şi boala poate să nu ajungă niciodată în stadiul cirotic. Aceasta, deoarece după un stadiu clinic acut, cu hepatomegalie dureroasă ascită, icter, boala se poate vindeca sau poate evolua spre deces; *numai în unele cazuri boala se înscrie într-o evoluţie subacută, cu instalarea în final a cirozei.*

*Etiologia bolii venooclu*zive hepatice este parţial cunoscută:* azatioprina, terapia citostatică cu busulfan, ciclofosfamidă, BNCU, iradierea hepatică în cadrul radioterapiei corporale totale, alcaloizii din senecio (din ceaiurile medicinale din Jamaica) sunt factorii cel mai adesea implicaţi. Azatioprina, când este folosită prelungit în transplantul de rinichi (sau ficat) poate genera nu numai *boală venooclu*zivă,* ci şi *pelioză hepatică* sau *hiperplazie nodulară regenerativă.*

SINDROMUL BUDD-CHIARI

Sindromul Budd-Chiari este definit ca tromboza venelor hepatice sau suprahepatice. Ca şi boala venooclu*zivă hepatică, sindromul poate evolua fără instalarea cirozei adevărate. Ciroza apare numai în unele cazuri, cu evoluţie cronică.

Etiologic. Clasic, sindromul Budd-Chiari apare în *tromboza venelor hepatice.* De fapt, sindromul se constituie în cadrul obstacolului aflat la orice nivel, începând de la vărsarea venei cave inferioare în atriul drept până la vena aferentă a lobulilor hepatici. *Condiţia etiologică rămâne necunoscută în 25% din cazuri.* În 75% din cazuri cauzele sunt: sindromul mieloproliferativ (mai ales policitemia vera) în 60% din cazuri; contraceptivele orale (factor etiologic cu acţiune sinergică cu stările de hipercoagulare); tromboza venei hepatice în: sindrom Behçet, sarcină, cancer renal şi suprarenalian, LES cu anticoagulantul lupic, C.I.D., hemoglobinuria paroxistică nocturnă, deficienţa factorilor anticoagulanţi (cu risc dublu în asociere cu contraceptive orale). Alte cauze pot fi: traumatism, compresiune mecanică a venei hepatice în boala polichistică hepatică, invazie neoplazică a venei cave inferioare şi a venei hepatice (cancer hepatocelular, tumora Wilms), septuri membranoase.

Morfologic, se găsesc dilataţii vasculare, hemoragii şi necroze centrolobulare. Ulterior apare fibroză centrolobulară şi, în cazurile cronice, ciroza.

Clinic, de obicei, evoluţia este cronică cu hepatomegalie dureroasă şi ascită mai bogată în proteine decât în alte cazuri de HTP (atingând uneori

cifrele care definesc clasic exsudatul). Eventual, splenomegalie şi icter. Mai rar, evoluţia este acută cu deces în 3 săptămâni.

Diagnosticul trebuie luat în considerare când la un bolnav cu sindrom mieloproliferativ, ori cu neoplasm în vecinătatea venelor hepatice, sau sub tratament cu contraceptive orale, apare hepatomegalie dureroasă şi ascită. *Ecografia* este de elecţie pentru cofirmarea rapidă a diagnosticului. Sunt utile de asemenea, în cazul în care datele clinice şi ecografice nu sunt concludente, TC, venografia hepatică, cavografia.

Tratamentul este paleativ şi puţin eficient. Ascita se tratează clasic, dar rezultatele pe termen lung sunt slabe. Terapia se adresează condiţiei etiologice: anticoagulante în tromboză, citostatice, flebotomie în sindromul mieloproliferativ cu policitemia vera, dilataţie endoluminală în septul membranos, şunt porto-sistemic.

BOALA WILSON (DEGENERESCENŢA HEPATOLENTICULARĂ)

Este o boală ereditară, autosomal recesivă, cu evoluţie letală în lipsa terapiei, datorită acumulării de cupru în ficat, creier, cornee şi rinichi.

Etiologie. Defectul este la nivelul genei care codează ATP-aza transportatoare de cupru şi care se situează pe braţul lung al cromozomului 13. Ea intervine, probabil, în excreţia biliară a Cu^{++} şi/sau în transferul Cu^{++} la ceruloplasmină. Ceruloplasmina, proteina care transferă Cu^{++} în plasmă, scade în ser la 95% din bolnavi datorită reducerii transcripţiei genei ceruloplasminei.

Prevalenţa este de 30 la 1 milion; frecvenţa purtătorilor 1 la 90.

Patogenie. Este diminuată eliminarea biliară a cuprului (principala cale de eliminare a cuprului). Cuprul se depozitează la început în ficat, atingând niveluri toxice. Ulterior, depozitarea hepatică încetează şi în plus o parte din Cu depozitat hepatic este eliberat, cu redistribuţia sa în alte organe.

Anatomie patologică. În hepatocite apare balonizare, steatoză şi o lezare oxidantă a mitocondriilor, cu peroxidarea lipidelor şi acumulare de glicogen, inclusiv în nuclei. Ulterior apare "piece-meal necrosis" şi inflamaţie limfoplasmocitară cu aspect de hepatită cronică activă. Celulele Kupffer cresc în dimensiuni. Pot exista nuclei multipli în hepatocite. Necrozele hepatocitare sunt urmate de fibroză şi se instalează ciroza postnecrotică. Coloraţiile pentru cupru (acid rubeanic, rodamină) sunt negative şi neconcludente, mai ales la începutul bolii, cuprul fiind distribuit în zone disparate şi lipsind din nodulii de regenerare. La unii bolnavi, aspectul este particular, florid, mimând hepatita alcoolică, cu corpi Mallory. La orice persoană tânără cu ciroză, aceste aspecte vor sugera boala Wilson. În rinichi, cuprul se depune în tubii contorţi proximali; apar modificări steatozice şi hidropice. Inelul Kaysser Fleischer se explică prin depozitarea de granule de pigment ce conţine Cu^{++} în membrana Descemet, la periferia suprafeţei posterioare a corneei. În creier apar necroze neuronale, atrofie sau cavitaţie a nucleilor bazali şi, uneori, a cortexului. Carcinomul hepatocelular apare foarte rar (efect protector al cuprului?).

Manifestări clinice. *Debutul clinic* (momentul diagnosticului) variază între vârsta de 5 şi 30 ani. Manifestările hepatice apar primele şi *mimează o hepatită virală acută:* episoade autolimitante, – episod unic sau episoade care se reptă la intervale de luni sau ani, – cu oboseală, icter, creşterea transaminazelor. Episodul unic de debut poate fi urmat de o evoluţie similară cu a hepatitei cronice sau poate fi urmat de *o lungă perioadă asimptomatică până la aspiraţia manifestărilor neurologice.* După o vreme, apare ciroza, în toate aceste cazuri. Numai după vârsta de 20 ani, bolnavii au manifestări neurologice. Mai rar, boala hepatică este de la debut progresivă, cu evoluţie letală în lipsa terapiei. Când injuria hepatică este acută, mai ales la cei cu insuficienţă hepatică fulminantă, se eliberează din hepatocitele necrozate mari cantităţi de cupru în timp scurt şi determină hemoliză acută, care dispare spontan. Orice hemoliză asociată cu o boală hepatică acută la un bolnav tânăr, sugerează boala Wilson. *Manifestările neurologice* debutează cu tremor, dificultăţi la scris, coree, lentoare în mişcări şi în vorbit, mers instabil, distonia feţei. Dizartria, scurgerea salivei din gură, rigiditatea, titubaţia, apar mai târziu. Tulburările neurologice se pot grupa în tipul parkinsonian, pseudosclerotic, distonic şi coreic. Apar modificări ale personalităţii şi deteriorare intelectuală. *Inelul Kayser-Fleischer* constă de fapt din mai multe inele sau arcuri (unele incomplete) alcătuite din granule de cupru de culoare maron sau maron-verzui, situate la limbul corneean, în membrana Descemet. De obicei, se evidenţiază cu lampa cu fantă, deşi pot fi vizibile cu ochiul liber. Inelele Kayser-Fleischer sunt prezente la 66% din cei cu manifestări hepatice şi la 100% din cei cu manifestări neuropsihice. Rareori, inele similare apar în colestaza prelungită şi în ciroza criptogenetică. Este frecventă acidoza tubulară renală. Uneori, lunulele unghiilor devin albastre datorită cuprului.

Diagnostic. Se bazează pe *aspectul bioptic hepatic* (care nu este specific) asociat cu *inelele Kayser-Fleischer, ceruloplasmina serică scăzută* (sub 20 mg/100 ml), cupru seric scăzut, cuprul hepatic crescut (peste 250 μg/g ţesut hepatic uscat-normal sub 55 μg/g ţesut hepatic uscat), excreţie urinară de cupru crescută (peste 100 μg/24 ore). TC şi RMN pot evidenţia la nivelul SNC leziuni focale în talamus, putamen şi pallidum, şi mărirea (dilataţia) ventriculilor (ventriculul III), chiar în lipsa semnelor clinice neurologice. În colestaza cronică (CBP), apar perturbări în excreţia cuprului şi cuprul hepatic poate creşte, dar nu poate atinge 250 μg/g ţesut hepatic uscat şi, de obicei, inelele Kayser-Fleischer lipsesc.

Tratament. Se foloseşte *D-Penicilamina,* care chelează cuprul şi creşte eliminarea lui urinară de 10-30 ori. Doza este 1-1,5 g/24 ore (divizată în 4 doze, cu o oră înainte de cele 3 mese şi seara la culcare). Răspunsul (dispariţia inelelor Kayser-Fleischer, ameliorare neurologică) apare în cel puţin 6 luni şi efectul maxim este, de obicei, după cel puţin 12 luni de tratament. Dacă nu apare răspuns, doza se poate creşte la 2 g pe 24 ore. Cuprul nelegat de ceruloplasmină (liber) scade prompt, sub 10 μg/100 ml, iar cuprul urinar creşte în primele luni şi apoi scade lent. Nu se ştie dacă cuprul hepa-

tic revine la normal. După obţinerea ameliorării iniţiale (6-12 luni), doza de penicilamină se reduce la 0,75-1 g/24 ore. *Efectele adverse ale penicilaminei apar la o cincime din bolnavi.* În primele săptămâni apar rash, leucopenie, trombocitopenie (hemograma va fi controlată de 2 ori/săptămână timp de 2 luni, apoi lunar, timp de 6 luni), limfadenopatie care dispare la oprirea medicamentului. Alte efecte adverse: proteinurie, sindrom lupus-like, elastosis perforans serpiginosa, cutis laxa. Foarte rar, în cursul terapiei cu penicilamină apare deficit de piridoxină, manifest clinic; la doze mari de penicilamină este util suplimentul de piridoxină 25 mg/24 ore. *Trientina* (tetraetilen-tetramin-dihidroclorid) se indică la cei cu efecte adverse importante la D-penicilamină. Este un chelator de cupru eficient, dar cu efect mai slab de creştere a eliminării urinare a cuprului. *Zincul* (50 mg acetat de zinc de 3 ori pe zi) inhibă absorbţia digestivă a cuprului, dar nu are un rol bine stabilit. Se va folosi la cei care nu au răspuns sau au prezentat reacţii adverse la penicilamină şi trientină.

Transplantul hepatic este indicat în forma fulminantă, ciroza în stadiul Child III, la tineri care nu răspund după 3 luni la penicilamină.

Se vor identifica şi trata la fel şi homozigoţii, chiar cei asimptomatici (diagnosticul se va afirma şi terapia se va iniţia dacă Cu^{++} depăşeşte 250 µg/g ţesut hepatic uscat). Heterozigoţii nu devin simptomatici şi nu se tratează.

HEMOCROMATOZA

Hemocromatoza primară este o tulburare metabolică constând din creşterea fierului din organism, cu leziuni de organ, rezultată în urma creşterii, genetic transmise, a absorbţiei intestinale a fierului. Incidenţa maximă a bolii manifeste este 40-60 ani. Hemocromatoza manifestă este de 10 ori mai frecventă la bărbaţi. O hemocromatoză secundară poate apărea în caz de aport excesiv de fier în urma transfuziilor de sânge sau a terapiei excesive cu fier injectabil, ca în talasemia majoră. Prevalenţa bolii în America de Nord şi Europa, arată că 3-5/1000 sunt homozigoţi şi 10% heterozigoţi pentru hemocromatoză; în Portugalia 24% sunt heterozigoţi.

Etiologie. Boala se transmite autosomal- recesiv. 70% din bolnavi au antigeni HLA-A3 şi au frecvent antigeni HLA-B7 şi B14. Apare o mutaţie în gena de pe braţul scurt al cromozomului 6.

Patogenie. Există dovezi care atestă creşterea proteinei de pe membrana microvililor care leagă fierul. Această proteină există normal la suprafaţa celulelor mucoasei intestinale şi hepatocitelor (transportor feric de membrană). *Se absoarbe la nivel intestinal, fier în plus faţă de nevoile zilnice.* Manifestări clinice apar când se acumulează cel puţin 15 g fier. Fierul total poate atinge 40 g. Femeile fac de 10 ori mai rar boala manifestă, din cauza pierderilor de fier menstruale şi cu ocazia naşterilor. Alcoolul şi hepatita accelerează lezarea hepatică şi pancreatică. *Fierul se acumulează în ficat,* generând ciroză, *în pancreas,* provocând diabet, în *cord,* cu aritmii şi insuficienţă

cardiacă, *tiroidă,* cu hipotiroidism, în *hipotalamus şi gonade,* cu hipogonadism hipogonadotropic, în *articulaţii,* cu artrite. *În piele,* se acumulează melanină dând un aspect "bronzat" bolnavului (boala s-a numit şi "diabet bronzat").

Morfopatologie. Fierul excedentar se depune sub formă de *granule de hemosiderină în celulele hepatice,* predominant la periferia lobulilor (periportal). Fierul se depune ca hemosiderină şi în celulele epiteliale ale canaliculilor biliari şi, mai târziu, în celulele Kupffer. Apoi apare şi progresează *fibroza periportală.* Septuri fibroase înconjoară grupe de lobuli şi de noduli. În final, se constituie *ciroza macronodulară.* Modificări variate au loc şi în alte organe: artrită (sinovită cu pirofosfat de calciu, condrocalcinoză), fibroză pancreatică, înlocuirea fibrelor musculare cardiace cu mase de pigmet feric. În piele, stratul bazal este bogat în melanină; fierul lipseşte de obicei din epiderm, dar se află în stratul bazal.

Manifestări clinice. Mulţi pacienţi cu hemocromatoză sunt asimptomatici. Cel mai des, la simptomatici este vorba de un bărbat de vârstă medie, care prezintă astenie importantă, *hiperpigmentare cutanată, diabet, hepatomegalie,* activitate sexuală redusă. Sunt posibile, de asemenea: artralgii, artrite, dureri abdominale uşoare, impotenţă, amenoree, aritmii, hipotiroidism. Pigmentarea cutanată, la început ca bronzul de la soare, apoi gris-ardezie, afectează şi cicatricele. Pot apărea ascită, revărsat peural, hepatosplenomegalie. Uneori, apare peritonita acută sau septicemie, fatale, cu Yersinia enterocolitica sau Vibrio vulnificus.

Examene de laborator. *Fierul seric* este crescut la valori de cca 200 mg/100 ml. *Saturaţia transferinei* este peste 60%, adesea în jur de 90% (normal 20-50%). *Feritina serică,* adesea creşte în caz de necroză hepatocelulară severă, dar valori normale nu exclud diagnosticul de hemocromatoză. Toleranţa la glucoză este scăzută sau există diabet clinic. Testele biochimice hepatice sunt surprinzător de puţin perturbate. Transaminazele pot creşte. *Hemosiderina medulară* osoasă este crescut. Electrocardiograma poate arăta modificarea repolarizării, iar ecocardiografia permite diagnosticul de cardiomiopatie dilatativă sau, mai rar, restrictivă. TC şi RMN permit diagnosticul de creştere a conţinutului de fier la nivelul ficatului. PBH evidenţiază fierul.

Diagnostic. La un bolnav cu tegumente "bronzate", hipersideremie şi saturaţie peste 60% a trasferinei serice, în prezenţa unor manifestări clinice sugestive prin polimorfismul şi combinaţia lor, cea mai bună metodă pentru a susţine un diagnostic cert este *demonstrarea excesului de fier hepatic pe fragmentul de biopsie hepatică.* Fără această probă, diagnosticul nu se poate afirma. CT şi RMN sunt prea costisitoare pentru a fi folosite ca metode de screening pentru hemocromatoză. Fragmentul hepatic bioptic trebuie colorat cu coloraţia Perls, cu albastru de Prusia. Se apreciază un scor al încărcării cu fier (0-4+), după procentul de hepatocite cu coloraţie pozitivă (0-100%). În hemocromatoză, fierul colorabil este 3 la 4+ (normal este 0 la 1+); în ciroza alcoolică poate creşte, dar numai până la 1-2+. Pe fragmentul bioptic hepatic proaspăt sau pe ţesutul extras din blocul de parafină, concentraţia

fierului poate fi măsurată: la homozigoţii cu hemocromatoză ea este peste 200 μ/g ţesut uscat (valori normale: sub 40 la bărbaţi şi sub 33 la femei); în ciroza alcoolică şi la heterozigoţii pentru hemocromatoză concentraţia fierului hepatic este sub 100 μ/g. "Indexul fierului" rezultă prin împărţirea concentraţiei fierului hepatic (μmoli/g ţesut hepatic uscat) la vârsta bolnavului (în ani). Indexul fierului permite deosebirea hemocromatozei la homozigoţi (peste 1,9) şi la heterozigoţi (sub 1,5). Pentru identificarea rudelor suferinde, este suficientă măsurarea saturaţiei transferinei şi a feritinei serice.

Evoluţie, prognostic. În lipsa terapiei, supravieţuirea medie este 2-5 ani, iar mortalitatea în 5 ani este 67%. Cei trataţi în stadiul precirotic, înainte de apariţia diabetului, au speranţe de viaţă normală. Cauze de moarte: insuficienţa cardiacă (prezenţa ei anunţă o supravieţuire de 1 an fără terapie), mai rar, insuficienţa hepatică, hemoragie variceală esofagiană, infecţii (peritonita acută cu Yersinia enterocolitica sau cu Vibrio vulnificus). Ciroza din hemocromatoză are 15-30% risc de a se complica cu carcinom hepatocelular (risc crescut de 200 ori). Acest risc nu scade după reducerea excesului de fier.

Tratament. *Flebotomia* este singura terapie eficientă: supravieţuirea atinge 8 ani, iar mortalitatea în 5 ani scade la 11%. Toate manifestările de organ (cu excepţia artropatiei) se ameliorează. *Terapia chelatoare* nu este eficace în hemocromatoza ereditară. *Tehnica flebotomiei.* Se extrag 500 ml sânge de 1-2 ori pe săptămână, timp de 1-3 ani, sau mai mult. 500 ml sânge conţin 200-250 mg fier, iar fierul total al organismului este de 200 de ori mai mare. Ritmul flebotomiilor se menţine până când scade Hb şi Ht. În acest moment, ne orientăm după feritina serică. Când feritina serică scade sub 20 μg/l, rata flebotomiilor se poate reduce la 4-6 pe an pentru a menţine feritina serică în limite normale. Se interzice alimentarea cu peşte marin crud şi cu scoici, crustacei cruzi, din cauza pericolului septicemiei cu Vibrio vulnificus. *Suferinţele de organ* se tratează adecvat. Pentru diabet, se instituie dietă şi, la nevoie, insulină. În hipotiroidism se indică terapie de substituţie cu hormoni tiroidieni. Pentru insuficienţa cardiacă se poate recomanda digoxină deşi beneficii aduce şi venesecţia. Pentru impotenţă se indică androgeni (testosteron depôt i.m., gonadotropină umană corionică). *Transplantul de ficat* este rezervat cazurilor avansate. Supravieţuirea celor cu hemocromatoză după transplant este mai mică decât în alte boli: 53% faţă de 75%-81% după 2 ani. Uneori a fost necesar transplantul cardiac sau transplant simultan hepatic şi cardiac.

Bibliografie

Arias I.M. şi colab.: The Liver: Biology and Pathobiology, 3rd ed., 1994, N.Y., Raven Press.

Arroyo V., Ginés P.: Arteriolar vasodilatation and the pathogenesis of the hyperdynamic circulation and renal sodium and water retention in cirrhosis. Gastroenterology, 1992, 102:1077.

Fitz Greg: Systemic Complication of Liver Disease in: Schleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal Disease, 6th ed., 1998, W.B. Saunders Co.

H. Spiro: Hepatic Disorders in Clinical Gastroenterology, 4th ed., 1993, McGraw-Hill.

Jaffe D. şi colab.: Management of portal hypertension and its complications. Med. Clin. North Am., 1996, 80:1021.

Lieber C.S.: Alcohol and the Liver, 1994 update. Gastroenterology, 1994, 106:1085.

Planas R. şi colab.: A prospective randomized trial comparing somatostatin and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding. Hepatology 1994, 20:370.

Schiff L., Schiff E.: Diseases of the Liver, 7th ed., 1993, Lippincott Co.

Sheila Sherlock, J. Dooley: Diseases of the Liver and Biliary System, 10th ed., 1997, Blackwell Science.

Zakim D., Boyer T.D.: Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed., 1996, Philadelphia Saunders.

CAPITOLUL XXXVII

BOLILE HEPATICE SPECIFICE

PROF. DR. **R. OANCEA**

ABCESUL HEPATIC PIOGEN 965
Etiopatogenie 965
Tablou clinic 966
Examene paraclinice 966
Diagnostic 967
Evoluţie. Prognostic 967
Tratament 967
TUBERCULOZA HEPATICĂ 968
Etiopatogenie 968
Tablou clinic 968
Examene paraclinice 969
Diagnostic 969
Evoluţie. Prognostic 969
Tratament 969
SIFILISUL HEPATIC 969
Tablou clinic 970
Diagnostic 971
Prognostic 971
Tratament 971
CHISTUL HIDATIC HEPATIC 971
Etiologie 971
Tablou clinic 972
Examene paraclinice 973
Complicaţii 974
Evoluţie 974
Tratament 975
ECHINOCOCOZA ALVEOLARĂ HEPATICĂ 975
Examene paraclinice 976
Evoluţie 976
Tratament 976

ABCESUL HEPATIC PIOGEN

Abcesul hepatic piogen este o leziune supurativă focală a ficatului sau o supuraţie colectată într-o cavitate neoformată intrahepatică. Se exclud prin definiţie supuraţiile ce apar în cavităţi preexistente.

În majoritatea cazurilor, abcesul hepatic este solitar şi localizat în lobul drept. Dezvoltarea multiplă este posibilă, mai ales atunci când a fost generat de angiocolita supurată. De asemenea poate fi de talie macroscopică sau, din contra, microscopică.

Incidenţa abcesului piogen al ficatului este redusă; acesta este consemnat în 0,6-1,5% din cazurile de autopsie. În SUA, incidenţa abcesului hepatic piogen este de 8-16 cazuri la 100 000 de bolnavi internaţi în spital.

ETIOPATOGENIE

Etiologia abcesului hepatic este multiplă. Germenii pot ajunge la ficat pe cale biliară, portală, arterială, prin extinderea infecţiei de la organele din vecinătate şi după traumatisme penetrante sau nepenetrante. Ca factori favorizanţi trebuie menţionaţi diabetul zaharat şi terapia imunosupresivă.

Propagarea infecţiei pe *cale biliară* este importantă şi generată de angiocolită. În astfel de cazuri, de obicei survin abcese multiple. *Calea portală* de propagare se întâlneşte în infecţiile viscerelor tributare venei porte, cum sunt ulcerul perforat, ileita, diverticulitele, colita ulceroasă, pancreatita şi mai ales apendicita supurată sau gangrenoasă. De la introducerea antibioticelor, pileflebita a devenit o cauză mai rară a abcesului hepatic. În septicemii, germenii ajung la ficat pe *cale arterială. Contaminarea directă* a parenchimului hepatic se poate face şi pe cale limfatică în abcesele subdiafragmatice, colecistita acută, pancreatită sau ulcerul perforat.

Cauzele cele mai frecvente ale abceselor macroscopice sunt angiocolita, extinderea la ficat a unei infecţii de vecinătate şi traumatismele. Cauzele cele mai frecvente ale abceselor microscopice sunt: angiocolita şi septicemia.

La copii, de obicei, abcesele sunt secundare septicemiei, în vreme ce la adulţi predomină angiocolita, infecţia de vecinătate şi traumatismele.

Germenii implicaţi mai des în producerea abceselor hepatice sunt: Escherichia coli, Klebsiela, stafilococul auriu, streptococul viridans şi bacteriile anaerobe. E. coli este germenul implicat la aproximativ 50% din abcesele hepatice. Infecţii mixte, cu germeni multipli, se întâlnesc în 25% din cazuri: la 20% din bolnavi, culturile sunt sterile şi nu se găseşte nici un germen. De subliniat că unii germeni au o cale de acces hepatică preferenţială: stafilococul auriu şi streptococul viridans se propagă mai ales pe cale arterială, enterobacteriaceele pe căile biliare şi portale, iar anaerobii pe cale portală.

Histologic se găsesc una sau mai multe zone focale de necroză cu colecţii de puroi. În cazurile subacute, cavitatea abcesului este căptuşită cu o membrană piogenică galbenă sau o capsulă fibroasă.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic include durere continuă în hipocondrul drept, febră, frisoane, vărsături, alterarea stării generale, stare septică şi pierdere ponderală. În 50% din cazuri se constată hepatomegalie dureroasă, iar icterul este prezent la 25% din bolnavi. Uneori, examenul obiectiv nu pune în evidenţă decât o împăstare dureroasă în hipocondrul drept şi edem al peretelui la baza toracelui. În alte cazuri se poate simţi la palparea ficatului o masă renitentă sau fluctuentă. Reacţia pleurală – lichidiană sau nu – este posibilă şi poate fi decelată prin puncţie pleurală.

EXAMENE PARACLINICE

Explorarea biologică este nespecifică. De regulă se găsesc leucocitoză importantă (15 000-20 000 pe mm^3 sau chiar mai mult) cu predominanţa polimorfonuclearelor şi creşteri moderate ale fosfatazei alcaline serice; alte teste funcţionale hepatice sunt normale sau uşor modificate.

La *examenul radiologic*, fără pregătire, se pot găsi umbra hepatică mărită, mobilitate redusă a diafragmului şi atelectazie bazală dreaptă.

Ecografia, tomografia computerizată, scintigrama hepatică şi *arteriografia hepatică* pun în evidenţă una sau mai multe imagini înlocuitoare de spaţiu. Utilizarea citratului de Galiu marcat, ce se concentrează în zona inflamată şi necrozată, poate creşte acurateţea diagnostică.

Puncţia exploratoare a ficatului recoltează puroi, în care pot fi identificaţi germenii în cauză.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv trebuie stabilit cât mai precoce şi se bazează pe hepatomegalia dureroasă, starea toxicoseptică, febră, hiperleucocitoză şi explorarea paraclinică (ecografie, tomografie computerizată, scintigramă). Adesea este nevoie de puncţie hepatică exploratoare, ţintită, sub tomograf, atât pentru diagnosticul pozitiv şi diferenţial, dar şi pentru stabilirea germenilor implicaţi în supuraţia hepatică.

Diagnosticul diferenţial se face cu abcesul amibian, cu chisturile hepatice supurate, cu tumorile hepatice necrozate şi suprainfectate, cu stările toxicoseptice şi cu abcesele subfrenice. Abcesele piogene hepatice sunt mult mai frecvente decât abcesele amibiene. Serologia amibiană negativă şi lipsa unui sejur în ţările endemice ajută la eliminarea diagnosticului de abces amibian.

Complicaţiile abcesului hepatic piogen sunt frecvente şi grave. Ele includ mai ales pleurezia purulentă, pericardita, abcesul subfrenic şi abcesele metastatice pulmonare, cerebrale sau renale.

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

De obicei, abcesul hepatic îmbracă o *formă acută,* adeseori gravă şi cu procent mare de mortalitate; *evoluţia subacută sau cronică* este mai rar întâlnită. În unele cazuri, după câteva luni de evoluţie, are loc închistarea sau încapsularea abcesului, cu puroi în interior. Deschiderea unui abces în căile biliare şi eliminarea puroiului pe această cale este posibilă, putând fi o modalitate de ameliorare sau chiar de vindecare a bolii.

Prognosticul abcesului piogen hepatic poate fi grav, în principal datorită recunoaşterii tardive a bolii. Diagnosticul precoce, tratamentul cu antibiotice şi drenajul chirurgical au ameliorat mult prognosticul bolii. Mortalitatea este consemnată în 20-30% din cazuri. În abcesele hepatice nedrenate şi netratate mortalitatea se apropie de 100%.

TRATAMENT

Tratamentul abcesului hepatic se face cu antibiotice cu spectru larg, în doze mari, şi drenaj percutanat sau chirurgical. Iniţial, tratamentul abcesului hepatic piogen includea drenajul chirurgical deschis combinat cu antibiotice; introducerea drenajului percutanat, pe lângă antibiotice, a scăzut procentul intervenţiei chirurgicale.

Alegerea iniţială de antibiotice include o asociere care are drept scop acoperirea germenilor gram-negativi cu un aminoglicozid sau o cefalosporină, acoperirea germenilor anaerobi cu metronidazol şi acoperirea celor gram-pozitivi cu ampicilină. În mod obligatoriu, terapia specifică antimicrobiană trebuie ghidată de examenul bacteriologic şi antibiogramă (culturi din abcesul hepatic şi, eventual, hemoculturi).

Durata tratamentului nu este fixă; abcesul solitar necesită 4-8 săptămâni de antibiotice; pentru abcesele multiple durata tratamentului cu antibiotice este de 8 până la 16 săptămâni. În ambele situaţii, antibioticele parenterale pot fi înlocuite cu forma orală după 2 sau 3 săptămâni, în concordanţă cu ameliorarea clinică obţinută.

TUBERCULOZA HEPATICĂ

Tuberculoza hepatică este definită de infecţia ficatului cu bacili tuberculoşi, ce produc granuloame localizate şi leziuni miliare sau macronodulare.

ETIOPATOGENIE

Ficatul poate fi afectat în diferite forme de tuberculoză. *Tuberculoza hepatică primitivă* şi izolată este foarte rară. *Tuberculoza hepatică secundară* este mai frecventă şi survine atât în tuberculoza pulmonară cât şi în cea extrapulmonară (digestivă, osoasă, splenică etc.). Diseminarea bacililor tuberculoşi se poate face pe cale portală, arterială, limfatică şi biliară. În tuberculoza primară acută, granuloame hepatice se găsesc în aproximativ 50% din cazuri, de obicei cu disfuncţie hepatică mică sau absentă. În tuberculoza pulmonară acută miliară afectarea ficatului este foarte frecventă (80-90% din cazuri), adeseori fără manifestări hepatice evidente clinic. La aproape toţi bolnavii cu miliară se găsesc foliculi tuberculoşi pe fragmentele de biopsie hepatică, cu posibilitatea de evidenţiere a bacilului Koch. Incidenţa foliculilor tuberculoşi scade la aproximativ 25% din bolnavii cu tuberculoză pulmonară cronică şi cavitară. La un procent remarcabil din bolnavii cu tuberculoză extrapulmonară şi fără dovada de boală pulmonară se găsesc granuloame hepatice.

Histopatologic, leziunile hepatice tuberculoase sunt miliare şi macronodulare. *Tuberculoza miliară* se caracterizează prin prezenţa a numeroşi micronoduli, constituiţi, la examenul histologic, din celule epitelioide, limfocite şi celule gigante. Poate fi prezentă cazeificarea centrală cu bacili Koch în interior. *Tuberculoza macronodulară,* prin conglomerarea de tuberculi, îmbracă aspectul de tuberculom hepatic ce poate fi unic sau, mai des, multiplu.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic este variabil şi dominat de generalizarea infecţiei tuberculoase. Se pot întâlni: febră neregulată şi de lungă durată, alterarea progre-

sivă a stării generale, astenie, anorexie, pierdere ponderală, hepatalgii şi tulburări digestive. Abdomenul poate fi dureros spontan şi la palpare. Hepatomegalia şi splenomegalia sunt moderate. Icterul este mai rar întâlnit.

EXAMENE PARACLINICE

Testele de laborator sunt inconstant modificate. Disfuncţia hepatică este semnalată de creşterea aminotransferazelor şi a fosfatazei alcaline serice, de retenţia BSP şi creşterea uşoară a gamaglobulinelor serice.

Explorarea ecografică şi CT pot ridica suspiciunea de tuberculoză hepatică, dar aspectele sunt necaracteristice. Se găsesc leziuni multiple sau unice (în raport cu tipul determinării morfologice, greu de diferenţiat imagistic de granulomatoze hepatice, abcese piogene sau metastaze hepatice). *Scintigrama hepatică* poate evidenţia captarea neuniformă a substanţei radioactive. Alergia cutanată la tuberculină poate fi intens pozitivă. *Puncţia biopsie hepatică* stabileşte diagnosticul de tuberculoză hepatică şi forma sa histopatologică. Rareori se găsesc bacili Koch în ficat.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe antecedentele de tuberculoză pulmonară sau extrapulmonară, hepatosplenomegalie, intradermoreacţia la tuberculină intens pozitivă şi examenul histologic, care pune în evidenţă leziunile tuberculoase şi, eventual, bacilul Koch. Puncţia biopsie hepatică este practic obligatorie pentru stabilirea diagnosticului.

Diagnosticul diferenţial se face cu alte hepatopatii granulomatoase, cum sunt cele din sarcoidoză, boala Hodgkin, lues şi bruceloză, dar şi cu alte hepatopatii cronice – atunci când lipseşte examenul histologic.

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

Evoluţia şi prognosticul sunt favorabile în condiţiile unui tratament instituit la timp şi bine condus. În majoritatea cazurilor se poate obţine vindecarea.

TRATAMENT

Tratamentul se face cu tuberculostatice, în asocierile obişnuite, ţinând cont de acţiunea nocivă asupra ficatului mai ales a izoniazidei. Se va avea în vedere atât tratamentul tuberculozei hepatice cât şi al tuberculozei pulmonare sau cu alt sediu. Tratamentul este de lungă durată (9-12 luni) şi se menţine până la vindecarea tuberculozei.

SIFILISUL HEPATIC

Sifilisul hepatic este astăzi o boală rară, datorită frecvenţei relativ reduse a bolii de bază. Totuşi, în cadrul sifilisului, prinderea hepatică reprezintă una din localizările viscerale mai des întâlnite.

Afectarea ficatului poate avea loc atât în sifilisul congenital cât şi în cel dobândit.

Sifilisul congenital este transmis de la mamă la făt prin sângele placentar. Spirochaeta pallida (Treponema pallidum) invadează ficatul în număr mare şi provoacă distrucţia celulelor hepatice.

Afectarea ficatului poate fi izolată, dar mai frecvent se asociază cu alte manifestări ale sifilisului congenital. Leziunile hepatice sunt difuze, de tip inflamator şi ulterior poate surveni fibroza hepatică.

Clinic se constată icter moderat şi hepatosplenomegalie. În formele severe se instalează insuficienţa hepatică gravă, care duce la exitus.

Diagnosticul se bazează pe reacţiile serologice pozitive pentru sifilis la mamă şi copil şi pe prezenţa altor manifestări ale sifilisului congenital, cum sunt leziunile cutaneomucoase şi scheletice (osteocondrită, periostită).

Sifilisul hepatic prin infecţie dobândită, la adult, apare atât în *perioada secundară* cât şi, mai frecvent, în *perioada tardivă terţiară.*

În *sifilisul secundar,* afectarea hepatică îmbracă aspectul unei hepatite moderat active, cu hepatosplenomegalie şi valori crescute ale aminotransferazelor şi gamaglobulinelor serice. În caz de icter se găsesc creşteri ale bilirubinei şi fosfatazei alcaline serice. Histologia hepatică pune în evidenţă inflamaţie moderată cu polimorfonucleare şi limfoplasmocite şi granuloame miliare. Nodulii sifilitici pot suferi transformare cazeoasă. Coalescenţa lor duce la formarea unei gome şi apoi la cicatrice retractile. Rareori se identifică spirochete în fragmentele de biopsie hepatică.

În *sifilisul hepatic terţiar* se găsesc una sau mai multe gome sifilitice, localizate mai ales în lobul hepatic drept. Microscopic, goma constă din necroză cazeoasă, înconjurată de o capsulă fibroasă. Vindecarea şi fibrozarea gomelor duce la cicatrice adânci şi lobulaţie neregulată a ficatului (ficat lobat).

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale sifilisului hepatic apar, în cele mai multe cazuri, la 10-15 ani de la inocularea infecţiei.

Tabloul clinic include tulburări dispeptice, dureri în hipocondrul drept, astenie, anorexie, pierdere ponderală şi stare febrilă prelungită. Este posibil ca febra să fie generată de necroza gomelor sifilitice. În caz de perihepatită – relativ frecventă în sifilisul hepatic – durerile din hipocondrul drept sunt mai importante. La examenul obiectiv se constată hepatosplenomegalie şi uneori icter. Ficatul este mare, dur, neregulat, cu proeminenţe şi adâncituri (ficat legat în sfori), adeseori dureros spontan şi la palpare.

Testele de explorare funcţională hepatică sunt parţial şi moderat alterate. Aminotransferazele serice, fosfataza alcalină serică, bilirubinemia, precum şi gamaglobulinele serice pot fi crescute. Reacţiile serologice pentru sifilis sunt pozitive. Rareori se identifică spirocheta în ficat.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe antecedentele luetice ale bolnavului, pe seroreacţiile pozitive pentru sifilis, pe hepatosplenomegalie şi examenul histologic. La puncţia biopsie hepatică se găsesc gome, cu necroză cazeoasă, sau aspecte granulomatoase specifice.

Diagnosticul diferenţial trebuie să excludă mai ales neoplasmul hepatic primitiv sau secundar, tumorile hepatice benigne, granulomatoze hepatice de altă etiologie şi chistul hidatic hepatic.

PROGNOSTIC

Prognosticul bolii este favorabil şi depinde de diagnosticul precoce şi instituirea la timp a tratamentului etiologic. Evoluţia spre ciroză este rară. Multe din cazurile de ciroză considerate altădată de etiologie luetică erau probabil datorate hepatitei virale sau etilismului cronic.

TRATAMENT

Tratamentul se bazează pe medicaţia cunoscută antisifilitică (penicilină), care instituită din timp permite obţinerea unor rezultate favorabile.

CHISTUL HIDATIC HEPATIC

Chistul hidatic hepatic este o tumoare lichidiană şi expansivă a ficatului, de origine parazitară.

ETIOLOGIE

Chistul hidatic hepatic este produs de un parazit din clasa cestodelor, *Taenia echinococcus granulosus,* ce măsoară aproximativ 4 mm şi este compus din 4 inele, din care primul formează capul sau scolecsul şi ultimul conţine 500-800 de ouă. Viermele adult trăieşte în intestinul subţire al câinelui (gazdă definitivă), care elimină ouăle în scaun, din segmentul terminal. Pentru stadiul larvat, gazda intermediară principală este oaia, dar pot fi şi bovinele, capra şi omul. Ouăle de Echinococcus granulosus eliminate pe iarbă din intestinul câinelui pătrund cu alimentele în intestinul ierbivorelor sau al omului. La om, cel mai des, infestarea se face în cursul copilăriei prin contact cu un câine de familie, parazitat, într-o regiune cu multe oi. După ingerarea ouălor de către gazda intermediară, embrionii hexacanţi ies din ou, pătrund prin mucoasa intestinală, intră în ciruculaţia portă şi ajung la ficat. Din dezvoltarea acestui embrion rezultă chistul hidatic (transformare veziculară larvată). Chistul hidatic creşte lent. În 10-20 de ani ajunge la dimensiunile unei portocale până la un cap de făt. La om, localizarea intrahepatică a chistului hidatic este cea mai frecventă şi se întâlneşte în 50-60% din cazuri, în

plămâni în 30-40% şi în restul de 5-10% localizarea se face în alte organe (splină, os, creier etc.).

Cel mai adesea *chistul hidatic hepatic este unic, dar poate fi multiplu* (10% din cazuri). Localizarea preferenţială este lobul drept hepatic (70%). Chistul hidatic este compus dintr-o cuticulă externă stratificată şi anhistă, iar la interior de o membrană proligeră sau germinativă. Lumenul chistului hidatic este umplut cu un lichid clar (apă de stâncă). Stratul interior dă naştere la vezicule fiice (proligere), din care se dezvoltă scolecşii. Veziculele fiice se pot rupe, eliberează scolecşii şi formează "nisipul hidatic". Un cm^3 din nisipul hidatic conţine 400 000 de scolecşi. Dezvoltarea chistului produce din partea parenchimului hepatic un înveliş de izolare (membrana adventice), format din ţesut de granulaţie şi ţesut fibros (perichistul). Adeseori, stratul periferic se calcifică.

Câinele se infestează ingerând viscerele unei oi moarte contaminate. Scolecşii ajung în intestinul câinelui şi refac viermele adult.

Chistul hidatic hepatic se întâlneşte mai des în mediul rural, în zonele preocupate pentru creşterea oilor. Există arii de răspândire geografică. La noi în ţară, chistul hidatic este mai frecvent în regiunile centrale şi în Dobrogea. Morbiditatea anuală este apreciată la 5,6 la 100 000 de locuitori.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic este polimorf, în raport cu localizarea, volumul şi evoluţia chistului. De obicei, chistul hidatic hepatic este asimptomatic multă vreme. După ani de evoluţie lentă pot apărea hepatomegalia şi durerile abdominale. În această perioadă, numită pretumorală, care poate dura şi 15 ani, nu se găsesc semne clinice caracteristice. Se pot întâlni tulburări dispeptice, erupţii urticariene şi prurit. Starea generală rămâne mult timp bine păstrată.

Manifestările clinice revelatoare ţin de instalarea hepatomegaliei şi sunt adeseori legate de tulburări de compresiune, suprainfecţie şi fisurare. De obicei, chistul hidatic necomplicat este latent.

Chisturile localizate centrohepatic se manifestă numai printr-un ficat mare, regulat şi neted. Chistul hidatic cu dezvoltare anterioară se percepe la palpare ca o formaţiune tumorală relativ fermă şi regulată, care poate să bombeze în hipocondrul drept. Alteori se găseşte o tumoare suprahepatică, voluminoasă, rotunjită, mobilă cu mişcările ficatului, care, prin volumul său, poate produce bombarea diafragmului sau determină apariţia semnelor de vecinătate pleuropulmonare. Chistul hidatic cu dezvoltare pe faţa inferioară a ficatului apare ca o tumoare ce face corp comun cu ficatul, se palpează sub rebordul costal şi poate comprima organele de vecinătate, mai ales coledocul, cu apariţia icterului. Atunci când chistul hidatic este voluminos şi localizat în lobul stâng hepatic, bombează în epigastrul superior şi poate deplasa stomacul sau comprima vena splenică, determinând hipertensiune portală segmentară şi splenomegalie.

EXAMENE PARACLINICE

Diagnosticul biologic al hidatidozei hepatice se bazează pe testele imunologice şi are mare utilitate practică. Până în anii '60, testele utilizate au fost intradermoreacţia Cassoni şi reacţia de fixare a complementului Weinberg-Pârvu. Din cauza procentului mare de rezultate fals-negative sau fals-pozitive, aceste teste au fost abandonate şi înlocuite prin imunoelectroforeză şi imunofluorescenţă, care dau un procent foarte ridicat de rezultate corecte pozitive. De asemenea, eozinofilia sanguină este de obicei moderată şi inconstantă; eozinofilia mult crescută atrage atenţia asupra fisurării chistului hidatic.

Testele introduse mai recent permit un diagnostic biologic corect al hidatidozei hepatice în 80-90% din cazuri. Testele calitative pun în evidenţă, cu ajutorul antigenelor extrase din lichidul hidatic, anticorpii precipitanţi. Metoda de referinţă pentru aceste teste este *imunoelectroforeza*. Testele cantitative permit dozarea anticorpilor şi variaţiile lor, dar nu totdeauna sunt specifice. *Imunofluorescenţa* indirectă pe scolecşi, prin hemaglutinare, relevă concentraţii de anticorpi semnificativi în 90% din cazuri.

Testele biologice, cu utilizarea cea mai largă, deosebit de specifice şi precise, sunt dozarea IgE specifice, testul de degranulare al bazofilelor şi punerea în evidenţă imunoenzimatică a anticorpilor prin metoda ELISA ("enzyme linked immunosorbent assay"), ultimul cu o pozitivitate peste 90% din cazuri.

Aproximativ 10% din chisturile hidatice rămân serologic mute, mai ales acelea a căror adventice este calcificată.

Metodele imagistice aduc informaţii importante şi indispensabile pentru stabilirea diagnosticului şi bilanţului preoperator.

Radiografia simplă hepatodiafragmatică pune în evidenţă calcificări în aria hepatică, fie rotunjită lineară completă sau incompletă, fie calcificare în suprafaţă, rotunjită, mai mult sau mai puţin omogenă. În chistul supurat apare imagine hidroaerică. De asemenea, radiografia simplă evidenţiază creşterea umbrei hepatice şi bombarea diafragmului, simetrică sau asimetrică.

Ecografia abdominală şi hepatică, indispensabilă pentru diagnostic, dă informaţii cu privire la dimensiunile şi localizarea chistului, precum şi a conţinutului său lichidian. Aspectele ecografice ale chistului hidatic hepatic pot fi clasate în 5 grupe bine diferenţiate. În grupul 1 sau chistul simplu se găseşte o masă sferică, fără ecouri interne, care de obicei prezintă un perete limitant îngroşat. În grupul 2, sau chistul cu perete dublu, pe una din părţile chistului, o linie ecogenă dublează înăuntru peretele chistului; această linie corespunde la membrana proligeră, separată de cuticulă; cu toate că este foarte rar, aspectul este patognomonic pentru chistul hidatic hepatic. Grupul 3 sau chistul cu cavităţi este forma cea mai frecventă şi cea mai caracteristică de chist hidatic hepatic. Cavităţile interne, rotunde sau ovalare, mai mult sau mai puţin numeroase, de obicei sunt situate la periferia chistului; ele corespund la veziculele fiice. În grupul 4, masa decelată nu este un chist

ci o formaţiune cu contururi nete, uneori cu o coajă limitantă externă ecogenă, a cărui conţinut ecogen nu permite să punem diagnosticul de formaţiune chistică. Aceste ecouri interne traduc de obicei prezenţa de numeroşi scolecşi. În grupul 5 sau masa cu perete calcificat, leziunea nu are caractere ecografice particulare, deoarece umbra acustică generată de calcificarea periferică împiedică orice studiu corect al conţinutului masei. Prin datele pe care le oferă, ecografia rămâne totdeauna examenul de primă intenţie şi este suficientă în 90% din cazuri pentru diagnosticul hidatidozei hepatice.

În cazul unui diagnostic ecografic neclar, se poate recurge la *tomografie computerizată,* sau foarte rar la rezonanţa magnetică nucleară.

Scintigrama hepatică arată o imagine lacunară, rotunjită şi regulată, dar metoda este puţin folosită, având în vedere superioritatea diagnostică a ecografiei sau tomografiei computerizate.

Puncţia biopsie hepatică trebuie să fie evitată, pentru a preveni scurgerea lichidului hidatic şi apariţia reacţiilor anafilactice (eventual şoc) sau însămânţarea peritoneală.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe datele clinice, biologice şi explorarea paraclinică. *Diagnosticul diferenţial* se face, în principal, cu neoplasmul hepatic, abcesele hepatice, chistul neparazitar al ficatului şi hemangiomul hepatic.

COMPLICAŢII

Complicaţiile apar când chistul hidatic atinge dimensiuni mari şi includ mai ales compresiunea organelor vecine, fisura sau ruptura chistului şi suprainfecţia. Tulburările de *compresiune* privesc calea biliară principală, cu apariţia icterului obstructiv, în chisturile cu dezvoltare inferioară. În funcţie de localizarea chistului pot apărea hipertensiunea portală, sindromul Budd-Chiari şi comprimarea venei cave inferioare. *Fisurarea* chistului, mai frecventă în căile biliare, se manifestă prin colică biliară, icter şi angiocolită. De asemenea, *ruptura* chistului poate avea loc în căile biliare şi mult mai rar în tubul digestiv şi în peritoneu; în acest ultim caz realizează aspectul unui abdomen acut cu dureri şi şoc anafilactic, prin eliberarea brutală în peritoneu a lichidului hidatic, care este foarte alergizant. Prin diafragm, ruptura se poate face şi în pleură (pleurezie hidatică) sau în bronhii (vomica hidatică). *Suprainfecţia chistului* pe cale sanguină (bacteriemie) sau biliară, după fisurare, duce la formarea unei cavităţi supurate (abces hepatic) cu febră de tip septic, frison, hiperleucocitoză, dureri şi alterarea stării generale.

EVOLUŢIE

Evoluţia chistului hidatic este de lungă durată, multă vreme el poate fi asimptomatic (10-15 ani). Rareori chistul moare şi se calcifică; în acest caz, testele biologice sunt negative. Dacă nu survin complicaţii, prognosticul bolii este bun.

TRATAMENT

Tratamentul chistului hidatic hepatic *este în mod principal chirurgical.* Chistul este puncţionat şi inactivat cu formol, pentru a distruge paraziţii şi a evita diseminarea lor. După evacuare, în funcţie de posibilităţile locale, cel mai adeseori se practică rezecţia domului proeminent al chistului. Ablaţia perichistului rămâne operaţia ideală, dar este greu de efectuat, deoarece nu există zonă netă de clivaj. Hepatectomia reglată se face atunci când sacrificarea parenchimului hepatic nu este prea mare.

Tratamentul chirurgical este adeseori grevat de *complicaţii postoperatorii,* mai ales infecţioase şi de scurgerea prelungită a bilei. În cazurile inoperabile sau diseminate, ca alternativă se propune tratamentul medical şi tratament prin P.A.I.R. (puncţie, aspiraţie, injectare, reaspiraţie).

Tratamentul medical se face cu derivaţi benzoimidazolici, dintre care cei mai folosiţi sunt mebendazolul (Vermox), albendazolul (Zentel) şi flubendazolul (Fluvermal). Mebendazolul se administrează în doză de 600 mg pe zi, pe o durată de minimum 3 luni. Albendazolul se administrează în doză zilnică de 10 mg/kg, în 4-5 cure de 30 de zile de tratament, separate între ele de câte 15 zile de pauză. Rezultatele obţinute până în prezent sunt încurajatoare. Tratamentul medical merită să fie administrat la un număr mai mare de bolnavi şi pare să aibă perspective bune în viitor. El este folosit adesea preoperator şi mai ales postoperator – pentru prevenirea recurenţelor.

Metoda de *tratament P.A.I.R.* include puncţia, aspirarea, injectarea şi reaspiraţia chistului şi este utilizată actualmente ca un tratament nechirurgical al hidatidozei hepatice. Ca scolicid local, pentru sterilizarea chistului, se foloseşte injectarea de alcool absolut sau ser clorurat hipertonic 30%. Tehnica este nou introdusă, iar rezultatele obţinute până în prezent sunt bune. Se pare că viitorul acestei metode de tratament depinde de descoperirea unui scolicid eficace împotriva parazitului şi anodin pentru gazdă.

ECHINOCOCOZA ALVEOLARĂ HEPATICĂ

Echinococoza alveolară hepatică este o parazitoză datorată dezvoltării hepatice a larvei unei tenii mici, Echinococcus multilocularis, înrudită cu Echinococcus granulosus, dar mult diferită prin boala pe care o produce. Echinococoza alveolară este o boală mult mai rară, dar, în acelaşi timp, mult mai invazivă şi mai distructivă decât chistul hidatic. Echinococoza alveolară este totdeauna multiloculară, produce numeroase chisturi intrahepatice şi duce la distrugerea progresivă a parenchimului hepatic.

Parazitul răspunzător este Echinococcus multilocularis lung de 1,5 mm până la 3,5 mm, care trăieşte în stare adultă în intestinul carnivorelor sălbatice, mai ales vulpea (gazdă definitivă). Gazda intermediară sunt rozătoarele mici (şoarecele de pădure şi câmpie), care se infectează ingerând vegetale

contaminate şi dezvoltă o boală larvară hepatică. Vulpea se reinfestează devorând rozătoarele infectate. Omul se infestează prin contact direct cu vulpea (jupuire) sau consumând fructele sălbatice contaminate. El dezvoltă o boală larvară hepatică, asemănătoare cu aceea a şoarecilor. Dezvoltarea hepatică a embrionului este cu totul particulară. Apare o masă multiveziculară greu delimitabilă, care uneori dă ficatului un aspect spongios de fagure.

Manifestările clinice sunt puţin caracteristice. După un timp scurt de latenţă, de câteva luni, apar tulburările dispeptice, dureri în hipocondrul drept, febră, icter şi episoade de angiocolită. Adeseori, ficatul este mărit ca volum, mai mult sau mai puţin regulat.

EXAMENE PARACLINICE

Examenele paraclinice sunt deosebit de importante şi pot stabili diagnosticul. Imunofluorescenţa este pozitivă, dar dă rezultate încrucişate cu chistul hidatic. Imunoelectroforeza este mai specifică. Diagnosticul se bazează pe ecografie, tomodensimetrie computerizată şi scintigramă hepatică.

EVOLUŢIE

Evoluţia spontană este gravă, cu pierdere ponderală mare şi apariţia rapidă a complicaţiilor, cum sunt icterul şi suprainfecţia.

TRATAMENT

Tratamentul ideal ar fi ablaţia chirurgicală a ţesutului hepatic invadat, ceea ce este rareori posibil. Mai des se recurge la intervenţii paliative de drenaj biliar. De asemenea poate fi încercat tratamentul medical cu mebendazol (Vermox) sau albendazol (Zental).

Bibliografie

Dusheiko G.M.: Hepatic granulomas. În: Weatherhall D.J., Ledingham J.G.G., Warrel D.D.: Oxford Textbook of Medicine, ed. a 3-a, Oxford Med. Publ., Oxford, 1996.

Juvara I., Gavrilescu S.: Chistul hidatic hepatic. În: Tratat de Medicină Internă. Bolile aparatului digestiv, partea a II-a, sub red. Păun R. Ed. Medicală, Bucureşti, 1986.

Rustgi A.K., Richter J.M.: Pyogenic and Amebic Liner Abscess, Med. Clin. North Amer., 1989; 73: 847-856.

Sherlock Sh.: Diseases of the linear and biliary system. Blackwell Scientific Publ., Oxford, 1992.

CAPITOLUL XXXVIII

TUMORILE HEPATICE

CONF. DR. **M. VOICULESCU**

TUMORILE HEPATICE MALIGNE PRIMITIVE 978
CARCINOMUL HEPATIC 978
Etiologie 979
Patogeneza 980
Anatomie patologică 981
Tablou clinic 983
Explorări paraclinice 987
Diagnostic 992
Tratament 993
COLANGIOCARCINOMUL 997
Etiologie 997
Patogenie 997
Anatomie patologică 995
Tablou clinic. Diagnostic 998
Tratament 998
TUMORI HEPATICE MALIGNE CU ORIGINE MEZENCHIMALĂ 999
ANGIOSARCOMUL 999
Etiologie 999
Patogenie 999
Anatomie patologică 999
Tablou clinic. Diagnostic 1000
Tratament 1000
HEPATOBLASTOMUL 1000
Anatomie patologică 1001
Tablou clinic. Diagnostic 1001
Tratament 1001
TUMORILE HEPATICE BENIGNE 1001
ADENOMUL HEPATIC 1001
Etiologie 1002
Patogenie 1002
Anatomie patologică 1002
Tablou clinic. Diagnostic 1002
Tratament 1003
ANGIOMUL CAVERNOS 1003
Etiologie 1003
Anatomie patologică 1003
Tablou clinic. Diagnostic 1004
Tratament 1004
HIPERTROFIA FOCALĂ NODULARĂ 1004
Etiologia 1005
Anatomie patologică 1005
Tablou clinic. Diagnostic 1005
Tratament 1006
Complicaţii 1006
TUMORILE HEPATICE SECUNDARE 1006
METASTAZELE HEPATICE 1006
Anatomie patologică 1007
Tablou clinic. Diagnostic 1007
Tratament 1008

Studii epidemiologice demonstrează creşterea continuă a incidenţei tumorilor hepatice şi anual sunt raportate în întreaga lume 500 000-1 000 000 de noi cazuri de carcinom hepatic (CH) la care se adaugă numeroase alte cazuri cu metastaze hepatice. Frecvenţa tumorilor hepatice benigne este ridicată, incidenţa angiomului cavernos determinată ecografic fiind de 5-15%. Aceste date sugerează impactul biologic şi social remarcabil pe care îl joacă astăzi tumorile hepatice. În tabelul I sunt redate principalele tumori hepatice.

TABELUL 1

CLASIFICAREA HISTOLOGICĂ A TUMORILOR HEPATICE

Tumori hepatice primitive

I. Benigne

A. Epiteliale

Adenomul hepatocelular
Adenomul ductelor biliare
Chistadenomul biliar
Hiperplazia focală nodulară
Resturi heterotopice

B. Mezenchimale

Hemangiomul cavernos
Hemagioepiteliomul
Fibroamele
Lipoamele
Leiomioamele
Angiomiolipoamele
Scleroza tuberoasă
Hamartomul mezenchimal
Microhamartomul

C. Mixte

Teratomul

II. Maligne

A. Epiteliale

Carcinomul hepatic
Colangiocarcinomul
Chistadenocarcinomul
Carcinomul scuamos
Carcinomul mucoepidermoid
Carcinoidul

B. Mezenchimale

Angiosarcomul
Hamangioendoteliomul
Fibrosarcomul
Sarcomul nediferenţiat
Leiomiosarcomul şi leiomiomul
Mezenchimomul malign

C. Mixte

Tumora hepatică mixtă
Hepatoblastomul
Carcinosarcomul

III Tumori hepatice secundare

Metastaze
Determinări secundare în cadrul:
- sindroamelor limfoproliferative
- sindroamelor mieloproliferative

TUMORILE HEPATICE MALIGNE PRIMITIVE

CARCINOMUL HEPATIC

Carcinomul hepatocelular (CH) este cea mai frecventă tumoră primitivă hepatică malignă, reprezentând 90% din totalul tumorilor hepatice maligne.

Epidemiologie

Incidenţa CH este de 500 000-1 000 000 de noi cazuri în întreaga lume. Durata medie de viaţă a CH netratat nu depăşeşte 4 luni. În ultimii ani incidenţa CH a crescut constant: de peste 3 ori în Japonia, de peste 8 ori în Italia etc. CH este inegal distribuit geografic fiind descrise 3 zone distincte: cu incidenţă crescută, > 20 de cazuri noi / an / 100 000 de locuitori reprezentată de ţări din Africa subecuatorială (Mozambic, Bantu etc.) şi din

sud-estul Asiei (China, Taiwan, Hon-Kong); cu incidenţă medie, 10-20 cazuri noi/an/100 000 de locuitori (Japonia, Elveţia etc.) şi cu incidenţă redusă, < 10 cazuri noi/an/100 000 de locuitori (ţările Europei de vest, SUA, Canada, Australia, America Latină, India).

Bărbaţii sunt mai frecvent afectaţi decât femeile: de 4-8 ori în zonele cu incidenţa bolii crescută şi de 2-3 ori în zonele cu incidenţa bolii scăzută. *Vârsta* medie a cazurilor este mai mică (33 de ani) în ţările cu incidenţa bolii crescută faţă de ţările cu incidenţa bolii scăzută (50-62 de ani).

ETIOLOGIE

Etiologia CH este multifactorială. Datele clinice, epidemiologice şi experimentale incrimineazâ: virusurile hepatice B (VHB), C (VHC) şi D (VHD), aflatoxinele, ciroza, alcoolul, contraceptivele orale, steroizii anabolizanţi, hemocromatoza, deficitul de alfa-1 antitripsină şi tirozinemia. Potenţialul oncogen şi distribuţia geografică ale fiecărui factor oncogen diferă semnificativ şi conferă CH particularităţi anatomo-clinice şi evolutive.

Implicarea *virusurilor hepatitice* în oncogeneza hepatică este susţinută de numeroase fapte. Asocierea dintre *VHB* şi CH a fost iniţial remarcată clinic. Ulterior s-a constatat suprapunerea perfectă geografic între distribuţia VHB şi CH. În China şi Taiwan 85-95% dintre CH sunt AgHBs pozitive, riscul relativ al purtătorilor cronici AgHBs faţă de CH fiind de 217. Cu ajutorul tehnicii hibridizării Southern Blot s-a identificat AgHbc şi fragmente AND şi ARN VHB în genomul CH umane şi experimentale.Utilizând tehnica transfecţiei s-au indus modificări fenotipice maligne, introducând AgHBs în genomul liniilor celulare imortalizate. *VHC* este indirect implicat în onocogeneza hepatică prin intermediul leziunilor hepatice pe care le generează. În unele zone geografice (Italia, SUA) VHC deţine un rol oncogenic hepatic superior VHB.

Ciroza este prezentă în 55-90% din carcinoamele hepatice AgHBs pozitive. Se apreciază că 1/3 dintre ciroze dezvoltă CH şi că ciroza creşte riscul CH de 5 ori. În ţările cu incidenţa CH crescută, ciroza are etiologie virală şi evoluează concomitent cu CH, în timp ce în ţările cu incidenţa CH scăzută, ciroza are etiologie alcoolică şi precede cu mai mulţi ani apariţia CH. *Aflatoxinele* B_1, B_2, G_1, G_2 sunt metaboliţi ai ciupercii Aspergillus flavus. Aspergillus este larg răspândită în natură şi, în condiţii de căldură şi umiditate excesivă, parazitează produse alimentare de bază (cereale, alune, orez etc.) inadecvat depozitate. Experimental s-a constatat că aflatoxina B_1 se fixează electiv la nivelul codonului 249 al genei p53 de pe braţul scurt al cromozomului 17 unde provoacă o transversie de tip G-T sau G-C. Astfel de transversii s-au constatat în diverse tumori hepatice şi linii tumorale experimentale. *Alcoolul* facilitează oncogeneza hepatică pe mai multe căi: activează procarcinogenii (nitrosaminele etc.) în microsomi prin intermediul citocromului P450; inhibă procesele reparatorii ale AND; deprimă protecţia antineoplazică celulară afectând metabolismul vitaminei A şi al glutationului redus;

generează leziuni hepatice proliferative-regenerative etc. *Steroizii anabolizanţi* administraţi vreme îndelungată promovează oncogeneza. Astfel, incidenţa CH este semnificativ mai mare la bolnavii cu anemie aplastică sau cu insuficienţă gonadică şi la toţi sportivii care în scop de dopaj au folosit anabolizanţii steroidieni. Asocierea dintre contraceptivele orale şi CH este mai puţin evidenţiată.

PATOGENEZA

Carcinogeneza hepatică este un proces multistadial. Mai mulţi factori sunt implicaţi succesiv sau concomitent într-o secvenţă imperfect cunoscută. VHB, VHC, aflatoxinele, nitrosaminele sunt consideraţi *inductori* oncogenici; leziunile hepatice proliferativ-regenerative din hepatitele alcoolice şi hemocromatoză au rol de *promotori;* steroizii anabolizanţi, cotraceptivele orale, alcoolul etc. deţin funcţia de *co-cancerigeni.*

VHB iniţiază oncogeneza hepatică pe mai multe căi: directe şi indirecte. În varianta acţiunii *directe.* ADN-ul viral este linearizat şi, cu ajutorul reverstranscriptazei, integrat în genomul hepatocitelor. Postinserţional în genomul hepatocitelor se produc transpoziţii, translocaţii, deleţii şi rearanjări repetitive cu excizii de ADN. Mai multe mecanisme explică legătura dintre inserţia ADN-ului VHB integrat genomic, mutaţii şi oncogeneză; *cis-activarea* prin intermediul promotorilor sau amplificatorilor din fragmentul viral integrat; *trans–activarea* post-transcripţională de către proteina virală X sau secvenţa pre-S_2/S; *depresia* oncogenelor prin pierderea controlului transcripţional normal exercitat de genele supersoare limitrofe. Cu cât numărul şi lungimea inserţiilor genomice sunt mai mari, cu atât destabilizarea genomului gazdă şi riscul onocogenezei sunt mai ridicate. Destabilizarea genomului este maximă atunci când inserţiile virale se găsesc în zona secvenţelor alfa repetitive satelite juxta–centromerice.

În anumite situaţii mutaţiile genomice cresc expresia genelor care codifică factorii mitogeni şi de creştere celulară şi, secundar diviziunea şi diferenţierea hepatocitelor. În varianta modului de acţiune *indirect,* VHB iniţiază oncogeneza prin intermediul proceselor inflamatorii şi de regenerare hepatică. Punctul de plecare îl reprezintă leziunile hepatice provocate de limfocitele T citotoxice sensibilizate şi de acumularea antigenelor virale. Proporţional vechimii şi gradului de încărcare endoplasmatică, se produc succesiv leziuni hepatocitare hidropice, eozinofilice, degenerative şi necrotizante. Cu timpul apar leziuni reparatorii cu hiperplazie multifocală nodulară. Procesele de regenerare hepatică neîntreruptă generează la un moment dat dereglări transcripţionale şi aneuploide. Expresia factorului de creştere alfa-transformat (TGF-alfa) este crescută şi în strânsă corelaţie cu gradul de proliferare celulară hepatocitară.

VHC aparţine virusurilor ARN, lipsite de capacitate inserţională genomică şi mutageneză. VHC este probabil implicat indirect în oncogeneza hepatică prin intermediul leziunilor inflamatorii şi reparatorii hepatice.

Aflatoxinele sunt considerate cei mai puternici agenţi mitogeni hepatici. Aflatoxina B_1 se fixează preferenţial pe rezidiuul G şi provoacă transversii G-T şi G-C în urma cărora arginina înlocuieşte serina. Una dintre ţintele agreate de alfatoxine este codonul 249 al genei p53 de pe braţul scurt al cromozomului 17. Mutanţii p53 rezultaţi pierd capacitatea supresoare asupra oncogenelor *ras* şi *c-myc* şi de activare transcripţională a unor gene supresoare. Proliferarea hepatocitară este dezinhibată întrucât proteina p53 controlează interacţiunea ADN-polimerazei şi implicit sinteza ADN-ului din faza G1 a ciclului celular.

În *hepatitele cronice, cirozele hepatice, hepatopatiile alcoolice* se produc regenerări şi supraîncărcarea cu fier a hepatocitelor, ambele favorizând oncogeneza. *Steroizii anabolizanţi* şi *contraceptivele orale* stimulează regenerarea hepatocitară chiar şi în absenţa oricăror leziuni hepatice anterioare. Procesele de regenerare hepatocitară, indiferent de cauză, amplifică şi accelerează integrările şi rearanjările fragmentelor *AND virale* în genomul hepocitar. În paralel cresc numărul mutaţiilor postinserţionale capabile să provoace oncogeneza.

Datele actuale conduc la concluzia că oncogeneza hepatică este iniţiată şi promovată de un grup de factori. Structura acestora diferă geografic. Există *cel puţin două metode patogenice:* în zonele cu prevalenţa bolii ridicată VHB şi aflatoxinele sunt principalii inductori oncogeni, în timp ce în regiunile cu prevalenţa bolii scăzută VHC şi VHB au rol de inductori, iar ciroza hepatică alcoolică rol de promotor. Indiferent de modelul patogenic incriminat, hormonii anabolizanţi, contraceptivele orale, diverse alte substanţe chimice industriale şi unele medicamente modulează oncogeneza. Testosteronul joacă un rol permisiv indiferent de secvenţa patogenică şi explică afectarea mai frecventă a bărbaţilor. Decalajul de vârstă între cele două modele patogenice este determinat de expunerea mai precoce şi intensă a bolnavilor din zonele cu prevalenţa bolii ridicată.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Aspectul **macroscopic** diferă în raport cu starea anterioară a ficatului. Ficatul este totdeauna mare în CH dezvoltată pe ficat indemn şi, eventual, mic în CH grefat pe ciroza hepatică. În raport cu aspectul tumorii se descriu 3 forme principale: nodulară, masivă şi difuză.

Forma *nodulară* este cea mai frecventă (75-80%) şi se regăseşte cu precădere în ficatul cirotic. Nodulii sunt variabil distribuiţi hepatic. Uul dintre noduli este mai mare faţă de ceilalţi. Majoritatea sunt localizaţi perivenular portal sau hepatic.

Forma *masivă* ocupă locul al doilea ca frecvenţă şi este întâlnită îndeosebi la tineri cu ficat necirotic. Tumora are dimensiuni gigante, se localizează mai frecvent în lobul drept şi are tendinţă crescută de a se rupe şi sângera.

Forma *difuză* este cea mai rară şi întotdeauna se asociază cirozei hepatice. Alături de nodulii de regenerare hepatică din ciroză se întâlnesc noduli mici, lipsiţi de hemosiderină, şi în a căror structură se găsesc zone de necroză şi microhemoragii.

Într-un număr redus de cazuri s-au descris formele meganodulară şi scleroasă.

Vena portă şi ramurile ei sunt frecvent afectate: compresii, invazii şi tromboze. În jumătate din cazuri are loc tromboza venei porte cu inversarea sensului fluxului venos (flux hepatofug). În 1/3 din cazuri vena portă trombozată se repermeabilizează (transformare cavernomatoasă) şi fluxul venos recapătă sensul normal, hepatopet. Frecvent se formează fistule între ramuri ale venei porte şi ale arterei hepatice care explică prezenţa suflurilor arteriale hepatice. Venele hepatice sunt mult mai rar afectate. În sub 1% din cazuri CH se propagă pe calea venelor hepatice până în vena cavă inferioară şi atriul drept.

Aspectul **microscopic** al CH este variat. Carcinoamele hepatice se împart în diferenţiate, intermediare, nediferenţiate şi diverse (tabelul II):

TABELUL II

CLASIFICAREA HISTOLOGICĂ (STRUCTURALĂ ŞI CELULARĂ) A CARCINOAMELOR HEPATICE

A. *Diferenţiate*	
	- trabecular (sinusoidal)
	- acinar (tubular, pseudoglandular)
B. *Intermediare*	
	- compact (solid)
	- scleros
	- cu celule clare
C. *Nediferenţiate*	
D. *Diverse*	
	- fibrolamelar
	- încapsulat
	- pedunculat

Forma *trabeculară* (sinusoidală) este tipul histologic cel mai frecvent întâlnit. Celulele sunt grupate în cordoane groase, separate între ele prin canale sinusoidale. Celulele au formă poligonală, citoplasma este granular eozinofilică, nucleul are nucleoli proeminenţi şi cromatina compactă. Celulele Kupffer lipsesc. Forma *acinară* (tubulară, pseudoglandulară) se caracterizează printr-un anranjament celular de tip glandular în care cordoanele celulare delimitează un canalicul central plin cu bilă uscată. Celulele au forma alungită şi secretă bilirubină. Forma *compactă* (solidă) se caracterizează printr-o dispoziţie celulară anarhică dar compactă realizând mase solide; este prezentă tendinţa spre necroză tumorală centrală. În forma *schiroasă* (fibroasă, scleroasă) reacţia stromală conjunctivală este importantă şi benzi de ţesut fibros înconjoară cordoanele de celule neoplazice aşezate dezordonat. Forma cu *celule clare* este caracterizată de prezenţa unor celule neoplazice bogate în

glicogen şi lipide care conferă celulelor un aspect microscopic clar, destul de asemănător carcinomului renal. Carcinomul hepatic cu celule *nediferenţiate* (anaplastic pleomorfic) este alcătuit din celule cu forme şi dimensiuni variabile, unele dintre ele fuziforme, altele gigante (forma gigantică). Carcinomul *fibrolamelar* este o variantă structurală cu prognostic mai bun faţă de celelalte tipuri de carcinom hepatic. Este mai frecvent observat în Japonia şi China (8-15%) faţă de Europa şi America (2%) şi de obicei se întâlneşte la tineri (vârsta medie 26 de ani), în absenţa cirozei hepatice şi a markerilor infecţiei virusale B. Nivelul alfa-feto-proteinei nu este crescut. Tumora creşte încet, metastazează rar şi este în majoritatea cazurilor rezecabilă chirurgical. Carcinoml *colangiocelular* este rar (1%) şi format din celule cuboidale cu citoplasma palidă, nuclei ovali şi închişi la culoare. Carcinomul *mixt* (hapatocelular şi colangiocarcinom) reprezintă 4% din totalul cacinoamelor hepatice.

Stări precanceroase hepatice. Studii de carcinogeneză experimentală au identificat leziuni hepatice care preced apariţia CH. Dintre acestea *hiperplazia adenomatoasă atipică* este creditată cu cel mai ridicat potenţial oncogen.

Căile de propagare ale CH sunt: *directă,* de invazie inductivă (frecventă); *vasculară,* portală sau venular suprahepatică; *ductală* biliară (rară).

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale CH sunt variate şi în raport cu simptomatologia dominantă şi modul ei de instalare, se descriu mai multe forme clinice (tabelul III). În zonele geografice cu prevalenţă ridicată a CH debutul bolii este brutal, predomină formele clinice febrilă, abdominală acută şi francă, iar evoluţia este scurtă. Decesul survine în medie la 4 luni de la debutul aparent clinic al bolii. În ţările cu prevalenţa CH redusă debutul este insidios şi predomină forma de CH grefat pe ciroză hepatică. Apariţia CH în cadrul cirozei hepatice este sugerată de instalarea bruscă şi neaşteptată a febrei, durerilor abdominale, icterului, ascitei sau a insuficienţei hepatice la un bolnav cu ciroză hepatică. În 3% din cazuri CH este descoperit incidental.

TABELUL III

PRINCIPALELE FORME CLINICE ALE CARCINOMULUI HEPATIC (OKUDA ŞI COLAB., 1976)

Forma clinică	*Frecvenţa*	*Manifestări clinice dominante*
Francă	61,6%	– hepatomegalie, disconfort epigastric, plenitudine
Cirotică	21,1%	– ascită, insuficienţă hepatică, HDS
Ocultă	3%	– descoperire incidentală
Febrilă	3%	– febră, stare generală proastă, dureri abdominale
Metastatică	3%	– predomină simptomatologia metastazelor
Hepatică	3%	– icter, prurit, creşteri ale ALAT şi ASAT
Abdominală acută	2,2%	– dureri abdominale, reacţie peritoneală
Colestatică	0,7%	– icter sever obstructiv
Altele	3%	

Manifestările clinice ale CH sunt rezultatul acţiunii tumorii la nivel local şi sistemic, în acest din urmă caz intermediat de prezenţa metastazelor sau a unor produşi biologic activi secretaţi de tumora primară.

Manifestări locale. *Durerea* localizată în hipocondrul drept este cel mai frecvent simptom (80-92%. Adesea are caracter inaugural. Iniţial durerea are caracter difuz, intensitate slabă, fiind percepută ca disconfort abdominal postprandial. De obicei iradiază posterior, la baza hemitoracelui drept, sau în umărul drept şi ocazional în epigastru. Durerea creşte brusc în intensitate atunci când se produc hemoragii intratumorale sau când tumora suferă procese de necrobioză şi suprainfecţie. *Senzaţia de plenitudine* este semnalată la 43-89% din cazuri şi corelează cu dimensiunile ficatului. *Icterul* este prezent în 35-48% din cazuri şi recunoaşte cauze cu prognostic şi tratament diferit: hemoliză (fenomen paraneoplazic autoimun), insuficienţă hepatocelulară, obstrucţia căilor biliare prin compresie externă de către tumoră sau metastaze. Rareori obstrucţia este rezultatul deschiderii în căile biliare a unei colecţii hemoragice intratumorale. În 1% din cazuri icterul este inaugural şi este determinat de invazia tumorii. Instalarea sau agravarea bruscă a icterului în ciroza hepatică este însă, de cele mai multe ori, rezultatul agravării insuficienţei hepatice datorită suprapunerii CH. *Hepatomegalia* se întâlneşte în 80-90% din cazuri. În ţările cu prevalenţa CH ridicată, hepatomegalia este invariabil prezentă, atinge adesea dimensiuni gigante şi are caracter micro- sau macronodular. Într-un număr restrâns de cazuri suprafaţa hepatică este netedă. În ţările cu prevalenţă CH redusă, dimensiunile hepatomegaliei sunt medii, iar în cazurile în care CH este grefat pe ciroza atrofică, ficatul poate avea dimensiuni reduse. Întotdeauna ficatul are aspect macronodular şi unul sau ambii lobi hepatici sunt afectaţi, mai adesea lobul drept (segmentele 5 şi 6). Tumora are consistenţă dură, dar eventual pot exista zone fluctuante corespunzător zonelor de necroză tumorală. Iniţial nedureroasă, tumora devine sensibilă la palpare atunci când se produc necroze şi hemoragii intratumorale. În 7-29% din cazuri se aude în plină matitate hepatică un *suflu sistolic* de intensitate medie, aspru, uneori continuu, determinat de fluxul arterial tumoral rapid sau de prezenţa fistulelor.

Extinderea *regională* a CH provoacă compresia şi/sau invazia formaţiunilor din hilul ficatului, a peritoneului, a pleurei sau a glandei suprarenale drepte. Afectarea coledocului determină instalarea unui *icter* obstructiv cu evoluţie rapid progresivă. Interesarea venei porte se însoţeşte în 1/2 din cazuri de *tromboză*. În 1/3 din cazuri trombusul se repermeabilizează şi conduce la aşa-zisa *transformare cavernomatoasă* a venei porte. Barajul portal tumoral provoacă sau amplifică hipertensiunea portală deja existentă şi explică hemoragiile digestive superioare în CH grefat pe ciroza hepatică. Circulaţia venoasă colaterală este accentuată, dar nu şi la nivelul venei ombilicale, întrucât barajul este în amonte. Nu se produce ascită sau dacă există deja este puţin influenţată, deoarece nivelul presiunii portale este un determinant relativ minor în patogeneza ascitei. Invazia peritoneului adiacent generează dureri abdominale localizate şi *ascită hemoragică*. Extinderea pleurală se

însoţeşte de dureri localizate la baza hemitoracelui drept, amplificate de mişcările respiratorii şi însoţite de frecături pleurale şi, uneori, de *revărsat pleural*. Afectarea glandei suprarenale drepte este, de cele mai multe ori, descoperită întâmplător cu ocazia explorărilor imagistice.

Principalele organe ţintă ale metastazelor CH sunt redate în tabelul IV;

TABELUL IV

SEDIUL METASTAZELOR CU PUNCT DE PLECARE DIN CARCINOM HEPATIC

- intrahepatice
- ganglionare
- pulmonare
- peritoneale
- medulare
- renale
suprarenale

Metastazele *intrahepatice* sunt frecvente, amplifică simptomatologia locală şi împiedică hepatectomiile parţiale. Metastazele *ganglioare* din hilul ficatului (16-43%) comprimă în unele cazuri coledocul şi/sau vena portă. Icterul şi hipertensiunea portală pot regresa temporar după tratament citostatic. Metastazele *pulmonare* (38-41%) sunt de cele mai multe ori descoperite radiologic şi au aspect de opacităţi multiple, rotunde sau ovalare, relativ bine delimitate, fără cavităţi, localizate bilateral în lobii inferiori. Metastazele *peritoneale* (7-23%) produc *dureri* abdominale şi ascită hemoragică, masivă, şi care se reface rapid după evacuare. Hemoragia intratumorală exteriorizată peritoneal are un tablou clinic asemănător care, în formele severe, îmbracă aspectul catastrofei abdominale: dureri abdominale intense, apărare abdominală şi şoc hemoragic. În acest caz lichidul peritoneal este franc hemoragic şi fără celule neoplazice în 3/4 din cazuri. În 8% din cazuri sunt prezente metastaze *medulare*, în 3-7% din cazuri metastaze *suprarenaliene* şi în 2-7% din cazuri metastaze *splenice*. Cu toate acestea principala cauză a spenomegaliei rămâne hipertensiunea portală (15-48%). Frecvenţa metastazelor este mai rară în CH grefat pe ciroza hepatică (45,2%) faţă de CH dezvoltat pe ficat indemn (57%).

Principalele **manifestări clinice generale** sunt: febra (38%), pierderea ponderală până la caşexie (35%), inapetenţa şi anorexia (30-36%), astenia (31%), oboseala (25%). Aceste simptome sunt nespecifice, se confundă relativ uşor cu simptomele cirozei hepatice şi sunt determinate de prezenţa citokinelor (TNF-2beta, IL-2, interferonii etc.) şi a diverselor antigene tumorale sau cu altă origină.

Dintre manifestările generale ale CH fac parte şi **sindroamele paraneoplazice** (tabelul V). Importanţa lor rezidă în faptul că uneori preced cu luni sau ani depistarea tumorii, deschizând astfel posibilitatea unui diagnostic precoce, în timp util chirurgical. Deprimarea unor gene normal interzise la nivelul celulelor neoplazice determină sinteza inadecvată şi în afara axelor

fiziologice normale a unor peptide cu efect sistemic hormonal, metabolic, hematologic etc. Consecutiv se produc tablouri clinice neobişnuite, adesea dificil de interpretat şi de diagnosticat.

TABELUL V

MANIFESTĂRI PARANEOPLAZICE ÎN CARCINOMUL HEPATIC

A. *Hormonale*
- Hipercalcemie
- Pubertate precoce
- Ginecomastie
- Osteoartropatie hipertrofică
- Sindrom carcinoid

B. *Hematologice*
- Eritrocitoză
- Trombocitoză
- Anemie hemolitică
- Disfibrinogenemie
- Criofibrinogenemie

C. *Metabolice*
- Hipoglicemie
- Hipercolesterolemie
- Hipertrigliceridemie
- Porfirie

D. *Proteine*
- Alfa 1 fetoproteina
- Antigen carcinoembrionar
- Isoferitine

E. *Enzime*
- Fosfataza alcalină
- Gamaglutamil transpeptidaza

Hipercalcemia este determinată de stimularea osteoclastelor de către factori secretaţi de tumoră sau datorită metastazelor osoase. *Pubertatea precoce isosexuală* este rezultatul acţiunii gonadotrofinelor tumorale asupra celulelor interstiţiale şi a fost observată exclusiv la tineri. *Feminizarea* se produce în urma transformării intratumorale a dehidroandrosteronului în estradiol şi este mai frecvent observată în CH grefat pe ciroză hepatică. Tumora se comportă ca şi un ţesut trofoblastic. După extirparea tumorii semnele de feminizare (ginecomastia) dispar.

Eritrocitoza şi trombocitoza sunt prezente la 3-12% din cazuri. Numărul normal sau crescut de eritrocite sau/şi de trombocite în ciroza hepatică ridică suspiciunea CH. Eritrocitoza este secundară creşterii nivelului eritropoetinei în urma reducerii inactivării hepatice sau a măririi producţiei de eritropoetină în condiţiile hipoxiei hepatice peritumorale. *Disfibrinogenemia şi criofibrinogenemia* reprezintă sinteze ectopice ale unor forme fetale care generează tulburări ale hemostazei sau crioalergii. *Hipoglicemia* este cea mai frecventă paraneoplazie a CH şi este probabil determinată de creşterea consumului de glucoză la nivelul tumorii sau de blocarea glicogenolizei şi a neoglucogenezei hepatice şi tumorale. *Hipercolesterolemia* este prezentă în 11-36%

din CH dezvoltate pe ficat necirotic, independent de sindromul de colestază. Hipercolesterolemia este determinată de creşterea sintezei hepatice de steroli.

Alfa-fetoproteina (AFP) este prezentă în mod normal în timpul vieţii fetale şi în titruri reduse, sub limita de detecţie a metodelor uzuale (< 20 ng/ml), în viaţa postfetală. Nivelul AFP creşte în CH datorită depresiei genei de control şi atinge uneori valori deosebit de ridicate (> 600 ng/ml). Totodată AFP neoplazică se caracterizează prin prezenţa unor epitopi şi grad de glicolizare diferit de AFP normală. Aproximativ 6-14% din CH nu secretă AFP. *Antigenul carcinoembrionar* este semnalat în 4% din cazuri şi recunoaşte acelaşi mecanism de apariţie. *Iso-feritinele* şi *des-gamacarboxi-protombina* sunt produşi tumorali cu specificitate superioară AFP dar cu sensibilitate scăzută, fiind prezente în 20-40% din cazuri. *Proteina de fixare a vitaminei B12* şi *neurotensina* sunt peptide specifice CH fibro-lamelar.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Testele paraclinice îşi propun să stabilească patru obiective: diagnosticul de leziune a tumorii (tip histologic şi grad de anaplazie); extinderea bolii; prezenţa complicaţiilor şi stadiul funcţional general şi hepatic. Pe baza acestor date rezultă planul terapeutic (chirurgical sau conservativ) şi prognosticul pre- şi postterapeutic. Valoarea informativă a explorărilor serologice şi imagistice creşte dacă ele sunt efectuate în dinamică şi analizate corelativ. Din acest motiv mărimea absolută a unei determinări este mai puţin importantă faţă de evoluţia ei în dinamică. Nici unul dintre testele serologice sau imagistice nu poate înlocui puncţia biopsie hepatică, singura care asigură cu certitudine diagnosticul de leziune.

Modificări biologice generale: hemograma este frecvent şi divers modificată. În raport cu mecanismul patogenic incriminat *anemia* îmbracă mai multe aspecte: macrocitar în CH grefat pe ficat alcoolic; normocitar şi normocrom în CH cu hemoragie acută recentă sau cu metastaze medulare; microcitar hipocrom în CH grefat pe ciroza cu hemoragii repetate în antecedente. *Eritrocitoza* (3-8%) ca şi *trombocitoza* sunt manifestări paraneoplazice cu putere discriminativă ridicată în diagnosticul diferenţial al hepatomegaliilor. *Leucocitoza* sugerează, în ordinea probabilităţii, infecţii asociate, reacţie paraneoplazică sau posthemoragică. *VSH*-ul este moderat crescut. Creşterile rapide şi importante ale VSH-ului semnalează coexistenţa unei infecţii. *Fibrinogenul* este scăzut în ciroza hepatică; creşterea sa indică posibilitatea CH sau a unei infecţii asociate. *Glicemia* scade în 1/3 din cazuri. *Colesterolemia* creşte în majoritatea cazurilor datorită sintezei intratumorale ridicată sau a colestazei. Nivelul colesterolului este un bun discriminat între ciroza necomplicată şi ciroza cu CH asociat. *Ureea, acidul uric şi creatinina* cresc în fazele terminale ale CH şi exprimă instalarea sindromului hepatorenal. Calcemia este ridicată datorită metastazelor osoase sau a stimulării paraneoplazice a osteoclastelor. În CH diagnosticul diferenţial al hipercalcemiei cu ajutorul fosfatazei alcaline (creşte în cazul metastazelor osoase) este îngre-

unat de creşterea fosfatazei alcaline în cazul prezenţei sindromului de colestază.

Teste serologice cu *profil "hepatic"*. *ALAT (GPT)* şi *ASAT (GOT)* reflectă gradul de citoliză hepatică şi cresc moderat în CH grefat pe ciroză, în CH cu sindrom de colestază, sau după tratament cu citostatice. *Bilirubina totală* şi *directă*, *fosfataza alcalină*, *gama-glutamiltranspeptidaza*, *5-nucleotidaza*, *leucinaminopeptidaza* exprimă în general gradul de permeabilitate al căilor biliare. Creşterea brutală sau disproporţionată a fosfatazei alcaline sau a gama-glutamiltranspeptidazei în raport cu creşterea moderată a bilirubinei directe sugerează prezenţa CH. Valori ale fosfatazei alcaline sau ale gama-glutamiltranspeptidazei de 6-8 ori mai mari faţă de normal sunt puternic sugestive de CH, nemaifiind întâlnite decât în colangiocarcinom şi în hepatopatiile acute alcoolice. *Albuminemia*, *fibrinogenemia*, *indicele de protombină*, *nivelul factorilor coagulării* II, V, VII şi X reprezintă masa hepatocitară restantă activă şi, de regulă, au valori scăzute în CH grefat pe ciroză şi în CH invazive sau extinse în căile biliare. Nivelul *alfa-2* şi al *gama-globulinelor* este crescut, mai ales în CH grefat pe ciroză.

Testele serologice cu specificitate sporită. *Alfa-fetoproteina (AFP)* este prezentă normal în ser în concentraţii sub 20-40 ng/ml. În CH nivelul AFP variază între 10 ng/ml şi 7 000 ng/ml. În aproximativ 6-14 % din cazuri CH este nonsecretant. Nivelul AFP nu corelează cu tipul histologic sau volumul CH. Cu toate acestea după extirparea CH, nivelul AFP scade până la normalizare. Sensibilitatea diagnostică a AFP este de 55-95%. Specificitatea AFP este scăzută, îndeosebi în cazurile în care valorile AFP sunt sub 100 ng/ml. Dimpotrivă, specificitatea AFP creşte atunci când valorile AFP sunt ridicate. Valori ale AFP de peste 400 ng/ml sunt caracteristice CH în proporţie de 99,5%. AFP specifică CH este diferit glicozilată faţă de celelalte AFP. În ansamblu valoarea predictivă a AFP este de 43%. Indicaţiile AFP sunt: supravegherea cazurilor cu risc crescut al CH; evaluarea succesului terapeutic; surprinderea recidivelor postterapeutice. Creşterea valorilor AFP semnifică, în ordine: apariţia CH la un subiect cu risc crescut; tratament incomplet sau recidiva postterapeutică.

Isoenzime carcinofetale sau carcinoplacentare: vitamina D a fosfatazei alcaline placentare (diferită de fosfataza alcalină placentară Regan), isoenzima *5'-nucleotid fosfodiesteraza*, isoenzima *gama glutamiltranspeptidazei*. Isoenzima gama glutamiltranspeptidaza asociată CH este prezentă exclusiv în CH şi în unele cancere şi boli hepatice cronice şi lipseşte din serul subiecţilor normali. A fost semnalată în 60% din CH în Japonia. *Des-gama-carboxi-protrombina* este o protombină de origină tumorală considerată în raport cu AFP mai puţin sensibilă, dar cu specificitate diagnostică superioară. În SUA şi China este prezentă în 90% din CH. *Antigenul tisular polipeptidic* este un produs tumoral nespecific, fiind prezent în 96% din CH, 90% din hepatitele acute, 86% din bolile hepatice cronice etc. Deşi are o sensibilitate ridicată, lipsa lui de specificitate îi limitează considerabil utilizarea. *Antigenul carcinoembrionic* este nespecific şi lipsit de sensibilitate, fiind prezent în 39% din

CH. Cele mai ridicate niveluri serice s-au remarcat în CH cu metastaze. *Isoferitinele* acide sunt în raport de inversă corelaţie cu nivelul AFP şi, din acest punct de vedere, sunt complementare, ca şi gama-carboxiprotrombina, cu AFP în detecţia CH. Nivelul isoferitinelor este crescut în 54% din CH.

Explorările imagistice stabilesc sediul, extinderea şi raportul CH cu principalele structuri anatomice hepatice (artere, vene, căi biliare). Pe baza acestor date se stabileşte stadiul şi dacă CH este tehnic rezecabil. Examenul *radiologic* descoperă calcificări intratumorale în forma fibro-lamelară a CH. Tumorile mari împing hemidiafragmul drept în sus şi provoacă atelectazii lamelare la baza lobului inferior drept. Ocazional se produc revărsate pleurale ale marii cavităţi drepte. Metastazele pulmonare îmbracă aspectul opacităţilor rotunde sau ovalare, bilaterale, inegale şi care cresc rapid. Cele mai frecvente metastaze osoase sunt prezente la nivelul coastelor şi corpilor vertebrali realizând imagini osteolitice.

Scintigrama hepatică a căzut pe un plan secundar datorită sensibilităţii reduse. Sensibilitatea scintigramei hepatice efectuată cu sulfură coloidală marcată cu Tc^{99m} pentru nodulii mai mici de 2 cm este de 24%, mai ales în cazul nodulilor localizaţi central şi mascaţi de ţesut sănătos. Rata rezultatelor fals pozitive este de 17%. Scintigrama hepatică nu diferenţiază formaţiunile solide de chisturi, astfel încât a fost practic înlocuită de ecografie. Sensibilitatea scintigrafiei hepatice creşte în cazul variantei SPECT (single photon emission computed tomography), iar specificitatea metodei sporeşte considerabil utilizând succesiv trei tipuri de radiotrasori Astfel, în CH sulfura coloidală cuplată cu Tc^{99m} generează imagine lacunară, citratul de galiu produce imagine hipercaptantă, iar eritrocitele marcate cu Tc^{99m} creează imagine lacunară.

Ecografia oferă rapid un bogat volum informaţional la un preţ de cost relativ scăzut. Rezoluţia metodei permite vizualizarea nodulilor de până la 0,3-0,4 cm diametru, cu o sensibilitate de 70-85%. Performanţele scad în cazul cirozei deoarece steatoza şi firoza atenuează semnalul ultrasonic. Acest handicap se resimte tocmai la bolnavii cu ciroză hepatică, recunoscuţi pentru riscul crescut al CH. Specificitatea metodei este mai scăzută. Nu există aspecte ecografice caracteristice. Aspectul variază în raport cu forma anatomică şi stadiul CH. Sunt cunoscute următoarele aspecte ecografice: nodul hiperecogen (CH fibrolamelar, cu sau fără calcificări); nodul hipoecogen (nodul cirotic de regenerare adenomatoasă transformat malign); nodul cu aspect de semn de tras la ţintă sau "ochi de bou", zona hipoecogenă centrală corespunzând ţesutului tumoral necrozat; masă hiperecogenă sau neomogenă aternând zone hiper- şi hipoecogene (formă masivă, cu sau fără zone de necroză) etc.

Ecografia diferenţiază clar formaţiunile solide de chisturi, rata diagnosticelor fals pozitive fiind sub 8%. Performanţele metodei scad sensibil în cazul diferenţierii formaţiunilor solide între ele, PBH fiind obligatorie pentru stbilirea diagnosticului de leziune. Întrucât CH este în majoritatea cazurilor bine vascularizat arterial, ecografia Doppler pulsatil color indică un flux de tip arterial cu velociate ridicată. Fluxul se distribuie penetrant sau înveleşte tumora într-o reţea fină. Circulaţia portală este redusă sau lipseşte din CH.

Sensibilitatea şi specificitatea ecografiei sunt maxime în varianta ecografiei intraoperatorii, transductorul fiind plasat direct pe ficat. În acest mod sunt depistaţi noduli mici, sub 1 cm diametru. Datorită acestor performanţe ecografia intraoperatorie a devenit obligatorie înaintea hepatectomiilor.

Tomografia computerizată (TC) dinamică diagnostichează CH cu o sensibilitate de 77% şi specificitate de 73%. Performanţele sunt superioare

TABELUL VI

PERFORMANŢELE ŞI INDICAŢIILE EXPLORĂRILOR IMAGISTICE ÎN DIAGNOSTICUL FORMAŢIUNILOR INTRAHEPATICE

		Scintigrafia cu sulfură coloidală Tc^{99m}	*Ecografie*	*Tomografie computerizată dinamică*	*Rezonanţă magnetică*	*Arteriografie*
Carcinom hepatic	Sensibilitatea ≥ 1 cm	< 3 cm = 25% ≥ 3 cm = 85%	73,85%	77% – tardivă: 91% – portografică: 94%	80 – 95%	90%
	Specificitatea	53 – 77%	69%	73% – tardivă: 94% – portografică: 94%	80%	95%
	Depistare	–	+++	–	–	–
	Diagnostic	Ga^{67} citrat – +++	++	+++	+++	+++
	Stadializare	–	+ intraoperatorie ++++	+++ tardivă ++++ portografică ++++	+++	++++
	Tratament	–	alcoolizare	–	–	dezarterializare embolizare administrarea directă a citostaticelor
Anginom cavernos		hematii Tc^{99m} ++++	++	++++	+++	+++
Hiperplazie focală nodulară		+	±	++	++	–
Adenomul		±	±	++	++	–
Abcesul		Ga^{67} citrat +++	++	+++	–	–
Metastaze		+	++	+++	+++	+++
Chistul		+	++++	+++	+++	+++

ecografiei. Nu există imagini patognomonice. Totuşi formaţiunile neregulate, prost delimitate, neomogene, hipodense central, invazive în vena portă sau în venele suprahepatice corespund, de obicei CH. *TC efectuată tardiv,* la 14-18 zile după injectarea în artera hepatică a unui produs iodat (Lipiodol), reuşeşte să diagnosticheze mai bine CH (sensibiliate 91% şi specificitate 94%) întrucât lipiodolul rămâne fixat intratumoral peste 14-18 zile. Performanţele cresc în varianta *TC efectuată în faza de întoarcere venoasă portală* a angiografiei mezenterice superioare, considerată metoda cu cel mai ridicat randament diagnostic. Limita de rezoluţie este de 0,3 cm. Nodulii sub 3 cm diametru sunt detectaţi cu o sensibilitate de 96% şi specificitate de 94%. TC efectuată tardiv după injectarea lipiodolului sau în fază de întoarcere venoasă portală a arteriografiei restadializează cazurile examinate în proporţie de 27-50%, descoperind noduli neoplazici mici, sub 1 cm diametru, sateliţi tumorii principale.

Rezonanţa magnetică (RM) are performanţe superioare TC dinamice la un preţ de cost sensibil mai ridicat. Sensibilitatea şi specificitatea RM sunt de 80%. RM este rezervată cazurilor cu diagnostic TC echivoc sau cu alergie la produşii de contrast iodaţi. RM vizualizează mai bine structura internă şi raporturile CH cu formaţiunile vecine, îndeosebi venele. Imaginile obţinute în faza de ecou al spinului sunt dense datorită, probabil, acumulării cuprului intratumoral, în timp ce imaginile culese în faza de recuperare inversă sunt hipodense. Performanţele RM cresc în următoarele variante tehnice: câmp magnetic de intensitate medie (0,6-1,2 Tesla); înregistrări cu intervale mari între excitaţii (T1 şi T2 tumoral prelungit); utilizarea unor produşi paramagnetici (gadopetat dineglumin, oxid de fier supermagnetic, manganat-DPDP) care amplifică intensitatea semnalului tumoral în T1 şi cresc contrastul imaginii.

Arteriografia. Majoritatea CH sunt bine vascularizate arterial şi posedă numeroase anastomoze arterio-venoase, astfel încât arteriografia furnizează informaţii relevante diagnosticului. Arterele intratumorale sunt neregulate, tortuoase, au calibru inegal şi se termină brusc. Uneori centrul CH apare avascular datorită necrozei sau hemoragiei intratumorale. Datorită şunturilor arterio-venoase venele hepatice se umplu precoce, iar vena portă se opacifiază retrograd. Golirea lentă a capilarelor generează un aspect tipic, înceţoşat. Calitatea imaginii creşte cu ajutorul substracţiei digitalice. Datorită caracterului invaziv, arteriografia este rezervată cazurilor cu TC şi RM echivoc şi tuturor acelora cu indicaţie chirurgicală. Arteriografia stadializează mai bine un CH şi defineşte clar relaţia acestuia cu structurile vasculare hepatice. Cazurile inoperabile beneficiază de arteriografie în vederea dezarterializării, embolizării sau administrării citostaticelor direct intratumoral, cu sau fără Lipiodol.

Portografia a fost înlocuită de ecografia Doppler color, metodă neinvazivă şi cu performanţe sensibil egale. Detecţia şi caracterizarea imagistică a CH sunt dificile. O parte din CH sunt slab vascularizate, localizate în segmentele posterioare şi superioare ale ficatului, mascate de ţesut fibros, cicatrici sau insule de steatoză, mai ales în ficatul atrofic cirotic. În aceste

condiţii CH scapă detecţiei imagistice. În tabelul VI sunt redate performanţele şi indicaţiile explorărilor imagistice.

Venografia venei cave inferioare este rezervată cazurilor cu prezumptivă invazie a venei cave inferioare.

Explorări invazive. *Laparoscopia* vizualizează direct ficatul şi, eventual, CH. Astfel se stabileşte cu mai multă precizie caracterul cirotic sau nu al ficatului, gradul de extindere regională al CH şi traiectul optim al PBH.

Puncţia biopsie hepatică (PBH) este singura metodă care stabileşte cu certitudine diagnosticul de leziune, forma histologică şi gradul de anaplazie al CH. Performanţele cresc în varianta PBH dirijată ecografic, CT sau laparoscopic. Riscul diseminării locale sau regionale al CH după PBH este real şi poate anula şansa tratamentului chirurgical. Accidentele hemoragice sunt rare şi se produc în cazul tumorilor gigante, necrozate central. Puncţia aspirativă cu acul Chiba este mai puţin traumatică, dar uneori, materialul obţinut este nereprezentativ. Valoarea informativă a PBH este limitată de reprezentativitatea şi calitatea materialului obţinut. Fragmentele prea mici din vecinătatea tumorii, precum şi prezenţa necrozelor generează rezultate eronate.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de leziune şi de stadiu rezultă din datele clinice, biologice, imagistice şi histologice. Diagnosticul *precoce*, într-un stadiul util chirurgical, se realizează supraveghind activ subiecţii cu risc crescut: purtătorii AgHBs sau infectaţi VHC, bolnavii cu ciroză hepatică VHB, VHC sau alcoolică, bolnavii cu hemocromatoză etc. Supravegherea se face cu ajutorul alfa-fetoproteinei şi al ecografiei. Examenele se fac periodic, la 2-4 luni. Cele două metode sunt complementare. Ecografia este superioară alfa-fetoproteinei în detecţia CH mici, cu diametrul sub 3 cm. Majoritatea CH sunt diagnosticate *tardiv*. Aspectul clinic sugestiv CH este al unei hepatomegalii dure, neregulate, eventual însoţită de icter sau/şi ascită sau al unei ciroze agravate brusc: dimensiunile ficatului cresc, suprafaţa devine neregulată, icterul şi/sau ascita se intensifică sau nu răspund terapeutic, insuficienţa hepatică creşte, apar fenomene paraneoplazice. Aceste modificări clinice sunt suficiente pentru a cerceta nivelul AFP şi al gama-carboxiprotrombinei. Valori ale AFP de peste 400 ng/ml sau creşterea acestora de peste două ori într-un interval de patru luni sunt considerate sugestive CH. Acurateţea diagnosticului creşte cu ajutorul explorărilor imagistice care, totodată, asigură stadializarea CH. Cazurile cu indicaţie chirurgicală sunt stabilizate suplimentar. Astfel, angiografia şi ecografia intraoperatorie furnizează date topografice suplimentare necesare alegerii celei mai bune tactici operatorii şi prevenirii unor operaţii inutile sau a recidivelor locale postoperatorii. Dignosticul de leziune aparţine exclusiv PBH.

Diagnosticul diferenţial al CH se face cu alte cauze de hepatomegalie care asociază unul din următoarele simptome: febră, pierdere ponderală, inapetenţă, icter, ascită, sindroame paraneoplazice. Cele mai dificile probleme de

diagnostic diferenţial le creează ciroza hepatică, metastazele hepatice, colangiocarcinomul, abcesul hepatic, chistul hidatic infectat, angiomul cavernos complicat, leucemia mieloidă cronică, leucemia limfatică cronică, limfoamele hodgkiniene şi nehodgkiniene. Pentru formele a- sau oligosimptomatice ale CH diagnosticul se face cu: steatofibroza hepatică, adenomul hepatic, fibroza hepatică nodulară, angiomul, chisturile hepatice etc. Datele clinice au valoare diagnostică orientativă, astfel încât pentru diagnosticul diferenţial sunt necesare explorări biochimice şi imagistice. Explorările paraclinice nu reuşesc întotdeauna diferenţierea cauzelor hepatomegaliei astfel încât PBH rămâne singura metodă certă de diagnostic diferenţial.

Evoluţia CH este diferită. În ţările cu prevalenţa CH ridicată evoluţia bolii este aparent rapidă, durata medie de supravieţuire a bolnavilor de la descoperirea CH fiind de 4-5 luni. În restul ţărilor evoluţia pare lentă. În realitate CH creşte încet, deosebirile fiind determinate de particularităţile apariţiei bolii: în copilărie şi pe ficat indemn-în ţările cu prevalenţa CH crescută şi în cursul vieţii adulte şi pe ficat cirotic în restul ţărilor.

Principalele **complicaţii** ale CH sunt: locale (hemoragia intratumorală, cu sau fără deschidere peritoneală, abcesul secundar, tromboza venei porte sau a venelor suprahepatice), regionale (hemoragia digestivă superioară, pleurezia, metastazele peritoneale, ascita neoplazică sau prin baraj portal, hemoragia peritoneală cu sau fără şoc hipovolemic) şi generale (hipoglicemia, coma hipoglicemică, şocul hipovolemic, infecţiile intercurente, insuficienţa hepatică). Cele mai frecvente cauze de deces sunt: insuficienţa hepatică, şocul hipovolemic, infecţiile intercurente.

TRATAMENT

În raport cu stadiul CH tratamentul are obiective profilactice, curative şi paliative. În cadrul măsurilor de **profilaxie** sunt identificaţi şi înlăturaţi factorii de risc acceptaţi ai CH, iar populaţia expusă este protejată. Subiecţii infectaţi VHB, VHC sunt excluşi din rândul donatorilor de produse biologice. Populaţia cu risc crescut de contaminare este protejată cu vaccinuri sau imunoglobuline specifice. Vaccinurile Hevac B (Institutul Pasteur) sau Gen-HB-VAX (MSD) oferă în 95% din cazuri protecţie pe o perioadă de 5 ani. Cazurile deja infectate sunt tratate cu produşi antivirali (Interferon alfa, Lamivudină pentru VHB, Ribavirină pentru VHC). Rata eliminării este 25% pentru VHB şi 20% pentru VHC. Impactul eliminării VHB sau VHC asupra riscului apariţiei şi a dezvoltării CH rămâne a fi evaluat.

În cadrul măsurilor *profilactice* se înscrie stoparea băuturilor alcoolice, evitarea alimentelor contaminate cu aflatoxine sau nitrosamine sau a anabolizantelor steroidiene şi a contraceptivelor orale. Totodată se practică înlăturarea fierului din organism cu ajutorul chelatorilor de fier (Desferal) sau a sângerărilor.

Tratamentul curativ. CH este chimio- şi radiorezistent.

Chirurgia hepatică antineoplazică reprezintă deocamdată singurul tratament curativ. Indicaţiile chirurgicale în carcinomul hepatic primitiv, ca şi

prognosticul său, sunt dependente de gradul extensiei tumorii. Pentru aprecierea corectă a extensiei tumorii sunt necesare explorări imagistice complete şi rareori PBH. În prezent, stadializarea carcinomului hepatic se face în sistemul TNM, larg folosit şi pentru alte tipuri de tumori. Mărimea şi eventual multiplicitatea tumorilor, precum şi invazia vasculară reprezintă principalii parametri ai stadializării:

T1: Tumoră solitară sub 2 cm, fără invazie vasculară

T2: Mai multe tumori sub 2 cm localizate într-un lob sau tumoră solitară peste 2 cm, în ambele cazuri fără invazie vasculară

T3: Tumoră solitară de peste 2 cm, cu invazie vasculară: tumori multiple sub 2 cm, localizate la un lob cu invazie vasculară

T4: Tumori multiple în mai mult de un lob; tumori invazive în vena porta sau venele suprahepatice

Chirurgia hepatică ţine seama de stadializarea TNM.

Între 1-20% dintre cazuri ce se găsesc în stadiul T_1 beneficiază de tratament chirurgical. În raport cu numărul, dimensiunile, localizarea, invazia vasculară a CH şi prezenţa cirozei hepatice se practică rezecţia în pană, segmentectomia, hepatectomia parţială, hemihepatectomia simplă sau extinsă şi transplantul hepatic. În tabelul VII sunt redate indicaţiile şi contraindicaţiile rezecţiei şi ale transplantului hepatic:

Rezecţiile hepatice sunt creditate cu cele mai bune rezultate. Rata de supravieţuire este de 56% la 1 an, 38% la 2 ani şi 16-30% la 5 ani. Cele

TABELUL VII

INDICAŢIILE ŞI CONTRAINDICAŢIILE REZECŢIEI ŞI A TRANSPLANTULUI HEPATIC ÎN CH.

INDICAŢII	*CONTRAINDICAŢII*
Rezecţia – CH localizat într-un singur lob, indiferent care, celălalt lob necirotic – CH localizat într-un singur segment al lobului stâng, celelalte segmente cu leziuni cirotice minimale, compensate funcţional	*Rezecţia* – CH extins în ambii lobi – CH extins extrahepatic – invazie vasculară în vena: • portă • suprahepatice • cavă inferioară – ascita – insuficienţa hepatică – ciroza hepatică severă, stadiul I – III
Transplantul hepatic – CH localizat în ambii lobi, fără extindere regională sau metastaze – CH grefat pe ciroza hepatică fără extindere regională sau metastaze	*Transplantul hepatic* – tromboza venei porte – şunt porto-cav prezent – CH extins extrahepatic – insuficienţa renală cronică – hipoxemie datorită şunturilor arterio-venoase pulmonare – AgHBs sau AgHBe pozitiv

mai bune rezultate s-au obţinut în CH fibrolamelar unifocal, dezvoltat pe ficat necirotic. Rata de supravieţuire a bolnavilor cu transplant ortotopic este de două ori mai mică: 30-31% la 1 an şi 20-30% la 2 ani. Aceste rezultate sunt superioare tratamentului nechirurgical (durata medie de supravieţuire 3-5 luni) sau celor cunoscute din istoria naturală a bolii (durata medie de supravieţuire a cazurilor simptomatice 1,6-3 luni). Mortalitatea operatorie este de 9-25% şi variază în raport cu starea anterioară a ficatului şi mărimea rezecţiei, factorul determinant fiind starea funcţională a ficatului. Rata recidivelor postoperatorii după un an este mare (63-76%) şi reflectă limitele metodelor de stadializare a CH. Tumorile mici sub 3 cm şi solitare sunt rezectate în pană sau sunt supuse segmentectomiilor. Tumorile mari, între 3-10 cm, localizate într-un singur loc fac obiectul lobectomiilor. Tumorile rupte şi hemoragice sunt rezectate în urgenţă sau se efectuează ligatura sau embolizarea arterei hepatice de necesitate.

Numărul bolnavilor rezecabili este redus şi variază geografic între 1% şi 37%. În ţările Africii subecuatoriale indicele mediu de rezecabilitate este de 5% datorită caracterului multifocal, invaziv şi rapid metastazant al CH. În Taiwan, China şi Japonia indicele de rezecabilitate este redus datorită coexistenţei cirozei hepatice, prezentă în 56-84% din CH. Creşterea numărului de cazuri rezecabile se poate realiza prin măsuri active de depistare a CH.

Subiecţii AgHBs pozitivi sunt examinaţi ecografic la fiecare 4 luni, iar alfa fetoproteina este determinată periodic la 2-3 luni. Ecografia este superioară AFP pentru depistarea CH mici, sub 3 cm. Cu ajutorul acestor metode în Japonia indicele de rezecabilitate a CH a crescut de la 9% la 26,5%.

Transplantul hepatic ortotopic este indicat în CH grefat pe ciroza hepatică sau localizat în ambii lobi hepatici, fără invazie vasculară sau metastaze (tabelul VII). În ultimii ani entuziasmul iniţial faţă de transplantul hepatic a scăzut considerabil datorită ratei mari a recidivelor pe ficatul transplantat (70-85%), mortalităţii operatorii ridicate, costului prohibitiv etc.

Tratamentul paliativ este rezervat cazurilor nechirurgicale (stadiul T_3 şi T_4). *Dezarterializarea* CH se realizează *chirurgical* legând artera hepatică în hil şi *nechirurgical* prin embolizarea arterei hepatice cu spume expandabile, microsfere, polivinil alcool etc. Sunt excluşi de la dezarterializare bolnavii cu ciroză hepatică datorită rezervei funcţionale reduse şi a dirijării fluxului arterial hepatic către şunturile porto-sistemice existente. Uneori dezarterializarea trebuie repetată pentru întreruperea colateralelor de supleanţă. Dezarterializarea reduce dimensiunile şi simptomele tumorii fără a reuşi creşterea duratei de viaţă a bolnavilor.

Cazurile care nu pot fi dezarterializate sunt supuse chimioterapiei, radioterapiei, alcoolizării intratumorale, imunoterapiei, tratamentului hormonal, singure sau în asociere. *Chimioterapia* antineoplazică se practică în două moduri: *direct intraarterial hepatic* şi *sistemic*. Chimioterapia *intraarterială he-*

patică este facilitată de caracterul bine vascularizat arterial al CH. Cu ajutorul unei pompe automate implantabile se injectează lunar în artera hepatică citostatice în stare *nativă* (adriamicină, 5-fluorodeoxyuridine, 5-fluorouracil etc.) sau *cuplate* cu Lipiodol emulsionat, microsfere degradabile cu diametrul sub 45 μm. Metoda are avantajul realizării unor concentraţii intratumorale ridicate cu efecte sistemice reduse. În peste jumătate din cazurile tratate dimensiunile CH au scăzut fără a influenţa durata de supravieţuire a bolnavilor.

Chimioterapia antineoplazică *sistemică* se practică exclusiv parenteral sub formă de monoterapie sau polichimioterapie secvenţială, singură sau asociată altor metode terapeutice (radioterapie, preoperator etc.). Chimioterapicele administrate *oral* (metotrexat, 5-fluorouracil) s-au dovedit ineficace. Următoarele citostatice se folosesc în administrare *parenterală:* adriamicina, 5-fluorouracilul, 5-fluorodeoxyuridina, mytomicina C, metotrexatul şi BCNU. Sub formă de *monoterapie* secvenţială s-a folosit *adriamicină* 60-75 mg/m^2, i.v. administrată o singură dată la fiecare 3 săptămâni şi *5-fluorouracilul* 500 mg/m^2 i.v., zilnic, 3 zile consecutiv, în fiecare lună. În ultima vreme se utilizează tot mai frecvent *5-fluorodeoxyuridina* în combinaţie cu D-galactosamina, care produc o inhibiţie selectivă a nucleosidului uridintrifosfat. Programul polichimioterapic cel mai frecvent folosit asociază: *Vincristină,* 1,5 mg/m^2, i.v. în prima zi, *adriamicina* 25 mg/m^2, i.v. în primele 3 zile, *Ciclofosfamida* 600 mg/m^2, i.v. în a doua şi a 23-a zi şi *5-fluorouracilul* 500 mg/m^2, oral în a 24-a şi a 30-a zi a fiecărui ciclu, repetabil lunar. Nu se pot face ierarhizări în absenţa unor studii dublu orb randomizate. Majoritatea programelor raportează remisiuni în 30-50% din cazuri. Deşi dimensiunile tumorii şi simptomele asociate scad, durata de viaţă a bolnavilor rămâne neshimbată. Într-un număr redus de cazuri chimioterapia antineoplazică s-a practicat preoperator pentru a creşte gradul de rezecabilitate a CH.

Radioterapia se practică într-un număr foarte redus de cazuri având sensibiliatea scăzută a CH la iradiere şi riscul hepatitei radice. Hepatita radică apare la doze totale mai mari de 3 000 R, astfel încât acest nivel de iradiere nu trebuie depăşit. Se administrează 180-200 R pe şedinţă, de 3 ori pe săptămână. Deşi radioterapia nu creşte durata de viaţă a bolnavilor, majoritatea simptomelor cedează.

Imunoterapia CH se găseşte în faza de pionierat. Cele mai promiţătoare rezultate le-au furnizat *anticorpii* anti-antigene tumorale (AFP, izoferitine, antigen carcinoembrionic etc.) preparaţi pe cal sau iepure şi cuplaţi cu I^{131}, $Ytrium^{90}$ sau adriamicină. S-au obţinut remisiuni parţiale în 50% din cazuri, reducerea volumetrică a tumorii cu 30% şi creşterea duratei medii de supravieţuire a bolnavilor la 1 an. Tratamentul cu *Interferon alfa* sau *gama* a fost verificat în patru studii şi în toate patru s-a consemnat un eşec. Administrarea de *interleukină 2* şi *limfocite K activate* este în curs de testare.

Terapia hormonală cu blocanţi estrogenici (Tamoxifen) sau progesteron (Progestins) se sprijină pe observaţia că densitatea receptorilor estrogenici ai CH este crescută şi că dezvoltarea tumorii este controlată hormonal. Rezultatele studiilor efectuate cu Tamoxifen sunt descurajatoare. Ocazional s-au semnalat ameliorări după tratamentul cu Progestins.

Prognosticul CH este defavorabil, cu importante diferenţe geografice. În Africa subecuatorială evoluţia este rapidă datorită caracterului agresiv al CH; durata medie de supravieţuire este de 4 luni, cele mai frecvente cauze de deces fiind insuficienţa hepatică şi hemoragia intratumorală. În Asia prognosticul este mai bun datorită caracterului mai puţin agresiv al CH. Forma fibrolamelară este rezecabilă şi creditată cu cele mai lungi supravieţuiri. În celelalte forme histologice prognosticul este dependent exclusiv de dimensiunile tumorii şi de invazia microscopică vasculară, ceea ce înseamnă că în ultimă instanţă prognosticul este determinat de caracterul rezecabil sau nu al tumorii. Rata medie de supravieţuire la 5 ani este de 16-30% pentru CH rezecate şi sub 5% pentru CH nerezecabile. Rezultă că, deocamdată, prognosticul CH poate fi îmbunătăţit numai printr-o depistare precoce, într-un studiu rezecabil.

COLANGIOCARCINOMUL

Colangiocarcinomul reprezintă 4-17% din totalul tumorilor hepatice maligne primitive. Tumora este inegal distribuită pe sexe; vârsta medie a cazurilor este de 60 de ani.

ETIOLOGIE

Etiologia colangiocarcinomului nu este cunoscută, dar s-au identificat patru categorii de *factori de risc*: malformaţiile congenitale ale căilor biliare; substanţe chimice; infecţii şi infestări ale căilor biliare şi diverse boli predispozante. Colangiocarcinomul este statistic asociat atreziei, dilataţiei congenitale şi chistadenomului căilor biliare. Dioxidul de thoriu şi throtrastul (produs radiologic de contrast) deţin în mod sigur potenţial cancerigen. Infestarea căilor biliare cu Chlorchis sinensis sau Opisthorchis viverini produce leziuni supurative şi cicatrici urmate, în unele cazuri de apariţia tumorii. Bolnavii cu deficit de alfa 1 antitripsină, rectocolita ulcerohemoragică, boala Crohn, colangita scleroasă, litiaza căilor biliare dezvoltă mai frecvent decât restul populaţiei colangiocarcinom.

PATOGENIE

Patogenia nu este cunoscută, dar se presupune un mecanism asemănător cu CH. VHB şi VHC nu sunt implicate, iar nivelul AFP este întotdeauna normal.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Colangiocarcinomul derivă din epiteliul căilor biliare mici intrahepatice (forma periferică) sau din al căilor biliare mari (forma hilară). Se descriu trei forme *macroscopice:* masivă, nodulară şi infiltrativă. Tumora are aspect alb-gri, este dură, se rupe rar, este prost vascularizată, nu invadează vascular şi nu necrozează. În forma hilară se dezvoltă ca un manşon în jurul căilor biliare. În celelalte cazuri creşte endoluminal şi se extinde de-a lungul căilor biliare. Metastazează frecvent hepatic şi în ganglionii hilari şi pancreatici şi foarte rar extrahepatic. Din punct de vedere *microscopic* colangiocarcinomul are structura acinară sau tubulară. Celulele au aspect cuboidal sau columnar, secretă ocazional mucus şi niciodată bilă. Citoplasma este clară şi eozinofilică, iar nucleolii sunt mici şi uniformi.

TABLOU CLINIC. DIAGNOSTIC

Tabloul clinic este dominat de icter, care se instalează precoce şi evoluează rapid. Hepatomegalia este moderată şi lipsită de duritate, în cazul colestazei sau dură şi neregulată în cazul metastazelor. Nu se ausculă sufluri sistolice. Ascita şi hipertensiunea portală sunt rare. Anorexia, caşexia şi febra apar în stadiile finale.

Testele biologice evidenţiază disjuncţia dintre valorile mari şi în continuă creştere ale bilirubinemiei, fosfatazei alcaline, gama-glutamiltranspeptidazei, 5'-nucleotidazei şi nivelul normal al AFP. Nivelul calcemiei este uneori crescut în absenţa metastazelor osoase, probabil datorită acţiunii unui peptid tumoral asemănător parathormonului.

Explorări imagistice. *Ecografia* demonstrează caracterul neomogen al hepatomegaliei determinat de dilataţia căilor biliare intrahepatice şi de procesele înlocuitoare de spaţiu hiperecogene corespunzătoare colangiocarcinomului şi al metastazelor lui. *TC* este mai precisă faţă de ecografie, îndeosebi în vizualizarea colangiocarcinomului localizat hilar. *Colangiografia percutană transhepatică* (CPT) şi *colangiografia endoscopică retrogradă* (CER) sunt considerate metode de diagnostic de elecţie. CER este superioară CPT în localizarea colangiocarcinomului, îndeosebi în formele hilare. CER apreciază întinderea tumorii, permite obţinerea de material patologic în vederea examenului histologic şi plasarea unei proteze endobiliare cazurilor inoperabile. Arteriografia selectivă hepatică este rezervată cazurilor ipotetic operabile în vederea stadializării.

Diagnosticul este sugerat de tabloul clinic şi datele paraclinice imagistice şi confirmat de biopsia tumorii.

TRATAMENT

Tratamentul este asemănător CH.

Prognosticul este defavorabil, durata medie de supravieţuire fiind de 8-14 luni.

TUMORI HEPATICE MALIGNE CU ORIGINE MEZENCHIMALĂ

ANGIOSARCOMUL

Angiosarcomul este cunoscut şi sub denumirile de sarcomul celulelor Kupffer sau hemangioendoteliom malign. Este cea mai frecventă tumoră hepatică malignă mezenchimală.

Angiosarcomul este de patru ori mai frecvent la bărbaţi decât la femei, vârsta medie a cazurilor fiind de 55 de ani.

ETIOLOGIE

Studiile epidemiologice au identificat următorii factori de risc ai angiosarcomului: dioxidul de thoriu, arsenicul, clorura de vinil, radiumul, cuprul anorganic, inhibitorii de monoaminoxidază, fenetilhidrazina şi hemocromatoza.

Arsenicul prezent în insecticide, în acceleratorii procesului de învechire a vinului sau în poţiunea Fowler (arseniat de potasiu) folosită pentru tratamentul psoriazisului, este în mod clar asociat angiosarcomului. Utilizarea în anii 1930 a Thorotrastului (dioxid de thoriu) a coincis cu apariţia unor noi cazuri de angiosarcom. Muncitorii din industria cauciucului sintetic, vopselurilor, insecticidelor, expuşi la inhalarea vaporilor de clorură de vinil au riscul pentru tumoră de 400 de ori mai mare decât restul populaţiei.

PATOGENIE

Thoriul şi clorura de vinil se acumulează în sisitemul reticuloendotelial hepatic unde realizează concentraţii de câteva ori mai mari decât în restul organismului. Thoriul induce mutaţii cromozomiale prin emisia de radiaţii gama, alfa şi beta, iar clorura de vinil devine mutagenă după transformări enzimatice. Angiosarcomul apare la 15-20 de ani de la expunere. Clorura de vinil este totodată asociată altor carcinoame (pulmonar, sistem nervos central), fibrozei hepatice, fenomenului Raynaud, acroosteolizei, sclerodermiei localizate etc.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Angiosarcomul are caracter multicentric, interesează ambii lobi, este relativ bine delimitat, nu are capsulă şi conţine numeroase chisturi pline cu sânge. Sinusoidele sunt dilatate, celulele endoteliale se hipertrofiază şi au nuclei hipercromatici. Apar celule endoteliale maligne alungite cu citoplasma clară şi slab eozinofilică. Nucleii sunt mari, bizari şi hipercromatici. Sunt prezente celule sarcomatoase derivate probabil din celulele Kupffer. Invazia venei porte şi suprahepatice este frecventă. Sunt prezente focare de eritro-

poieză extramedulară, leziuni hepatice cirotice şi depuneri de hemosiderină secundară hemolizei microangiopatice intratumorale.

TABLOU CLINIC. DIAGNOSTIC

Tabloul clinic este dominat de hepatomegalie. Ficatul este ferm, neregulat şi prezintă sufluri arteriale. Datorită fibrozei hepatice bolnavii au hipertensiune portală, splenomegalie şi ascită. Icterul este mai totdeauna prezent. Bolnavii acuză dureri în hipocondrul drept, astenie, inapetenţă, greaţă, vărsături, slăbesc în greutate şi devin febrili. Durerile osoase sunt determinate de metastaze.

Explorări paraclinice. Anemia este frecventă şi uneori recunoaşte drept cauză hemoliza microangiopatică. Bilirubina creşte progresiv. AFP este absentă.

Radiografia abdominală relevă calcificările şi resturile de Thorotrast sechestrate în ficat. Radiografia toracică demonstrează prezenţa metastazelor costale. *Ecografia* demonstrează caracterul neomogen al hepatomegaliei. *TC* evidenţiază mai bine prezenţa calcificărilor intratumorale. *Arteriografia selectivă hepatică* este caracteristică: zona centrală a tumorii este hipovasculară, faza a doua este prelungită câteva secunde dând aspect neomogen, "mlăştinos", traiectele vasculare sunt deplasate.

PBH este interzisă datorită riscului crescut de hemoragie.

Diagnosticul este sugerat de prezenţa hepatomegaliei cu aspect tumoral la subiecţii expuşi acţiunii agenţilor cancerigeni specifici.

Diagnosticul diferenţial se face cu toate celelalte tumori hepatice şi cu pelioza hepatică care, de asemenea, prezintă chisturi pline cu sânge.

Evoluţia bolnavilor este rapidă, decesul survenind la 4-12 luni de la descoperirea bolii. Cele mai frecvente complicaţii sunt: anemia hemolitică microangiopatică, trombocitopenia, coagularea intravasculară diseminată, sindromul de fibrinoliză, ruptura tumorii, hipercalcemia. Principalele cauze de deces sunt: insuficienţa hepatică şi hemoragiile.

TRATAMENT

Tratamentul *profilactic* presupune încetarea expunerii la agenţii cancerigeni. Tratamentul *curativ* constă în rezecţii sau transplant hepatic. Chimio- şi radioterapia sunt ineficace.

Prognosticul este defavorabil, durata medie de supravieţuire fiind de 6-12 luni.

HEPATOBLASTOMUL

Hepatoblastomul este cea mai frecventă tumoră hepatică malignă a copilului. Tumora este prezentă aproape exclusiv la copii sub trei ani, băieţii fiind de două ori mai frecvent afectaţi decât fetiţele.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Tumora este de obicei unică, localizată mai frecvent în lobul drept, atinge dimensiuni gigantice (6-25 cm), este bine delimitată şi în 1/2 din cazuri încapsulată. Hepatoblastomul derivă din blastoma primitivă hepatică. Se descriu două tipuri histologice: epitelial şi mixt (epitelial şi mezenchimal). În forma epitelială, celulele sunt de două tipuri: asemănătoare hepatocitelor fetale şi de tip embrionar. În tumora mixtă se regăsesc septuri de colagen, vase de sânge, celule mezenchimale primitive, focare de eritropoieză extramedulară, ţesut osteoid, cartilagii, muşchi striat etc. Hepatoblastomul invadează vascular şi metastazează plămânul, sistemul nervos central şi ganglionii.

TABLOU CLINIC. DIAGNOSTIC

Tabloul clinic constă în hepatomegalie gigantă, dură, neregulată, dureroasă spontan şi la palpare. Icterul este rareori prezent. Ocazional tumora se rupe şi sângerează intraperitoneal. În formele avansate apare febra, anorexia, greaţa, vărsăturile, pierderea ponderală. Hemihipertrofia, macroglosia, anomaliile cardiace şi renale sunt asociate hepatoblastomului.

Explorări paraclinice. Anemia este frecventă. Numărul de trombocite poate fi crescut, sau dimpotrivă, scăzut. În mod sugestiv nivelul AFP este crescut în 90% din cazuri. *Radiografia* abdominală pe gol evidenţiază calcificările intratumorale, iar cea toracică eventualele metastaze pulmonare. *Ecografia* vizualizează caracterul neomogen al hepatomegaliei cu prezenţa unui proces înlocuitor de spaţiu hiperecogen, unic, gigantic, neomogen, relativ bine delimitat. *TC* evidenţiază mai bine caracterul neomogen al tumorii, calcificările intratumorale şi capsula. *Arteriografia* se practică în vederea stadializării cazurilor potenţial operabile. *PBH* este obligatorie pentru precizarea diagnosticului.

Diagnosticul se stabileşte pe baza PBH.

TRATAMENT

Tumorile solitare şi încapsulate sunt rezecate. Radioterapia şi polichimioterapia secvenţială reduc dimensiunile tumorii astfel încât rezecţia devine posibilă în unele cazuri aparent inoperabile. Cazurile nechirurgicale sunt supuse chimioterapiei.

Prognosticul este defavorabil. Forma cu celule hepatocitare fetale are prognosticul cel mai prost.

TUMORI HEPATICE BENIGNE

ADENOMUL HEPATIC

Adenomul hepatic este cea mai frecventă tumoră hepatică benignă. În ultimii ani incidenţa adenomului hepatic a crescut de la câteva cazuri până

la 4-5 cazuri pe an la 100 000 femei. Incidenţa reală este subestimată datorită numărului mare de cazuri asimptomatice. Majoritatea cazurilor sunt femei cu vârsta cuprinsă între 15-35 de ani.

ETIOLOGIE

Între adenomul hepatic şi contraceptivele steroidiene există o legătură de tip cauză-efect şi doză-efect. Incidenţa tumorii a crescut în paralel cu răspândirea contraceptivelor steroidiene şi a regresat odată cu abandonarea lor. 90% dintre adenoamele hepatice s-au înregistrat la utilizatorii contraceptivelor steroidiene. Riscul adenomului creşte cu durata utilizării, vârsta cazurilor şi puterea hormonală a contraceptivelor. Astfel, riscul adenomului hepatic este de 5 ori mai mare după 5 ani de utilizare şi de 25 de ori mai mare după 9 ani de utilizare. La aceeaşi durată şi tip de contraceptiv folosit, riscul este mai mare pentru femeile trecute de vârsta de 30 de ani.

Adenomul a fost de asemenea asociat consumului de steroizi anabolizanţi, vitaminei B1 şi glicogenozei de tip IA.

PATOGENIE

Hormonii estrogeni au potenţial cancerigen uterin şi mamar şi, experimental, au demonstrat capacitate regenerativă hepatică. Progesteronul este un inductor enzimatic şi probabil pe această cale sporeşte şansa apariţiei unor produşi cancerigeni. Totodată între progesteron şi anabolizanţii steroizi cunoscuţi pentru potenţialul cancerigen hepatic există similitudini structurale. Incidenţa relativ mică a adenomului hepatic la utilizatorii de contraceptive steroidiene sugerează coexistenţa unei predispoziţii genetice în apariţia tumorii.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Adenomul hepatic se prezintă mai frecvent ca o tumoră unică, gigantică (1-25 cm), localizată în lobul drept, subcapsular, bine delimitată, uneori încapsulată. În interior sunt prezente hemoragii şi zone de necroză. Microscopic hepatocitele sunt puţin diferite de hepatocitele normale. Lipsesc celulele Kupffer, canaliculele biliare, venulele porte şi suprahepatice. Sunt prezente sinusoide greu de evidenţiat histologic. Tumora, subdivizată de septuri fibroase, este bine vascularizată şi sângerează frecvent în interior sau în ţesuturile vecine.

TABLOU CLINIC. DIAGNOSTIC

Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice. În 25% din cazuri bolnavii acuză dureri în hipocondrul drept şi/sau epigastru, mai ales atunci când sângerează sau când tumora creşte considerabil. Hepatomegalia este fermă şi cu suprafaţa netedă. În 31% din cazuri adenomul hepatic se rupe şi sângerează. Riscul de rupere este mai mare la femei cu tumori unice şi mari.

Explorări paraclinice. Bilirubinemia, ALAT şi ASAT sunt ocazional moderat crescute. AFP este în limite normale. *Ecografia* relevă caracterul neomogen al hepatomegaliei. Tumora se prezintă ca o formaţiune hiperecogenă omogenă şi bine delimitată, dar formele hemoragice devin neomogene. *TC* şi *RM* demonstrează mai bine caracterul bine delimitat al adenomului. *Areriografia* selectivă hepatică este considerată metoda cea mai precisă de diagnostic. *PBH* expune la hemoragii astfel încât pentru mai multă siguranţă puncţia se practică în cursul laparatomiei.

Diagnosticul se stabileşte pe baza datelor clinice şi imagistice la o femeie care a utilizat timp de mai mulţi ani anticoncepţionale steroidiene.

Diagnosticul diferenţial se face cu hiperplazia focală nodulară, angiomul cavernos, CH şi metastaza hepatică.

TRATAMENT

Se recomandă oprirea consumului de contraceptive steroidiene şi, datorită riscului mare de rupere şi sângerare, tumorile mari sunt rezecate. Cazurile la care ruptura şi hemoragia s-a produs sunt rezecate în urgenţă sau dacă nu se poate se practică ligatura în urgenţă a arterei hepatice.

Prognosticul imediat este bun. În 31% din cazuri se produc hemoragii şi rupturi ale tumorii cu hemoperitoneu. Şocul hemoragic este principala cauză de deces al adenomului hepatic. Riscul malignizării adenomului este controversat.

ANGIOMUL CAVERNOS

Angiomul cavernos este cea mai frecventă tumoră hepatică benignă. Incidenţa determinată necroptic este de 0,4-7,4%. Femeile sunt de 4-6 ori mai frecvent afectate decât bărbaţii. Incidenţa angiomului cavernos creşte cu vârsta.

ETIOLOGIE

Etiologia nu este cunoscută, dar, având în vedere frecvenţa mai mare a angiomului cavernos la femei şi creşterea după administrarea produşilor estrogenici, rezultă că hormonii estrogeni sunt implicaţi în patogeneza sa.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Angiomul cavernos este, de obicei, o tumoră solitară, de dimensiuni de 0,2-10 cm, localizată mai frecvent în lobul drept sub capsula Glisson sau profund, în parenchimul hepatic, bine delimitată, uneori având şi capsulă. Tumora este formată din numeroase canale sanguine, cu dimensiuni diferite şi endoteliul aplatizat, sprijinite pe septuri fibrose. În unele canale vasculare sunt prezenţi trombi.

TABLOU CLINIC. DIAGNOSTIC

Angioamele cavernoase solitare şi mici sunt de obicei asimptomatice. Cele multiple (10%), sau mari de dimensiuni, complicate cu tromboză sau hemoragii, produc disconfort şi dureri în hipocondrul drept. Ocazional dimensiunile ficatului sunt crescute şi, uneori, se ascultă un suflu arterial.

Explorările paraclinice. *Testele biochimice* sunt în limite normale, cu excepţia angioamelor cavernoase mari, la care se înregistrează hipofibrinogenemie şi trombocitopenie, prin sechestrare şi consum. *Radiografia* abdominală pe gol evidenţiază eventualele calcificări intratumorale. *Scintigrama* hepatică efectuată cu hematii marcate cu Cr^{51} produce o imagine hipercaptantă. *Ecografia* hepatică relevă un proces înlocuitor de spaţiu hiperecogen, bine delimitat, relativ omogen. Deşi tumora este vascularizată, iar fluxul sanguin este foarte lent, examenul *ecografic Doppler* nu generează semnal Doppler. *TC* dinamică are o sensibilitate de peste 95% şi specificitate de 98%.

RM are performanţe superioare TC în detecţia angioamelor mici, sub 3 cm diametru. *Arteriografia* hepatică este metoda standard de diagnostic: tumora se opacifiază precoce, păstrează substanţa de contrast un timp îndelungat şi eventual deplasează trunchiurile arteriale vecine. Întrucât în zona centrală sistemul vascular este obliterat, mijlocul angiomului cavernos apare avascular, astfel încât imaginea de ansamblu este de inel sau litera "C". *PBH* este, în general, contraindicată datorită riscului hemoragiei.

Diagnosticul se stabileşte pe baza datelor imagistice. În anumite cazuri PBH dirijată ecografic sau TC este necesară pentru a exclude hemangioepiteliomul.

Diagnosticul diferenţial se face cu toate celelalte procese înlocuitoare de spaţiu hiperecogene: adenomul hepatic, fibroza hepatică nodulară, CH, metastaza hepatică.

TRATAMENT

Angioamele cavernoase simptomatice şi toate cele mari, potenţial complicate, necesită rezecţie. Tumorile nerezecabile sunt iradiate, iar cele rupte şi hemoragice necesită ligatura arterei hepatice în urgenţă.

HIPERTROFIA FOCALĂ NODULARĂ

Hipertrofia focală nodulară este o leziune hepatică de natură benignă clasificabilă între adenom şi hamartrom. Incidenţa sa este de câteva ori mai mare decât a adenomului. Femeile sunt mai frecvent afectate decât bărbaţii, majoritatea cazurilor fiind cuprinse între vârsta de 20-40 de ani.

ETIOLOGIE

Legătura dintre hipertrofia focală nodulară şi contraceptivele orale este mai evidentă decât în cazul adenomului. Studii recente sugerează că leziunea este dependentă şi nu determinată de hormonii esteogeni.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Hiperplazia focală nodulară se prezintă sub forma unui modul de 1-18 cm diametru, galben-brun, bine delimitat şi fără capsulă. Nodulul este septat şi are central o cicatrice. Nodulii mari necrozează şi eventual sângerează. Hepatocitele sunt asemănătoare celor normale, dar distribuite anarhic, fără nici o legătură cu sinusoidele sau cu vena centrală. Septurile conţin ducte biliare, limfocite şi plasmocite. Celulele Kupffer sunt prezente şi explică de ce uneori scintigrama hepatică nu produce imagini lacunare. Hipertrofia focală nodulară localizată perihilar este cunoscută şi sub denumirea de transformare parţial nodulară a ficatului.

TABLOU CLINIC. DIAGNOSTIC

Majoritaea cazurilor sunt asimptomatice. Femeile care utilizează anticoncepţionale steroidiene acuză în jumătate din cazuri dureri în hipocondrul drept, deoarece hormonii estrogeni accelerează creşterea tumorii. Hepatomegalia atinge uneori dimensiuni considerabile, are suprafaţa netedă, consistenţa crescută şi devine sensibilă la palpare atunci când leziunea sângerează. Hipertrofia focală nodulară localizată perihilar generează HTP, varice esofagiene, gastrice, duodenale care se pot complica cu hemoragii cronice sau acute. Anemia hipocromă feriprivă este una dintre cele mai frecvente complicaţii ale hipertrofiei focale nodulare.

Explorări paraclinice. Testele *biochimice* şi *AFP* sunt în limite normale. Hemoglobina şi sideremia au adesea valori scăzute datorită varicelor. *Scintigrama hepatică* arată în 60-70% din cazuri o zonă hipocaptantă corespunzătoare leziunii. *Ecografia* evidenţiază un proces înlocuitor de spaţiu ecodens, bine delimitat şi neomogen central datorită cicatricilor şi/sau necrozei sau hemoragiei intratumorale. *TC* demonstrează mai clar decât ecografia caracterul bine delimitat al hipertrofiei focale nodulare şi prezenţa cicatricei din zona centrală. *Arteriografia* furnizează informaţii importante pentru stabilirea diagnosticului: artera hepatică este dilatată, iar ramurile ei intratumorale sunt neregulate şi cu traiect întortocheat; leziunea se încarcă încă din faza capilară a arteriografiei şi capătă un aspect granular net diferit de aspectul hemangiomului cavernos, dar greu de deosebit de aspectul adenomului hepatic. *PBH* este singura metodă certă de diagnostic. Datorită riscului crescut al hemoragiei intratumorale se recomandă PBH în cadrul laparatomiei.

Diagnosticul se stabileşte pe baza PBH.

Diagnosticul diferenţial se face cu adenomul hepatic, hemangiomul cavernos, CH, metastaza hepatică, abcesul hepatic etc.

TRATAMENT

Hipertrofia focală nodulară complicată necesită rezecţie, iar cea cu dimensiuni reduse sau asimptomatică este supravegheată. Se interzice consumul de contraceptive orale.

COMPLICAŢII

Hipertrofia focală nodulară nu are potenţial malign. Principala complicaţie o reprezintă hemoragia intratumorală.

TUMORILE HEPATICE SECUNDARE

METASTAZELE HEPATICE

Progresele înregistrate în ultimii ani de metodele imagistice de diagnostic şi tratament şi de chirurgia hepatică au trezit ineresul faţă de problema metastazelor hepatice. Astfel, un număr tot mai mare de cazuri sunt descoperite în timp util şi rezecate în scop curativ sau paliativ. În tabelul VIII sunt redate, în ordinea frecvenţei şi în raport cu punctul de plecare, neoplaziile care metastazează hepatic.

TABELUL VIII

FRECVENŢA METASTAZELOR HEPATICE ÎN RAPORT CU PUNCTUL DE PLECARE (DUPĂ WILLIS ŞI COLAB., 1973)

Colonul	18 – 21%
Pancreasul	14 – 21%
Stomacul	14 – 21%
Sânul	10 – 21%
Plămânul	8 – 10%
Vezica biliară	3 – 4%
Limfoamele	3%
Căile biliare	2 – 3%
Rinichiul	3%
Melanomul	1%
Punct de plecare neprecizat	9 – 10%

Studii anatomopatologice au arătat că metastazele hepatice ocupă primul loc printre tumorile hepatice maligne, depăşind CH. Datorită dublei vascularizaţii-arteriale şi portale-ficatul este cel mai metastazat organ. Astfel, inci-

denţa globală a metastazelor hepatice în diverse neoplasme este de 36% pentru ficat şi 29% pentru plămân. Majoritatea metastazelor sosesc din teritoriul venei porte. De altfel, dacă se iau în consideraţie numai neoplasmele tubului digestiv drenate de vena portă, se constată că ponderea ficatului printre organele metastazate creşte la 48%. Cu toate acestea un număr important de neoplasme metastazează în ficat pe cale arterială sau limfatică.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Majoritatea metastazelor au aspect alb-gri cu excepţia melanomului, ale cărui metastaze sunt negre. Metastazele mari necrozează central şi, eventual, sângerează. Metastazele localizate superficial, subcapsular ombilichează, particularitate care le diferenţiază de alte tumori hepatice. În ansamblu ficatul este mare, ferm şi cu suprafaţă neregulată. Microscopic metastazele reproduc structura histologică a tumorii primitive. În 10-12% din cazuri tumora primitivă nu poate fi evidenţiată.

TABLOU CLINIC. DIAGNOSTIC

Corespunzător numărului, mărimii şi localizării metastazelor-dimensiunile ficatului variază. Într-un număr important de cazuri ficatul nu este mărit, mai ales dacă metastazele sunt mici sau dacă metastaza este unică şi localizată central. Ficatul este ferm, neregulat şi dureros atunci când metastazele cresc repede sau necrozează şi sângerează. Icterul este rareori prezent şi în acest caz este determinat de compresia coledocului de către una dintre metastaze. Nu se înregistrează HTP decât în rarele cazuri de compresie a venei porte.

Testele paraclinice biochimice sunt, în majoritatea cazurilor, în limite normale, cu excepţia fosfatazei alcaline care, în 40-60% din cazuri, este crescută. *Scintigrafia* evidenţiază numai metastazele mai mari de 2,5-3 cm, motiv pentru care în prezent este puţin utilizată pentru diagnostic. *Ecografia* detectează metastazele mai mari de 1 cm, cu o sensibilitate de 85%. Aspectul ecografic al metastazelor este variabil. Metastazele cu punct de plecare bronşic sau sân generează imagini hipoecogene pseudochistice, în timp ce metastazele cu punct de plecare din colon, pancreas sau stomac produc imagini hiperecogene. Metastazele mari şi necrozate central au aspect de semn de tras la ţintă sau de "ochi de bou". Metastazele au formă rotundă sau ovalară, sunt neregulate, cresc rapid, comprimă ramurile venei porte, aspect bine vizibil în ecografia Doppler color. *TC* scoate mai bine în evidenţă relaţia dintre metastaze şi ţesutul hepatic vecin sau venulele porte şi suprahepatice. *Angiografia* se practică obligatoriu cazurilor potenţial rezecabile în vederea precizării relaţiei metastazei cu ramurile arterei hepatice. Totodată angiografia contribuie la diagnosticul diferenţial al metastazelor în raport cu CH, angiomul cavernos, adenomul hepatic şi hipertrofia focală nodulară. *PBH* sub control ecografic sau *TC* stabileşte diagnosticul.

Diagnosticul se stabileşte pe baza datelor clinice şi imagistice dintre care ecografia şi TC hepatică joacă rolul principal. Confirmarea diagnosticului se face cu ajutorul PBH.

Diagnosticul diferenţial se face cu adenomul hepatic, hipertrofia focală nodulară, angiomul cavernos, abcesul hepatic, CH, determinările hepatice ale limfoamelor.

TRATAMENT

Metastazele unice sau multiple limitate la un singur lob necesită *rezecţie sau hepatectomii.* Candidaţii ideali pentru rezecţii sunt bolnavii cu 1 sau 2 metastaze bine delimitate în acelaşi segment sau lob. Cele mai bune rezultate s-au obţinut în cazul metastazei colo-rectale. Astfel, bolnavii cu neoplasm colo-rectal stadiul B Duke rezecaţi pentru 1-2 metastaze hepatice constituite la cel puţin un an după cura chirurgicală a cancerului primar supravieţuiesc în proporţie de 45% după 5 ani. Rata supravieţuirii scade considerabil pentru cazurile cu mai mult de 3 metastaze descoperite concomitent cu neoplasmul colo-rectal în stadiul C Duke. Antigenul carcinoembrionic (CEA) este un ghid al recurenţei bolii. Creşterea nivelului CEA după o prealabilă normalizare sugerează recurenţa şi necesitatea reintervenţiei chirurgicale.

Experienţa în ceea ce priveşte rezecţia metastazelor hepatice cu punct de plecare renal, pancreatic, leiomiosarcom sau melanom este redusă şi nu permite formularea unor concluzii definitive. Ocazional în aceste cazuri s-au practicat rezecţii fără succese notabile.

Metastazele nerezecabile sunt iradiate şi/sau expuse chimioterapiei. Polichimioterapia nu este superioară monoterapiei cu 5-fluorouracil sau 5-floxuridină. Administrarea 5-fluorouracilului (Ftorafur) 600 mg/m^2 i.v. zilnic, 3-4 zile consecutiv a furnizat 15-20% remisiuni; 5-floxuridina este creditată cu 80% remisiuni în urma administrării substanţei direct intraarterial hepatic.

Bibliografie

Di Bisceglie, A.M., Rustgi, V.K., Hoofnagle, J.H., Dusheiko, G.M.: Hepatocellular carcinoma. Ann. Intern. Med., 1988; 108:390.

Fickinger, J.C., Carr, B.I., Lotze, M.T.: Cancer of the liver, cp. 32, secţia 5, pg. 1087-1113. In Cancer. Priceples & practice of oncology, ediţia a 5-a, sub redacţia DeVita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A., 1997, Lippincot-Raven.

Guest, J., Blumgart, L.H.: Surgery of the tumors. Clin. Gastroenterol., 1987; 1:131.

Kew, M.C.: Tumors of the liver, cp. 50, pg. 1513-1541. In Hepatology. Atextbook of Liver Disease, ediţia a 3-a, sub redacţia Zakim D. şi Boyer Th.D., 1996, W.B. Saunders.

Miller,W.J., Federle, M. Campbell, W.L.: Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. AJR, 1991; 157:303.

Moradpour, D., Wands, J.R.: Hepatic oncogenesis, cp. 49 pg. 1490- 1512. In Hepatology. A textbook of Liver Disease, ediţia a 3-a, sub redacţia Zakim D. şi Boyer Th.D., 1996, W.B. Saunders.

Okuda, K.: Heptocellular carcinomas associated with hepatits B and C virus infection: are they different? Hepatology. 1995:22:1883

Takayasu, K., Okuda, K.: Malignant hepatic tumors, cp. 4, pg. 104-298. In Imaging in liver disease. From diagnosis to treatment, 1997, Oxford University Press.

E

Afecţiunile pancreatice

CAPITOLUL XXXIX

PANCREATITELE ACUTE

PROF. DR. **D. OLTEANU**

Definiţie 1013
ETIOLOGIE 1013
PATOGENIE 1014
ANATOMIE PATOLOGICĂ 1017
FIZIOPATOLOGIE 1018
TABLOU CLINIC 1019
EXAMENE PARACLINICE 1022
Explorări biologice 1022
Explorări imagistice 1026
DIAGNOSTIC 1028
Forme clinice 1031
EVOLUŢIE. PROGNOSTIC 1032
COMPLICAŢII 1034
TRATAMENT 1036
Tratamentul PA edematoase 1036
Tratamentul PA necrotizante 1037
Tratamentul chirurgical 1039
Tratamentul complicaţiilor PA 1039

Definiţie

Pancreatita acută (PA) este o inflamaţie acută a pancreasului, care apare ca un răspuns monomorf la numeroase cauze, care conduc în final la revărsarea de enzime pancreatice activate în ţesutul pancreatic, în zonele vecine şi, de asemenea, în circulaţia sistemică.

Spectrul PA variază de la forme uşoare, în care inflamaţia se limitează la pancreas *(PA edematoasă),* la forme severe caracterizate prin necroze în pancreas *(PA necrotizantă).* Prezenţa hemoragiilor în interstiţiul pancreatic realizează *PA hemoragică,* variantă a PA necrotizante. Forma necrotizantă hemoragică, prin vehicularea enzimelor şi toxinelor în circulaţie, devine o boală sistemică. În acest fel ea devine una din cauzele care, ca şi alte cauze neinfecţioase (traumatisme) şi cauze infecţioase (sepsis), pot declanşa un *răspuns sistemic inflamator şi insuficienţe multiple de organ şi sistem* (MOSF = Multiple Organ System Failure). Astfel, PA severă poate determina disfuncţie cardiovasculară până la şoc, insuficienţă renală, respiratorie, hepatică, tulburări hematologice grave.

Incidenţă. Incidenţa PA variază după zona geografică, de la 10/100 000 locuitori (SUA) până la 28/100 000 (Danemarca).

ETIOLOGIE

Litiaza biliară şi *alcoolismul* sunt cauza a cel puţin 80% din PA. La persoanele vârstnice, mai ales la femei, primul atac de PA este de obicei

cauzat de litiază. În restul cazurilor (cel mult 20% din PA) etiologia poate fi extrem de variată (tabelul I). Probabil că PA produsă de *medicamente,* cea *virală* şi cea *idiopatică,* sunt mai frecvente decât se apreciază; 3% din cancerele de pancreas se manifestă ca o PA.

TABELUL I

CAUZELE PA (MODIFICAT DUPĂ STEINBERG W.)

- Alcoolul (35% din PA)
- Cauze obstructive
  - litiaza biliară (obstrucţia coledociană – 45% din PA)
  - alte cauze obstructive: ampulom, hipertonia oddiană, coledococel, strictură a ductului pancreatic, corpi străini, ascarizi, obstrucţie ampulară în diverticulul duodenal periampular şi boala Crohn, cancerul pancreatic, pancreas divisum (obstrucţia duodenului pancreatic accesor)
- PA postoperatorie
- PA posttraumatică (traumatism abdominal închis), colangiopancreatografie endoscopică retrogradă, manometria şi sfincterotomia oddiană
- Cauze metabolice: hipertrigliceridemia, deficitul de apolipoproteină C II, hipercalcemia, insuficienţa renală decompensată, transplantul renal, ficatul gras acut la gravide
- Infecţii:
  - virale: parotidită epidemică, hepatită virală (A, B, non A non B), Coxsackie B, Echo, Epstein Barr, varicela citomegalovirus, HIV
  - bacteriene: pneumonia cu Mycoplasma, Campylobacter jejuni, tuberculoza, Mycobacterium avium, legionela, leptospira
  - parazitare: ascaris, clonorchiaza
- Medicamente: azatioprină, 6-mercaptopurină, sulfamide, tiazide, furosemid, contraceptive orale, tetraciclină, eritromicină, acid valproic (la copii); probabil şi metronidazol, nitrofurantoin, metildopa, citarabină, cimetidină, antiinflamatorii nesteroidiene (sulindac, acetaminofen), acid etacrinic, procainamidă, inhibitori enzimă de conversie a angiotensinei
- Toxice: venin de scorpion, insecticide organofosforice, alcool metilic
- Cauze vasculare:
  - vasculite: lupus eritematos sistemic, poliarterită nodoasă, purpura trombocitopenică trombotică
  - hipertensiunea arterială malignă
  - embolizări ateromatoase
  - ischemie pancreatică în hipotensiunea arterială şi după chirurgia cardiacă
- Cauze diverse:
  - ulcer peptic penetrant în pancreas
  - sindromul Rye, fibroza chistică (mai ales PA la copii), boala Crohn cu localizare extraduodenală (în lipsa obstrucţiei)
  - variantă anatomică: pancreas divisum, anular
- PA ereditară: tendinţă moştenită autosomal dominant, la atacuri de PA; atacurile încep în copilărie ori la tineri şi boala evoluează la pancreatită cronică
- PA idiopatică. În cel mult 10-15% din PA cauzele rămân nedeterminate. Probabil, o parte sunt hipertonii ale sfincterului Oddi şi microlitiaze biliare

PATOGENIE

Mecanismele patogenice acceptate caută să explice activarea proenzimelor din pancreas la forme active care, la rândul lor, generează leziunile morfologice ale PA.

Normal, enzimele pancreatice se află în pancreas ca zimogeni inactivi (proenzime) şi ele sunt eliminate în duoden în această formă inactivă. În duoden, enterochinaza din mucoasă activează tripsinogenul la tripsină şi aceasta, la rândul ei, activează celelalte enzime pancreatice: chimotripsină, carboxipeptidaze, fosfolipaza A_2, elastaza şi altele, care îşi vor exercita funcţia digestivă fiziologică. Orice mecanism care va permite prezenţa tripsinei active în interiorul pancreasului va conduce la activarea intrapancreatică a celorlalte enzime şi la PA. Refluxul de conţinut duodenal în canalele pancreatice va putea activa intraductal enzimele pancreatice, dar acest mecanism este probabil rareori implicat în geneza PA.

Teoria clasică este cea obstructivă şi admite că, atunci când un canal comun asigură o comunicare liberă între canalul coledoc şi canalul pancreatic principal, obstrucţia canalului comun – prin calcul biliar – permite ca bila să reflueze în ductul pancreatic, determinând activarea enzimelor pancreatice. O variantă a acestei ipoteze este obstrucţia tranzitorie printr-un calcul al canalului pancreatic principal.

Teoria *obstrucţiei canalului comun* a avut de-a lungul a peste un secol de cercetări experimentale, atât confirmări cât şi infirmări. Sărurile biliare deconjugate şi lisolecitina s-a dovedit că au efecte iritative asupra pancreasului iniţiind injurii vasculare, spasme şi stază în pancreas; sărurile biliare, alterând permeabilitatea peretelui ductului pancreatic, permit sucului pancreatic bogat în enzime să difuzeze în perenchimul pancreatic cu activarea prematură a enzimelor printr-un mecanism necunoscut. Un calcul ce obstruează ampula Vater va determina atât refluxul bilei în canalul pancreatic, cât şi blocarea şi refularea secreţiei pancreatice. Un canal comun există însă numai rareori, iar presiunea de secreţie a sucului pancreatic este superioară presiunii secreţiei biliare, împiedicând refularea în pancreas. Dacă însuşi canalul pancreatic principal este obstruat tranzitor, printr-un calcul biliar aflat în orificiul ductului pancreatic, se poate constitui o PA în absenţa oricărui reflux biliar. *Teoria obstrucţiei canalului pancreatic principal* explică probabil puţine cazuri de PA. În geneza obstrucţiei pot fi implicaţi şi aţi factori, în afara litiazei biliare (tabelul I).

Alcoolul, dacă este consumat în cantitate mare (peste 100 g/24 ore) mai multe zile consecutiv, poate determina hipersecreţie pancreatică, cu flux foarte mare de suc pancreatic spre duoden. Drenajul acestei secreţii abundente este dificil şi probabil este frenat în plus, de un grad de obstrucţie la nivelul extremităţii distale a canalului principal, alcoolul promovând spasmul sfincterului Oddi şi eventual şi edemul ampulei Vater. Rolul obstrucţiei la nivelul canalului principal sugerat experimental, nu are însă destule dovezi la om. Obstrucţia ductulelor mici cu proteine (enzime) precipitate intervine numai în pancreatita cronică. Oricum, obstrucţia ductală singură nu duce la PA experimental. Dacă însă există şi hipersecreţie pancreatică concomitentă, se obţin PA grave.

PA alcoolică ar putea apărea şi prin efectul invers, de relaxare a sfincterului Oddi de către alcool cu reflux duodenal în pancreas şi activarea en-

zimelor pancreatice. De asemenea, este posibil şi un *efect direct, toxic,* al alcoolului asupra parenchimului pancreatic (celule acinare). În concluzie, modalităţile prin care alcoolul generează PA nu sunt certe, singura modificare totdeauna prezentă fiind hipersecreţia pancreatică determinată de alcool. De obicei primul atac de PA nu apare la primul consum de alcool, ci apare la cei care consumă alcool de mulţi ani. De aceea, prima PA, la mulţi alcoolici este doar aparentă, întrucât ea survine pe un fond de pancreatită cronică alcoolică preexistentă nediagnosticată.

Interrelaţia între alcool şi hipertrigliceridemie în geneza PA nu este încă clarificată. Hipertrigliceridemia, mai ales la valori > 1 000 mg/100 ml favorizează apariţia PA, iar scăderea trigliceridelor sub 500 mg/100 ml reduce frecvenţa atacurilor de PA. Este implicată mai ales hiperlipoproteinemia tip V (mai rar tipurie I şi IV). Experimental, trigliceridele, sub acţiunea lipazei pancreatice, sunt trecute la acizi graşi liberi în cadrul lipolizei; acizii graşi liberi au efect citotoxic acinar şi asupra peretelui vascular şi astfel hipertrigliceridemia ar putea genera o PA. Hipertrigliceridemia există de obicei în afara ingestiei de alcool acţionând ca factor etiologic unic, caz în care nu se ştie cum este activată lipaza, sau ea este determinată de alcool, acţionând astfel ca un factor ajutător în geneza PA alcoolice.

Teoria autodigestiei susţine că oricare dintre factorii etiologici pot fi activatori ai enzimelor pancreatice, care odată activate, "digeră" pancreasul şi ţesuturile vecine. Astfel, infecţia, hipoxia sau traumatismul activează într-o primă etapă tripsina, care la rândul ei activează celelalte enzime proteolitice intrapancreatice şi astfel apare injuria tisulară. În urma leziunilor celulare pancreatice sunt eliberate noi cote de enzime active.

Teoria activării premature a enzimelor pancreatice, *în celula acinară pancreatică,* în urma coalescenţei granulelor de zymogen cu hidrolazele lizozomale este o terie recentă care nu exclude altele, şi ar putea fi o verigă a acestora. Teoria se bazează pe dovezi experimentale: unele enzime lizozomale (catepsina B) activează tripsinogenul la tripsină in vitro. Sunt necunoscute însă modificările celulare precoce din PA care iniţiază activarea enzimatică. Este posibil ca activarea intracelulară a enzimelor să apară secundar unor defecte de membrană a organitelor care permit amestecul zimogenilor cu enzimele lizozomale. Cantităţi limitate de tripsină activată intracelular pot fi inactivate de substanţe inhibitorii tripsinice, care se secretă în paralel. Reducerea secreţiei de inhibitori tripsinici ar putea fi determinată de unele medicamente şi de alcool, contribuind şi pe această cale la activarea enzimatică. Cantităţi mari de tripsină depăşesc apărarea locală, ca şi pe cea din circulaţie (alfa -2- macroglobulina şi alfa -1- antripsina) şi activează în continuare alte enzime.

PA la medicamente apare prin reacţie de hipersensibilitate sau/şi prin apariţia unui metabolit toxic.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

PA edematoasă se caracterizează prin edem şi congestie periacinară interstiţială. Pot exista cantităţi reduse de lichid şi în spaţiile peripancreatice. Parenchimul este în marea majoritate intact, doar foarte puţine celule pancreatice fiind afectate.

Adesea leziunea se limitează la edem. Uneori, apar chiar din această etapă rare arii de necroză peripancreatică şi de-a lungul septurilor interstiţiale intrapancreatice.

PA necrotizantă. După o scurtă etapă de edem interstiţial, apar arii numeroase de necroză a parenchimului pancreatic exocrin şi endocrin, delimitate de o inflamaţie polimorfonucleară neutrofilă. Ariile necrotice proteolitice apar macroscopic ca zone albe-cenuşii. Necrozele vaselor sanguine şi hemoragiile apar în 10-15% din cazuri, sub formă de sufuziuni sanguine şi cheaguri de fibrină în intersiţii, sau în cazuri mai grave, sub aspectul unor zone mari hemoragice negre-albăstrui. Disrupţiile şi trombozele vasculare, generând zone ischemice, participă la geneza necrozei parenchimului pancreatic. Uneori întreg pancreasul este necrozat. Alteori, pancreasul inflamat, cu arii necrotice, se constituie într-o masă tumorală *flegmonul pancreatic*. Asocierea necrozelor cu hemoragiile justifică denumirea de *pancreatită acută necrotizantă hemoragică sau necroză pancreatică hemoragică acută.*

Încă din faza edematoasă, sau mai târziu, se constituie *necroza parcelară a grăsimii peripancreatice şi a celei din cavitatea abdominală.* Această leziune caracteristică apare prin hidroliza enzimatică a grăsimii, ceea ce determină ca celulele grase din ariile afectate să apară ca *"umbre", "fantome" celulare* delimitate doar prin conturul membranei celulare. Acizii graşi eliberaţi saponifică calciul, care devine vizibil sub formă de precipitate în ariile de necroză grasă, care macroscopic apar albe ca creta. Inflamaţia pancreatică se extinde în vecinătate: lichidul inflamator se acumulează în bursa omentală, în mezouri şi omente retroperitoneal, sau poate urca în mediastin. Extensia inflamaţiei la duoden şi la antrul gastric explică aspectele endoscopice de gastrită şi duodenită erozivă. Pătrunderea lichidului în cavitatea peritoneală irită peritoneul, rezultând lichid de ascită. Când ariile de necroză intrapancreatică se infectează, se constituie *abcesele pancreatice.* Un abces pancreatic se dezvoltă, de asemenea, prin infectarea zonelor necrotice peripancreatice şi mai ales a colecţiei lichidiene din bursa omentală, colecţie ce conţine şi resturi necrotice iniţial sterile. Prin suprainfecţia lichidului din bursa omentală se constituie un abces ce are pancreasul ca perete posterior. În pancreas se poate forma un abces unic ori abcese multiple mici, care pot fuziona. Abcesul pancreatic odată constituit se poate rupe sau poate penetra în organele vecine, ori se poate extinde retroperitoneal, spre pelvis ori în mezocolon şi mezenter. Puroiul abcesului pancreatic este adesea păstos, greu de drenat prin tuburi sau ace percutanate, obligând la abordare chirurgicală cu drenaj şi debridare largă. Când sucul pancreatic colectează extraductal (de obicei după ruperea ductală) apar *psudochistele pancreatice.* Ele nu sunt chiste adevărate, întrucât nu au perete tapetat cu epiteliu, peretele lor fiind alcătuit din

ţesut de granulaţie, ţesut fibros şi ţesut necrotic. Chistele adevărate, cu perete epitelial propriu sunt foarte rare (chistele congenitale, chistele de retenţie, chistele neoplazice). Când pseudochistele comunică cu peritoneul (sau când un duct pancreatic rupt comunică cu peritoneul) se constituie *ascita pancreatică.* Pseudochistele se pot forma în ţesutul pancreatic, dar mai des ele se formează între pancreas şi organele vecine, de preferinţă anterior pancreasului, în special în regiunea cozii pancreasului, în bursa omentală. Un pseudochist ce se dezvoltă posterior poate diseca planurile fasciale şi poate apărea la distanţă, în mediastin, la gât sau în pelvis.

FIZIOPATOLOGIE

Enzimele pancreatice activate aflate în parenchimul pancreatic determină leziunile ce caracterizează PA. Aceste enzime digeră membranele celulare, determină edem intrapancreatic, proteoliză, leziuni vasculare şi hemoragii în interstiţiul pancreatic, necroză a acinilor pancreatici, necroza grăsimilor din vecinătatea pancreasului. Necroza este determinată de tripsina activă şi fosfolipaza A_2 activă, iar hemoragiile sunt produse mai ales de elastaza activată, ce distruge structurile elastice vasculare.

Nu este clarificat *mecanismul durerii* din PA. Se apreciază că durerea are origine peritoneală sau ea s-ar datora iritării structurilor retroperitoneale de către inflamaţia pancreatică, conţinând enzime şi kinine.

În PA edematoasă boala se limitează la pancreas, afectând în mică măsură grăsimea peripancreatică. *În PA necrotizantă răspunsul inflamator depăşeşte pancreasul.* Exsudaţia din pancreas, bogată în enzime active, uneori hemoragică, fuzează în spaţiul retroperitoneal, în bursa omentală şi apoi în cavitatea peritoneală. La aceste nivele, lichidul pancreatic determină necroză grasă focală (prin efectul lipazei) şi creşterea difuză a permeabilităţii vasculare ("arsură chimică retroperitoneală şi peritoneală") cu extravazare masivă de lichid bogat în proteine. Se constiuie ascita pancreatică. Geneza ei este însă în principal explicată prin ruperea în peritoneu a ductului pancreatic sau comunicarea cu un pseudochist. Apare hipovolemie cu hipotensiune arterială.

Enzimele pancreatice active pătrund, de asemenea, în circulaţia sanguină, ceea ce conduce la un *"răspuns sistemic inflamator"*. Astfel, enzimele circulante determină vasodilataţie şi creşterea generalizată a permeabilităţii capilare cu agravarea hipotensiunii arteriale până la şoc. La geneza şocului şi a altor manifestări vasculare, participă şi prostaglandinele vasodilatatorii ca şi kininele – peptide vasoactive ce determină vasodilataţie, edem şi durere. Se incriminează rolul bradikininei şi kalidinei. Kininele active rezultă din activarea kininogenilor de către kalikreină. La rândul ei kalikreina rezultă din activarea kalikreinogenului (din pancreas şi din plasmă) de către tripsină. Kalikreina îşi autoaccelerează producţia întrucât are şi ea efect activator asupra kalikreinogenului. Producţia de kinine este modulată, inhibată, de alfa-1-antitripsina plasmatică şi alte substanţe (fig. 1).

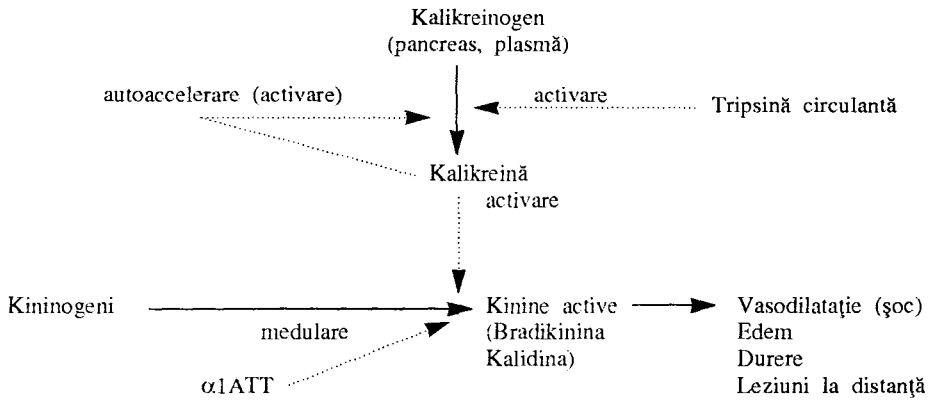


Fig. 1. – Rolul kininelor în PA

Enzimele şi kininele pătrunse în circulaţie generează *leziuni la distanţă.* Pot apărea, astfel, artrită, pericardită, pleurezie, necroză aseptică a epifizelor osoase, necroză grasă subcutanată, necroză grasă în alte zone ce conţin grăsime cum este măduva osoasă, leziuni ale surfactantului pulmonar (prin fosfolipaza A_2 care degradează fosfolipidele surfactantului) cu constituirea sindromului de detresă respiratorie a adultului. Enzimele pancreatice pot determia o encefalopatie pancreatică. Uneori, eliberarea de proteaze pancreatice iniţiază coagularea intravasculară diseminată (CID), cu tromboze vasculare multiple şi consum de factori de coagulare. Insuficienţa renală acută apare ca efect al hipovolemiei şi eventual al vasoconstricţiei renale, iar insuficienţa cardiacă se constituie şi prin existenţa în circulaţie a unui factor depresor miocardic de origine pancreatică. PA severă devine astfel o boală sistemică în cadrul căreia se pot instala multiple insuficienţe de organ şi sisteme. Tulburările metabolice şi hormonale ca hiperglicemia şi hipocalcemia întregesc conceptul PA severe ca o boală generală.

TABLOU CLINIC

Durerea abdominală. Este simptomul major al PA şi apare la 95-100% din bolnavi, rareori durerea este absentă sau minimă.

Intensitatea durerii variază de la un uşor disconfort epigastric perceput în profunzime, până la o durere severă, refractară la doze mari de narcotic injectabile. Uneori severitatea durerii este atât de mare încât reprezintă o catastrofă abdominală ce poate genera stare de prostraţie, însoţită de cianoză şi şoc.

Durerea din PA se constituie rapid, în minute, atingând intensitatea maximă în 30 minute până la 6 ore, după care durerea se menţine constantă timp de multe ore, adesea timp de zile, fără nici o ameliorare. *Durerea se*

localizează, de obicei, în epigastru şi regiunea periombilicală şi *iradiază* în 50% din cazuri transfixiant în spate, în regiunea vertebrelor T_{12}-L_1. Mai rar, durerea radiază în torace, în umăr, ori în flancuri. *Destul de des,* durerea este resimţită în unul din hipocondre, cu sau fără durere epigastrică asociată, şi cu iradiere în spate.

Durerea iniţial epigastrică migrează uneori după câteva zile spre abdomenul inferior, ca expresie a necrozei grase locale determinate de scurgerea în jos a sucului pancreatic; durerea în cadranul inferior drept exprimă fuzarea exsudaţiei pancreatice prin mezocolonul transvers către cec, iar durerea în cadranul inferior stâng traduce fuzarea exsudatului de-a lungul colonului descendent.

Adesea, bolnavul cu PA îşi schimbă mereu poziţia, se mişcă mereu în pat, căutând o poziţie care să-i uşureze durerea. Respiraţiile profunde agravează durerea; bolnavul cu PA respiră superficial.

Alteori durerea depinde de poziţie. Astfel, durerea din PA poate fi mai intensă în poziţie supină, prin tensionarea mai mare a peritoneului sau prin creşterea iritării structurilor retroperitoneale de către inflamaţia pancreatică. Durerea din PA se poate ameliora prin flexia trunchiului, mai ales în poziţie şezând, cu genunchii aduşi în sus spre trunchi sau prin flexia coloanei lombare în decubit lateral stâng.

Greaţa şi vărsăturile. Vărsăturile apar la 80% din bolnavi; ele sunt caracteristic persistente (timp de cel puţin 24 ore), nu calmează durerea, nu sunt niciodată fecaloide şi nu pot fi abolite decât prin instalarea sondei nazogastrice. Vărsăturile sunt substituite uneori de eforturi de vomă fără eliminarea de conţinut gastric. Cauzele vărsăturilor sunt multiple: extensia inflamaţiei pancreatice la peretele posterior al stomacului, acumularea de lichid în bursa omentală ce comprimă corpul stomacului determinând obstrucţie, dilataţia gastrică acută, durerea. Opiaceele folosite ca analgezice agravează şi întreţin vărsăturile.

Examenul abdomenului. Mărirea de volum a abdomenului este mai totdeauna prezentă şi se datoreşte *ileusului dinamic* ce afectează stomacul şi intestinul, cu dispariţia sau atenuarea extremă a zgomotelor intestinale. Ileusul se explică prin afectarea mezenterului şi mezocolonului ca şi prin peritonita chimică. Distensia abdominală se poate datora însă şi dezvoltării ascitei pancreatice, unei mase epigastrice prost definite la palpare traducând flegmonul pancreatic ce împinge stomacul, unui pseudochist, ori colectării de lichid în bursa omentală.

Sensibilitatea la palparea abdomenului este prezentă în 95-100% din cazuri şi este situată mai ales în epigastru. Poate fi prezenă, de asemenea, durerea la palpare profundă şi la decompresie.

Uneori, la palpare se găseşte o contractură musculară, o "apărare" în abdomenul superior, contractură care de obicei poate fi depăşită printr-o palpare blândă. În PA sugestivă este discrepanţa între intensitatea mare a durerii percepute subiectiv şi sărăcia semnelor obiective abdominale: durerea la palpare şi contractura abdominală, discordant de reduse, comparativ cu severitatea durerii spontane.

Echimoze la nivelul peretelui abdominal. În 5% din PA severe necrotizante şi hemoragice, exsudatul hemoragic din spaţiul retroperitoneal difuzează şi devine vizibil sub formă de echimoze. *Semnul Grey-Turner* constă în coloraţie albăstruie-roşiatică sau verde-brună pe flancuri, mai ales în flancul stâng; nuanţa coloraţiei diferă în funcţie de etapa de catabolizare tisulară a hemoglobinei. Uneori o zonă colorată apare în unghiul costovertebral. *Semnul Cullen* traduce hemoperitoneul şi constă în coloraţie slab albăstruie în jurul ombilicului.

Ascita pancreatică rezultă mai ales din *ruptura canalului pancreatic* principal sau din *fisurarea unui pseudochist* în peritoneu. Ea poate fi, însă, urmarea *fuzării exsudaţiei pancreatice* în cavitatea peritoneală, ceea ce determină iritaţie peritoneală cu creşterea permeabilităţii vasculare şi extravazare ulterioară de exsudat. Ascita pancreatică este un exsudat serocitrin, uşor tulbure, cu peste 3 g proteine/100 ml, cu un conţinut în amilaze mai mare decât în ser. Uneori, în lichidul de ascită se observă globule grase (lichid ca o "supă de găină"). Ascita pancreatică poate fi hemoragică sau poate lua aspect de "spălătură de carne" sau "zeamă de prune", tulbure, brun-albăstruie ("supa toxică") cu semnificaţie gravă. Dat fiind mecanismul principal de producere (ruptură canaliculară, pseudochist fisurat), *ascita este mai curând o complicaţie a PA decât un semn al acesteia.* Când, după ruptura canalului pancreatic principal, se constituie o fistulă internă între cavitatea peritoneală şi canalul pancreatic, rezultă scurgere continuă de suc pancreatic în peritoneu cu ascită în tensiune.

Alte manifestări în PA. Bolnavul este *anxios, transpiră,* are aspect de bolnav acut grav. În 70-85% din cazuri există febră moderată, ce creşte în câteva ore de la debut la 37,5 -38,3 grade C. Febra din prima săptămână de boală indică o formă severă de PA, dar nu indică obligatoriu suprainfecţia zonelor necrotice. O febră în a 2-a şi a 3-a săptămână sugerează însă infecţia locală. Hipotermia apare la bolnavi extrem de gravi.

Bolnavii cu PA au *tahicardie (100-140/min)* sunt tahipneici şi în 20-40% din cazuri prezintă *hipotensiune arterială,* mai ales posturală.

Şocul apare la 30-40% din bolnavii cu PA şi traduce forme severe, necrotizante şi hemoragice de PA. El este încadrat ca o complicaţie a bolii, dar frecvenţa lui ridicată justifică prezentarea lui şi în cadrul manifestărilor bolii. La geneza şocului participă în primul rând hipovolemia. Aceasta este secundară pierderii de lichide şi hemoragiilor intra- şi peripancreatice şi retroperitoneale, exsudării retroperitoneale şi peritoneale prin "arsura chimică peritoneală" şi "arsura chimică retroperitoneală", stocării de fluide în lumenul intestinal paretic, pierderii de lichide prin vărsături şi transpiraţie. La geneza şocului contribuie eliberarea sporită de kinine şi prostaglandine cu efect vasodilatator şi de creştere a permeabilităţii vasculare ca şi efectele enzimelor pancreatice revărsate în circulaţia generală cu proteoliză şi lipoliză sistemică, hipermeabilizare capilară. Este posibilă şi contribuţia unui factor depresor miocardic eliberat din pancreas.

Icterul de tip obstructiv apare la 10-20% din bolnavi; el este datorat edemului capului pancreatic şi compresiei coledocului intrapancreatic, sau unui calcul de coledoc. Găsirea unui calcul biliar în scaunul examinat cu atenţie după un atac de PA indică etiologia litiazică a acesteia. Icterul se retrage în 4-7 zile.

Nodulii cutanaţi eritematoşi apar numai la 1% din bolnavii cu PA şi se datoresc necrozei grase subcutanate. Nodulii sunt asemănători cu cei din eritemul nodos: se distribuie mai ales pe extremităţile distale, au sub 2 cm în diametru, sunt dureroşi. Mai rar apar pe fese, trunchi, scalp. Uneori, conţinutul lor se descarcă la exterior. Nodulii pot apărea şi în pancreatita cronică şi cancerul de pancreas, denumiţi astfel "paniculită lobulară asociată cu boli pancreatice". Diagnosticul se susţine pe baza biopsiei cu evidenţierea necrozei grase acute în absenţa vasculitei. Asociat paniculitei, poate evolua o *artrită* la glezne, genunchi, coate, pumni, degete, rezultată în urma necrozei subcutanate în vecinătatea sinovialei articulare. Uneori, tot prin necroză grasă de vecinătate, se constituie o pericardită.

Manifestări pleuro-pulmonare apar la 10-20% din bolnavi. *Excursiile diafragmatice limitate* (de obicei în stânga), sughiţul, inflamaţia pleurală şi durerea în umăr au fost atribuite raportului strâns al cozii pancreasului cu faţa inferioară a diafragmului stâng. Ralurile bazale traduc *constituirea unei pneumonite* sau aeraţia slabă a bazei pulmonare din cauza imobilizării şi ridicării diafragmatice. *Pleurezia pancreatică,* mai frecventă în stânga, uneori bilaterală evoluează cu lichid serofibrinos sau, rareori, sanguinolent. Pleurezia se datoreşte transportului enzimelor pancreatice la nivelul pleurei prin sânge, limfatice şi prin canale transdiafragmatice care sunt comunicări directe între cavitatea peritoneală şi cea pleurală. Uneori, pleurezia este masivă şi traduce ruptura posterioară a canalului pancreatic principal cu constituirea unei fistule interne între canalul pancreatic şi spaţiul pleural. Pseudochistele pot, de asemenea, alimenta o pleurezie pancreatică. Pleurezia pancreatică are un conţinut în amilaze de câteva ori mai mare decât în sânge. Un lichid pleural cu amilaze crescute poate apărea însă şi în cancerul pulmonar sau în perforaţia de esofag (amilaze de origine salivară). Lichidul pleural dispare după retragerea pancreatitei sau după cura chirurgicală a unui pseudochist pancreatic ori închiderea fistulei interne. Administrarea de octreotid poate diminua pleurezia pancreatică.

EXAMENE PARACLINICE

EXPLORĂRI BIOLOGICE

Amilaza serică şi urinară. Amilaza (G.M. = 55 000) nu se resoarbe din intestin şi amilazemia normală (25-180 U/l ser) rezultă din pătrunderea ei în sânge, direct ori prin limfatice, din acinii sau ducturile pancreatice şi salivare. Inflamaţia şi obstrucţia la nivelul acestor glande duc la creşterea cantităţii de amilază serică. Amilaza este îndepărtată din ser prin filtrare glomerulară şi apoi prin catabolizare tubulară renală sau excreţie în urină. Normal, amilazuria este de 1-17 U/oră.

Creşterea amilazei serice se întâlneşte în 70-75% din pancreatitele acute; 25-30% din PA evoluează însă cu amilazemie normală sau foarte puţin crescută.

Creşterea amilazei serice de cel puţin 3 ori peste limita superioară a normalului are valoare diagnostică pentru PA. Creşterea amilazei în lichidul pleural sau peritoneal are valoare diagnostică atunci când valorile din aceste lichide depăşesc valorile amilazei serice. Gradul creşterii amilazei serice nu se corelează cu severitatea pancreatitei.

TABELUL II

HIPERAMILAZEMII EXTRAPANCREATICE

Afecţiunea	*Izoamilaza*
Insuficienţă renală	P
Colecistită	P sau S sau ambele
Calcul de coledoc	P sau S sau ambele
Viscer perforat: ulcer perforat (şi ulcer penetrant), intestin perforat etc.	P sau S sau ambele În ulcer perforat mai des S
Ocluzie intestinală	?
Infarct intestinal	P
Sarcină ectopică ruptă	S
Peritonită	S
Anevrism aortic	
Chsit ovarian	S
Boli hepatice	
Tumori maligne: (plămân, esofag, sân, ovar, mezenter, prostată). Hiperamilazemia indică stadiul metastatic)	S
Boli ale glandelor salivare (calculi, parotidită, operaţii)	S
Graviditate	S
Acidoză (mai ales cetoacidoză diabetică)	S
Macroamilazemie (agregat de amilază ori amilază + IgG, IgM care nu se elimină în urină, dimensiunile sale fiind mari)	Nu traduce o patologie de organ. Se evidenţiază prin cromatografia serului
Boli pulmonare (pneumonie, tuberculoză)	S
Postoperator (operaţii abdominale)	P sau S
Traumatism cerebral	?
Intoxicaţie etilică acută	?
Arsuri, administrare de morfină	

După 24-72 ore de la debutul durerii, chiar dacă pancreatita continuă să evolueze, *amilazemia începe să scadă* şi după 3-7 zile se normalizează. Amilaza urinară poate rămâne crescută după ce valorile serice au revenit la normal, datorită inhibiţiei (reversibile), a reabsobţiei tubulare a amilazei. Amilaza totală rezultă din 35-45% izoamilază pancreatică (P) şi din izoamilază de tip salivar (S). *Separarea izoamilazelor,* utilă pentru diagnostic, este dificil de realizat, mai ales în condiţii de urgenţă.

Creşterea amilazei serice şi urinare apare şi în alte boli pancreatice, în afara pancreatitei acute: pancreatita cronică (obstrucţie ductală), cancer pancreatic, traumatism pancreatic.

În aprecierea hiperamilazemiei, *rezultate fals negative şi fals pozitive apar în proporţie de 20-40%.* Bolnavii cu PA şi hipertrigliceridemie au valori fals scăzute ale amilazei serice (datorită unui inhibitor circulant?), dar amilaza urinară şi lipaza serică rămân adesea crescute. Serul bolnavilor cu PA şi hipertrigliceridemie este adesea turbid şi diluarea lui (deci şi a inhibitorului) rezultă într-o creştere semnificativă a amilazemiei.

Multe alte organe, în afară de pancreas şi glandele salivare, sunt bogate în amilază şi afecţiunile acestora pot genera hiperamilazemie, dar amilaza creşte de obicei mai puţin decât de 3 ori faţă de normal. *Hiperamilazemia în boli extrapancreatice este adesea de tip S, mai rar de tip P* (tabelul II). În perforaţia de stomac, intestin, infarct intestinal, amilaza din lumenul digestiv se scurge în diferite zone de unde este resorbită în circulaţie. Ascita din aceste afecţiuni va fi bogată în amilaze. În ocluzia intestinală şi chiar în vărsături repetitive creşte probabil presiunea în ducturile pancreatice sau/şi apare o uşoară pancreatită paralelă. Insuficienţa renală singură poate determina, prin deficit de excreţie renală, creşteri ale amilazei (şi ale lipazei) serice de 4-6 ori.

Lipaza serică creşte paralel cu amilaza în 70-85% din PA, dar lipaza rămâne crescută în ser mai mult timp după ce amilazemia s-a normalizat. Valorile normale ale lipazei serice sunt 10-140 U/L; peste vârsta de 60 ani limita superioară a normalului devine 180 U/L. Aprecierea lipazei serice de sursă pancreatică în PA este o probă mai sensibilă şi cu specificitate mai ridicată (99%) decât amilazemia.

Determinarea *(prin metode radioimunologice sau ELISA)* **imunoreactivităţii serice tripsinice.** În plasmă este prezentă prea puţină tripsină activă spre a putea fi apreciată activitatea sa enzimatică (tripsina este inactivată de alfa-1-antitripsină şi alfa-2-macroglobulină). Devine astfel necesară o metodă radioimunologică pentru detectarea antigenului tripsinic. Prin teste imunologice se poate aprecia şi elastaza pancreatică ca şi imunolipaza. Sensibilitatea şi specificitatea evaluării activităţii serice tripsinice sunt similare cu ale lipazei, şi sunt mai ridicate decât ale amilazei seice. Explorarea se justifică prin aceea că pancreasul este singurul organ ce conţine tripsinogen-tripsină.

Evaluarea activităţii serice tripsinice oferă, în PA, puţine avantaje faţă de simpla apreciere a lipazei serice, dar apare utilă în aprecierea insuficienţei pancreatice exocrine şi în clasarea hiperamilazemiilor de origine extrapancreatică. Tipsinogenul fiind excretat şi renal, el creşte şi în insuficienţa renală. La activarea tripsinogenului la tripsină se eliberează peptida activatoare a tripsinogenului, o secvenţă de 5 aminoacizi care se elimină în urină şi poate fi apreciat prin metode imunologice. Acest test izolat promite a deveni, alături de măsurarea proteinei C reactive şi a elastazei leucocitare, indicator de boală severă în primele zile de evoluţie a PA.

Alte probe de laborator în PA. *Leucocitoza* cu valori ale leucocitelor de 12 000-20 000/mm^3 este frecventă; ocazional poate apărea o reacţie leucemoidă cu 50 000 l/mm^3. *Hemoconcentraţia* cu hematocrit între 50-55% (prin pierderi intraabdominale de lichid) apare în cazuri severe şi maschează *anemia* secundară pierderii de sânge şi eventual secundară unui grad de hemoliză. Anemia devine aprentă după corecţia deficitului lichidian.

Hiperglicemia, de obicei tranzitorie, apare în 25% din cazuri. Ea traduce o PA severă şi se datoreşte hipoinsulinismului, eliberării crescute de glucagon, catecolamine şi glucocorticoizi. O hiperglicemie asociată cu durere abdominală, în lipsa unui istoric diabetic, sugerează pancreatita.

Hipocalcemia apare în 25% din cazuri, după 3-4 zile de evoluţie a pancreatitei şi se normalizează până în ziua a 10-a. Uneori este suficient de severă pentru a genera tetanie. Cauzele hipocalcemiei sunt: hipoalbuminemia (care poate explica numai scăderea calciului legat de proteine), saponificarea (legarea calciului de către acizii graşi eliberaţi în zonele de necroză grasă şi suspensia de mari cantităţi de săpunuri în lichidul de ascită), inactivarea excesivă a parathormonului sau eficienţa redusă a parathormonului. Tendinţa la hipocalcemie din PA poate masca o hipercalcemie preexistentă, în "spatele" unor valori normale ale calciului seric (falsa normocalcemie).

Hiperbilirubinemia cu creşterea bilirubinei directe şi bilirubinurie în cadrul obstrucţiei biliare, apare în 10-20% din cazuri şi dispare în cel mult o săptămână. Paralel cu bilirubina cresc tranzitor *fosfataza alcalină serică şi aspartat aminotransferaza serică (ASAT sau transaminaza glutamic oxalacetică – TGO).* Creşterea ASAT (TGO) la valori peste 250 U/l (normal 0-35 U/l) indică o boală severă. Uneori apar şi creşteri moderate ale gamaglutamiltranspeptidazei serice (GGTP) şi ale alaninaminotransferazei (ALAT sau transaminaza glutamic-piruvică-TGP). Valori ale TGP peste 80 U/l şi mai ales peste 115 U/l (normal 0-35 U/l) indică, cu mare specificitate, o etiologie litiazică (biliară) a PA. Creşterea lacticodehidrogenazei serice (LDH) la valori peste 350 U/l (normal 25-100 U/l) sugerează prognostc prost al PA, în absenţa litiazei biliare; valori peste 500 U/l indică un prognostic rău în toate cazurile. Exsudarea proteică retroperitoneală poate duce la hipoalbuminemie, traducând o formă gravă de PA.

Methemalbumina când apare în ser sau în lichidul de ascită rezultă din legarea hematinei cu albumină şi poate fi un criteriu de severitate a PA.

Hipertrigliceridemia apare la 20% din PA şi poate fi preexistentă pancreatitei. Hipertrigliceridemia generează valori fals normale ale amilazemiei şi, de aceea, un ser lactescent asociat unei dureri abdominale fără altă cauză evidentă, sugerează o pancreatită. Colesterolul este normal sau uşor crescut în PA.

Hipoxemia ($PaO_2 \leq 60$ mmHg) poate anunţa sindromul de detresă respiratore a adultului.

Electrocardiograma prezintă uneori denivelări ale segmentului ST şi unde T negative simulând o ischemie miocardică acută, ori un infarct miocardic acut. Este posibilă implicarea inflamaţiei pericardice şi chiar subepicardice prin atac enzimatic sau/şi necroză grasă de vecinătate.

EXPLORĂRI IMAGISTICE

Explorarea radiologică în PA oferă semne inconstante şi nespecifice în cel puţin 50% din cazuri. Valoarea explorării creşte datorită posibilităţii de a elimina alte afecţiuni abdominale care pot crea confuzii cu PA.

Radiografia simplă arată modificări în cca 40% din cazuri. *Ileusul localizat* este un semn nespecific care apare în faze incipiente ale PA. Termenul *"ansă sentinelă"*, clasic limitat la jejun, se referă de fapt la orice segment de intestin subţire sau gros, destins de gaz. Cel mai des aceste segmente sunt în raport strâns cu pancreasul. *Ansa sentinelă jejunală* apare sub forma unei anse dilatate pline cu aer, adesea de forma unei "boabe de cafea", situate în epigastrul mijlociu, adiacent pancreasului. Radiografia se poate efectua şi în decubit. Ileusul duodenal este rar, dar ileusul colonului transvers este mai frecvent întâlnit. Colonul transvers este afectat consecutiv fuzării exsudatului în mezocolon, generând, pe de o parte, pareză parietală şi, pe de altă parte, spasm pe traseul său sau la flexura splenică, cu acumulare de gaze în spatele spasmului şi absenţa bruscă a acestor gaze dincolo de zona spastică. Se realizează *semnul colonului transvers "retezat" ("cut off")*. Când spasmul este către flexura hepatică semnul "se mută", gazele acumulându-se în colonul ascendent şi lipsind din cel transvers. Când exsudatul fuzează în jos poate genera ileus de cec sau de sigmoid. *Ileusul generalizat,* cu nivele hidroaerice aşezate "în scară", sau cu imagine de "tuburi de orgă" apare în stadii mai târzii de evoluţie a PA.

Radiografia simplă mai poate evidenţia o masă tumorală abdominală (pseudochist mai des, uneori flegmon), bule aerice retroperitoneale rezultând din infecţie cu germeni gazogeni (semnul "clăbucului de săpun"), calculi biliari, calcificări intrapancreatice care indică o pancreatită cronică preexistentă.

La nivelul toracelui se evidenţiază uneori pleurezia (mai frecvent stângă), condensare bazală pulmonară stângă, fixarea şi ridicarea diafragmului stâng determinând atelectazie bazală, uneori lărgirea umbrei mediastinale datorită fluidului inflamator fuzat în mediastin.

Radiologia digestivă cu substanţă de contrast. *Mărirea spaţiului retrogastric* prin deplasarea anterioară a stomacului ce se îndepărtează astfel de coloana vertebrală se datoreşte distensiei bursei omentale prin lichid inflamator sau unei mase retroperitoneale (flegmon, pseudochist, tumoră). Datorită aceloraşi cauze şi mai ales prin acumulare de lichid, *colonul transvers apare deplasat în jos,* distanţa dintre colonul transvers plin cu aer şi marea curbură a antrului gastric crescând peste 3 cm. *Lărgirea potcoavei duodenale* poate apărea în simpla inflamaţie pancreatică dar şi în pseudochist, abces sau cancer. Conturul interior al potcoavei duodenale poate apărea "umbrit", pliurile duodenale îngroşate, iar ansa duodenală „cu spiculi" datorită inflamaţiei pancreatice adiacente şi propagării acesteia la duoden. Uneori se constituie zone îngustate pe traseul duodenului, prin compresie şi spasm, bariul neputând trece dincolo de zona respectivă (D II, D III).

Ecografia. Poate evidenţia mărirea pancreasului (diametru anteroposterior peste 3 cm în stânga coloanei vertebrale) şi colecţiile lichidiene peripancreatice ca şi litiaza biliară. Pseudochistul apare sub aspectul unei colecţii netede, rotunde, fără ecouri. Uneori se evidenţiază dilatarea diametrului ductului pancreatic la nivelul corpului, peste 2 mm. Calcificările intrapancreatice susţin diagnosticul de pancreatită cronică. Ecografia are o sensibilitate de 67% şi o specificitate de 100% în diagnosticul de urgenţă al PA.

Limitele ecografiei sunt determinate de distensia intestinală frecventă, care la cel puţin 30% din bolnavi maschează pancreasul. De asemenea, mărirea pancreasului poate apărea mai târziu decât debutul clinic, datele ecografice fiind astfel, iniţial, normale. Ecografii seriate pot evidenţia calculi biliari care nu apar pe primele ecografii.

Tomografia computerizată (TC) vizualizează pancreasul şi zonele peripancreatice mai bine decât ecografia. Se observă lărgirea limitelor pancreasului, distorsiunea şi ştergerea preciziei contururilor sale. Ductul pancreatic poate fi dilatat difuz sau zonal, peste 4 mm diametru la nivelul capului pancreatic sau peste 2 mm la nivelul corpului pancreasului. Explorarea TC poate evidenţia foarte bine pseudochistele şi colecţiile lichidiene.

Un "scanning" dinamic cu substanţă de contrast permite diagnosticul zonelor de necroză în ariile unde perfuzia este scăzută sau lipseşte cu o valoare predictivă de 92%. TC susţine un diagnostic clinic de PA chiar dacă amilazemia este normală. Pe de altă parte, TC poate oferi date normale în 15-30% din PA uşoare. Uneori TC nu permite diferenţierea unei mase inflamatorii de una neoplazică.

TC nu trebuie indicată la toţi bolnavii şi nu înainte de ecografie; ea de regulă trebuie efectuată în PA severe (când poate oferi criterii prognostice, scor de gravitate); când starea bolnavului cu PA se deteriorează sub terapie medicală; când se suspectează apariţia unor complicaţii; în atacuri de durere abdominală de origine obscură. Într-o PA severă pancreasul apare obligatoriu mărit sau există efuzie extrapancreatică; absenţa acestora indică o boală extrapancreatică ce explică deteriorarea clinică (infarct intestinal, perforare de viscer). *Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică* (CPRE) este indicată la cazurile fără o cauză a precizată PA după explorările convenţionale; ea poate demonstra un calcul impactat în ampula Vater, stricturi ductale, coledococel, mici tumori pancreatice. Când nu se evidenţiază nici o leziune în căile biliare sau pancreatice la un bolnav cu PA repetitive sunt indicate studii manometrice ale sfincterului Oddi pentru a diagnostica hipertonia acestuia. **Biopsia pancreatică percutană** ghidată ecografic sau prin TC este rareori folosită pentru diagnosticul pozitiv. Ea este utilă pentru diagnosticul complicaţiilor şi mai ales pentru diferenţierea unei mase neoplazice faţă de o masă inflamatorie; ca factor de eroare în neoplasm, biopsia poate recolta din zona superficială a unei mase inflamatorii care doar coafează un neoplasm situat mai în profunzime.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. În practică, diagnosticul de PA se acceptă când o durere abdominală relativ intensă sau intensă se asociază cu amilazemie ridicată. În general, orice durere abdominală acută, severă şi constantă, mai ales dacă este localizată în epigastru, iradiată în spate în coloana vertebrală, dacă apare la un bolnav cunoscut cu litiază biliară sau după ingestie de alcool, sugerează PA. *Prezumţia diagnostică este susţinută* de prezenţa greţei şi vărsăturilor, a febrei, a tahicardiei, leucocitozei, distensiei abdominale, semnelor radiologice, hiperglicemiei, hipocalcemiei. *Diagnosticul se confirmă* prin creşterea amilazei serice *de cel puţin 3 ori* peste limita superioară a normalului şi prin creşterea lipazei serice. Diagnosticul nu poate fi negat în prezenţa unei amilazemii normale întrucât amilaza serică revine la normal mai rapid decât lipaza serică ori amilaza urinară. O creştere a amilazelor în lichidul pleural ori în cel de ascită la valori peste valorile serice sugerează PA. În general, la toţi bolnavii cu PA probabilă, este necesară efectuarea unei radiografii abdominale simple şi a unei ecografii. TC se va prescrie selectiv şi în raport cu dotările tehnice.

Diagnosticul etiologic. *PA alcoolică* este mai frecventă la bărbaţi şi de obicei prima durere pancreatică apare sub vârsta de 40 ani. Primul atac de PA este precedat de consum de alcool de mai mulţi ani, pe de o parte, şi, concomitent, de un consum mare de alcool de dată recentă. De aceea, un consum întâmplător de alcool, fără istoric de consum cronic, urmat de o durere abdominală, nu sugerează o PA ci mai curând o gastrită acută. Manifestări paralele ale alcoolismului cronic (hepatice, neuropatii) sunt de ajutor în diagnostic. Timpul scurs între aportul alcoolic care declanşează PA şi debutul PA este de peste 12 ore, de obicei 17-20 ore.

PA de etiologie litiazică apare mai des la femei, după vârsta de 50 ani şi cu istoric de colici biliare. Durerea poate fi concomitentă în hipocondrul drept şi în epigastru. Alte elemente utile diagnosticului sunt: evidenţierea unui calcul biliar în scaunul ce urmează unui atac de PA, bilirubină serică peste 2,5 mg/100 ml, creşterea fosfatazei alcaline serice cu peste de 3 ori faţă de normal, creşterea TGO serice cu peste de 3 ori faţă de normal, evidenţierea radiologică şi/sau ecografică a unui canal coledoc dilatat. Debutul durerii pancreatice nu are legătură constantă cu prânzul, întrucât impactarea unui calcul în sfincterul Oddi apare la intervale variabile după prânz.

PA după traumatism abdominal închis apare de obicei la interval de mai multe ore sau chiar câteva zile după traumatism. *PA postoperatorie* este sugerată atunci când după o intervenţie chirurgicală pe regiunea gastroduodenală sau biliară apar dureri abdominale importante, stază gastrică, febră, tahicardie şi alterarea nejustificată a stării bolnavului.

Diagnosticul diferenţial. PA poate simula *abdomenul acut chirurgical.* Diferenţierea este rapid necesară, întrucât PA este singura condiţie cu aceste manifestări, în care intervenţia chirurgicală nu se impune de urgenţă.

Ulcerul peptic perforat creează cele mai dese confuzii cu PA. Durerea abdominală în ulcerul perforat este bruscă, severă, începe în epigastru şi se generalizează rapid în întregul abdomen, iradiază frecvent în umărul drept, este agravată de tuse şi de mişcări, obligând bolnavul să stea nemişcat în pat, în decubit dorsal. Peritonita chimică se constituie mai rapid în ulcerul perforat decât în PA. Durerea la palparea abdomenului este severă. Peretele abdominal devine în întregime rigid – abdomen de lemn – şi contractura abdominală nu poate fi "înfrântă" prin palpare blândă, cum se întâmplă adesea în PA. După câteva ore, în ulcerul perforat, rigiditatea abdominală scade, iar durerea se atenuează pe măsură ce peritoneul inflamat secretă lichid, cu hipovolemie consecutivă; deşi durerea şi contractura se atenuează, starea bolnavului cu ulcer perforat continuă să se agraveze. Vărsăturile sunt prezente numai la debutul perforaţiei, pe când În PA vărsăturile persistă şi se ameliorează numai la instalarea sondei nazogastrice.

Hipotensiunea arterială, tahicardia, şocul hipovelemic apar şi în ulcerul perforat ca şi în PA. Dispariţia matităţii hepatice şi prezenţa radiologică a aerului liber în peritoneu susţine diagnosticul de ulcer perforat (şi orice perforare de viscer cavitar). Dacă aerul nu apare la radiografie, el poate fi evidenţiat ecografic, sau prin repetarea radiografiei şi ecografiei după insuflarea a 1/2 l de aer în stomac prin sonda nazogastrică. Lichidul peritoneal din ulcerul perforat poate fi bogat în amilaze dar este tulbure, colorat de către bilă, uneori urât mirositor, conţine bacterii sau elemente vegetale pe frotiul colorat Gram şi este sărac în glucoză.

Ulcerul gastric sau duodenal penetrant în pancreas nu presupune pierdere de suc digestiv în peritoneu. Penetraţia este sugerată de apariţia iradierii posterioare a durerii, la nivelul vertebrelor T_{11}-L_2 sau/şi la stânga coloanei. Durerea posterioară poate deveni permanentă şi dominantă. Durerea ulceroasă, până atunci tipică, devine refractară la medicaţie şi la ingestia de alimente. Hiperamilazemia şi creşterea lipazei serice care apar în unele cazuri de penetraţie posterioară sugerează diagnosticul de PA. De fapt, ulcerul penetrant în pancreas afectează morfologic pancreasul care alctuieşte baza (fundul) craterului ulceros, dar numai extrem de rar apar manifestări clinice tipice pentru o PA. De aceea diagnosticul în aceste cazuri va fi de ulcer penetrant în pancreas şi nu cel de pancreatită.

Gastrita acută alcoolică se confundă cu PA prin apariţia episoadelor de durere epigastrică şi vărsături după consum de alcool, adesea în cadrul unor prânzuri abundente. Durerea din gastrită nu iradiază în spate, iar amilazele serice sunt normale. Vărsătura calmează durerea din gastrită, nu şi durerea din PA. Problemele mai dificile apar în prezenţa intoxicaţiei acute etilice care determină hiperamilazemie, dar aceasta nu depăşeşte de obicei de 3 ori valorile normale.

Colecistita acută poate fi confundată cu PA prin prezenţa durerii, febrei, vărsăturilor, icterului, leucocitozei şi mai ales prin aceea că amilaza serică poate creşte în colecistita acută (şi calculul de coledoc), iar ileusul se poate instala şi în colecistita acută, atât ca ileus difuz cât şi ca ileus segmental (ansă "sentinelă").

Durerea biliară, deşi debutează adesea în epigastru, de obicei migrează ulterior spre hipocondrul drept şi pe parcursul bolii apare localizată mai mult în dreapta şi poate iradia spre vârful scapulei drepte. Durerea biliară debutează mai progresiv decât cea din PA. Colecistul devine palpabil şi este dureros. Ecografia şi studiile radioizotopice evidenţiază litiaza şi susţin diagnosticul de colecistită acută (colecist destins, edem parietal colecistic). Colangita acută poate însoţi atât colecistita acută cât şi PA.

Ocluzia intestinală acută prezintă durere fluctuantă, nu constantă ca cea din PA. În obstrucţia intestinală acută mecanică, la debut, există zgomote intestinale puternice, de tonalitate înaltă, concomitent cu puseul dureros, pe când în PA, auscultaţia abdominală constată absenţa zgomotelor intestinale. Sensibilitatea la palpare şi contractura parietală sunt adesea foarte reduse în obstrucţia mecanică, iar şocul apare târziu în evoluţie. Vărsături fecaloide apar numai în ocluzia intestinală şi nu în PA. Vărsăturile calmează uneori durerea în ocluzia intestinală, dar nu ameliorează durerea din PA. În ocluzia intestinală acută, lichidul de ascită poate fi bogat în amilază, iar amilaza poate creşte, dar pe seama izoamilazei S şi la valori care se situează la mai puţin de 3 ori faţă de valorile normale.

Obstrucţia mezenterică arterială acută asociază durerea abdominală cu creşterea amilazelor în ser şi lichidul de ascită. Durerea din obstrucţia mezenterică este la început colicativă, situată periombilical, apoi devine persistentă, severă şi localizată difuz. Ea atinge maximul intensităţii mai lent decât durerea din PA în mai multe zile. Zgomotele intestinale care pot fi iniţial chiar hiperreactive, devin ulterior rapid slabe sau dispar. După 2-4 zile, în obstrucţia mezenterică apar necroza peretelui intestinal, perforaţia şi peritonita. Adesea este prezentă sângerarea intestinală redusă; hemoragia mare este rară. De asemenea, în evoluţie apare hipotensiune arterială şi eventual acidoză, şoc, sepsis. La radiografia abdominală simplă se poate distinge peretele intestinal îngroşat al unor anse intestinale cu ileus şi nivele hidroserice, cu aspect de "amprente digitale" al mucoasei intestinale, şi, tardiv, prezenţa de gaz în peretele intestinal sau în vena portă. Arteriografia mezenterică superioară, rareori necesară, demonstrează obstrucţia vasculară, de obicei prin embolus. *Ocluzia mezenterică venoasă şi ischemia arterială nonocluzivă* (spasm reflex, spasm după simpatomimetice, după digitală) au un tablou mai şters decât ocluzia arterială mezenterică. *Apendicita acută* poate crea confuzii prin debutul său atipic, cu durere epigastrică, ori durere colicativă periombilicală, asociată cu greaţă şi vărsături. De obicei, în decurs de ore, durerea din apendicită migrează însă spre fosa iliacă dreaptă.

Colica renală se însoţeşte uneori de ileus, iar durerea poate fi dominantă anterior, în abdomen. Durerea are însă caracter colicativ, fluctuant, are sediul predominant lombar şi se asociază cu semne urinare. Durerea răspunde mai bine la narcotice decât durerea din PA şi dispare brusc. Ecografia, radiologia şi eventual examenul de urină permit diagnosticul de litiază urinară.

Pielonefrita acută pretează la confuzii când evoluează fără sindrom cistitic, când durerea posterioară lipseşte şi există numai durere abdominală ante-

rioară, asociată cu uşoară contractură. Ecografia, radiologia, examenul de urină şi, de excepţie TC clarifică în acest caz diagnosticul.

Infarctul miocardic acut poate evolua cu durere epigastrică, hipotensiune arterială sau şoc, ca şi o PA. Creşteri ale TGO, hiperglicemie se observă în ambele afecţiuni. În PA pot apărea, tranzitor, semne electrocardiografice ischemo-lezionale, dar nu însă şi undă Q patologică, iar amilaza nu creşte în infarctul miocardic.

Anevrismul disecant de aortă se poate însoţi de creşterea amilazei serice, dar prin creşterea izoamilazei S.

Vasculitele sistemice (lupus eritematos sistemic, poliarterită nodoasă) pot genera dureri abdominale care mimează PA. Ele pot determina, în cursul evoluţiei, o reală PA.

Alcoolismul cronic evoluează în 10% din cazuri cu hiperamilazemie de tip salivar (S), ceea ce, în prezenţa unei dureri abdominale de altă cauză decât PA poate crea confuzii. În alcoolism, valorile amilazemiei nu ating cifre de 3 ori mai mari decât normalul.

Pneumonia creează confuzii diagnostice când evoluează cu durere abdominală, vărsături, hipotensiune arterială sau şoc. În pneumonie pot creşte amilazele, dar izoamilaza este de tip S. *Cetoacidoza diabetică* prezintă uneori dureri abdominale şi creşterea amilazei serice dar prin componenta S, iar lipaza nu creşte în ser.

Pleurezia pancreatică trebuie diferenţiată de alte pleurezii şi mai ales de cele cu lichid pleural bogat în amilază, ca perforaţia de esofag şi cancerul pulmonar, când creşte însă izoamilaza S. *Ascita pancreatică* trebuie diferenţiată de alte ascite (ascita tuberculoasă, carcinomatoza peritoneală). O ascită abundentă prezentă la debutul unei PA este determinată mai degrabă de o ciroză hepatică preexistentă decât de PA. Lichidul peritoneal din ulcerul perforat, ocluzia intestinală şi ocluzia arterială mezenterică sunt bogate în amilază şi pot crea confuzii. Lichidul peritoneal din perforarea de viscer poate conţine bacterii şi poate fi urât mirositor; cel din PA nu are miros.

FORME CLINICE

Numeroasele forme clinice descrise clasic şi perpetuate până astăzi, tind a fi reduse la numai două: *PA edematoasă şi PA necrotizantă.* Alţi termeni utilizaţi, fie că nu sunt decât variante ce se includ în cele două forme, fie că sunt de fapt modalităţi evolutive ale PA. Astfel *PA hemoragică* este o variantă a PA necrotizante, iar *PA fulminantă, PA recidivantă şi PA persistentă* sunt modalităţi evolutive. *PA* este calificată *recurentă (recidivantă)* când bolnavul, de obicei mai vârstnic, prezintă atacuri repetate de PA cauzate de litiaza biliară. Această modalitate evolutivă este greu de deosebit de o *pancreatită cronică recidivantă* în lipsa studiilor imagistice complete şi a biopsiei pancreatice. Tot o modalitate evolutivă este PA persistentă în care febra şi durerea persistă peste două săptămâni, uneori chiar 1 lună, prin retragerea deosebit de lentă a inflamaţiei. Persistenţa afecţiunii poate fi urmarea exis-

tenţei unor calculi biliari mici, pseudochiste sau obstrucţii ductale. Persistenţa unei hiperamilazemii asimptomatice impune căutarea unui factor de obstrucţie.

PA edematoasă reprezintă cca. 85% din toate PA şi se caracterizează prin durere epigastrică apărută după consum de alcool, de obicei în cadrul unui prânz abundent. Iradierea durerii în coloana vertebrală şi lipsa calmării durerii după vărsături, îndepărtează ipoteza unei gastrite acute alcoolice şi susţin diagnosticul de pancreatită. PA edematoasă este o formă uşoară, deoarece toate semnele ei se retrag în 2-4 zile cu recuperare completă în 95-97% din cazuri. Uneori o PA edematoasă este depistată numai prin creşterea amilazei şi lipazei serice.

PA necrotizantă reprezintă cca 15% din PA şi este o formă evolutivă gravă. Evoluţia poate fi foarte rapidă *(PA fulminantă),* bolnavul putând muri în timp de ore, chiar înainte ca medicul să termine de evaluat cazul. Mai des, PA necrotizantă îmbracă un grad mai redus de severitate decât în forma fulminantă. Diagnosticul de PA necrotizantă se susţine prin TC cu substanţă de contrast care evidenţiază arii hipoperfuzate sau neperfuzate ce corespund necrozelor. De ajutor pentru afirmarea formei necrotizante pot fi şi proteina C reactivă > 120 mg/l ser, LDH > 270 U/l ser, alfa-1-antitripsină > 4,5 mg/l, alfa-2-microglobulină > 1,3 g/l, măsurarea excreţiei urinare prin metodă imunologică a peptidei de activare a tripsinogenului şi elastaza leucocitară.

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

75% până la peste 90% din PA acute sunt forme edematoase care sunt autolimitative şi au, de regulă, o evoluţie favorabilă, cu o mortalitate de 3-5%.

PA necrotizantă, mai rară, are însă o mortalitate de 9%; în formele fulminante (rare) ale PA severe mortalitatea atinge 30-90%. Obezitatea apare ca un factor de risc major: obezii fac mai des PA severe, iar mortalitatea este ridicată (36%) şi se produce prin şoc sau insuficienţă de organ (insuficienţă renală, respiratorie, mai rar insuficienţă cardiacă). Mortalitatea după prima săptămână de evoluţie se datoreşte infecţiilor (suprainfecţia ţesuturilor necrotice) sau pseudochistelor complicate (ruptură, fuzare, hemoragie, suprainfecţie).

Deşi criteriile clinice de severitate ale PA au rămas neschimbate, severitatea bolii se apreciază azi conform unor *scoruri ale factorilor de risc.* Cele mai populare criterii de severitate sunt propuse de *Ranson,* valabile pentru PA care nu sunt produse de litiaza biliară.

Unele criterii pot fi evidenţiate chiar de la internare:

1. Vârsta > 55 ani
2. Glucoza serică > 200 mg/100 ml
3. LDH serică > 350 UI/l

4. AST (TGO) serică > 250 U/l
5. Leucocitoză > 16 000/mm^3

Alte criterii pot fi evidenţiate după 48 ore de la internare:

6. Scăderea hematocritului cu > 10%
7. Creşterea azotului ureic danguin cu > 5 mg/100 ml
8. Calcemie < 8 mg/100 ml
9. PaO_2 < 60 mmHg
10. Deficit de baze > 4 mEq/l
11. Sechestrare de lichide cu deficit lichidian > 6 l

La bolnavii cu litiază biliară apare necesară corecţia a 7 dintre criterii: vârsta > 70, glicemia > 220 mg/100 ml, LDH > 400 UI/l, leucocitoză > 18 000/mm3, creşterea azotului ureic sanguin > 2 mg/100 ml, deficit de baze > 5 mEq/l, deficit lichid > 4 l. În prezenţa a mai puţin de 3 criterii mortalitatea este sub 5% şi adesea sub 1%; la 3-4 criterii, mortalitatea este 15-20%; la 5-6 criterii mortalitatea este 40%, iar la 7-8 criterii mortalitatea este aproape 100%. Pancreatita este clasată severă în prezenţa a cel puţin 3 criterii.

Severitatea PA se apreciază şi prin TC atât simplă cât şi TC dinamică, cu substanţă de contrast.

Prin TC se disting 5 grade:

Gradul A – pancreas normal = 0 puncte.

Gradul B – mărirea pancreasului (edem) = 1 punct.

Gradul C – pancreasul mult mărit (edem important) şi extinderea inflamaţiei la grăsimea peripancreatică = 2 puncte.

Gradul D – flegmon pancreatic, sau o singură colecţie lichidiană extrapancreatică = 3 puncte.

Gradul E – cel puţin două colecţii lichidiene extrapancreatice, sau prezenţa de gaz peripancreatic = 4 puncte.

Gradele A şi B, adesea şi C, au evoluţie scurtă, benignă, autolimitativă.

Gradele D şi E evoluează prelungit şi pot prezenta complicaţii grave. Incidenţa formării abceselor este de sub 2% în gradele A, B, C şi D şi de 57% în gradul E.

Prin TC în dinamică cu substanţă de contrast severitatea se gradează în funcţie de întinderea ariilor de necroză (gradul necrozei). TC în dinamică cu substanţă de contrast se practică numai la cei care întrunesc cel puţin 3 criterii Ranson, la cei în stare foarte gravă.

Gradul A. Fără necroză = 0 puncte.

Gradul B. Necroză a 1/3 din pancreas = 2 puncte.

Gradul C. Necroză a 50% din pancreas = 3 puncte.

Gradul D. Necroză a peste 50% din pancreas = 6 puncte.

Mortalitatea este ridicată la gradul D al necrozei.

Însumând punctele oferite de TC se obţine un *index de severitate.* Indexul de 1-2 puncte indică un risc neglijabil de evoluţie prelungită sau complicaţii grave. La indexul 3-6 acest risc creşte, iar indexul 7-10 riscul devine mare, iar mortalitatea atinge 20%.

COMPLICAŢII

Complicaţii locale. Cele mai frecvente sunt abcesele, flegmonul şi pseudochistul pancreatic. Abcesul şi pseudochistul apar de obicei după săptămâna a 2-a de evoluţie a PA. Alte complicaţii locale sunt icterul obstructiv, colangita, afectarea organelor vecine, ascita pancreatică.

Flegmonul pancreatic se traduce prin dezvoltarea unei formaţiuni tumorale abdominale, în creştere şi reprezintă o masă pancreatică inflamatorie solidă, cu arii parcelare de necroză. Vasele adiacente acestei mase se pot tromboza (infarct splenic, infarct colonic, tromboză de venă splenică cu varice gastrice secundae etc.). Dezvoltarea unui flegmon pancreatic este sugerată când durerea, febra, leucocitoza şi hiperamilazemia persistă peste 5 zile de la debutul bolii. În această circumstanţă găsirea unei mase abdominale întăreşte supoziţia şi indică examen ecografic care diferenţiază flegmonul faţă de pseudochist. Diferenţierea flegmonului faţă de abces este dificilă chiar prin TC diagnosticul precoce al infecţiei necesitând aspiraţie pe ac sub ghidaj TC sau ecografic.

Abcesul pancreatic apare în 1-10% din PA şi se produce prin infectarea ariilor de necroză intrapancreatică, infectarea lichidelor peripancreatice, sau prin infectarea pseudochistelor. Abcesul este datorat, cel mai des bacteriilor gram negative intestinale – bacil coli în 50% din cazuri şi, mai rar, enterococ (19%), stafilococ sau anaerobi. Adesea flora abcesului este mixtă. Abcesul nedrenat se poate rupe sau poate penetra în organele vecine: stomac, duoden, căi biliare, colon, mediastin posterior, pleură, bronhii, vase, cu hemoragii grave şi tromboze. Extensia retroperitoneală a abcesului este frecventă şi uneori abcesul drenează spre pelvis sau de-a lungul psoasului generând o masă inghinală sau scrotală. Destul de des, abcesul pancreatic se extinde în spaţiul subdiafragmatic stâng, mezocolonul transvers şi sigmoidian, mezenter. Abcesul este favorizat a se dezvolta în PA severă (peste 3 factori de risc), laparotomia precoce, antibioticoterapia profilactică (în lipsa infecţiei), reluare precoce a alimentaţiei orale. De obicei abcesul este anunţat când, după o ameliorare de 7-21 zile, starea bolnavului se deteriorează brusc cu reapariţia febrei, leucocitozei, durerii, a ileusului. Mai rar, abcesul se manifestă prin persistenţa semnelor septice după 7-15 zile de evoluţie. La 50% din bolnavii cu abces apare masă palpabilă în abdomen. Semnele radiologice sunt în mare parte nespecifice (mărirea spaţiului retrogastric, derularea ansei duodenale, deplasarea bulei cu aer gastric). Mai utilă apare evidenţierea gazului retroperitoneal (semnul "clăbucului de săpun"), a gazului perinefretic, sau în cadranul superior stâng şi atenuarea sau obliterarea umbrei psoasului. Ecografia nu poate preciza dacă masele lichidiene sunt infectate, dar uneori evidenţiază ecouri multiple generate de resturile necrotice sau loculaţii în abces. TC evidenţiază colecţiile fluide şi uneori prezenţa gazului pancreatic – element de diagnostic cert. Abcesul se poate puncţiona sub ghidaj TC pentru demonstrarea infecţiei şi identificarea germenului. Dintre alte metode de diagnostic mai precisă rămâne tehnica folosind leucocite autogene marcate cu Indiu^{111},

o captare locală indicând abcesul, iar una difuză în pancreas indicând numai pancreatita. În absenţa debridării chirurgicale largi a ţesutului retroperitoneal necrotic mortalitatea prin abces pancreatic atinge 100%.

Pseudochistele pancreatice sunt colecţii extraductale de suc pancreatic care se formează în 1-15% din PA de obicei la 15-21 zile după debut. Ele se formează în ţesutul pancreatic (în corp şi coadă, rareori în capul pancreasului), dar mai des se formează între pancreas şi organele adiacente şi pot atinge dimensiuni de 5-10 cm diametru, uneori chiar mai mari, ocazional gigante. Pseudochistele sunt de obicei solitare.

Pseudochistul se manifestă prin durere abdominală care de obicei nu iradiază posterior şi prezenţa unei formaţiuni tumorale sensibile la palpare în abdomen, median ori spre hipocondrul stâng. Radiologic apare mărirea spaţiului retrogastric, dar diagnosticul este precizat prin ecografie şi TC. Multilocularea ecografică sugerează un chist neoplazic (care apare rar). Amilazemia este de obicei crescută. Aproximativ o treime din pseudochiste se resorb spontan după ce conţinutul lor se transformă într-un lichid apos, tulbure, prin digestia elementelor din exsudatul iniţial. Pseudochistele cu diametru peste 5 cm şi cele care nu s-au resorbit în 45 zile, de obicei persistă mult timp şi pot determia compresie de vecinătate, se pot infecta, se pot fisura sau determină hemoragie. Ruptura unui pseudochist poate avea loc în peritoneu cu ascită şi peritonită, în stomac, intestin, spaţiul retroperitoneal; ruptura se însoţeşte de şoc şi uneori de hemoragie. Hemoragia din pseudochist este anunţată de creşterea dimensiunilor pseudochistului asociată cu suflu la nivelul său şi anemie rapidă. Pseudochistele posterioare pot apărea în mod excepţional, prin disecţia planurilor, în mediastin, la gât, ori în pelvis.

Hemoragia digestivă în PA se poate produce prin multiple mecanisme: eroziuni datorite extinderii inflamaţiei, în cadrul gastritei de stres; hemoragie din varicele gastrice secundare trombozei venei splenice; eroziunea de către abces ori pseudochist a arterei gastroduodenale ori splenice; fistulizarea abcesului ori pseudochistului în colon, duoden, stomac ori chiar esofag. Hemoragia poate proveni, de asemenea, din ruptura *pseudoanevrismelor arteriale* care se dezvoltă în 10% din PA, de obicei pe artera splenică, mai rar pe arterele pancreatico-duodenale; vasele "digerate" enzimatic se rup.

Uneori, sângele pătruns în canalele pancreatice este vizualizat endoscopic când irumpe în duoden prin papila duodenală ("hemosuccus pancreaticus") şi creează confuzii cu hemobilia.

Ascita pancreatică evoluează cu valori crescute ale amilazelor (vezi "Tablou clinic" şi "Fiziopatologie"). Prin colangiopancreatografia endoscopică retrogradă, substanţa de contrast poate fi vizualizată când trece din pseudochistul pancreatic ori din canalul pancreatic în cavitatea abdominală.

Complicaţiile sistemice ale PA sunt sintetizate în tabelul III. Complicaţiile sistemice apar în primele 15 zile de evoluţie a PA. *Insuficienţa a multiple organe şi sisteme* (cord, plămân, rinichi) apare în primele 7 zile. Mecanismele prin care apar principalele complicaţii sistemice rezultă din capitolele "Fiziopatologie" şi "Tablou clinic" (şocul, complicaţiile pleuropulmonare, coa-

gularea intravasculară diseminată etc.). *Detresa respiratorie* se datorește fosfolipazei A_2 de origine pancreatică, care lezează capilarele pulmonare și afectează surfactantul. *Insuficiența renală* rezultă mai ales prin mecanism prerenal (șocul); o contribuție la afectarea rinichiului o au leziunile membranei bazale prin complexe circulante enzimă – inhibitor enzimatic, complexe imune, enzime proteolitice. *Tromboza arterei și/sau venei renale* care apar uneori în PA pot afecta și ele funcția renală.

TABELUL III

COMPLICAȚII SISTEMICE ÎN PA
(adaptat după Greenberger, Toskes, Isselbacher)

- Complicații pleuropulmonare: pleurezie masivă; sindrom de detresă respiratorie a adultului
- Complicații cardiovasculare: hipotensiune arterială, șoc; pericardită; insuficiență cardiacă.
- Complicații hematologice: coagulare intravasculară diseminată.
- Complicații renale: insuficiență renală cu necroză tubulară acută.
- Complicații metabolice și alte complicații: hiperglicemie, hipertrigliceridemie, acidoză, hipomagneziemie, hipocalcemie, encefalopatie, retinopatie (orbire, exsudate "vătoase" și hemoragii în flacără la examenul fundului de ochi, datorate ocluziei arterei retiniene posterioare cu granulocite colmatate), psihoză, necroză grasă la distanță (subcutan, măduvă osoasă, creier).

Encefalopatia pancreatică apare la 27% din PA și se manifestă prin atenuarea senzoriului până la comă superficială, uneori psihoză toxică; bolnavii sunt dezorientați, pot prezenta halucinații auditive și vizuale, agitație, tulburări de vorbire, rigiditate musculară. Encefalopatia se explică în principal prin efectul toxic direct al enzimelor pancreatice asupra creierului și, probabil, și prin contribuția altor factori ca hipotensiunea arterială (hipoperfuzie cerebrală), diselctrolitemii, hipoxemie, acidoză metabolică. Encefalopatia pancreatică poate fi confundată cu delirium tremens la un alcoolic cu PA ori cu efectul narcoticelor folosite ca analgezice, stări care pot evolua de altfel concomitent cu o encefalopatie pancreatică propriu-zisă.

TRATAMENT

TRATAMENTUL PA EDEMATOASE

Tratamentul PA edematoase constă în *hidratare intravenoasă, combaterea durerii, oprirea alimentației orale spre a reduce secreția pancreatică* (cu punerea pancreasului "în repaos"), *sondă nazogastrică* cu sucțiune nazogastrică timp de 2-4 zile. Se vor administra cantități de lichide i.v. care însumează pierderile obligatorii prin piele și respirație (cca 900 ml) plus pierderile prin urină, scaun, vărsături, exsudare în abdomen. Când deficitul lichidian depășește 3 l, el trebuie înlocuit în 24-48 ore. La fiecare litru infuzat se pot adăuga 12 g albumină umană. Durerea se combate cu meperidină (mialgin) i.m. 75 mg – 100 mg la 2-6 ore, evitând morfina care generează spasm important al sfincterului Oddi. Aspirația nazogastrică este justificată

prin aceea că ea reduce eliberarea de gastrină în stomac şi împiedică avansarea fluidului gastric în duoden reducând secreţia pancreatică, cu punerea pancreasului "în repaos". Efectul acestei "puneri în repaos a pancreasului", este nedovedit. Deşi evoluţia PA nu este influenţată prin aspiraţia nazogastrică, ea rămâne oricum indicată pentru combaterea vărsăturilor, pe care le elimină, şi în influenţarea favorabilă a ileusului. În ziua a 2-4-a se reia dieta orală cu lichide limpezi, bogate în glucide şi fără proteine. În ziua 5-7 se reia o dietă obişnuită, evitând prânzurile bogate.

Unele medicamente au valoare redusă, nedovedită, sau nulă în tratamentul PA. Astfel, medicamente care inhibă secreţia pancreatică, inhibitorii enzimatici, anticolinergicele, au efect dubios sau nul. Anticolinergicele nu au efect în PA umană întrucât în PA stimularea secreţiei pancreatice de către pancreozimincolecistochinină este suprimată aproape complet. Eficacitatea antisecretorie a glucagonului şi a fluorouracilului nu au fost demonstrate de studii controlate. Inhibitorul proteazic (antitripsinic, antikalicreinic) aprotinin (Trasylol) sau Gabexate mesylate, care inhibă producerea de kinine, nu s-au dovedit eficace. La fel calcitonina şi cimetidina ca antisecretori. Deşi există unele rapoarte favorabile în ce priveşte efectul antisecretor al somatostatinei şi analogului ei sintetic octreotid, nici unul din studiile recente nu confirmă eficacitatea lor clinică. Octreotidul poate diminua ascita şi pleurezia, dar nu modifică mortalitatea. *Administrarea profilactică a antibioticelor* nu oferă nici un avantaj în PA edematoasă. Ele vor fi prescrise însă prompt dacă apare infecţie (colangită, abces pancreatic). Administrarea nejudicioasă a antibioticelor poate ea însăşi fi un factor favorizant pentru formarea abcesului pancreatic.

TRATAMENTUL PA NECROTIZANTE

PA necrotizantă *se tratează în secţia de terapie intensivă,* sub monitorizarea semnelor vitale şi metabolice, eventual după cateterizarea arterei radiale şi a celei pulmonare cu cateter Swan-Ganz. Pentru clasarea PA ca severă se cere prezenţa a cel puţin trei factori de risc după scorul Ranson. La bolnavii cu PA severă se recomandă o *TC abdominală de urgenţă.* Dacă se evidenţiază arii de necroză sau colecţii fluide, este necesară puncţia exploratorie sub ghidaj TC. Dacă se evidenţiază bacterii la coloraţia Gram se intervine chirurgical, iar dacă nu există infecţie, PA se tratează conservator.

Tratamentul conservator al PA severe cuprinde trei categorii de măsuri: 1. înlocuirea deficitului de lichide şi alimentaţia parenterală păstrând sonda nazogastrică; 2. analgezia; 3. corectarea tulburărilor metabolice şi terapia precoce a eventualelor complicaţii. Alte metode terapeutice, având un efect slab discutabil şi nedovedit rămân opţionale: lavajul peritoneal, antibioticele în scop profilactic, glucocorticoizii, medicaţia antisecretorie pancreatică şi cea antienzimatică. În schimb, apare utilă în unele cazuri papilotomia endoscopică de urgenţă cu extragerea calculului coledocian.

Înlocuirea deficitului de lichide necesită uneori administrarea i.v. a 6-8 l de lichid pe zi. *Nutriţia parenterală* urmăreşte o hiperalimentaţie proteică ce începe precoce şi se prelungeşte 2-4 săptămâni, până când starea bolnavului permite reluarea alimentaţiei orale. *Transfuzia de sânge* este indicată în caz de hemoragie. *Sonda nazogastrică de aspiraţie* sistează vărsăturile şi ameliorează ileusul. Ea permite profilaxia gastritei de stres prin administrare de antiacide lichide. Gastrita poate fi prevenită şi prin administrare de blocante ale receptorilor H_2 sau omeprazol, administrate i.v.

Analgezia cu meperidină (nu cu morfină) poate fi insuficientă la un ritm de administrare i.m. a 75-100 mg la 4-6 ore şi, de aceea, în caz de durere foarte mare, administrarea va fi pe cale i.v. la 2-3 ore. Este necesară corectarea hipomagneziemiei, hipocalcemiei (este ameliorată prin administrarea de fluide conţinând proteine, numai în caz de tetanie se recomandă calciu i.v.), hiperglicemie (la valori de peste 250 mg/100 ml se administrează cu prudenţă insulină). *Insuficienţa respiratorie* necesită uneori ventilaţia mecanică cu presiune pozitivă la finele expiraţiei. Bolnavul este supravegheat continuu spre a surprinde din timp şi a trata prompt alte complicaţii ca *şocul* şi *abcesul pancreatic.*

Lavajul peritoneal este o metodă terapeutică propusă în scopul "spălării" enzimelor şi a toxinelor din cavitatea peritoneală prin cateter percutanat de dializă instalat pentru primele 2-4 zile. Lavajul peritoneal se dovedeşte în studii recente, randomizate, fără nici un efect asupra evoluţiei PA. Dializa peritoneală nu rezolvă necrozele din bursa omentală (care este sursa contaminării marii cavităţi peritoneale) şi nici necrozele retroperitoneale şi, astfel, nu previne moartea prin infecţie pancreatică. Lavajul peritoneal nu prelungeşte viaţa în PA; el poate ameliora complicaţiile pulmonare şi vasculare.

Deşi antibioticele cu spectru larg (cefalosporine şi ampicilină) pentru profilaxia infecţiei pancreatice se folosesc frecvent, nu există dovezi ale eficienţei lor. Ele sunt utile în caz de infecţie demonstrată. Studii recente comunică totuşi o reducere a complicaţiilor septice în pancreatita necrozantă, utilizând profilactic imipenem; se cer însă studii în continuare pentru a recomanda ferm imipenemul profilactic. *Sucţiunea nazogastrică* în scopul inhibării secreţiei pancreatice, ca şi medicamentele antisecretorii ori antienzimatice nu aduc nici ele beneficii. Studii controlate nu demonstrează vreun beneficiu adus de glucocorticoizi.

Sfincterotomia (papilotomia) endoscopică de urgenţă (în primele 24-72 ore de la internare) cu extragerea calculului coledocian poate fi benefică atunci când există PA litiazică severă cu colangită concomitentă: febră peste 38°,5 C, frisoane, icter progresiv, hemocultură pozitivă, bilă purulentă vizibilă edoscopic. PA litiazică are evoluţie favorabilă în 70-80% din cazuri, chiar cu tratament conservator. Dacă însă există şi infecţie biliară, mortalitatea creşte la 13% şi chiar 50%, ori chirurgia endoscopică reduce aceste procente, promovând decompresia şi drenajul biliar. Nu este dovedită reducerea mortalităţii datorită papilotomiei în absenţa infecţiei biliare asociate. Utilizarea excesivă a acestei metode este penalizată şi prin aceea că, atât

pancreatografia retrogradă care precede papilotomia, cât şi papilotomia, pot ele însele genera o pancreatită acută.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Intervenţia chirurgicală în PA are câteva indicaţii clasice:

1. **Prezenţa infecţiei** ariilor de necroză sau a colecţiilor lichide, evidenţiate la TC şi demonstrată pe aspiratul prin acul de puncţie. În aceste cazuri asocierea antibioticelor este obligatorie.

2. **Când după 3 zile de terapie conservatoare,** evoluţia PA este nefavorabilă şi condiţia clinică se deteriorează. Chirurgul efectuează, de regulă, drenajul colecţiilor, debridări largi, îndepărtarea ţesturilor necrotice chiar neinfectate, decompresia organelor adiacente.

3. **Cazurile de PA litiazică cu calcul pe calea biliară comună,** care au *indicaţie pentru colecistectomie.* Colecistectomia se va practica mai târziu, în cursul aceleiaşi perioade de internare, după retragerea PA. De asemenea, cazurile cu *PA severă cu colangită,* la care *intervenţia endoscopică* nu este posibilă, dar compresia biliară este urgentă.

4. **Complicaţiile PA**

În alte circumstanţe, nu există o indicaţie chirurgicală fermă în PA.

TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR PA

Ascita pancreatică. Paracenteza, golind cavitatea peritoneală, poate ajuta închiderea unei fisuri cu pierdere de fluide. Octreotidul pare util în reducerea ascitei. Dacă după 3 săptămâni ascita nu retrocedează, se intervine chirurgical cu închiderea locului pierderii de lichid indicat prin pancreatografie retrogradă.

Pseudochistul şi flegmonul pancreatic se puncţionează şi se aspiră. Colecţiile lichidiene extrapancreatice fiind de obicei sterile nu necesită puncţie promptă. Dacă flegmonul este sterilizat bacteriologic, masa inflamatorie se retrage până în 15 zile. Orice infecţie demonstrată necesită terapie chirurgicală şi antibiotice. *Abcesul* se drenează obligatoriu, întrucât fără drenaj evoluează spre deces. Drenajul unui abces se poate încerca prin cateter percutanat cu rată de succes de 50%, dar adesea puroiul este prea consistent şi este necesară laparotomia cu drenaj larg şi înlăturarea resturilor necrotice. Până la rezultatul antibiogramei, antibioticele asociate de la începutul drenajului abcesului sunt un aminoglicozid (tobramicină sau gentamicină), plus cefalosporină (cefotaxim, cefotitam) sau clindamicină (alternativ metronidazol). Rezultate bune se obţin cu imipenem care atinge nivele bactericide în pancreas pentru majoritatea bacteriilor implicate. *Pseudochistele* care cresc în dimensiuni şi generează durere abdominală, cele care nu au tendinţă la resorbţie în 6 săptămâni ca şi cele complicate (ruptură, hemoragie, infecţie) se aspiră. Aspiraţia unică ori repetată cu acul rezolvă cca 60% din pseudochistele sterile cronice şi numai 45% din chistele infectate.

Pseudochistele care nu se rezolvă prin drenaj transcutanat, necesită drenaj chirurgical cu anastomoză la un organ adiacent sau drenaj chirurgical la exterior.

Celelalte complicaţii ale PA (şocul, CID, gastrite de stres etc.) au tratamente specifice.

Bibliografie

Bancks P. – Acute Pancreatitis, in: Schleisenger and Fordtran's Gastrointestinal Disease 6th ed. 1998 W.B. Saunders Comp. (p. 809-838 vol. I).

Fernandez del Castillo şi colab. – Acute Pancreatitis. Lancet, 1993, 342:475.

Go V.L. şi colab. – The exocrine Pancreas, 1993, Raven Press.

Mc Fadden D.W. şi colab. – Indications for surgery in severe acute pancreatitis. Int. J. Pancreotol, 1994, 15:83.

CAPITOLUL XL

PANCREATITELE CRONICE

PROF. DR. **DAN OLTEANU**

Definiţie 1041
ETIOLOGIE 1041
PATOGENIE 1042
ANATOMIE PATOLOGICĂ 1043
FIZIOPATOLOGIE 1044
TABLOU CLINIC 1045
EXAMENE PARACLINICE 1046
Explorări biologice 1047
Explorări imagistice 1047
Teste pentru aprecierea funcţiei pancreatice exocrine 1048
Testul la secretină 1048
Testul bentiromidei 1049
Teste pentru evaluarea digestiei în lumenul intestinal 1049
FORME CLINICE 1050
DIAGNOSTIC 1050
COMPLICAŢII 1054
EVOLUŢIE. PROGNOSTIC 1055
TRATAMENT 1056
Tratamentul formelor dureroase .. 1056
Tratamentul malabsorbţiei 1056
Tratamentul chirurgical 1058

Definiţie

Pancreatita cronică (PC) este o inflamaţie cronică a pancreasului asociată cu fibroză, evoluând cu atrofia progresivă a parenchimului glandei şi pierderea treptată a funcţiei exocrine şi endocrine. Leziunile morfologice persistă şi progresează chiar după încetarea acţiunii agentului etiologic (alcoolul). PC este o boală diferită de PA şi nu este o consecinţă a PA. PC se prezintă în clinică fie ca episoade dureroase acute repetitive realizând pancreatita cronică recidivantă, fie sub formă de durere persistentă (formă persistentă). Ambele forme progresează spre etapa de malabsorbţie cu deficit ponderal şi steatoree. Puţine cazuri evoluează fără durere şi se prezintă direct în etapa de steatoree şi/sau deficit ponderal.

ETIOLOGIE

Cauza cea mai frecventă a PC la adult este **alcoolismul cronic.** Alcoolismul explică cel puţin 60% până la peste 90% din PC (tabelul I); 30-40% din PC nu îşi dezvăluie etiologie (PC idiopatice). **Pancreatita asociată litiazei biliare** este aproape totdeauna o pancreatită acută recidivantă, şi foarte rar o PC recidivantă. În plus, adesea în PC asociată litiazei, există şi abuz de alcool, care reprezintă etiologia reală, litiaza fiind, cu siguranţă, o boală

paralelă. **Alte obstrucţii ductale,** în afara litiazei, sunt implicate etiologic (tabelul I), mai ales stenoza oddiană. Alcoolismul fiind mai frecvent la bărbaţi, şi PC apare mai des la bărbaţi, între 34-49 ani. Tradiţional, se admite că bolnavii cu PC alcoolică consumă zilnic, timp de 6-12 ani, mari cantităţi de alcool: 140-175 g/24 ore. S-a constatat însă că, uneori, PC apare şi la consumatorii de lungă durată (> 10 ani) a unor cantităţi relativ mici de alcool (50 g/24 ore). Întrucât alcoolicii cronici, cu consum de mari cantităţi de alcool pe perioade lungi, nu dezvoltă toţi PC trebuie admisă şi *intervenţia altor factori,* ca factorul genetic şi factori alimentari (posibil hipertrigliceridemia secundară ingestiei de alcool şi în orice caz dietele hiperproteice alături de un conţinut în grăsimi fie foarte bogat, fie excesiv de sărac). Dintre toate celelalte cauze ale PC, care ar explica 10-40% din cazuri, majoritatea sunt "PC idiopatice".

TABELUL I

ETIOLOGIA PANCREATITEI CRONICE

- *Alcoolismul cronic* (60%-90% din PC)
- *Pancreatita cronică idiopatică* (atacuri acute de pancreatită la vârste mici care se grefează sau conduc spre o PC)
- *Pancreatita cronică (tropicală) nutriţională*
- *Obstrucţii nonalcoolice ale ductului pancreatic principal:* tumori, stenoze Oddi, calculi, ligatură chirurgicală accidentală a ductului pancreatic sau ale papilei, accesorii, pancreas divisum
- *Hipercalcemia* (hiperparatiroidism)
- *Pancreatita ereditară:* implică o genă autosomală dominantă cu penetranţă incompletă; există incidenţa crescută a cancerului pancreatic
- *Alte cauze*:*
  Traumatisme, fibroza chistică, sindromul Schwachman (insuficienţă pancreatică exocrină, disfuncţia măduvei osoase hematogene, anomalii multiple ale organelor), tumori pancreatice (gastrinom şi alte tumori), rezecţia pancreatică, gastrectomia, boli de intestin subţire, deficitul de colecistokinină şi de enterokinază, amilaze, lipaze, proteaze, deficitul de alfa 1 antripsină, atrofia pancreatică primară a copilului, atrofia şi/sau lipomatoza pancreatică a adultului, distrugerea intraluminală a enzimelor.

* Multe dintre aceste cauze sunt criticabile, întrucât ele generează insuficienţă pancreatică exocrină chiar în lipsa procesului de pancreatită.

În episoadele de acutizare ale PC recidivante, pot fi implicate toate cauzele menţionate la etiologia PA. În unele zone geografice (India, Asia de Sud-Est, Africa) apare, la tineri, "PC nutriţională (tropicală)", în care malnutriţia protein-calorică severă, asociată unui factor genetic şi cu ingestia unor produşi toxici (cianid) din rădăcina de cassava folosită ca aliment, concură la explicarea bolii.

Incidenţă. Incidenţa PC este de 3,5-4/100 000 locuitori.

PATOGENIE

Exceptând cazul alcoolului şi al obstrucţiilor non-alcoolice ale ductului pancreatic principal, patogenia PC nu este clarificată. În cazul obstrucţiilor

ductului principal *("PC obstructivă"* sau *"pancreatita ductului principal")* patogenia PC este similară cu cea a pancreatitei acute (vezi capitolul "Pancreatita acută").

Pancreatita cronică alcoolică este *"pancreatita ducturilor mici"*, întrucât secreţia pancreatică abundentă şi foarte bogată în enzime provocată de alcool, permite precipitarea enzimelor proteice în ducturile pancreatice, cu obstrucţia acestora. Precipitarea proteică ar putea fi favorizată şi de creşterea concentraţiei unui mucopolizaharid care creşte vâscozitatea sucului pancreatic. Unele dopuri proteice se calcifică prin impregnare cu carbonat de calciu, prezent în sucul pancreatic. *Formarea de calculi* ar fi favorizată şi de alterarea de către alcool a biosintezei pancreatice a unui inhibitor proteic al formării de calculi. Acesta este o glicoproteină, neenzimatică, secretată de celulele acinare, care împiedică nucleaţia şi creşterea cristalelor de carbonat de calciu care se află în soluţie saturată în sucul pancreatic, denumită iniţial "proteina calculilor pancreatici" ("Pancreatic Stone Protein – P.S.P.") şi numită azi *"litostatină"*. Litostatina este evidenţiată în cantităţi mari în dopurile proteice şi calculii pancreatici. Rolul ei în patogenia calculilor este controversat. La fel de controversat este rolul GP_2, omolog al proteinei ce răspunde de formarea calculilor renali, care este de asemenea secretată acinar şi prezentă în precipitatele canaliculare. Consecutiv obstrucţiilor, unele ducturi se rup, cu revărsarea extraductală şi activarea enzimelor, dar cele mai multe ducturi se dilată şi apar fibroze periductale şi intralobulare conducând la stenoze ductale, la atrofie acinară şi, în final, şi la distrugerea insulelor Langerhans. PC alcoolică poate apărea şi în lipsa precipitării proteice intraductale, situaţie explicată prin efectul toxic direct al alcoolului asupra parenchimului pancreatic: apare necroză grasă interstiţială, care antrenează fibroza perilobulară, distorsiune ductală.

Pancreatita cronică idiopatică s-ar datora presiunii crescute în ductul pancreatic, fapt care nu are încă o explicaţie. Stenoza Oddiană, de asemenea, generează PC prin hiperpresiune ductală. Nu se cunoaşte mecanismul prin care *hiperpresiunea ductală* duce la leziunile de PC.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Pancreatita alcoolică este o *"pancreatită a ducturilor mici"* şi morfologic este denumită şi *"pancreatita cronică calcificantă"*. Se caracterizează prin pancreas dur la palpare, cu atrofie acinară, fibroză şi inflamaţie cronică limfoplasmocitară în jurul acinilor sau a grupurilor de acini şi în jurul ducturilor pancreatice. Leziunea ductală este pregnantă: leziuni epiteliale (atrofie, hiperplazie, metaplazie scuamoasă), dilataţii alternând cu zone stenotice fibrotice, conţinut în *dopuri proteice* şi *calculi* cu diametre de la 0,5 mm la câţiva cm. Insulele Langerhans apar îmbrăcate în ţesut fibros, dar se menţin surprinzător de mult timp doar puţin alterate. Adesea se formează pseudochiste.

Pancreatita cronică obstructivă *(a "ductului principal")* rezultă din obstrucţiile canalului pancreatic principal (stenoză Oddiană şi colelitiază; pan-

creatită idiopatică). Sunt dilatate ducturile pancreatice mari, cu prezervarea celor mici. Leziunile epiteliale ductale sunt reduse. Dopuri proteice ductale sunt rareori întâlnite, iar calculii apar doar foarte rar. Leziunile se localizează mai ales în zona cefalică a pancreasului. Boala are un grad de reversibilitate după suprimarea obstrucţiei: papilotomie, rezecţia tumorii.

FIZIOPATOLOGIE

PC se manifestă prin *durere, malabsorbţie, diabet.* **Mecanismul durerii** este incomplet clarificat. Una din *cauzele durerii în PC,* clasic admisă, ar fi *obstrucţia ductală* (dopuri, calculi, stricturi). Cu ocazia prânzurilor, ori a consumului de alcool, secreţia pancreatică creşte masiv, dar ducturile obstruate nu permit drenajul ei şi apare durerea. Nu este clar dacă durerea se datoreşte presiunii intraductale crescute ori modificării arhitecturii ductale. În sprijinul acestei păreri se înscrie ameliorarea durerii la sistarea alcoolului şi mai ales la administrarea de extracte pancreatice orale care inhibă secreţia pancreatică prin feed-back negativ asigurat de excesul de proteaze din intestinul proximal. În geneza durerii, ar putea interveni de asemenea *afectarea de vecinătate a peritoneului ori a duodenului,* eventual obstrucţia duodenului ori a coledocului prin inflamaţie şi fibroză cefalică. În ultimul timp, alţi factori au apărut a fi de importanţă mai mare în explicarea durerii. Astfel, se susţine că sursa durerii ar fi *inflamaţia perineurală ori/şi fibroza nervilor intrapancreatici.* Inflamaţia perineurală duce la distrugerea barierei perinervului, permiţând influxul de mediatori inflamatori sau enzime pancreatice active. S-a demonstrat creşterea substanţei P, o neuropeptidază ce reprezintă un puternic mediator al durerii şi inflamaţiei, ca şi creşterea peptidei înrudite cu gena calcitoninei, în fibrele nervoase senzitive. Această peptidă poate produce durerea direct, sau inhibând degradarea substanţei P. Punctele de vedere mai recente converg spre *ipoteza intervenţiei unui complex de neurotransmiţători,* a unui "cocktail" de mediatori proveniţi din nervi, celule imunocompetente şi alte celule. Se susţine, de asemenea, că durerea poate rezulta din proliferarea nervilor intrapancreatici. Problema rămâne deschisă, evoluţia durerii sub diverse terapii nefiind monomorfă. Astfel, uneori durerea dispare numai la pancreatectomie. În schimb, alteori durerea dispare mai curând la distrugerea progresivă a pancreasului ("autocombustie") pe parcursul bolii decât la rezecţia pancreatică. Durerea intensă ce obligă uneori la pancreatectomie este semnalată şi în *"pancreatita cu modificări minime",* în care etiologia este neclară, imagistica oferă modificări minime ori echivoce, nu există ducturi dilatate sau stricturi. Injuria pare să fi avut loc la nivel celular, cu dereglarea sistemelor neurocrine şi paracrine cu proliferarea nervilor, creşterea de elemente endocrine cu o ridicată imunoreactivitate pentru serotonină la nivelul insulelor pancreatice.

Malabsorbţia apare când distrugerea masei exocrine a pancreasului depăşeşte 90%. La această etapă durerea se atenuează ori dispare, secreţia

de lipaze şi proteaze scade la un prag care explică *maldigestia lipidelor şi proteinelor* cu creatoree, steatoree şi pierdere ponderală. Deficitul de lipază se constituie mult mai rapid decât cel de proteaze. De aceea, prima care apare este maldigestia lipidelor cu steatoree. În malabsorbţia din PC deficitul vitaminelor liposolubile (K, D) este numai foarte rar aparent clinic deoarece absorbţia acestor vitamine depinde mai mult de integritatea mucoasei intestinale şi de prezenţa bilei decât de sucul pancreatic. Ceva mai frecvent (35-40% din PC) este întâlnit deficitul de absorbţie al vit. B_{12}, care nu atinge de obicei nivelul necesar apariţiei anemiei; aceasta se explică prin prezenţa în exces a unor proteine ce leagă vit. B_{12} competitiv cu factorul intrinsec. Excesul acestor proteine rezultă din lipsa, în lumenul intestinal, a proteazelor pancreatice. Testul Schilling şi deficitul vit. B_{12} se corectează prin administrare de proteaze pancreatice.

Diabetul apare prin *scăderea masei endocrine;* el se însoţeşte de scăderea paralelă a glucagonului, întrucât insulele pancreatice sunt în totalitate distruse prin fibroză. În alte tipuri de diabet glucagonul este crescut. Deficitul paralel de glucagon explică unele caracteristici ale diabetului din PC: răspuns hipoglicemic prelungit, insensibilitate frecventă la antidiabetice orale, frecvente atacuri hipoglicemice, necesarul de insulină mai mic, cetoacidoza diabetică rară, microangiopatia accelerată foarte rară.

TABLOU CLINIC

PC este de 3 ori mai frecventă la bărbaţi. Debutul bolii este în medie în jur de 45 ani. Boala se manifestă prin durere, steatoree, slăbire, diabet.

Durerea este prezentă aproape totdeauna şi aduce bolnavul la medic. Ea *este de obicei pregnantă.* Numai 10-20% din cazuri sunt forme nedureroase, bolnavul adresându-se medicului pentru celelalte manifestări (icter, steatoree, slăbire, diabet).

Durerea este fie intermitentă, ca în PA, cu durată de ore, zile şi chiar săptămâni, fie persistentă, profundă, perioadele dureroase fiind prelungite sau relativ continue. Sediul durerii este clasic, epigastric, ori spre hipocondrul stâng, cu iradiere în spate, fie transfixiant, fie înconjurând trunchiul. Destul de des, durerea este atipică: maximă posterior, în hipocondre, în flancuri, iradiată spre torace.

Durerea din puseele acute, de obicei, este mai uşoară decât durerea din PA (rareori necesită narcotice) deoarece bolnavul cu PC are o masă redusă de parenchim pancreatic care nu permite dezvoltarea unui atac foarte sever de pancreatită. De aceea, un atac dureros extrem de sever la un bolnav cunoscut cu PC trebuie să sugereze mai întâi un abdomen acut chirurgical (de ex. perforaţie viscerală) şi abia după excluderea acestuia să fie atribuit unui puseu de pancreatită. Durerea puseului acut se accentuează după prânzuri şi se ameliorează la aplecarea în faţă a trunchiului sau în poziţie şezând.

Durerea pancreatică din forma persistentă este o durere profundă, sâcâitoare, ca "un foc ce arde lent şi continuu", rezistentă la antiacide, accentuată de alcool şi prânzuri grele (mai ales grase). Observând agravarea durerii de către prânzuri (durerea creşte spre sfârşitul prânzului), unii bolnavi evită să mai mănânce şi preferă să consume alcool, care prin efectul său analgezic, poate aduce ameliorări temporare ale durerii. Se instalează un cerc vicios distructiv pentru bolnavi, care grăbeşte ritmul slăbirii şi menţine efectul nociv al alcoolului.

Malabsorbţia se manifestă prin scaune anormale, steatoree, uneori diaree. Scaunele devin grase, uneori conţin chiar picături de grăsime. Creşte azotul fecal (azotoree) prin deficitul de enzime proteolitice. Apare, lent, pierderea ponderală, care poate deveni accentuată.

Nu se întâlnesc decât foarte rar manifestări clinice (osoase, hemoragice) ale malabsorbţiei vitaminelor liposolubile (D, K) sau ale vitaminei B_{12} (anemie).

Diabetul este prezent la majoritatea bolnavilor sub aspectul scăderii toleranţei la glucoză şi uneori ca hiperglicemie "a jeun".

Semnele fizice sunt sărace: *sensibilitate la palparea abdomenului,* masă abdominală care traduce un pseudochist. Uneori se notează *subfebră. Icterul* poate fi însoţit de angiocolită, caz în care febra creşte; icterul este de tip mecanic şi prin consecinţele sale posibile reprezintă mai curând o complicaţie a PC. *Alte semne* în PC sunt reprezentate de *oricare din manifestările unei pancreatite acute:* pleurezie, ascită, pericardită cu lichid bogat în amilaze, necroze grase la distanţă: noduli subcutanaţi roşii, dureroşi, necroza grăsimii din măduva osoasă, cu dureri osoase, necroză lipidică perisinovială cu *artrite multiple* mai ales la articulaţiile mici ale extremităţilor, dar posibil şi la articulaţiile mari.

EXAMENE PARACLINICE

Explorările evidenţiază perturbări ale testelor serice (biologice), anomaliile morfologice ale pancreasului şi apreciază funcţia pancreatică exocrină.

TABELUL II

EXPLORĂRI ÎN PANCREATITA CRONICĂ

1. Modificări serice:
- Amilaza şi lipaza ↑
- Tripsinogenul ↓
- Imunoreactivitatea "tripsin-like" ↓
- Polipeptidul pancreatic ↓
- Toleranţa la glucoză ↓
- Testul Schilling +(40%)
- Fosfataza alcalină ↑
- Bilirubina ↑

TABELUL II (continuare)

2. *Anomalii morfologice pancreatice*
   - Radiografia simplă – calcificări
   - Ecografia, -TC – calcificări
     – canale pancreatice
     – chiste
   - Rx gastrointestinală cu substanţă de contrast – ↑ spaţiului retrogastric, potcoava duodenală, deformări
   - CPRE – stenoze-dilatări ductale
   - Biopsia pancreatică percutană

3. *Funcţia exocrină a pancreasului*
   - Teste de stimulare: secretină, secretină-CCK (sau ceruleină) – răspuns ↓ test Lundh
   - Testul la bentiromidă ± testul la D xiloză – maldigestie, clivare, insuficienţă a bentiromidei
     - Digestia intraluminală:
     – creşterea grăsimilor în scaun > 7 g/24 ore
     – creşterea azotului fecal > 2,5 g/24 ore
     – ↓ activităţii chimotripsinei în scaun

EXPLORĂRI BIOLOGICE

Amilaza şi lipaza serică. La începutul evoluţiei bolii, amilaza şi lipaza sunt crescute în ser, dar numai în atacurile dureroase; pe măsură ce în timp masa de ţesut exocrin se reduce, la fiecare atac enzimele sunt tot mai puţin crescute până când devin normale.

Scăderea tripsinogenului seric este specifică pentru insuficienţa pancreatică exocrină.

Imunoreactivitatea serică tripsin-like este normală sau scăzută.

Polipeptidul pancreatic scade în ser în PC. Acest polipeptid este produs în pancreas proporţional cu producţia de enzime. El se măsoară după stimulare prin alimente, secretină sau CCK.

Toleranţa la glucoză este scăzută la majoritatea PC. Uneori există hiperglicemie "à jeun". Testul de toleranţă la glucoză trebuie practicat la toţi bolnavii bănuiţi a suferi de o PC. Un diabet asociat cu o durere abdominală ridică posibilitatea unei pancreatite ori a unui neoplasm pancreatic.

Testul Schilling evidenţiază *malabsorbţia* pentru vit. B_{12} la 35-40% din bolnavi. Malabsorbţia dispare după administrarea orală de extracte pancreatice bogate în enzime.

Fosfataza alcalină poate creşte în cadrul colestazei. La fel *bilirubina serică.*

EXPLORĂRI IMAGISTICE

Examenul radiologic. *Radiografia simplă* evidenţiază calcificări intrapancreatice în 30% din PC, prezenţa acestora permiţând diagnosticul. Calcificările, care exprimă prezenţa calciului în ducturile pancreatice (nu în parenchim) pot fi puţine şi cu greu vizibile sau pot fi masive, ocupând întregul pancreas. Calcificările se caută şi pe radiografia din profil, care relevă şi cal-

cificările ce se suprapun peste coloana vertebrală pe o radiografie postero-anterioară. Calcificările se constituie uneori rapid, în numai câteva săptămâni, alteori lent în timp de ani. Deplasarea şi împrăştierea progresivă a calciului în timp, surprinsă pe radiografii succesive, sugerează formarea pe fondul PC, a unui pseudochist ori a unei tumori. Calcificarea pancreatică poate retroceda la decompresie ductală, ori spontan.

Radiografia gastrointestinală cu substanţă de contrast poate evidenţia, când volumul pancreatic creşte, lărgirea potcoavei duodenale şi creşterea spaţiului retrogastric (distanţa dintre coloana vertebrală şi stomac depăşeşte diametrul anteroposterior al unui corp vertebral). Uneori duodenul este deformat prin compresia bulbului de către edemul pancreatic sau prin cicatrici şi adeziuni. Radiologia cu substanţă de contrast este adesea normală în PC, iar radiografia simplă este normală în peste 50% din cazuri. Ecografia şi mai ales TC sunt superioare examenului radiologic standard în diagnosticul PC.

Ecografia evidenţiază mărirea pancreasului (edemul), neregularităţi ale conturului pancreatic, pseudochistele, dilatările ductale şi eventual calcificările, cu o sensibilitate de 60-70% şi o specificitate de 80-90%.

Tomografia computerizată poate evidenţia calcificări minore care nu au fost vizualizate radiologic, dilatări ale canalelor pancreatice, masele intrapancreatice. Metoda este superioară ecografiei şi radiografiei în delimitarea pseudochistelor şi evidenţierea calcificărilor. TC are o sensibilitate de 75-90% şi o specificitate de 85% în diagnosticul PC. Rolul specific în diagnosticul PC al ecoendoscopiei (din duoden) şi al rezonanţei magnetice nucleare, nu este încă stabilit.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE) permite studiul canalului pancreatic principal şi al ramurilor lui secundare. În PC se evidenţiază stenoze şi dilatări (saculări) ductale care se succed dând uneori impresia unui "lanţ de lacuri" (moniliform). Se pot evidenţia de asemenea dopuri proteic-calcare ce obstruează ductul pancreatic. CPRE este o metodă diagnostică preţioasă. Totuşi, neregularităţi şi stenoze ductale apar şi în cancerul de pancreas şi diferenţierea faţă de PC nu este totdeauna posibilă.

Biopsia pancreatică percutantă sub ghidaj TC sau ecografic pune diagnosticul de cancer, când este pozitivă în acest sens. Când evidenţiază numai inflamaţie, neoplasmul nu se poate nega, întrucât o zonă periferică inflamatorie accesibilă biopsiei poate înconjura un cancer situat mai profund.

TESTE PENTRU APRECIEREA FUNCŢIEI PANCREATICE EXOCRINE

Aceste teste sunt fie *teste de stimularea pancreasului exocrin,* fie de *aprecierea digestiei intraluminale.*

TESTUL LA SECRETINĂ

Secretina stimulează direct secreţia pancreatică atât ca volum cât şi ca debit al bicarbonatului în sucul pancreatic. În PC volumul secreţiei este nor-

mal, dar debitul HCO_3^- scade. În cancerul pancreatic volumul secreţiei scade, dar debitul HCO_3^- este normal. Testul devine pozitiv când este distrus cel puţin 60% din pancreasul exocrin, dar înainte să apară steatoreea; el este indicat când lipsesc atât calcificările pancreatice, cât şi steatoreea şi diabetul.

Testul combinat la secretină şi colecistokinină *(CCK)* ori ceruleină *(analog al colecistochininei).* CCK (sau ceruleina) determină secreţie crescută de enzime pancreatice care se măsoară în sucul duodenal. Ceruleina creşte concentraţia serică a polipeptidului pancreatic; în PC acest răspuns este diminuat. Debitul secretor de enzime este proporţional cu masa exocrină funcţională. În PC avansată, la acest test scade atât debitul de bicarbonat cât şi cel de enzime pancreatice. În cancerul pancreatic debitul de enzime scade în 90% din cancerele cefalice şi 70% din cele ale corpului şi cozii. Testul are valoare orientativă, în diagnosticul diferenţial între pancreatita cronică şi cancerul de pancreas. De asemenea, în unele cazuri cu afecţiuni ale mucoasei intestinului subţire şi cu malabsorbţie, sau în alte cancere de tub digestiv, acest test poate deveni anormal.

Testul Lundh stimulează secreţia pancreatică printr-un prânz lichid (prânzul pancreatic Lundh) conţinând lipide, glucide, proteine, care determină eliberare de CCK şi astfel creşterea tripsinei în sucul duodenal. Rezultatele variază în funcţie de factorii extrapancreatici (ritmul evacuării stomacului, afectarea mucoasei intestinale).

TESTUL BENTIROMIDEI

Bentiromida este un peptid sintetic ataşat de acid paraaminobenzoic: benzoyl-tyrosyl-p-aminobenzoic (Bz-Ty-PABA). După ingestie, chimotripsina desface PABA de Bz-Ty, iar PABA se reabsoarbe. În PC excreţia în urină a metaboliţilor PABA este redusă prin insuficienţa chimotripsinei. În testul pancreolauryl, esteraze pancreatice eliberează fluoresceina, care după absorbţie este măsurată în urină. Sensibilitatea testului la bentiromidă este de 60%; ea creşte dacă se apreciază nivelul sanguin al PABA.

Specificitatea testului bentiromidei este de 90% dacă este cuplat cu **testul la D-xiloză,** în PC testul la bentiromidă fiind anormal, iar excreţia urinară a D-xilozei normală.

Testele secretorii pancreatice au neajunsul de a fi relativ insensibile în primii ani de evoluţie a PC şi prezenţa unor teste normale nu exclude diagnosticul bolii.

TESTE PENTRU EVALUAREA DIGESTIEI ÎN LUMENUL INTESTINAL

Aprecierea digestiei fibrelor musculare din carne şi a grăsimilor prin teste de digestie, are sensibilitate redusă.

Creşterea cantităţii de grăsimi în scaun se apreciază prin coloraţia cu Sudan; în PC grăsimile au valori peste normalul de 7 g/24 ore la un aport

oral de 100 g de lipide în 24 ore. Pierderea de grăsimi exprimă insuficienţă pancreatică exocrină (deficit de lipază cu maldigestie), dar poate apărea şi în malabsorbţia propriu-zisă. Dacă eliminarea fecală de grăsimi scade la administrarea orală de enzime pancreatice, se susţine originea ei pancreatică.

Creşterea azotului fecal (azotoree) la peste 2,5 g/24 ore poate rezulta din maldigestia proteică prin lipsa de enzime proteolitice, dar apare şi în malabsorbţie. Nici dozarea grăsimilor în scaun, nici dozarea azotului, nu permit diferenţierea maldigestiei de malabsorbţie. Activitatea chimotripsinei în scaun scade în PC, dar există rezultate fals pozitive ale probei în 10% din cazuri.

FORME CLINICE

Pancreatita cronică recidivantă se manifestă prin atacuri de inflamaţie acută ce survin pe un pancreas afectat de pancreatită cronică. Această formă se întâlneşte la cca 50% din pancreatitele cronice. Atacurile acute sunt adesea moderate ca intensitate, chiar subclinice, dar, rareori, sunt foarte severe, cu necroze şi hemoragii şi evoluţie letală. Unele atacuri se prezintă sub masca unor pusee de vărsături persistente. În cursul unui atac acut pot apărea manifestările şi complicaţiile pancreatitei acute (pseudochiste, abcese). Un atac acut durează ore sau zile, uneori săptămâni, şi de obicei se remite. Între atacuri, în faze incipiente de boală, bolnavii pot fi complet asimptomatici justificând termenul de "PC remitentă".

Pancreatita cronică cu durere persistentă apare la cca 35% din bolnavi şi evoluează cu perioade dureroase prelungite timp de luni sau ani.

Pancreatita cronică fără durere reprezintă 10-20% din PC, se manifestă prin icter, diabet, slăbire, steatoree

Uneori, forma recidivantă trece în forma persistentă. În acest caz, atacurile dureroase recurente care apar la început la intervale de luni sau ani, au tendinţă să apară la intervale din ce în ce mai scurte până când se instalează o durere persistentă. Această evoluţie are loc în mai mulţi ani, dar uneori are loc rapid, în numai un an. Ambele forme dureroase progresează în timp spre distrucţia extensivă a glandei cu atenuarea durerii şi apariţia malabsorbţiei, slăbirii şi diabetului.

DIAGNOSTIC

Nu este posibil un diagnostic precoce al PC întrucât testele folosite pentru diagnostic devin pozitive într-o etapă când modificările morfologice sunt avansate şi ireversibile.

Diagnosticul pozitiv. PC are patru manifestări importante: durere, calcificare pancreatică, steatoree (cu sau fără slăbire) şi diabet zaharat. Ponderea acestor manifestări creşte în prezenţa unui istoric de alcoolism. Fiecare din aceste manifestări poate apărea singură, sau în asociere. Durerea este de obi-

cei manifestarea dominantă pentru timp îndelungat. Prezenţa calcificărilor (30% din cazuri) permite un diagnostic sigur. Calcificările sunt patognomonice chiar în lipsa altor manifestări şi a altor probe de laborator. În unele situaţii, diagnosticul devine dificil, deoarece manifestările clinice pot fi nespecifice şi variate (noduli roşii pe tegument, o durere neclară, o pleurezie, artrite), iar testele de explorare normale nu exclud PC. Astfel, amilazele serice sunt adesea normale, iar testul la secretină rămâne normal până când se pierd peste 70% din funcţia exocrină a pancreasului.

O propunere de *abordare în trepte a diagnosticului formelor cu durere,* progresiv de la o treaptă de explorare simplă şi mai puţin costisitoare, la una mai complexă şi mai scumpă, a fost adaptată după propunerea iniţială sugerată de Steinberg (fig. 1):

Treapta 1. – Se efectuează o radiografie abdominală simplă posteroanterioară şi din profil şi o ecografie, urmărind depistarea calcificărilor pancreatice.
– Se elimină alte cauze ale durerii (ulcer, litiază biliară).

Treapta 2. – Se apreciază tripsinogenul seric şi se practică testul la bentiromidă.
– Se evaluează produşii proteici şi lipidici din scaun.
– Se practică timp de 1 lună terapie de probă cu enzime pancreatice oral. Dacă durerea dispare ori se ameliorează este considerată durere de origine pancreatică.

Treapta 3. – Dacă probele de la treptele 1 şi 2 nu au permis diagnosticul şi durerea nu dispare se practică: TC, CPRE şi/sau testul la secretină, secretină-colecistochinină, ori testul Lundh, apoi biopsia aspirativă pancreatică sub ghidare ecografică ori TC.

Pentru *diagnosticul formelor fără durere,* care se prezintă cu malabsorbţie, explorarea poate urma schema din fig. 2.

Diagnosticul diferenţial. Forma obişnuită a PC pune problemele diagnosticului durerii abdominale, mai ales în ce priveşte diferenţierea de PA

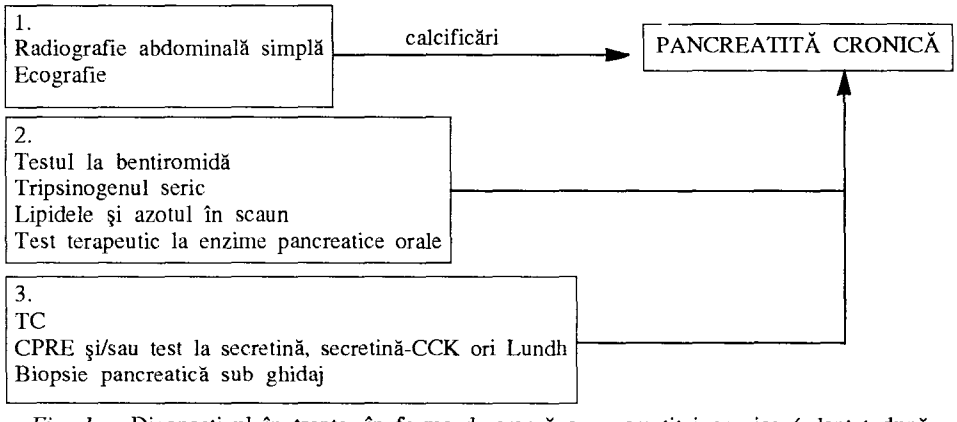


Fig. 1 – Diagnosticul în trepte, în forma dureroasă a pancreatitei cronice (adaptat după Steinberg).

recidivantă, cancerul de pancreas, dar şi de alte dureri abdominale (ulcer, litiază biliară etc.).

Diagnosticul durerii ce survine în atacuri (CP recidivantă) poate pune aceleaşi probleme ca şi pancreatita acută (vezi capitolul "Pancreatita acută"). Este adesea dificil de deosebit o pancreatită cronică recidivantă de o PA recidivantă. Relativ frecvent, la bolnavi decedaţi în cursul unui prim episod acut etichetat drept PA alcoolică, necropsia evidenţiază pancreatită cronică. De aceea, multă vreme s-a susţinut că alcoolul determină numai PC şi

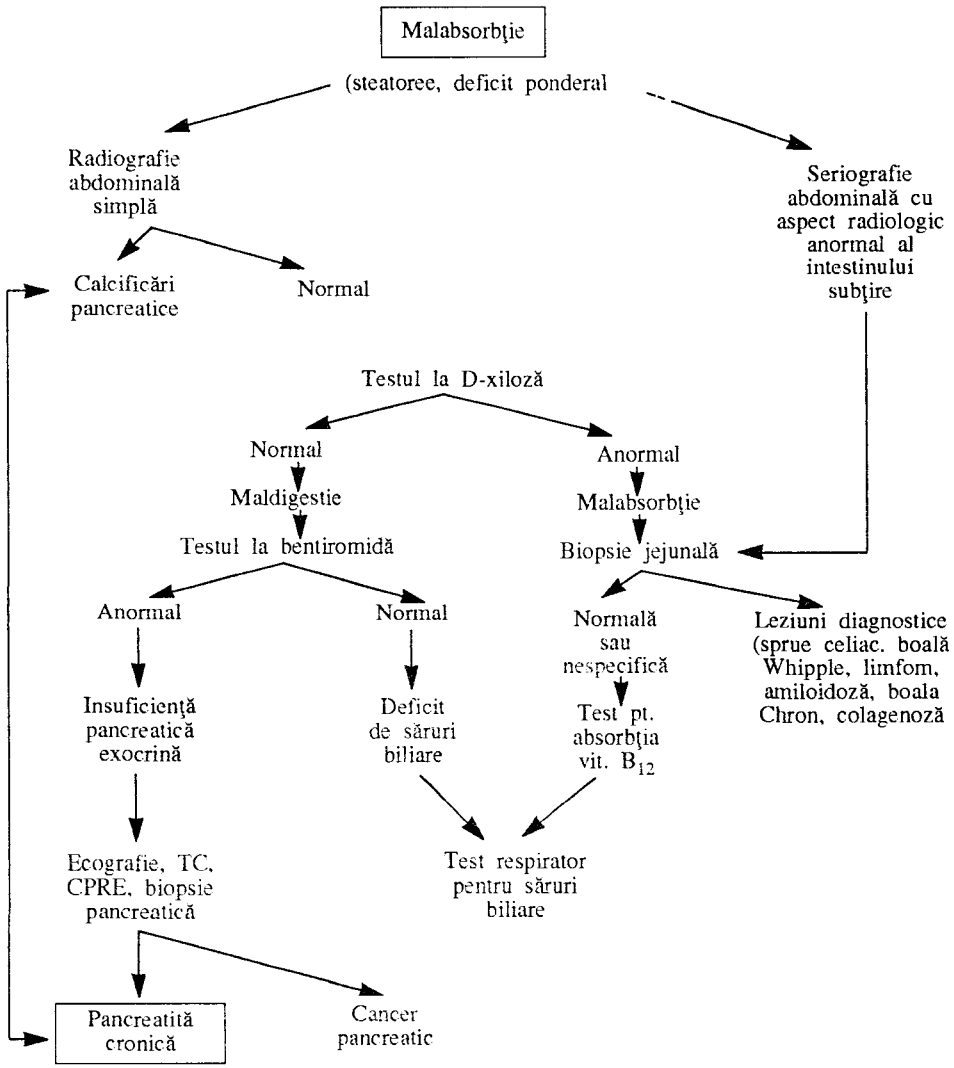


Fig. 2 – Diagnosticul formelor de PC cu malabsorbţie şi fără durere (modificat după Luk G, Hendrix Th. R).

episoadele acute etichetate drept PA sunt false PA care survin pe un pancreas deja lezat. Astăzi nu mai există îndoieli asupra posibilităţii ca alcoolul să determine pancreatită acută recidivantă în care, după fiecare atac, funcţia şi morfologia pancreasului revin la normal. Dificultatea de diagnostic între PA recidivantă şi cea cronică recidivantă ca şi nesiguranţa etichetării primului episod aparent acut, rezultă din dificultatea demonstrării afectării funcţionale şi morfologice cronice, prezentă între atacuri.

Forma cu durere abdominală persistentă pune adesea dificile probleme de *diagnostic diferenţial cu neoplasmele abdominale şi în special cu neoplasmul pancreatic,* mai ales în absenţa unui istoric de alcoolism. Tabloul cu care se prezintă cele două boli poate fi identic. De obicei, însă, ritmul slăbirii este mai rapid în cancer şi mai lent în PC. Astfel, 50% din bolnavii cu durere abdominală zilnică pentru o durată mai mică decât un an şi jumătate (18 luni) şi care au pierdut cel puţin 10% din greutatea corporală (7 kg pentru un om de 70 kg) au o boală pancreatică şi aceasta este în 80% din cazuri cancer pancreatic. Dintre bolnavii care prezintă durere cronică la nivelul abdomenului superior pentru o durată care depăşeşte 18 luni, 80% suferă de pancreatită cronică (Di Mango). Prezenţa metastazelor (osoase, pulmonare) susţine cancerul. Biopsia metastazelor hepatice permite, de asemenea, diagnosticul. Testele de laborator nu sunt destul de sensibile şi specifice în faza precoce, curabilă chirurgical, a cancerului pancreatic. Valori crescute ale amilazei serice, ale lipazei serice şi hiperglicemia, nu permit distincţia între cancer şi pancreatită. În destule cazuri, ecografia, tomografia computerizată, nu pot tranşa situaţia. Testul la secretină ori secretin-CCK permite afirmarea unor leziuni pancreatice cronice, dar nu permite o certă diferenţiere între cancer şi pancreatită. CPRE asociată cu citologia după periaj poate fi utilă în cazurile neclarificate: o îngustare a ductului pancreatic mai lungă de 10 mm, în absenţa dilatării ramurilor colaterale sugerează cancerul; sensibilitatea citologiei exfoliative este de 25%, iar specificitatea de 100%. Poate fi de folos citologia fluidului din ductul pancreatic. Biopsia ghidată poate preleva din ţesutul inflamator perineoplazic. Examenul citologic al specimenelor aspirate pe ac este pozitiv în 80% din neoplasme, dar un rezultat negativ nu infirmă neoplasmul. Valori serice mari ale markerilor pentru cancer ca CA-19-9– pledează pentru cancer, dar, ca şi alţi antigeni asociaţi tumorii, poate fi prezent şi în alte neoplasme ca şi în lipsa oricărui neoplasm. De aceea devine uneori necesară laparotomia cu biopsie.

PC cu malabsorbţie fără durere pune problemele diagnosticului malabsorbţiei (fig. 2). Malabsorbţia din *Sprue celiac* permite confuzii deoarece uneori mucoasa duodenală afectată eliberând cantităţi reduse de secretină şi CCK, pancreasul răspunde slab la stimulare. Probleme pot ridica şi alte situaţii care afectează intestinul subţire proximal. Pentru tranşare se impune uneori biopsia jejunală prin sondă orală (fig. 2).

Diagnosticul diferenţial al unor manifestări mai rare sau al unor complicaţii poate ridica numeroase probleme, dintre care o parte au fost tratate în cadrul capitolului "Pancreatita acută". Aşa este diagnosticul icterului, dia-

gnosticul ascitei ori pleureziei pancreatice, diagnosticul paniculitei, diagnosticul artritelor ş.a.

COMPLICAŢII

În formele de PC cu durere recidivantă pot apărea complicaţiile pancreatitei acute (tabelul III): abces, pseudochiste, hemoragii, ascită, pleurezie etc. Pancreatita cronică alcoolică are tendinţa de a forma pseudochiste.

O complicaţie rară o reprezintă deficitele de vitamine liposolubile D şi K. Deficitul de vit. A este implicat, în asociere cu un deficit de zinc, în geneza unei retinopatii în afara diabetului. *Anemia* clinică apare rareori. *Icterul mecanic* se datoreşte unei compresii a porţiunii intrapancreatice a coledocului, prin edemul capului pancreatic, fibroză a coledocului sau/şi unui proces inflamator pericoledocian. Uneori, creşterea fosfatazei alcaline precede icterul clinic. Obstrucţia coledociană cronică prin inflamaţie cronică comportă risc de colangită şi de ciroză biliară secundară.

TABELUL III

COMPLICAŢIILE PANCREATITEI CRONICE

Complicaţiile pancreatitei acute (în forma recidivantă a PC)
Icter mecanic
Obstrucţii digestive (duoden, antru, colon transvers)
Hemoragie digestivă superioară
Complicaţii rare
– Deficit clinic de vitamine liposolubile
– Anemie clinic manifestă
– Diabet cu complicaţiile diabetului genetic
– Cancer pancreatic
– Necroze aseptice osoase, infarcte medulare osoase
– Obişnuinţă la narcotice

Procesele inflamatorii şi fibrozante pancreatice pot determina *obstrucţie duodenală, constricţia antrului* ori a *colonului transvers. Hemoragia digestivă* are aceleaşi explicaţii ca şi în PA. În PC ar exista o frecvenţă crescută a *ulcerului peptic,* prin deficitul de secreţie de bicarbonaţi pancreatici, ceea ce permite ca agresiunea clorhidropeptică să se exercite nestingherită în duoden. Nu este o raritate *tromboza de venă splenică* (explicată de inflamaţia de vecinătate a cozii pancreasului), cu *varice gastrice secundare* ce pot explica o hemoragie digestivă superioară.

Diabetul din PC poate genera complicaţiile unui diabet genetic, dar acestea apar rar (complicaţii vasculare, retinopatie diabetică, nefropatie, neuropatie etc.), iar raritatea lor în cadrul PC este atât de pregnantă încât prezenţa lor invită la explorări pentru depistarea unui diabet genetic concomitent cu PC; cetoacidoza diabetică şi coma diabetică apar, de asemenea, rar.

Pancreatita cronică predispune la *cancer pancreatic,* dar PC explică doar o mică fracţie din cazurile de cancer pancreatic; cancerul apare la numai 4% din PC, în decurs de 20 ani. Incidenţa cancerului pancreatic este crescută la cei cu calcificare pancreatică difuză. În PC pot apărea *necroze aseptice în capul femural sau humeral* şi infarcte medulare osoase, evidenţiabile radiologic şi manifestate clinic prin dureri osoase.

Cazurile de PC cu durere persistentă suficient de puternică spre a necesita cronic narcotice orale pot duce la obişnuinţa la narcotice.

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

După o perioadă de *evoluţie subclinică,* de durată variabilă, apar *atacurile dureroase.*

Această formă, cu atacuri repetitive de PA, tinde să evolueze în timp spre ameliorarea durerii, trecând sau nu printr-o perioadă cu durere persistentă. După 5 ani de la debut, durerea dispare la 33% din bolnavi în cadrul distrugerii glandei, deci prin suprimarea sursei durerii. La restul de 67% din bolnavi, după 5 ani, atacurile dureroase, deşi persistă, sunt mult reduse ca severitate. Parenchimul pancreatic se reduce treptat, atât în formele dureroase, cât şi în PC nedureroasă.

Pe măsura reducerii masei parenchimatoase exocrine, amilaza serică tinde să se menţină la valori normale. Abia când este distrus peste 80-90% din pancreas, *maldigestia* devine suficient de pronunţată spre a se manifesta prin malabsorbţie proteică şi lipidică. Scăderea secreţiei de lipază domină asupra scăderii secreţiei de enzime proteolitice. În PC alcoolică sunt necesari mai mulţi ani, chiar 10-20 ani, până la o malabsorbţie manifestă. La stadiul de malabsorbţie ajung toate formele de PC în cazul în care moartea nu survine pe parcurs prin alte complicaţii. Mortalitatea în PC este de cca 50% în 25 ani. Rata mortalităţii este de 3-4% pe an. Numai 15-20% din aceste decese se explică direct prin boala pancreatică (pseudochist rupt, hemoragie, alte complicaţii directe), restul datorându-se coafectărilor alcoolismului cronic (ciroză hepatică), cancerului, tuberculozei, unui atac hipoglicemic.

Se crede clasic, că în caz de abstinenţă totală de la alcool, mai ales asociată cu terapie enzimatică orală de substituţie (fermenţi pancreatici), se poate obţine *reducerea frecvenţei puseelor dureroase şi o evoluţie relativ favorabilă.* Dacă aportul de alcool continuă, mortalitatea este de 50% în 10 ani, iar complicaţiile sunt frecvente. Studii recente arată, însă, că uneori boala progresează şi după sistarea alcoolului sau poate rămâne stabilă chiar dacă ingestia de alcool continuă. Suprimarea obstrucţiei ductale (tumori etc.) în PC obstructivă (nonalcoolică) este urmată de un grad de reversibilitate a procesului de pancreatită.

TRATAMENT

Tratamentul PC presupune *sistarea aportului de alcool, tratamentul durerii şi tratamentul malabsorbţiei* secundare maldigestiei proteice şi lipidice. În situaţii speciale se recurge şi la *tratamentul chirurgical.*

Alcoolul se interzice ferm; abstinenţa trebuie să fie totală.

TRATAMENTUL FORMELOR DUREROASE

Episoadele acute se tratează la fel ca o pancreatită acută: internare în spital, oprirea alimentaţiei orale pentru punerea pancreasului "în repaus", sondă nazogastrică cu aspiraţie, aport de lichide i.v. (care trebuie să conţină necesarul caloric de glucide, aminoacizi, electroliţi), opioide injectabile pentru ameliorarea durerii. Orice complicaţie se tratează ca pentru o pancreatită acută.

PC cu durere persistentă. *Durerea* continuă beneficiază de suprimarea totală a alcoolului şi de evitarea prânzurilor abundente bogate în grăsimi şi proteine, spre a reduce secreţia de enzime pancreatice. Durerea persistentă răspunde la opioide orale. În schimb, terapia antiacidă cu scopul de a reduce secreţia secretinei şi indirect secreţia pancreatică, nu ameliorează durerea.

Terapia cu enzime pancreatice administrate oral ameliorează durerea eficient, independent de efectul ei asupra malabsorbţiei. Enzimele sunt administrate sub forma extractului de pancreas: Pancreatin (extract de pancreas de porc sau bovine), ori cu diverse denumiri comerciale. Se utilizează doze mari: 8 cp, convenţionale (Viokase, Ilozyme, Cotazym ş.a.) la fiecare masă şi la culcare, deci 4 doze a câte 8 cp. Dacă enzimele se află în capsule enterosolubile (Entolase, Creon, Pancrease, Nutrizim, Panteric, Cotazym-S) sunt suficiente 3 capsule la fiecare masă (strict preprandial) şi la culcare. Numai la aceste doze se asigură o concentraţie suficientă a proteazelor în duoden spre a inhiba secreţia pancreatică stimulată de colecistochinină (feed-back negativ). Dacă în 30 de zile tratamentul enzimatic nu suprimă durerea, acesta se întrerupe (bineînţeles în absenţa malabsorbţiei care constituie ea însăşi o indicaţie a terapiei enzimatice). Eficienţa terapiei cu enzime pancreatice încurajează *introducerea terapeutică a antagoniştilor pentru receptorii colecistochininei,* care pare promiţătoare. De asemenea, somatostatina şi octreotidul (200 micrograme x 3 ori) inhibă secreţia pancreatică şi ameliorează durerea. Rata ridicată a răspunsului durerii la placebo (35%) ridică semne de întrebare privind eficienţa terapiei de inhibiţie a secreţiei pancreatice în combaterea durerii.

Când nu se obţin rezultate prin terapie medicală se poate recurge la proceduri chirurgicale.

TRATAMENTUL MALABSORBŢIEI

Terapia cu enzime pancreatice administrate oral are uneori rezultate bune: se stabilizează greutatea bolnavului, se ameliorează diareea şi

steatoreea. Se urmăreşte aportul a 30 000 U lipază la fiecare prânz. Aceste concentraţii nu pot fi de obicei realizate din cauza inactivării lipazei de către HCl şi a golirii rapide a stomacului înainte ca enzimele să poată acţiona. Dozajul necesar este de 8 cp. convenţionale de enzime pancreatice luate în timpul fiecărui prânz şi seara la culcare. Se recomandă administrarea întregii doze strict înainte de prânz. Aceste doze mari caută să preîntâmpine variaţiile eficienţei diverselor tranşe de medicament şi inactivarea lipazei de către acidul gastric. Se vor asigura bolnavului 3 000 până la 6 000 kcal/24 ore prin cca 100-150 g proteine, cel puţin 400 g hidraţi de carbon şi restul prin lipide. Pe măsură ce steatoreea se reduce şi starea de nutriţie se ameliorează, necesarul de enzime orale scade, întrucât funcţia pancreasului adesea se *îmbunătăţeşte progresiv*.

Dacă nu apare un răspuns, se reduc grăsimile din dietă la 60-80 g/24 ore. Lipidele fiind puternice stimulente ale secreţiei pancreatice, reducerea aportului lipidic poate aduce beneficii.

În lipsa unui răspuns se adaugă antiacide la preparatele enzimatice convenţionale spre a combate inactivarea lipazei de către sucul gastric. Se foloseşte bicarbonat de sodiu 1-3 g înainte de prânzuri, precedând administrarea enzimelor. Sunt eficace şi antiacidele cu aluminiu, 30 ml înainte şi la 1 oră după prânzuri, dar au un preţ mai ridicat decât bicarbonatul de Na. Cimetidina 300 mg cu 30 min. înainte de prânzuri ar trebui evitată, întrucât efectul ei nu se confirmă în studii recente. Se vor evita, de asemenea, preparatele cu hidroxid de magneziu şi cu carbonat de calciu care pot realiza complexe cu acizii graşi, frânând absorbţia acestora, cu accentuarea steatoreei.

Preparatele enterosolubile de enzime pancreatice devin operante numai în intestin. Dozajul lor este de 3 cp. la fiecare prânz şi seara la culcare. Adăugarea antiacidelor la preparatele enterosolubile se va evita întrucât acestea, ridicând pH-ul sucului gastric, pot declanşa eliberarea enzimelor în stomac, nu în intestin. Preparatul enterosolubil Nutrizim conţine un nucleu de pancreatină într-un înveliş alcătuit dintr-o mixtură de proteaze din trunchiul de ananas, active şi la pH acid. O încercare de ameliorare a efectului preparatelor de enzime pancreatice o reprezintă realizarea unor granule de 1,5-2,5 mm diametru, de extract pancreatic îmbogăţit în lipază, învelite într-un polimer pH dependent. Aceste granule sunt la rândul lor conţinute într-un înveliş care se distruge în stomac, eliberând granulele. Învelişul granulelor, rezistent la pH-ul acid gastric, se va dizolva în duoden ori jejun, la un pH ≥6. Se realizează un preparat enterosolubil cu eliberare întârziată, superior altor preparate enterosolubile. Astăzi, se ştie că eficienţa preparatelor enterosolubile, în general, nu este mai mare decât a preparatelor convenţionale administrate în doze mari, cu adaos de antiacide. Disponibilitatea enzimelor din preparatele enterosolubile nu este bine cunoscută.

Dacă insuficienţa pancreatică exocrină persistă, se impune **suport nutriţional** şi/sau **înlocuirea lipidelor din dietă cu 40 g trigliceride cu lanţ mediu** şi în lipsa vreunui rezultat, reevaluarea cazului pentru depistarea altor

cauze de malabsorbţie (care pot evolua paralel cu o PC). Suplimentarea caloric-proteică şi trigliceridele cu lanţ mediu se impun la caşecticii rezistenţi la celelalte măsuri.

Suportul nutritiv. Mulţi bolnavi îşi menţin greutatea datorită menţinerii unui apetit bun. Unii însă, foarte slăbiţi, caşectici, ori prezentând o complicaţie, necesită suplimentare caloric-proteică pe cale uneori enterală (pe sondă) ori parenterală, pentru perioade de săptămâni sau luni. Abia după obţinerea unei redresări se trece la prânzuri orale frecvente, bogate în proteine asociate cu tratament enzimatic.

Dacă greutatea corporală nu se redresează, se va asigura aportul de grăsimi prin *trigliceride cu lanţ mediu,* 40 g/24 ore. Acestea sunt o mixtură de gliceride preparată din ulei de cocos constând din acizi graşi octanoic (C_8) şi decanoic (C_{10}) care, spre deosebire de trigliceridele cu lanţ lung sunt parţial hidrosolubili, mai uşor hidrolizabili de către lipază, se absorb mai rapid şi trec în vena portă mai curând decât în limfă, fără reesterificare în mucoasa intestinală. Unele trigliceride cu lanţ mediu se absorb intacte. De aceea, dacă celelalte măsuri nu au putut aboli steatoreea, se adaugă trigliceridele cu lanţ mediu ca ulei de cocos la masă (sau ca "preparate" de trigliceride cu lanţ mediu), cu şansa de a putea redresa şi menţine greutatea corporală.

Tratamentul complicaţiilor rezultă de la capitolul "Pancreatita acută" (ascita, pseudochistele ş.a.). Deşi şansa ca *diabetul* din PC să răspundă la medicaţie orală nu este mare, se preferă a se începe terapia cu preparate orale înainte de a recurge la insulină, chiar cu riscul menţinerii unei uşoare hiperglicemii. Când se recurge la insulină, aceasta se va administra cu multă prudenţă, spre a evita riscul unei hipoglicemii prelungite, favorizată de deficitul de glucagon, care nu poate contracara o hipoglicemie insulinică.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Este indicat în terapia complicaţiilor (vezi PA) şi în *terapia durerii,* în cazurile în care alte metode nu au dat rezultate şi pentru a evita obişnuinţa pe care o poate genera o terapie permanentă cu opioide. În lipsa dilataţiilor ductale şi când există stricturi localizate, limitate ca arie, *rezecţia pancreatică parţială* ameliorează durerea. Obstrucţia ductală cu dilataţie beneficiază de *decompresie* cu atenuarea durerii. Un duct pancreatic principal peste 8 mm diametru indică o pancreatojejunostomie laterală. Se încearcă ameliorarea durerii prin *papilotomie endoscopică* cu extragerea calculilor pancreatici (uneori posibilă numai după litotripsia externă a unor calculi de dimensiuni mari). De asemenea, instalarea unui "stent" în ductul pancreatic, pe cale endoscopică, se bucură de popularitate, dar necesită evaluare prin studii controlate. *S-a mai încercat blocarea percutantă a plexului celiac cu alcool,* ganglionectomie celiacă sau splanhnicectomie. Aceste proceduri ameliorează doar tranzitor durerea şi sunt pe cale de a fi părăsite.

Când pancreasul este afectat difuz (pancreatită alcoolică) şi durerea nu cedează la terapia cu enzime, ea poate fi abolită numai prin rezecţia a 50-95% din pancreas. *Pancreatectomia subtotală* impune ulterior terapie enzimatică de substituţie şi în cca 50% din cazuri terapie cu insulină; se încearcă în acest sens autotransplantarea fragmentară de insule pancreatice; autotransplantarea de segmente pancreatice denervate şi vascularizate poate asigura o glicemie normală după pancreatectomie.

Bibliografie

Banks P. – Chronic Pancreatitis in: Schleisenger and Fordtran's Gastrointestinal disease, 6th ed., 1968, W.B. Saunders.

Go V.L., Gardner J.D., Brooks F., Lebenthal E., Di Magno E., Scheele G.A. – The exocrine pancreas, 1993, Raven Press.

Lankish P.G. şi colab. – The course of pain is the same in alcohol and non alcohol induced chronic pancreatitis. Pancreas, 1995, 10:338.

Lowenfels A.B. şi colab. – Prognosis of chronic pancreatitis. An international Multicenter study. Am. J. Gastroenterol, 1994, 89:1 467.

Steer K.L. şi colab. – Chronic Pancreatitis. N. Engl. J. Med., 1995, 332:1 482.

CAPITOLUL XLI

TUMORILE PANCREASULUI ENDOCRIN

PROF. DR. **DAN OLTEANU**

Carcinoidul pancreatic 1060
Gastrinomul 1060
Morfopatologie 1061
Tablou clinic 1062
Examene de laborator 1063
Diagnostic 1064
Tratament 1064
Insulinomul 1065
Tablou clinic 1066
Diagnostic 1066
Tratament 1067
Vipomul 1068
Tablou clinic 1068
Diagnostic 1069
Tratament 1069
Glucagonomul 1069
Diagnostic 1070
Tratament 1071
Somatostatinomul 1071
Tablou clinic 1071
Diagnostic 1071
Tratament 1072
Alte tumori insulare 1072

Tumorile pancreatice endocrine sunt tumori ale insulelor pancreatice care, secretând hormoni, realizează manifestări clinice în relaţie cu secreţia hormonală (tabelul I). Ele reprezintă peste 80% din toate tumorile pancreatice insulare.

Restul sunt tumori pancreatice insulare nonfuncţionale şi nu prezintă un sindrom clinic care poate fi pus pe seama unui hormon secretat. Totuşi, unele din aceste tumori nonfuncţionale sintetizează peptide, ca motilina ori polipeptidul pancreatic. Tumorile pancreatice insulare reprezintă cca 5% din totalitatea tumorilor pancreatice.

CARCINOIDUL PANCREATIC

(Vezi capitolul "Sindromul carcinoid")

GASTRINOMUL (sindromul Zollinger-Ellison)

Gastrinoamele sunt tumori ale insulelor pancreatice cu celule G, secretoare de mari cantităţi de gastrină, hormon care determină hipersecreţie gastrică acidă şi ulcere peptice grave. Tumoarea este malignă în 40-66% din cazuri. Primele semne ale bolii apar între 30 şi 60 de ani. 0,1-1% din toate ulcerele peptice sunt produse de gastrinoame.

TABELUL I

TUMORI PANCREATICE ENDOCRINE (adaptat după C. Grunfeld)

Denumirea tumorii	*Celula insulară pancreatică implicată*	*Hormon secretat*	*Alţi hormoni secretaţi sau aflaţi în tumoare*	*Procent de malignitate*
Gastrinom (Sindrom Zollinger-Ellison)	G	Gastrină	ACTH, glucagon, MSH, parathormon, factor eliberator pentru hormonul de creştere, insulină, polipeptid pancreatic, VIP, 5-HIAA*, somatostatină, calcitonină	40-66
Insulinom	B (beta)	Insulină	Gastrină, 5-HIAA, glucagon, ACTH, somatostatină, polipeptid pancreatic, factor eliberator pentru hormonul de creştere	10
Vipom (Sindrom Verner-Morrison; sindrom diaree apoasă; hipokaliemie; aclorhidrie; holera pancreatică)	D_1	VIP (Vasoactive Intestinal Peptide)	Peptid-histidin-metionină, somatostatină, helodermină, neurotensină, polipeptid pancreatic, factor eliberator pentru hormonul de creştere, gastrină, prostaglandine (?)	60
Glucagonom	A (alfa)	Glucagon	Polipeptid pancreatic, insulină, VIP, 5-HIAA, gastrină	> 75
Somatostatinom	D	Somatostatină	Insulină, calcitonină, gastrină, VIP, ACTH, prostaglandine (PGE_2), substanţă P, motilină, glucagon, 5-HIAA, polipeptid pancreatic	> 70
Alte tumori	PP-om – – – – – Polipeptid pancreatic Neurotensinom – – Neurotensină Alte – – – – – – ACTH, melanocitostimulant hormon, vasopresină			

*5-HIAA = 5-hidroxiindolacetic acid

MORFOPATOLOGIE

Gastrinoamele sunt *cele mai frecvente tumori pancreatice endocrine.* Ele sunt situate *în pancreas* numai în 80% din cazuri. In 20% din cazuri gastrinomul este *extrapancreatic:* în peretele duodenului, în antrul gastric, intestinul subţire distal, splină (la nivelul hilului), ficat, ganglioni limfatici, ovar (chistadenom mucos).

Gastrinomul pancreatic se localizează de obicei în capul pancreasului şi se prezintă cel mai adesea ca *tumori multiple de dimensiuni mici,* sub 1 cm

diametru. Dimensiunile tumorii au însă variaţii între 2 mm şi 20 cm. *Gastrinomul malign* metastazează în ficat, ganglioni limfatici regionali, piele, peritoneu, mediastin, oase. Gastrinomul creşte lent, dar metastazele pot fi mai agresive decât tumoarea primară. În 10% din cazuri coexistă o hiperplazie a celulelor insulelor pancreatice. 20-50% din *gastrinoame evoluează în cadrul sindromului MEN I* ("Multiple Endocrine Neoplazia I") sau sindromul Werner, care presupune tumori ale mai multor sisteme endocrine: ale insulelor pancreatice, tumori sau hiperplazie paratiroidiană, adenoame suprarenale şi hipofizare. Sindromul MEN I se moşteneşte şi este o boală autosomal dominantă. Gena MEN I aparţine cromosomului 11. Gastrinomul asociat cu sindromul MEN I are o evoluţie de obicei benignă. Tumorile paratiroidiene şi hipofizare sunt de obicei benigne iar cele pancreatice, deşi mai des sunt maligne, pot fi uneori şi ele benigne. MEN I este o eroare a reglării sau a diferenţierii crestei neurale embrionare (neurocrestopatie) unde se află situată şi cel puţin o parte a sistemului endocrin. Componentele endocrine ale acestei creste neurale fac parte dintr-un subsistem al celulelor APUD. Celulele tumorilor neuroendocrine păstrează, toate, capacitatea de preluare şi decarboxilare a precursorilor aminici: Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (APUD). Neoplasmele derivate din aceste celule se numesc APUD-oame. Aceste celule au capacitatea de a secreta şi hormoni peptidici: adenoamele paratiroidiene pot secreta chiar şi gastrină, iar celulele G ale insulelor pancreatice pot secreta mulţi hormoni diferiţi de gastrină (tabelul I). În sindromul Zollinger-Ellison masa de celule parietale este de 3-6 ori mai mare decât cea normală, ca efect al hipergastrinemiei.

TABLOU CLINIC

Bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison se adresează medicului în cca 2/3 din cazuri pentru *ulcer* şi în 1/3 din cazuri pentru *diaree* ca manifestare dominantă. *Ulcerele sunt grave:* profunde, gigante, unice sau multiple, refractare la tratamentul clasic, rapid recurente după cura chirurgicală. Localizarea acestor ulcere este în 75% din cazuri cea clasică, dar în 25% din cazuri ulcerele apar în zone neobişnuite: esofag inferior, porţiunea a II-a şi a III-a a duodenului, jejun. Radiologic, secreţia gastrică apare excesivă.

Diareea apare datorită efectului purgativ al secreţiei gastrice abundente şi ca rezultat al iritaţiei de către HCl a mucoasei intestinului subţire, cu hipersecreţie consecutivă de apă. Diareea există la peste 50% din bolnavi şi la 7% din bolnavi ea poate fi prezentă în lipsa ulcerelor pe care uneori le precedă. Diareea poate fi ameliorată prin aspiraţie gastrică.

Diareea este de obicei apoasă. Mai rar există steatoree, datorită inhibării lipazei pancreatice în condiţiile pH-ului acid din intestin şi datorită precipitării în condiţii de pH scăzut a acizilor biliari care nu-şi mai pot exercita astfel rolul. Scade, de asemenea, absorbţia de acizi graşi şi de monogliceride. Se adaugă tot ca efect al pH acid din intestinul subţire, un grad de malabsorbţie a vitaminei B_{12}, corectabil prin neutralizarea pH-ului acid intestinal şi nu prin suplimentarea cu factor intrinsec.

Examenul radiologic gastroduodenal evidenţiază ulcerele şi pliuri hipertrofice ale mucoasei gastrice, duodenale, chiar jejunale.

Endoscopia confirmă aceste date.

Examenul secreţiei de acid clorhidric arată o secreţie bazală de peste 10-15 mEq/oră la 66-90% din bolnavi. Uneori, secreţia bazală de HCl atinge 100 mEq/oră.

Gastrina serică în sindromul Zollinger-Ellison este crescută şi valori "à jeun" de peste 200 pg/ml (200 ng/l) susţin diagnosticul. Gastrinemia normală "à jeun" este 40-100 pg/ml (40-200 ng/l). Uneori gastrinemia creşte la peste 1 000 pg/ml şi s-au atins valori de 450 000 pg/ml.

Valori ale gastrinemiei peste 200 pg/ml apar însă şi în atrofia gastrică, gastrita atrofică, rezecţia gastrică, insuficienţa renală, rezecţia intestinală mare, feocromocitom, medicaţie H_2-blocantă sau tratament cu omeprazol. De aceea, diagnosticul de sindrom Zollinger-Ellison este ferm susţinut numai la valori ale gastrinemiei de cel puţin 500 pg/ml şi mai ales la valori de peste 1000 pg/ml. Pentru valori ale gastrinemiei între 200-500 pg/ml este util pentru diagnostic un test de provocare la calciu sau secretină care numai în sindromul Zollinger-Ellison determină creşteri mari ale gastrinemiei: la peste 90% din bolnavii cu gastrinom, gastrinemia creşte cu cel puţin 200 pg/ml în 15 min de la injectarea i.v. de secretină în doză de 2 unităţi/kgcorp. Injectarea de calciu ca gluconat de calciu i.v. 5 mg/kg/oră timp de 3 ore este urmată, la peste 80% din gastrinoame, de creşterea gastrinemiei cu mai mult de 400 pg/ml peste valorile bazale. Metoda de stimulare cu calciu este tot mai puţin folosită din cauza riscurilor calciului administrat i.v. Se mai utilizează de asemenea un "prânz standard" care este urmat de creşteri ale gastrinemiei cu valori sub 50% faţă de cele bazale; în ulcerul duodenal cu hiperplazie de celule G antrale prânzul determină creşteri mari, cu peste 200% ale gastrinemiei, iar în gastrita atrofică şi ulcerul duodenal obişnuit, doar creşteri moderate.

Cel mai bun test diagnostic biologic rămâne *testul la secretină,* care susţine diagnosticul de sindrom Zollinger-Ellison când gastrinemia creşte cu ≥200 pg/ml, indiferent de nivelul gastrinemiei "à jeun".

Demonstrarea tumorii primare şi a metastazelor la bolnavi cu argumente clinice şi de laborator (debit HCl, gastrinemie) pentru sindrom Zollinger-Ellison se face prin tehnici imagistice şi, uneori, prin explorare chirurgicală.

Ecografia şi tomografia computerizată (TC) detectează numai 25% din tumori deoarece acestea sunt de obicei mici. *Angiografia selectivă* poate evidenţia doar 25% din tumorile sau metastazele hepatice evidenţiate chirurgical. *TC este superioară angiografiei.* Combinarea TC cu angiografia selectivă depistează 80% din tumorile evidenţiate chirurgical şi 44% din tumorile pacienţilor cu sindrom Zollinger-Ellison susţinut clinic şi prin probe de laborator. Numai ocazional endoscopistul depistează un gastrinom în duoden ori

în antrul gastric. Chirurgul, la o explorare minuţioasă, poate identifica peste 50% din gastrinoamele dovedite clinic şi prin probe de laborator.

DIAGNOSTIC

Este sugerat de prezenţa ulcerelor peptice grave sau/şi a diareei, mai ales în prezenţa unui istoric familial de ulcer duodenal şi este susţinut de prezenţa hipersecreţiei de HCl şi a hipergastrinemiei. Tumoarea primară şi/sau metastazele se detectează ecografic, prin TC şi angiografie şi chirurgical. Diagnosticul microscopic poate întâmpina dificultatea asemănării, la microscopul optic, a gastrinomului din peretele tubului digestiv cu carcinoidul. Încadrarea în sindromul MEN I este sugerată de un istoric familial de tumori endocrine şi de prezenţa adenomului hipofizar, a hipercalcemiei, a litiazei renale.

TRATAMENT

Pericolul sindromului Zollinger-Ellison constă nu atât în ulcerele grave care astăzi pot fi stăpânite prin medicaţie, cât în invazia unei tumori primare maligne. Clasic, se efectua îndepărtarea "organului ţintă" prin gastrectomie; astăzi această indicaţie reprezintă o excepţie. Terapia actuală urmăreşte să păstreze stomacul în condiţiile reducerii secreţiei acide şi să îndepărteze tumoarea primară.

Reducerea secreţiei gastrice acide permite controlul ulcerelor şi al diareei când se obţine un debit bazal HCl sub 10 mEq/oră. Acest obiectiv se realizează prin blocanţi ai receptorilor H_2 şi omeprazol.

Blocanţii receptorilor H_2 se pot administra în doze care depăşesc dozele maxime admise în ulcerul peptic obişnuit. Ei au efect în peste 80% din cazuri (vindecă ulcerul). Doza de cimetidină necesară este în 50% din cazuri 1 200 mg/24 ore, divizată la 4-6 ore. În restul cazurilor sunt necesare doze mai mari: 2 500 mg/24 ore sau 5 000 mg/24 ore şi chiar 13 000 mg sau mai mult/24 ore. Ranitidina este eficientă în doze de 0,6 g până la 3,6 g/24 ore, iar famotidina în doză medie de 0,24 g/24 ore până la doze maximale de 0,48 g/24 ore.

Tratamentul cu blocanţi ai receptorilor H_2 nu se întrerupe niciodată. Întreruperi chiar scurte determină reapariţia ulcerelor. Uneori controlul ulcerelor necesită creşterea progresivă a dozelor, prin tatonare treptată. Pentru reducerea necesarului de blocanţi H_2 şi în cazuri refractare se pot asocia anticolinergice (pirenzepina), octreotid (analog al somatostatinei care scade secreţia de gastrină), vagotomie supraselectivă (suprimă inervaţia celulelor parietale), antiacide (30 mg gel de hidroxid de aluminiu şi magneziu la 1 şi la 3 ore după mese).

Omeprazolul este folosit tot mai mult ca prim medicament sau, în cazuri rezistente la blocanţii receptorilor H_2, întrucât este mai potent decât aceştia în inhibarea secreţiei de HCl. Omeprazolul este eficace aproape în

toate cazurile de sindrom Zollinger-Ellison: el inhibă secreţia de H^+ în ultima ei etapă, prin inhibarea pompei protonice $H^+ \rightleftarrows K^+$, ca rezultat al inhibării ATP-azei. Omeprazolul se administrează în sindromul Zollinger-Ellison în doză de 20-120 mg/24 ore oral.

Controlul hipercalcemiei prin paratiroidectomie permite un control mai bun al debitului HCl prin blocanţi H_2 sau omeprazoi.

Gastrectomia totală are indicaţii numai atunci când terapia medicală nu controlează boala; rezecţiile gastrice parţiale cu vagotomie şi piloroplastie sunt urmate de obicei de reapariţia ulcerelor. După gastrectomia totală se indică suplimentare cu preparate de fier şi cu 100 gamma vitamină B_{12} lunar i.m.

Rezecţia tumorilor primare nu este posibilă decât în aproximativ 20% din cazuri, întrucât multe tumori nu pot fi detectate, mai ales datorită localizărilor extrapancreatice. Când sindromul Zollinger-Ellison se încadrează în sindromul MEN I nu este posibilă de obicei extirparea gastrinomului, întrucât la momentul diagnosticului există gastrinoame multiple şi adesea metastazate. Evoluţia sindromului MEN I este însă satisfăcătoare sub tratament medical în ce priveşte manifestările gastrinomului. Pentru coafectarea celorlalte glande se efectuează terapia de specialitate: paratiroidectomie completă cu transplantare de fragmente extirpate la nivelul coapsei ori antebraţului de unde ţesutul va fi înlăturat uşor în caz de reapariţie a hiperparatiroidismului; radioterapie pentru tumori hipofizare; bromocriptină în prolactinom.

În *cazuri nerezecabile,* embolizarea arterei hepatice ameliorează durerea şi reduce masa tumorală.

Chimioterapia gastrinomului metastatic, inoperabil, este eficace numai iniţial (scade masa tumorii şi gastrinemia) şi la mai puţin de 50% din bolnavi, dar nu prelungeşte viaţa. În 10 ani decedează 75% din cazurile cu gastrinoame metastatice. Chimioterapia foloseşte streptozocină asociată cu 5-fluorouracil, iar unele scheme adaugă şi doxorubicină. Au fost semnalate rezultate favorabile cu interferon.

INSULINOMUL

Este o tumoare a insulelor pancreatice, cu celule B (beta), care secretă necontrolat insulină; rezultă astfel un sindrom hipoglicemic, care se manifestă precoce şi adesea intens. Tumoarea este în peste 80% din cazuri mică (sub 2 cm diametru) şi solitară; 10% din insulinoame sunt maligne şi prezintă deja metastaze ganglionar-locale şi hepatice, în momentul diagnosticului. În 10% din cazuri insulinomul se asociază cu sindromul MEN I. Unele insulinoame secretă, în afară de insulină, şi alţi hormoni: gastrină, 5-HIAA, glucagon, ACTH, somatostatină, polipeptid pancreatic, factor eliberator pentru hormonul de creştere. Rareori, insulinomul apare la un diabetic, dar numai la cei nondependenţi de insulină.

Incidenţa insulinomului este 1/250 000 locuitori pe an, fiind astfel, ca frecvenţă, a doua tumoare pancreatică endocrină după gastrinom. Poate apărea la orice vârstă, dar mai des între 40-60 de ani, cu uşoară predominanţă la femei.

TABLOU CLINIC

Tulburările de memorie şi raţionament în cadrul hipoglicemiei fac la început dificilă obţinerea unui istoric limpede de la bolnav, ceea ce întârzie diagnosticul. Hipoglicemia "à jeun" inhibă la omul normal secreţia de insulină. În insulinom, supresia secreţiei de insulină de către hipoglicemie este inadecvată, astfel încât insulinomul se caracterizează prin hipoglicemie asociată cu insulinemie normală sau crescută. În timp se accentuează şi devin edificatoare pentru diagnostic *manifestările neuropsihice ale hipoglicemiei acute:* cefalee, dificultate şi lentoare în vorbire, slăbiciune musculară uneori extremă, tulburări vizuale (diplopie), convulsii, manifestări psihice, confuzie. Eliberarea de catecolamine secundară hipoglicemiei explică *tulburările vegetative adrenergice,* ca tendinţa la lipotimii, tremurăturile, sudoraţia, paloarea, aritmiile cardiace, foamea, iritabilitatea nervoasă. *Afectarea psihică* poate progresa până la comă şi moarte. 20% din bolnavi sunt clasaţi iniţial ca bolnavi neurologici sau psihici.

Simptomele hipoglicemiei sunt accentuate de efort, consum de alcool, dietă hiperproteică şi hipoglucidică, post, administrare de sulfoniluree.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de insulinom se bazează pe asocierea hipoglicemiei pe nemâncate cu niveluri normale ori crescute ale insulinemiei. Se admite cu valoare diagnostică asocierea unei glucoze serice < 50 mg/100 ml cu o insulină plasmatică > 20 micro U/ml. Uneori apare *triada Whipple:* 1) hipoglicemie pe nemâncate; 2) simptome ale hipoglicemiei în prezenţa unei glucoze serice sub 40 mg/100 ml; 3) dispariţia manifestărilor hipoglicemice după administrarea de glucoză i.v. Dacă nu apare triada Whipple poate fi util *testul la tolbutamidă:* pledează pentru insulinom prezenţa hipoglicemiei asociate cu hiperinsulinemie, la 2-3 ore de la administrarea a 1 g tolbutamidă i.v. O altă modalitate de susţinere a diagnosticului este ca după 72 de ore de post (în cursul cărora bolnavul trebuie să fie activ şi are permisiunea de a consuma băuturi nonalcoolice) să se dozeze glucoza, insulina şi cortizolul la fiecare două ore. În caz de insulinom, hipoglicemia (sub 50 mg/100 ml ser la bărbat şi sub 45 mg/100 ml ser la femeie) apare în 24 de ore de post. Raportul insulină plasmatică/glucoză serică este în insulinom > 0,4 (normal < 0,3).

TC detectează aproximativ 50% din insulinoame. *Ecografia* are o sensibilitate de până la 70%, iar ecografia intraoperatorie ridică acest procent la 86%. *Angiografia* vizualizează tumorile ca fiind intens vasculare. *Venografia portală transhepatică* cu dozarea venoasă selectivă a insulinemiei în sângele venei porte şi al venei pancreatice are sensibilitate de 80%, dar metoda este invazivă şi este rareori folosită. *Palparea la laparotomie* detectează 80-90% din tumori. *Natura malignă ori benignă a tumorii* se precizează prin dozarea gonadotropinei corionice serice (ori a subunităţilor alfa sau beta), care creşte numai în tumoarea malignă.

Diagnosticul diferenţial. *Hipoglicemiile din tumorile extrapancreatice* sunt relativ frecvente şi apar în toate tipurile histopatologice de tumoare, dar cel mai des în tumori retroperitoneale, intratoracice, abdominale. Astfel, hipoglicemia apare, ca manifestare paraneoplazică, în carcinomul hepatocelular, tumori corticosuprarenale, carcinomul bronşic, cancerul tubului digestiv şi chiar în cancerul pancreatic nonendocrin (ductal). Unele tumori probabil metabolizează în exces glucoza spre lactat. Altele secretă substanţe inhibitorii ale neoglucogenezei şi care accentuează glicoliza hepatică. Unele tumori ar secreta factori *insulin-like* (mezoteliom, fibrosarcom, hemangiopericitom). Raportul insulină/glucoză nu este însă afectat în aceste condiţii patologice.

Rareori apar probleme de diferenţiere faţă de *hipoglicemia autoimună* prin apariţia anticorpilor antiinsulină în lipsa vreunei administrări exogene de insulină sau apariţia anticorpilor antireceptori insulinici. Mai frecvent diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu *hipoglicemia în cadrul disfuncţiei axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal* care se exclude prin prezenţa în insulinom, în cursul postului de 72 de ore, a unor valori progresiv crescătoare ale cortizolului seric.

Hipoglicemia secundară administrării de sulfoniluree se susţine prin dozarea în ser a sulfonilureei, care apare crescută, iar *hipoglicemia după administrare de insulină* este înlăturată prin *"testul supresiei peptidului C"*. Peptidul C al proinsulinei are valori serice normale ≤ 1,2 ng/ml şi scade în administrarea exogenă de insulină, care suprimă producţia de insulină endogenă. Peptidul C evoluează paralel cu nivelul insulinemiei endogene. În insulinom, nivelurile serice ale peptidului C sunt normale sau crescute, iar raportul între proinsulină şi insulină este crescut (peste 20%) întrucât insulinomul procesează insuficient proinsulina.

Hipoglicemia din insuficienţa hepatică gravă evoluează cu un raport normal insulină/glucoză în ser, iar tabloul clinic este sugestiv.

TRATAMENT

Hipoglicemia se tratează de urgenţă cu glucoză i.v. şi octreotid, care inhibă secreţia de insulină din insulinom. Ceilalţi agenţi terapeutici au efecte mai slabe: beta-blocante adrenergice, fenitoin, diazoxid.

Îndepărtarea chirurgicală a tumorii are rezultate bune, vindecarea chirurgicală apropiindu-se de 90%, întrucât numai 10% din insulinoame sunt maligne (90% sunt benigne). Tumoarea unică, mică, superficială se îndepărtează cu uşurinţă. Tumorile multiple ori voluminoase sau profunde impun "pancreatectomie distală subtotală" (rezecţia a 80% din pancreas). Dacă nu se detectează tumoarea prin nici una din metode şi nici prin palpare intraoperatorie se poate încerca "rezecţia pancreatică distală în etape" pornind de la coada pancreasului spre cap, rezecţiile succedându-se până când secţiunile la gheaţă din porţiunile de pancreas rezecat sau/şi glicemia demonstrează că toată substanţa proliferantă a fost suprimată.

Cazurile cu metastaze şi cazurile cu hipoglicemie ce persistă după pancreatectomie (atestând persistenţa de ţesut tumoral) beneficiază de *controlul medical al atacurilor hipoglicemice.* Uneori sunt suficiente prânzuri frecvente bogate în hidraţi de carbon. În cazuri cu hipoglicemie mai accentuată sau/şi refractară sunt necesari *agenţi hiperglicemianţi: Octreotidul* (analog al somatostatinei) este considerat cel mai eficace, dar ar trebui rezervat cazurilor rezistente la diazoxid, deoarece octreotidul poate uneori agrava hipoglicemia prin inhibarea glucagonului şi/sau a somatotropinei. Dozele folosite sunt de 50 micrograme (de 2-3 ori pe zi). *Diazoxidul* - 100 mg de 2 ori pe zi, oral, combate hipoglicemia inhibând eliberarea de insulină şi crescând secreţia de catecolamine. Doza de diazoxid se poate dubla ulterior şi poate ajunge până la 600-800 mg/zi. În timp, pot apărea efecte adverse ca greaţa şi vărsăturile, retenţia de apă şi sodiu, cetoacidoză diabetică, comă hiperosmolară, hipertricoză. Efectele adverse nu pun probleme în terapia de urgenţă ci numai în administrare prelungită. *Chimioterapia* antineoplazică foloseşte în cazurile cu metastaze asocierea de streptozocină-doxorubicină, care este superioară asocierii streptozocinei cu 5-fluorouracil. Poate fi utilă şi streptozocina singură, acest antibiotic având efect distructiv asupra celulelor beta insulare. Chimioterapia obţine remisiunea şi prelungeşte durata de viaţă în 50% din cazuri.

VIPOMUL (SINDROMUL VERNER-MORRISON; SINDROMUL DIAREE APOASĂ, HIPOKALIEMIE, ACLORHIDRIE; HOLERA PANCREATICĂ)

Vipomul este o tumoare insulară pancreatică, cu celule D_1, cu caracter malign în 60% din cazuri, care secretă peptid vasoactiv intestinal: VIP *("Vasoactive Intestinal Peptide").* VIP are acţiune asupra receptorilor specifici de pe celulele epiteliale intestinale, producând o hipersecreţie de clor şi sodiu.

Vipomul are, în peste 50% din cazuri, dimensiuni mari şi este deja metastazat la momentul diagnosticului. Localizarea preferenţială este în corpul sau coada pancreasului. Numai câteva cazuri sunt citate în asociaţie cu MEN I. În 20% din cazuri există hiperplazie a celulelor insulare. 85-90% din vipoame sunt situate în pancreas, iar restul sunt carcinoame pulmonare cu celule mici, ori provin din celule neuroendocrine ale mucoasei intestinale, sau sunt mastocitoame, ganglioneuroblastoame, feocromocitoame. În celulele vipomului pot exista şi somatostatină, neurotensină, helodermină şi mai ales peptid-histidin-metionină, înrudită cu VIP şi produsă de acelaşi ARN mesager ca şi VIP. De asemenea, se menţionează polipeptidul pancreatic, factor eliberator pentru hormonul de creştere, gastrină, prostaglandine(?). Peptidele vasoactive stimulează intens secreţiile intestinului subţire.

TABLOU CLINIC

Boala se manifestă prin *diaree apoasă, secretorie,* care poate depăşi 3 l/24 ore cu *deshidratare* şi *pierdere de potasiu* (kaliemie sub 3 mEq/l).

Diareea poate să preceadă diagnosticul cu 1-5 ani. Bolnavii prezintă adesea şi hipoclorhidrie prin acţiunea inhibitorie a VIP asupra secreţiei de acid clorhidric. Hipopotasemia explică slăbiciunea musculară extremă, letargia, mergând până la paralizie musculară flască, insuficienţă renală prin nefropatie hipokaliemică. Pierderea de bicarbonat în cadrul diareei explică acidoza. La 50-66% din bolnavi există hipercalcemie, care de obicei nu exprimă un hiperparatiroidism. Uneori apare şi hipofosfatemie, iar peste 50% din bolnavi au hiperglicemie explicată prin inhibarea secreţiei de insulină de către hipopotasemie şi prin glicogenoliza hepatică, indusă de VIP. În cursul puseelor de diaree, unii bolnavi fac *flush* cutanat ca şi cel din sindromul carcinoid.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se susţine când la o diaree cu un volum al scaunului ≥ 1 l/24 ore se asociază un *nivel plasmatic crescut al VIP* (apreciat prin metodă radioimunologică). Caracterul de "diaree secretorie" este susţinut de o osmolaritate a scaunului apropiată de cea a plasmei.

Ecografia şi *TC, angiografia* sunt capabile de a localiza tumoarea în mai puţin de 50% din cazuri. De asemenea, aceste metode pot să localizeze metastazele. Tumoarea primară este decelată adesea abia la explorarea chirurgicală.

TRATAMENT

Rezecţia chirurgicală a tumorii este urmată de vindecare în 50% din cazuri. Dacă tumoarea este nedecelabilă şi simptomatologia persistă, se recurge la pancreatectomie subtotală. Dacă există hiperplazie insulară, soluţia este pancreatectomia totală. Toate metastazele accesibile vor fi rezecate pentru că astfel manifestările bolii se ameliorează.

Terapia suportivă urmăreşte înlocuirea apei şi electroliţilor pierduţi, în special corectarea hipokaliemiei cu 200-300 mEq/zi, suplimentare cu bicarbonat spre a combate acidoza. Prednisonul, deşi nu reduce cantitatea de VIP din circulaţie, reduce volumul diareei şi masa tumorală, la 50% din bolnavii cu metastaze, când este administrat în doză de 20 mg/24 de ore. Octreotidul reduce, la cei mai mulţi bolnavi, diareea şi masa tumorală (50-100 micrograme de 3 ori/zi).

În cazul tumorilor metastatice cu metastaze manifeste clinic, *embolizarea arterei hepatice şi chimioterapia* cu streptozocină şi doxorubicină sau 5-fluorouracil reduc diareea şi masa tumorală în aproape 90% din cazuri. Este eficient şi alfa-interferonul.

GLUCAGONOMUL

Este o tumoare a celulelor insulare A (alfa), secretantă de glucagon, manifestată prin diabet zaharat, dermatită şi pierdere ponderală – în absenţa

anorexiei. Boala debutează în jurul vârstei de 50 de ani. Poate apărea în asociere cu MEN I. Glucagonomul este malign în peste 75% din cazuri. Tumoarea creşte lent, astfel încât supravieţuirea este lungă, chiar în stadiul metastatic.

Glucagonomul este o tumoare rară: sunt raportate mai puţin de 200 de cazuri, dintre acestea 80% fiind femei. Glucagonomul este de obicei tumoare unică, de dimensiuni mari, cu creştere lentă, dar metastatică în aproape 80% din cazuri la momentul diagnosticului. Metastazarea are loc în ganglionii limfatici, ficat, oase. Tumoarea poate secreta şi alte peptide: polipeptid pancreatic, insulină, VIP, 5-HIAA, gastrină. Efectele biologice ale secreţiei de glucagon sunt multiple: stimulează glicogeneza, secreţia de insulină, cetogeneza, inhibă secreţiile gastrice şi pancreatice, precum şi motilitatea gastrointestinală.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de glucagonom se suspectează pe baza datelor clinice (dermită migratorie şi rezistentă la tratament, diabet zaharat, pierdere ponderală neexplicată, anemie, hipolipemie etc.) şi se confirmă prin dozarea glucagonului plasmatic şi prin metode imagistice. Glucagonul plasmatic este, pe nemâncate > 1 000 ng/l (> 1 000 pg/ml) faţă de valorile normale de 50-100 ng/l (50-100 pg/ml).

Diabetul este uşor, uneori evidenţiabil doar prin scăderea toleranţei la glucoză. *Dermatita* are aspect de erupţie cronică caracteristică şi apare la 2/3 din cazuri. Manifestarea dermatologică constă în eritem cutanat în relief, care adesea dezvoltă o bulă centrală, care erodează şi se acoperă de cruste exfoliante. Alteori are aspect psoriazic. După dispariţia leziunii, zonele respective rămân indurate şi hiperpigmentate. Eritemul este localizat pe faţă, abdomen, perineu, extremităţi şi în timp ce unele zone se vindecă, altele dezvoltă leziunea. Aspectul migrator al leziunilor justifică denumirea de "eritem necrolitic migrator". Asociat, poate apărea stomatită şi glosită (limbă lucioasă şi roşie) la 1/3 din bolnavi şi uneori cheilită angulară, leziuni distrofice ale unghiilor, subţierea firelor de păr. Dermatita ar putea fi expresia unui deficit nutriţional în zinc şi în aminoacizi, eventual acizi graşi. Bolnavii prezintă adesea hipolipemie, deficit mare de aminoacizi (alanină, glicină, serină). Deşi unii bolnavi prezintă diaree, *pierderea ponderală* este în principal efectul catabolic al excesului de glucagon. Bolnavii scad în greutate deşi se alimentează. La unele cazuri se dezvoltă şi alte manifestări, cum ar fi anemia normocromă sau tromboembolismul.

Ecografia, TC şi angiografia localizează relativ uşor tumoarea, deoarece aceasta are de obicei dimensiuni mari. Diagnosticul diferenţial include alte situaţii cu glucagon circulant crescut: cetoacidoza diabetică, boli hepatice, insuficienţa renală, sepsis, post, sindrom de malabsorbţie în enteropatia la gluten. În aceste stări glucoza supresează nivelul crescut al glucagonului circulant, ceea ce nu se întâmplă în glucagonom. Administrarea de arginină creşte nivelul glucagonului circulant numai în absenţa glucagonului.

TRATAMENT

Rezecţia tumorii amendează manifestările bolii la 1/3 din cazuri. La tumorile nerezecabile ori recurente, *chimioterapia* aduce ameliorări modeste: se folosesc combinaţii, cel mai des streptozocină plus doxorubicină, 5-fluorouracil şi decarbazină. Secreţia de glucagon poate fi diminuată şi de către fenoxibenzamină. Chiar în stadiul metastatic supravieţuirea este lungă, până la 15 ani.

Eritemul cutanat regresează tranzitor la *terapia orală cu zinc,* uneori la simplă hidratare i.v., sau la administrare de acizi graşi şi mai ales la aminoacizi i.v. De asemenea, eritemul poate retroceda la *octreotid,* care stopează uneori şi pierderea ponderală.

SOMATOSTATINOMUL

Este o tumoare cu celule insulare pancreatice D, malignă în 70% din cazuri, secretantă de somatostatină. La momentul diagnosticului, tumoarea este de obicei solitară, mare şi în stadiu metastatic. Somatostatinomul are o localizare pancreatică în peste 50% din cazuri, restul situându-se extrapancreatic, în intestinul subţire. Şi alte tumori pot secreta somatostatină (carcinom pulmonar cu celule mici, carcinom tiroidian medular, feocromocitom). Somatostatinomul este adesea descoperit întâmplător la o laparotomie: în tumoare se găsesc concentraţii crescute de somatostatină. Somatostatinomul se poate asocia cu MEN tip II b.

Tulburările fiziopatologice în somatostatinom sunt rezultatul hipersecreţiei de somatostatină (de 10-15 ori faţă de normal) şi a efectelor sale multiple: inhibiţia secreţiei hormonilor gastrointestinali, a secreţiei gastrice şi pancreatice, a motilităţii intestinale şi a contracţiei vezicii biliare.

TABLOU CLINIC

Somatostatinomul se manifestă prin *diabet zaharat,* datorit inhibiţiei eliberării insulinei de către somatostatină, *steatoree* datorită inhibării enzimelor pancreatice exocrine de către somatostatină, şi *litiază biliară* datorită inhibării motilităţii colecistului de către somatostatină. Somatostatina inhibă şi secreţia de glucagon, secretină, gastrină şi motilină. Sunt citate şi alte manifestări ca hipertensiunea arterială acută şi pierderea ponderală semnificativă, hipoclorhidria, scăderea evacuării gastrice şi a motilităţii duodenale, ceea ce explică indigestia şi durerea abdominală. Alte manifestări pot depinde de secreţia concomitentă a altor substanţe: calcitonină (diaree apoasă), insulină (hipoglicemie), gastrină, VIP, ACTH (sindrom Cushing), prostaglandina E_2, substanţă P, motilină, glucagon, polipeptid pancreatic, 5-HIAA.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de somatostatinom este rareori formulat preoperator. Tumoarea se descoperă prin *metode imagistice* (ecografie, TC, angiografie)

şi se confirmă prin dozarea somatostatinei plasmatice bazale mult crescută. Când determinările plasmatice sunt la limită se poate efectua un test de stimulare cu tolbutamidă sau calcitonină.

TRATAMENT

Tratamentul curativ, rareori posibil, constă în *rezecţie chirurgicală sau chimioterapie* cu streptozocină. Sunt, de asemenea, necesare măsuri corective pentru deficienţele nutriţionale, anemie, diabet.

ALTE TUMORI INSULARE

Unele tumori insulare se manifestă prin *acromegalie* datorită secreţiei de hormon de creştere ori de factor eliberator al hormonului de creştere. Alte tumori secretă substanţe *parathormon-like* cu *hipercalcemie.*

Tumorile care secretă polipeptid pancreatic (*PP*-oame) sunt în 40% din cazuri maligne şi pot prezenta diaree şi hipokaliemie. Neurotensinomul secretă *neurotensină* (diaree, diabet). Sindromul Cushing apare în tumorile secretante de ACTH sau de factor eliberator pentru ACTH. Unele tumori secretă *hormon melanocitostimulant* şi se manifestă prin hiperpigmentare. Altele secretă inadecvat *vasopresină.*

Bibliografie

Grunfeld C.: Pancreatic Islet Cell Tumors in „Cecil's Textbook of Medicine", 19th ed. W.B. Saunders, 1992.

Kaplan Lee M.: Endocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas in „Harrison's Principles of internal Medicine, 12th ed., 1991, McGraw-Hill Inc.

Robins S.L., Cotran R.S.: The Pancreas in „The Pathologic Basic of Disease" 2nd ed. Robbins S.L., Cotran RS, W.B. Saunders Comp., 1979.

Schimke R.N.: Disorders affecting multiple endocrine systems in „Harrison's Principles of Internal Medicine" 12th ed., 1991, McGraw-Hill Inc.

CAPITOLUL XLII

CANCERUL PANCREATIC

PROF. DR. **DAN OLTEANU**

ETIOLOGIE	1073	Diagnostic diferenţial	1082
ANATOMIE PATOLOGICĂ	1074	EVOLUŢIE. PROGNOSTIC	1084
TABLOU CLINIC	1075	COMPLICAŢII	1084
EXAMENE DE LABORATOR	1078	TRATAMENT	1085
DIAGNOSTIC	1080	Cancerul pancreatic rezecabil	1085
Diagnostic pozitiv	1080	Cancerul pancreatic inoperabil	1085

Cancerul pancreatic (CP) este în peste 90% din cazuri un adenocarcinom ductal, adesea cu caracter mucipar. Restul tumorilor pancreatice, însumând cel mult 10% din tumorile pancreatice, sunt tumori provenite din celulele insulelor Langerhans (aprox. 5% din tumorile pancreatice) şi, rareori (însumând sub 5% din tumorile pancreatice), alte tipuri de cancere: cancer cu celule acinare, cancer cu celule gigante, cancere epidermoide, adenoacantom, sarcom, chistadenocarcinom. În cele ce urmează, prin „cancer pancreatic" se înţelege numai adenocarcinomul ductal.

Incidenţă

Incidenţa cancerului pancreatic este 11-12/100 000 locuitori. Spre deosebire de cancerul gastric, a cărui incidenţă scade, incidenţa cancerului pancreatic este în creştere; cu 40 de ani în urmă, ea era de 3/100 000 locuitori. Cancerul de pancreas constitue a 5-a cauză de mortalitate prin neoplasm, după cancerul de sân, cancerul de plămân, cancerul de prostată.

CP este mai frecvent la bărbaţi (de 1,5-2 ori) şi în mediul urban.

CP se dezvoltă după 60 ani; 80% din cancere apar între 60 şi 80 ani şi rareori se pune diagnosticul de CP înainte de 50 ani.

ETIOLOGIE

Singura legătură demonstrată este cea între cancerul pancreatic şi fumat. Restul condiţiilor implicate de-a lungul timpului în etiologia CP trebuie considerate doar "factori de risc probabili".

Aprox. 30% din cancerele pancreatice pot fi atribuite fumatului. Faţă de nefumători, CP este de cca 2,5 ori mai frecvent la cei care fumează 20-30 ţigarete pe zi şi riscul de CP creşte de 5 ori la cei care fumează peste 40

ţigarete pe zi. Incidenţa revine la cea a nefumătorilor, după cel puţin 10 ani de la sistarea fumatului. La fumătorii de ţigări de foi există doar o mică creştere a riscului de CP.

La fumători se evidenţiază autopsic hiperplazia celulelor ductale pancreatice.

Este posibil ca fumătorii să fie expuşi unui factor carcinogen necunoscut, după cum este de asemenea posibil un efect carcinogen direct al metaboliţilor fumului de ţigaretă exercitat asupra pancreasului, prin sânge ori prin bilă.

Factorii de risc probabili pentru CP sunt numeroşi. Dintre aceştia, pancreatita cronică este corelată (mai ales cea calcică) cu risc crescut pentru CP. Pentru ceilalţi factori de risc, nu există dovezi sigure, bazate pe studii ample. Aceşti factori sunt reprezentaţi de consumul crescut de cafea, alcoolismul, litiaza biliară, diabetul, marii consumatori de colesterol şi grăsimi conţinând acid linoleic, rudele bolnavilor cu sindromul de cancer colonic nonpolipozic, expunerea la carcinogeni industriali.

Diabetul constituie probabil un factor de risc numai când are o vechime de cel puţin 2 ani. Modalităţile prin care aceşti factori de risc acţionează sunt necunoscute.

În ultimii ani au fost semnalate *câteva anomalii genetice cu incidenţa mai mare în cancerul pancreatic.* Astfel, activarea oncogenei K-ras, printr-o mutaţie pe codonul 12 s-ar identifica în 90% din cazuri; de asemenea au fost notate mutaţii sau deleţii ale genei supresoare tumorale p53, pierderea expresiei genei DCC (deleted in colorectal carcinoma), mutaţii ale genei APC pe cromozomul 5p21 (adenomatous polyposis coli).

ANATOMIE PATOLOGICĂ

70% din cancerele pancreatice sunt cancere ale capului pancreasului, 20% sunt cancere de corp pancreatic şi 10% sunt cancere ale cozii pancreasului. Incidental cancerul se dezvoltă şi în ţesutul pancreatic ectopic.

Macroscopic. *Cancerul de cap de pancreas* este uneori de dimensiuni reduse, când este depistat numai prin palpare, ca un nodul încastrat în ţesutul normal şi vizualizat doar pe secţiune ca o masă cărnoasă, diferită de restul glandei, oferind o senzaţie fermă la bisturiu. Tumorile mici determină uneori o mărire a capului pancreasului şi o creştere a consistenţei, oferind un aspect neregulat nodular la palpare. Alteori, tumora are dimensiuni mari, de obicei nedepăşind 10 cm diametru. Ţesutul tumoral este alb-cenuşiu, omogen, conţinând doar ocazional câteva zone hemoragice. Marginile tumorii sunt infiltrative în vecinătate, atât în ţesutul pancreatic cât şi în organele vecine. Tumora cefalică pancreatică infiltrează adesea duodenul unde determină o zonă vegetantă sau o ulceraţie. Prin infiltrare dar şi prin compresie extrinsecă, tumora de cap pancreatic îngustează zona ampulei Vater, coledocul, ductul pancreatic. Se constituie stază biliară cu distensia veziculei biliare,

icter obstructiv şi risc de colangită şi ciroză biliară. Compresia ductului pancreatic duce la dilatarea sa la diametre de 2,5 cm şi chiar mai mult, şi la pancreatită secundară, cu necroze grase.

Cancerul de corp şi coadă de pancreas apare de obicei la momentul diagnosticului, ca tumoră voluminoasă, atingând până la 18 cm diametru, tumora cuprinzând uneori atât corpul cât şi coada pancreasului care nu se mai pot distinge. Tumora este dură şi neregulată la palpare. Tendinţa de infiltrare de vecinătate este deosebit de mare. Tumora comprimă astfel coloana vertebrală ce se află în imediata apropiere, infiltrează regiunile peripancreatice, spaţiul retroperitoneal, vasele sanguine, nervii, splina, glanda suprarenală, stomacul, colonul transvers. Prinderile ganglionare interesează ganglionii peripancreatici, mezenterici, gastrici, omentali, de la hilul hepatic. Vasele sanguine apar îmbrăcate de ţesutul neoplazic "ca într-un manşon", ocluzate, uneori trombozate. Sunt afectate ramurile trunchiului celiac, artera mezenterică superioară, vena splenică (cu splenomegalie, varice gastrice, esofagiene), vena portă (cu ascită).

Invazia spaţiilor perineurale şi infiltrarea nervilor splanhici explică durerea. Cancerul de pancreas metastazează în ficat (al cărui volum se poate dubla sau chiar tripla), plămân, oase, peritoneu.

Microscopic. Cancerul de pancreas are aspect de cancer epitelial (ductal) alcătuind adesea glande ductale, îngropate în ţesut fibros. Uneori are aspect scuamos.

TABLOU CLINIC

La momentul diagnosticului 90% din cancerele de pancreas prezintă pierdere ponderală, durere abdominală, şi se află deja în etapa de invazie ganglionară, limfatică sau/şi de metastaze. Cancerul de cap de pancreas este diagnosticat adesea când tumora are încă dimensiuni reduse, dar prezintă icter prin obstrucţie biliară. Cancerul de corp şi coadă de pancreas se dezvoltă multă vreme ocult şi devine manifest când tumora are dimensiuni mari şi există extensie în vecinătate şi metastaze.

Durerea apare la 75% din cancerele de cap de pancreas şi la 90% din cancerele de corp şi coadă. Durerea se datorează invaziei nervilor splanhnici şi/sau invaziei organelor retroperitoneale şi indică inoperabilitatea tumorii. Durerea este epigastrică, cvasipermanentă şi progresivă în intensitate. Ea poate iradia spre hipocondrul drept în cancerul de cap pancreatic şi spre hipocondrul stâng în cancerul de corp şi coadă. Uneori durerea iradiază în spate, fie central, fie preponderent în dreapta coloanei vertebrale în cancerul capului pancreatic, sau în stânga coloanei în cancerul de corp şi coadă. Când este foarte intensă, durerea înconjoară corpul. Durerea în spate poate fi mai puternică decât durerea epigastrică fiind simptomul care aduce bolnavul la medic.

Durerea cancerului pancreatic este dezagreabilă, chinuitoare şi este descrisă ca o durere "surdă", sau ca o "rosătură", ca o durere "profundă", "viscerală"; ea este mai intensă în decubit dorsal şi noaptea, trezind bolnavul din somn. Durerea se ameliorează în poziţie şezând şi la flexia coloanei vertebrale (aplecarea în faţă, aducerea genunchilor către piept ori către bărbie), uneori chiar în decubit lateral ori la poziţia genupectorală. Durerea se agravează la ingestia de alimente.

Pierderea ponderală a peste 10% din greutatea corporală apare la 90-100% din bolnavi şi se datoreşte mai ales anorexiei. *Anorexia* este însoţită uneori de o inexplicabilă şi pronunţată aversiune pentru carne. Unii bolnavi reclamă un "gust metalic" în gură. În final, bolnavul pierde complet apetitul pentru orice aliment şi mănâncă doar conform unui automatism, la orele obişnuite de masă. *Malabsorbţia* contribuie la pierderea ponderală, 75% din bolnavi prezentând malabsorbţie pentru grăsimi şi 50% pentru proteine. Malabsorbţia traduce cancerul de cap de pancreas care, obstruând ductul pancreatic, împiedică eliminarea normală a sucului pancreatic în duoden. *Diareea* şi scaunele grase apar tardiv. Mai frecvent există în CP *constipaţie,* datorită reducerii ingestiei de alimente. *Greaţa* este frecventă. *Vărsăturile* sunt, de asemenea, destul de frecvente (apar la 1/3 din bolnavi) şi pot contribui la scăderea ponderală. Vărsăturile sunt datorită fie invaziei stomacului ori duodenului (D II) cu obstrucţie la evacuare, fie metastazelor peritoneale întinse.

Icterul apare precoce, *în 80% din cancerele capului pancreatic şi este un icter obstructiv* datorit compresiei coledocului de către tumoră şi datorită invaziei cu ţesut tumoral al peretelui căii biliare principale. Când cancerul debutează central, în capul pancreasului ori în procesul uncinat, icterul apare mai târziu. Icterul prin cancer de cap de pancreas este un icter colestatic, cu colestază completă; se instalează lent şi progresiv; urina este permanent închisă la culoare, datorită bilirubinei, fecalele sunt permanent decolorate. Pruritul este frecvent. Bilirubina creşte progresiv, adesea până la valori de cca 15 mg/100 ml, după care creşterea bilirubinei devine foarte lentă, cu tendinţă la orizontalizare, datorită echilibrării producţiei de bilirubină prin eliminarea urinară. Multă vreme icterul evoluează afebril. Deşi icterul din cancerul de cap de pancreas poate evolua fără durere (25% din cazuri), durerea necolicativă este prezentă însă în 75% din cazuri. Icterul obstructiv lipsit de orice fel de durere este întâlnit mai frecvent în cancerul ampulei Vater sau al căilor biliare extrahepatice, şi mai rar în cancerul pancreatic.

În cancerul de cap de pancreas, pe abdomenul deschis chirurgical, se remarcă în 75% din cazuri, prezenţa unei vezicule biliare enorm dilatate, cu canal cistic şi coledoc dilatate. La examenul clinic, *semnul Courvoisier-Terrier* constă în prezenţa unei vezicule biliare palpabile, dilatate, cu perete subţire şi, caracteristic, nedureroase, la bolnavii cu icter obstructiv neoplazic. Deşi distensia colecistului există la 3/4 din bolnavi, semnul Courvoisier se găseşte în clinică numai la cca 30-40% din bolnavii cu cancer de cap de pancreas. Semnul Courvoisier apare şi în ampulomul vaterian.

Icterul apare în cca 10% din cancerele corpului şi cozii pancreatice, fiind un semn foarte tardiv de boală; se datoreşte efectului mecanic compresiv al adenopatiei din hilul hepatic sau/şi metastazelor hepatice.

Diabetul este rareori clinic manifest; de obicei apare însă o toleranţă scăzută la glucoză, menţionată, variabil, la 6% până la 50% din bolnavi. Diabetul are drept cauză tumora pancreatică, dar uneori el precedă cu ani cancerul pancreatic, fiind expresia unei pancreatite cronice precursoare.

Hepatomegalia este prezentă în 80% din cancerele capului pancreatic şi în 33% din cele de coadă şi de corp. Ea se datoreşte metastazelor (care pot condiţiona chiar triplarea volumului ficatului) sau distensia ficatului de către bilă în cadrul obstrucţiei coledociene.

Splenomegalia, adesea prezentă, rezultă prin distensia mecanică a splinei secundară invaziei canceroase a venei splenice.

Ascita apare la 15-20% din bolnavi şi se poate însoţi de edeme periferice. Ea se datoreşte ocluziei canceroase a venei porte şi splenice şi/sau metastazelor peritoneale. Ascita este uneori hemoragică.

Un suflu sau un zgomot vascular abdominal poate apărea prin compresia tumorală a aortei ori arterei splenice şi a altor artere. Suflurile, deşi sugestive, nu au specificitate la persoanele vârstnice cu stigmate de ateroscleroză.

O masă tumorală abdominală, dură, voluminoasă, se palpează în 13% din cancerele capului pancreatic şi în 23% din cancerele de corp şi coadă. Dacă tumora are raport cu aorta, se poate prezenta ca o masă pulsatilă.

Tulburările psihice sunt frecvente. Aproape 1/3 din bolnavi cu cancer al cozii pancreasului au labilitate emoţională, iar unii prezintă tulburări de personalitate. Cel mai frecvent şi destul de caracteristic se întâlneşte însă depresia. Depresia şi "presimţirea unei boli foarte grave" sunt incluse în tabloul clinic al cancerului pancreatic. Nu se ştie sigur dacă tulburările psihice sunt efectul direct al cancerului, sau sunt efectul psihic al întârzierii diagnosticului unei boli "ascunse".

Tromboflebita superficială migratorie (semnul Trousseau), deşi se întâlneşte şi în alte neoplasme, este mai frecventă în cancerul de pancreas şi în cancerul pulmonar. În toate tipurile de neoplasm, semnul Trousseau corespunde de obicei unei faze tardive, metastatice, a cancerului, unei faze de inoperabilitate.

Hemoragia digestivă (hematemeză, melenă) apare tardiv în evoluţia bolii şi se explică prin invazia tumorală a peretelui gastric sau duodenal, cu apariţia de ulceraţii sângerânde, ori prin ruptura varicelor gastrice şi esofagiene secundare obstrucţiei sistemului venos portal, a venei splenice. Varicele gastrice şi/sau esofagiene sunt uneori primul semn al cancerului pancreatic.

Paniculita (noduli roşii subcutanaţi), *poliartralgia, artrita* apar rareori, mai ales în carcinomul pancreatic acinar (vezi şi capitolul "Pancreatita acută").

Manifestările metastazelor. *Metastazele osoase* se produc uneori în osul temporal cu pierdere rapidă a auzului. Uneori cancerul pancreatic metastazează în testicul, cu creştere dureroasă în volum a acestuia. *Metastazele*

hepatice cele mai frecvente se prezintă prin hepatomegalie impresionantă, icter, fosfatază alcalină crescută. *Metastazele peritoneale* pot determina ascită. *Metastazele pulmonare* simulează uneori cancerul pulmonar primar, tumora pancreatică de origine fiind ocultă.

Sindromul anemic în cancerul de pancreas se datoreşte deficitului nutritiv, pierderii oculte de sânge în tubul digestiv şi, de asemenea, apare în cadrul "anemiei bolilor cronice".

EXAMENE DE LABORATOR

Probele biologice curente arată modificări nespecifice, obişnuite în neoplasme: VSH creşte, anemie, leucocitoză, trombocitoză.

Amilaza şi lipaza serică, ca şi glicemia, cresc adesea în cancerul pancreatic, dar ele cresc şi în pancreatită. Adesea *creşte fosfataza alcalină serică,* creştere care poate precede cu 4-6 luni diagnosticul tumorii. Creşterea fosfatazei alcaline ca şi a *bilirubinei* şi a *aspartat aminotransferazei* pot traduce atât metastazele hepatice cât şi obstrucţia subhepatică ori alte afecţiuni digestive asociate.

Polipeptidul pancreatic (PP), care este produs în pancreas paralel cu producţia de enzime, pledează împotriva cancerului pancreatic (dar şi împotriva pancreatitei cronice) când atinge niveluri serice peste 125 pg/ml în lipsa stimulării prin prânz ori secretină-CCK. Aceste valori corespund unei producţii de enzime normale şi deci unui parenchim pancreatic neafectat.

Testul la secretină-CCK. În cancerul de pancreas scade volumul secreţiei cu păstrarea debitului bicarbonatului şi scăderea debitului de enzime. Testele secretorii, din cauza nespecificităţii lor, sunt depăşite ca valoare diagnostică de imagistică. Ele permit doar afirmarea unei leziuni pancreatice cronice fără a permite adesea deosebirea între pancreatita cronică şi cancerul pancreatic. Ele pot fi anormale şi în alte cancere digestive şi în boli ale mucoasei intestinale cu malabsorbţie.

Examenul radiologic gastrointestinal oferă relaţii normale în 50% din cazuri, iar când apar modificări acestea sunt adesea nespecifice. Astfel, *semnul clinic al derulării potcoavei duodenale,* cu îndepărtarea unghiului Treitz faţă de marea curbură gastrică, apare în cancer dar şi în chist, pancreatită şi chiar la persoane obeze. *Mărirea spaţiului retrogastric* (creşterea distanţei între coloana vertebrală şi stomac cu mai mult decât diametrul anteroposterior al unui corp vertebral, pe radiografia de profil) sugerează cancerul de corp pancreatic, dar se găseşte şi în prezenţa unor mase nonneoplazice (chist, pancreatită). La fel *deplasarea caudală a colonului transvers.* Invazia tumorală a peretelui gastric în regiunea mijlocie a stomacului apare în cancerul de corp pancreatic, iar invazia antrului gastric şi a duodenului, în cancerul de cap. Aceste infiltrări tumorale pot deveni vizibile radiologic ca deformări şi indentări ale conturului. Astfel, se observă *indentarea conturului intern al ansei duodenale,* mai des la nivelul D II. Semnul clasic al "cifrei trei întoarse"

("semnul treiului întors") rezultă din infiltrarea cu împingere înspre lateral a conturului intern a D II, deasupra şi dedesubtul unui punct fixat prin prezenţa ampulei Vater. Ca şi semnul derulării ansei duodenale, şi semnul "cifrei trei inversate" nu este specific întrucât apare şi în pancreatită, iar frecvenţa cu care ambele semne apar în cancerul de pancreas este de numai 10%. *Calcificările în pancreas* pledează pentru pancreatita cronică, dar şi unele tumori pancreatice primare se pot calcifica.

Ecografia şi tomografia computerizată au o sensibilitate şi o specificitate în jur de 80% în diagnostic. Ele permit *evidenţierea maselor cu o rezoluţie de până la 2 cm şi chiar 1 cm diametru,* dar nu permit afirmarea malignităţii ori a benignităţii leziunii. Ambele examene vor studia şi ficatul ca şi întregul abdomen, inclusiv pelvisul, spre a surprinde metastazele pelviene ori un cancer primitiv în pelvis. Ecografic, cancerul pancreatic distorsionează contururile pancreasului. Masele neoplazice apar ca zone solide lipsite de ecouri. *TC este mai precisă decât ecografia,* rata de detecţie a cancerului prin TC fiind ceva mai ridicată. *TC oferă uneori (10% din cazuri) modificări nespecifice,* cum este mărirea întregului pancreas şi în cca 7% din cazuri furnizează rezultate fals pozitive, neoplasmul sugerat la TC nefiind confirmat prin laparotomie. Valoarea *rezonanţei magnetice nucleare* şi a *ecoendoscopiei* în diagnosticul CP rămâne a fi evaluată, dar ele nu par a fi mai sensibile ori mai specifice decât ecografia şi TC cuplate cu CPRE.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE) are o sensibilitate de 95% şi specificitate de 90% în diagnosticul cancerului pancreatic. Rezultatele sugestive sunt evidenţierea stenozei ductale - a ductului pancreatic sau a ductului biliar comun ori, în peste 50% din cazuri, a ambelor ducturi, realizând "semnul dublului duct". Obstrucţia ductală în cancerul pancreatic este bruscă, pe când în pancreatita cronică (PC) este progresivă (efilare). Stenoze ductale multiple pledează pentru PC, în timp ce o singură stenoză abruptă şi neregulată pledează pentru cancer. Uneori substanţa de contrast umple o cavitate tumorală atestând cancerul. Prin forţarea trecerii substanţei de contrast în ducturile mici, până la acini, se poate evidenţia o tumoră localizată în parenchim. Această tehnică a "acinarizării" comportă risc crescut de pancreatită acută.

Citologia lichidului din ductul pancreatic şi CPRE asociată cu citologia exfoliativă pot fi utile în cazuri neclare.

Angiografia selectivă a arterelor celiacă şi mezenterică superioară, asociată cu cateterizarea supraselectivă a arterelor hepatică, splenică, gastroduodenală, pot evidenţia deplasările vasculare datorate tumorii şi îngustării vasculare prin invazie tumorală. Tehnica apare utilă la bolnavii suspectaţi de cancer pancreatic, la care ecografia, TC şi CPRE au oferit relaţii normale. Angiografia este folosită în special pentru a aprecia rezecabilitatea tumorii. Mai ales tumorile insulare sunt hipervascularizate şi se vor colora angiografic.

Studiile scintigrafice cu seleniu radioactiv şi termografia nu sunt specifice, nici sensibile şi de aceea sunt tot mai rar folosite.

Biopsia pancreatică percutană sub ghidaj ecografic ori TC este diagnostică în 80-90% din cazuri. Până acum câţiva ani se indica în dubii dia-

gnostice între CP şi PC, iar în cancer se practică în tumori ale corpului ori cozii pancreatice şi în tumori nerezecabile. Tendinţa actuală este de a confirma toate cazurile histologic şi de a elimina alte neoplazii ca limfomul ori tumorile endocrine, întrucât sancţiunea terapeutică diferă.

Biopsia metastazelor hepatice sprijină diagnosticul de CP.

Laparotomia se indică în cazuri dubioase, când biopsia percutană nu a fost posibilă sau nu a clarificat diagnosticul.

Markerii serologici asociaţi tumorii au sensibilitate destul de ridicată, dar sunt prezenţi şi la alte neoplasme decât cel pancreatic şi chiar în lipsa neoplasmului. Aceşti markeri sunt numeroşi (tabelul I). CA-19-9 are o sensibilitate de cca 75%, câtă vreme sensibilitatea ACE este de numai 62%. Anticorpii monoclonali şi antigenii tumorali sunt de ajutor în clasarea ca benignă ori malignă a unei mase pancreatice şi ca indicatori ai evolutivităţii invazive.

TABELUL I

MARKERI SEROLOGICI ÎN CANCERUL DE PANCREAS

Marker	*Sensibilitate*
Antigenul carcinoembrionar (ACE)	62%
Galactoziltransferaza (izoenzima II)	67%
Anticorpi monoclonali	
CA-19-9	75%
CA-50	75%
CA-125	75%
DU-PAN-2	
SPAN-1	
PCCA	
Antigenul pancreaticofetal	
Antigenul asociat cancerului pancreatic	
Alfafetoproteina	

Creşterea serică în CP a unor hormoni (tiroxină, insulină, gonadotropină corionică, gastrină, parathormon, calcitonină) ori a imunoglobulinelor (IgA, IgG, IgM) nu prezintă destulă specificitate şi sensibilitate.

Este în curs de evaluare specificitatea *testului de inhibiţie a aderenţei leucocitare* care ar putea afirma prezenţa cancerului pancreatic la 80% din bolnavi. Principiul metodei este inhibiţia aderenţei leucocitelor sensibilizate la o suprafaţă de sticlă, de către antigeni specifici tumorali.

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC POZITIV

Cancerul de pancreas nu este aproape niciodată diagnosticat precoce, în stadiul de rezecabilitate. Acest stadiu corespunde unor tumori cu diametru

sub 3 cm, tumori care nu depăşesc de obicei limitele pancreasului şi nu afectează vasele; tumorile cu diametre mai mari decât 3-4 cm, sunt de obicei nerezecabile, ele depăşind limitele pancreasului şi afectând vase mari vecine.

Dificultatea unui diagnostic precoce rezultă din faptul că manifestări sugestive apar doar când tumora are dimensiuni mari. Exceptând icterul, simptomele iniţiale sunt necaracteristice, imagistica nu este specifică, evidenţierea markerilor serologici tumorali nu este nici ea specifică şi nici destul de sensibilă. De obicei, de la primele manifestări până la stabilirea diagnosticului trec câteva luni.

Pierderea ponderală şi durerea, asociate cu depresie sau alte manifestări psihice, sunt puse adesea pe seama unor cauze nonorganice fără a se face eforturile necesare pentru a elimina o cauză organică. După Di Magno, dintre bolnavii care prezintă durere în abdomenul superior de peste 18 luni, 80% suferă de pancreatită cronică, iar 50% dintre bolnavii cu durere abdominală zilnică, care durează de mai puţin decât 18 luni şi care au pierdut cel puţin 10% din greutate, au o boală de pancreas, care în 80% din cazuri este cancer.

Treptele diagnostice în prezenţa unor simptome abdominale persistente care ar putea ascunde un cancer pancreatic sunt (fig. 1):

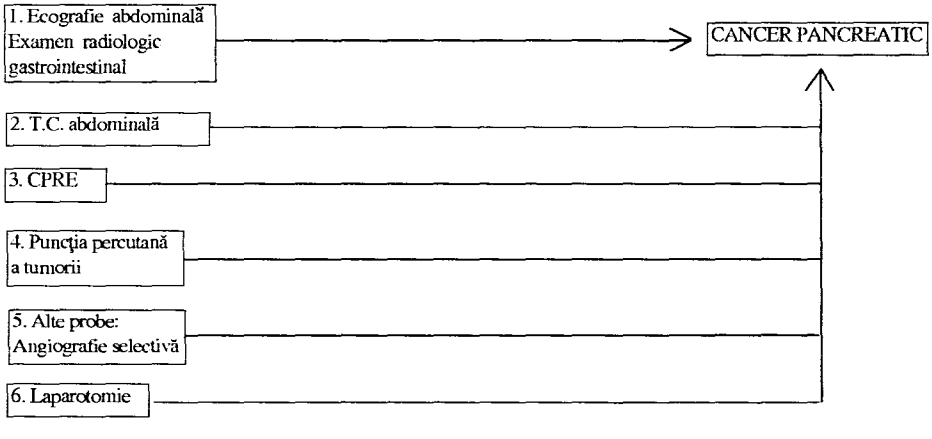


Fig. 1 - Treptele diagnostice în cancerul pancreatic.
Treptele 1-3 permit diagnosticul în 90% din cazuri· treapta a 4-a se impune pentru certitudinea diagnosticului; treptele a 5-a - a 6-a clarifică 10% din cazuri, nerezolvate prin etapele 1-4.

1. *Ecografie* pancreatică, a colecistului şi a căilor biliare, *studiu radiologic gastrointestinal:* se exclud astfel litiaza biliară, ulcerul, cancerul gastric, hernia transhiatală şi se evidenţiază semne ecografice şi/sau radiologice sugestive de tumoră pancreatică.

2. Dacă ecografia eşuează din motive tehnice (10%) sau dacă diagnosticul nu se precizează după etapa 1 se practică *TC abdominală* care

detectează uneori mase pancreatice nedetectate ecografic şi metastazele ganglionare retroperitoneale ori/şi hepatice.

3. Dacă rezultatele treptelor 1 şi 2 nu permit diagnosticul *se practică CPRE.* Obstrucţia bruscă a ductului pancreatic principal sau/şi a ductului biliar comun pledează pentru cancer (deşi nu se poate exclude absolut cert pancreatita).

Treptele: ecografie, TC şi CPRE permit diagnosticul de cancer pancreatic în 90% din cazuri.

Puncţia percutană a tumorii permite diferenţierea unei mase pancreatice inflamatorii (pancreatită) faţă de una neoplazică şi permite distincţia între diverse tipuri de neoplasm: carcinom ductal, neoplasm al insulelor Langerhans, carcinom acinar, limfom pancreatic. Ea tinde să fie impusă ca treaptă obligatorie în diagnostic (treapta a 4-a).

Alte probe sunt necesare fie pentru a clarifica cele aprox. 10% din cazuri care rămân fără diagnostic precis după parcurgerea algoritmului diagnostic în trei trepte, fie pentru a aduce precizări suplimentare unui diagnostic pozitiv deja afirmat prin aceste trei trepte. Astfel, *angiografia selectivă* este utilă mai ales pentru a aprecia rezecabilitatea tumorii şi pentru a evidenţia tumori ale corpului şi cozii pancreatice; explorarea este rareori necesară.

Dacă testele diagnostice rămân normale dar supoziţia diagnostică pentru cancer pancreatic persistă, se recurge la *laparotomie.* Aspectul macroscopic al tumorii nu permite totdeauna un diagnostic precis, întrucât atât cancerul cât şi pancreatita cronică pot realiza o masă tumorală pancreatică/cefalică dură la palpare. De asemenea, *biopsia interoperatorie* poate afirma un diagnostic eronat de pancreatită, când cancerul este situat profund, iar chirurgul a recoltat pentru studiu doar ţesut inflamator şi fibros aflat la suprafaţă.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Pancreatita şi alte boli benigne ale tubului digestiv pun probleme de diagnostic diferenţial întrucât numeroase examene de laborator oferă suprapunere semnificativă a rezultatelor în cancer şi în aceste afecţiuni. Valorile serice crescute ale amilazei, lipazei şi glucozei nu permit deosebirea dintre cancer pancreatic şi pancreatită. Testele secretorii nu permit o certă diferenţiere între cancer şi PC; în plus, ele pot fi pozitive şi în sindromul de malabsorbţie prin leziune intestinală parietală sau în alte neoplasme digestive. Mărirea spaţiului retrogastric pe radiografia de profil pledează pentru cancer de corp pancreatic mai ales în context clinic sugestiv şi în prezenţa şi altor semne radiologice, ca indentarea şi deformarea peretelui gastric. Semnul rămâne nespecific, el putând fi întâlnit şi în pancreatită. Ecografia şi Tc pot arăta mărirea volumului pancreatic, care nu este specifică, şi într-un număr semnificativ de cazuri nu pot tranşa diagnosticul. O pleurezie, o ascită pot însoţi atât pancreatita cât şi cancerul. Pancreatita cronică se afirmă în cazul evidenţierii radiologice a calcificărilor pancreatice, dar există un factor de eroare (sub 10%) întrucât uneori se observă calcificări ale unor tumori pan-

creatice. Markerii pentru cancer nu permit tranşarea categorică a diagnosticului. Demonstrarea metastazelor hepatice (cu confirmare bioptică), pulmonare, osoase, permit afirmarea neoplasmului chiar în lipsa evidenţierii tumorii primare. Puncţia ghidată ecografic ori TC poate lămuri unele cazuri dificile pentru cele ce încă nu sunt elucidate, recurgându-se la laparotomie. Confuziile între cancer şi pancreatită sunt alimentate în plus de coexistenţa ambelor afecţiuni, o pancreatită cronică obstructivă fiind uneori rezultatul compresiei tumorale la nivelul capului pancreatic. Recent, CPRE asociată cu citologia exfoliativă şi cu citologia lichidului din ductul pancreatic se adaugă metodelor diagnostice. La CPRE, îngustări ale ductului pancreatic pe o lungime > 10 mm în lipsa dilatării ramurilor colaterale susţine diagnosticul de cancer. Biopsia ghidată poate recolta din ţesutul inflamator peritumoral. Biopsia chirurgicală va clarifica cele mai dificile cazuri.

Bolile hepatice şi biliare pretează la confuzii cu cancerul de pancreas întrucât în ambele circumstanţe pot creşte transaminazele, bilirubina şi fosfataza alcalină.

Icterul colestatic intrahepatic sau subhepatic, intră totdeauna în diagnosticul diferenţial al cancerului pancreatic. Dificultăţi importante se întâlnesc, mai ales, în diferenţierea icterului prin calcul coledocian faţă de icterul prin cancer de cap de pancreas. În cancerul capului pancreatic icterul şi hiperbilirubinemia evoluează permanent, progresiv, iar colestaza este completă (scaunele sunt mereu decolorate). În calculul de coledoc variaţiile edemului parietal şi a procentului de mucus secretat, ca şi modificarea locului calculului, permit un mecanism "de supapă" cu dezobstrucţii parţiale intermitente. De aceea, în calculul de coledoc icterul şi culoarea fecalelor prezintă variaţii. Calculul de coledoc prezintă frecvent febră intermitentă şi colici biliare. O bilirubină serică mai mare decât 15 mg/100 ml pledează pentru obstrucţie prin tumoră şi este argument împotriva calculului de coledoc. O fosfatază alcalină serică de peste 5 ori mai mare decât normalul pledează pentru cancer şi doar rareori apare în calculul de coledoc.

În icterul prin ampulom vaterian pot, de asemenea, exista oscilaţii prin episoadele de ulcerare şi necrozare a tumorii. Fecalele pot apărea colorate în ampulom prin pigmenţii sanguini alteraţi furnizaţi de sângerarea tumorii. Extragerea de sânge din duoden la tubaj pledează, de asemenea, pentru ampulom. Pierderea ponderală rapidă şi semnificativă (> 10% din greutate) pledează pentru cancer pancreatic. Ampulomul vaterian este susţinut prin ecografie şi TC când acestea arată dilatarea căilor biliare extrahepatice şi a ductului pancreatic în lipsa oricărei mase detectabile. În acest caz, explorarea se va completa cu endoscopia duodenală cu vizualizarea papilei şi biopsie. Cu toate aceste elemente diagnostice, ampulomul, ca şi tumorile căilor biliare distale, tumorile duodenale ori adenocarcinoamele chisturilor pancreatice nu pot fi, relativ frecvent, diferenţiate faţă de cancerul pancreatic ductal decât după laparotomie.

Alte neoplazii abdominale care pot preta la confuzii cu cancerul pancreatic sunt limfomul abdominal (mai ales cel retroperitoneal), cancerul de intestin subţire, cancerele genitale.

Metastaza pulmonară a cancerului pancreatic poate fi confundată cu un cancer bronho-pulmonar primitiv, întrucât poate genera sindrom mediastinal, adenopatie cervicală, sindrom Horner, aspect radiologic sugerând tumoră pulmonară primară, iar la biopsie poate oferi aspect scuamos provenind de la o formă scuamoasă a cancerului pancreatic. Abia mult mai târziu, când apare invazie retroperitoneală, atenţia se deplasează spre pancreas. Cancerul pancreatic, prin prezenţa constipaţiei asociate cu dureri în abdomenul inferior şi cu depresie ori labilitate emoţională, este destul de frecvent clasat iniţial în sfera tulburărilor digestive funcţionale, *a colonului iritabil,* întârziindu-se efectuarea explorărilor necesare depistării unei tumori. Tulburările psihice pot fi uneori suficient de pregnante pentru a fi clasate ca *boală psihică* cu solicitarea consultului psihiatric şi efectuarea unui tratament psihiatric. *Hiperglicemia* din cancerul pancreatic trebuie deosebită de un diabet care precedă cancerul (caz în care hiperglicemia se încadrează ca un factor de risc pentru cancerul de pancreas).

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

Supravieţuirea medie după diagnostic, în cancerul pancreatic, este de 3-8 luni în lipsa rezecţiei. În SUA mor prin cancer de pancreas 25 000 oameni anual. Tumorile de corp şi coadă de pancreas sunt nerezecabile. Tumorile capului pancreatic sunt singurele rezecabile, dar numai dacă sunt localizate. Global doar 10-15% din cancerele pancreatice sunt operabile. Supravieţuirea globală (cuprinzând şi tumorile rezecabile) după 5 ani, este sub 1%, fiind cea mai scăzută din toate cancerele. Nu există supravieţuitori după 5 ani în cancerul de corp şi coadă de pancreas. La cancerele rezecabile supravieţuirea pentru 5 ani se obţine numai la 10% din cei operaţi. Supravieţuirea lor medie este de peste 3 ori mai lungă, faţă de cei cu tumoră nerezecabilă, atingând 17-20 luni.

COMPLICAŢII

Complicaţiile cancerelor pancreatice sunt de fapt unele din manifestările prezentate deja în cadrul tabloului clinic al bolii. Aşa sunt *hemoragia digestivă, colangita* şi *ciroza biliară* secundare obstrucţiei coledociene, *invazia neoplazică a duodenului, a stomacului, colonului transvers. Obstrucţia incompletă ori funcţională a duodenului* ori a stomacului apare frecvent şi se manifestă prin vărsături. Obstrucţia incompletă ori funcţională a duodenului apare la cca 50% din bolnavi, iar obstrucţia duodenală completă apare la cca 10% din bolnavi ca eveniment preterminal. *Invazia vaselor* vecine pancreasului cu obstrucţia lor, apariţia *varicelor gastro-esofagiene* şi *formarea ascitei* se încadrează, de asemenea, în complicaţiile cancerului pancreatic. *Invazia peri-*

tonealã extinsã cu *lichid de ascitã abundent şi hemoragic, progresia* întinsã a *infiltraţiei canceroase în spaţiul retroperitoneal* atât în sens cranial cât şi caudal, până în pelvis, unele *manifestări ale metastazelor* (pulmonare, osoase), *caşexie* completează lista complicaţiilor. *Pancreatita cronicã* complicã uneori un cancer cefalic pancreatic care comprimă ductul pancreatic.

TRATAMENT

Rezecţia chirurgicalã a tumorii, rareori realizabilă, constituie singura terapie care prelungeşte semnificativ viaţa. *Chimioterapia* singură nu prelungeşte semnificativ viaţa şi nici nu ameliorează semnificativ calitatea vieţii. *Radioterapia* asociată cu chimioterapia obţine însă prelungirea vieţii, dar numai în tumorile nerezecabile şi nemetastazate.

CANCERUL PANCREATIC REZECABIL

Cancerele rezecabile reprezintă 10-15% din cancerele pancreatice şi sunt reprezentate numai de tumorile capului pancreatic, la care semnul iniţial a fost icterul şi care nu prezintă invazie canceroasă extrapancreatică (a vaselor) ori metastaze (hepatice, pulmonare, osoase, pelviene).

Rezecţia se va practica ori de câte ori este posibilă, fiind singura terapie eficace. Rezecţia este, de asemenea, indicată deoarece uneori tumora nu este cert clasată şi abia intraoperator aceasta se poate dovedi a nu aparţine pancreasului şi deci a oferi un prognostic mai bun. Astfel, atât ampulomul vaterian, cât şi cancerul duodenal ori de căi biliare distale oferă supravieţuiri postoperatorii superioare cancerului pancreatic. Dintre tipurile de intervenţie apare preferabilă *pancreatoduodenectomia* (operaţia Whipple) care are mortalitate operatorie mai mică (2-5%) faţă de mortalitatea operatorie în general în cancerul pancreatic, cuprinzând toate procedeele operatorii, care atinge sau depăşeşte 10%. Riscul de recurenţă a tumorii nu este influenţat de tipul intervenţiei.

Sunt opinii, încă insuficient confirmate, conform cărora *radioterapia asociată cu chimioterapie* cu 5-fluorouracil în perioada postoperatorie poate prelungi supravieţuirea.

CANCERUL PANCREATIC INOPERABIL

Cancerul de corp şi coadă nu sunt rezecabile la momentul diagnosticului. La acestea se adaugă cancerele de cap pancreatic care nu îndeplinesc condiţiile de rezecabilitate. Grupul cancerelor pancreatice nerezecabile are o supravieţuire medie de 5 luni (3-8 luni). Ele beneficiază de terapie simptomatică. **Durerea** se tratează ca şi durerea din pancreatită, cu opiacee. Uneori durerea rezistentă necesită opiacee epidural sau infuzie intratecală. Blocarea cu alcool a plexului celiac, splanhnicectomia, ganglionectomia celiacă sunt

eficace; dezavantajele acestor procedee, care rămân valabile pentru pancreatita cronică (reapariţia durerii după 6 luni-5 ani) sunt anulate în cazul cancerului de durata foarte scurtă de supravieţuire a cancerului pancreatic inoperabil, timp în care abolirea durerii prin orice mijloc constituie o binefacere. Astfel, iradierea tumorilor poate uneori ameliora durerea.

Malabsorbţia beneficiază de tratamentul cu extracte pancreatice (8 cp. convenţionale la fiecare masă şi la culcare), după schema expusă la capitolul "Pancreatita cronică". *Pruritul* din cadrul colestazei este atenuat de colestiramină 4 g oral 1-4 ori pe zi şi fenobarbital 3 mg/kg/zi divizat în 4 prize.

În cancerul de cap de pancreas se indică devierea drenajului biliar fie chirurgical (colecistojejunostomie, coledocojejunostomie), fie nonchirurgical. Decompresia nonchirurgicală constă în drenaj biliar endoscopic, care este preferabil drenajului percutan sau transhepatic. Alegerea între metodele decompresiei se impune mai ales la bolnavii cu icter. Decompresia nonchirurgicală are morbiditate mai mică, rezultate pe moment similare cu decompresia chirurgicală, dar rata de reapariţie în timp a icterului este mai ridicată. Decompresia nonchirurgicală se impune la bolnavii cu risc operator ridicat şi la cei cu speranţă de viaţă foarte redusă (sub 3 luni). La cei cu speranţă de viaţă apreciată la peste 5 luni se preferă procedeele chirurgicale, întrucât în acest interval există timp suficient pentru apariţia obstrucţiei duodenale al cărei caracter preterminal este astfel prevenit. Dacă obstrucţia biliară este deja însoţită de obstrucţie gastrică ori/şi duodenală ori acestea sunt iminente, se practică un bypass dublu, gastric şi biliar.

Obstrucţia duodenală parţială beneficiază de stimularea evacuării stomacului cu metoclopramid 10 mg de 4 ori pe zi, sau betanecol (urecholine) – un derivat de colină, medicament colinergic cu proprietăţi dominant muscarinice, în doze de 25 mg de 3 ori pe zi.

Radioterapia nu prelungeşte viaţa în cancerul nerezecabil, dar poate reduce dimensiunile tumorii şi poate ameliora durerea.

Chimioterapia singură fie ca mono-, fie ca polichimioterapie nu aduce beneficii semnificative. *5-fluorouracilul* poate antrena un răspuns iniţial la 1 din 10 bolnavi, dar supravieţuirea medie rămâne sub 5 luni. Mitomicina are rezultate similare cu 5-FU, dar alte medicamente testate au efecte inferioare faţă de 5-FU: streptozotocină, doxorubicină, epirubicină, ifosfamidă, semustină (metil-CCNU), metotrexat, carmustina (BCNU), actinomicina D. Aceste medicamente, folosite în diverse combinaţii, nu prelungesc viaţa şi nu îi ameliorează calitatea.

Iradierea asociată cu chimioterapia constituie o metodă superioară iradierii ori chimioterapiei utilizate izolat. Iradierea (4 000-5 000 cGy) se asociază cu 5-FU singur sau (astăzi recomandată mai frecvent) unei asocieri medicamentoase care de obicei este 5-FU plus streptozotocină, plus metil-CCNU (sau mitomicină). Iradierea plus chimioterapie creşte durata de supravieţuire în tumori locale (nemetastazate) nerezecabile, probabil datorită unui efect radiosensibilizant al 5-FU. Implantele radioactive cu ^{125}I (150-200 cGy)

sau iradierea intraoperatorie (cca 5 000 cGy) nu sunt superioare iradierii externe în ce priveşte prelungirea vieţii, dar frânează evoluţia locală a tumorii.

Există sugestii, încă în studiu, pentru aplicarea terapiei combinate (chimio + radioterapie) după rezecţia operatorie şi chiar înainte de rezecţie în speranţa ameliorării rezecabilităţii tumorii.

Metastazele cancerului pancreatic nu beneficiază de pe urma chimioterapiei. Astfel, deşi se poate obţine o frânare a evoluţiei locale a tumorii, metastazele peritoneale şi hepatice nu sunt influenţate. În metastazele hepatice se recomandă polichimioterapia singură, fără radiografie asociată, cu rezultate slabe.

Bibliografie

Cello J.P.: Carcinoma of the pancreas: In Sleisenger M.M., Fordtan's Gastrointestinal and Liver Disease, W.B. Saunders Comp. 6th ed, 1998: 863.

Di Magno E.P.: Carcinoma of the Pancreas in „Cecil Textbook of Medicine" Bennet J.C., Plum F. (ed) 20th W.B. Saunders Comp., 1996:736.

Gastrointestinal Tumor Study Group: Pancreatic cancer Arch Surg. 1985: 120.

Lowenfels A.B., s.a.: Pancreatitis and the Risk on Pancreatic Cancer. The New Engl. J. of Med., 1993; 328: 1433.

Mayer R.J.: Pancreatic Cancer. In „Harrison Principles of Internal Medicine" ed. 14, McGraw-Hill, 1998: 581.

Schnall S., MacDonald J.S.: Chemotherapy of adenocarcinoma of the pancreas. Semin Oncol 1996; 23: 220.

Warshaw Al. L., Fernandez del Castillo C.: Pancreatic carcinoma, N. Engl. J. Med. 1992; 326: 455.

F

Afecţiunile veziculei şi căilor biliare

CAPITOLUL XLIII

LITIAZA BILIARĂ

PROF. DR. **V. STOICA**

Definiţie	1091	EXPLORĂRI PARACLINICE	1098
Epidemiologie	1091	DIAGNOSTIC	1103
ETIOLOGIE	1091	FORME SPECIALE	1105
PATOGENIE	1093	EVOLUŢIE. COMPLICAŢII	1108
MORFOPATOLOGIE	1096	PROGNOSTIC	1111
TABLOU CLINIC	1097	TRATAMENT	1112

Definiţie

Litiaza biliară este definită de prezenţa calculilor la nivelul veziculei biliare şi/sau căilor biliare.

Epidemiologie

Litiaza biliară (LB) este întâlnită la 10-30% din populaţia peste 40 ani; afecţiunea este de 2-3 ori mai frecventă la femei decât la bărbaţi. Poate apărea din copilărie, dar frecvenţa sa creşte prin înaintarea în vârstă, încât la peste 70 ani este prezentă la 35% din femei şi 20% din bărbaţi. Litiaza biliară are, în România, o prevalenţă de 8,4% la femei şi 5% la bărbaţi.

ETIOLOGIE

În apariţia LB sunt incriminaţi factori multipli care favorizează litogeneza, dar a căror influenţă diferă în funcţie de natura calculilor. Acţiunea acestor factori deseori se exercită conjungat şi, în parte, fie că sunt individuali fie de mediu, până la o anumită vârstă.

Influenţele genetice, legate de modificarea conţinutului în colesterol al bilei cu răsunet asupra litogenezei, explică frecvenţa ridicată a colelitiazei în unele familii sau grupuri etnice.

Vârsta se corelează cu frecvenţa LB; aceasta este redusă sub 25 ani, dar creşte cu 3% la fiecare 5 ani la persoanele peste 40 ani, cu incidenţa maximă la cele de 70-80 ani. Creşterea cu vârsta a eliminărilor biliare de colesterol apare ca substrat al incidenţei crescute a bolii la vârstnici.

Sexul ca factor litogen este în relaţie cu hormonii estrogeni. Prezenţa de 2-3 ori mai frecventă a LB la femei se explică prin acţiunea estrogenilor, care diminuează pool-ul acizilor biliari şi cresc sinteza hepatică de colesterol.

Utilizarea contraceptivelor orale sau tratamentele estrogenice postmenopauză sunt, de asemenea, urmate de apariţia, cel puţin de două ori mai frecventă, a LB. Condiţia poate fi secundară stazei biliare produse de aceşti hormoni sau modificării compoziţiei lipidice a bilei.

Sarcina este întâlnită ca factor de risc la multiparele în vârstă de peste 30 ani. Hipotonia veziculară însoţită de creşterea volumului rezidual al veziculei biliare (VB) este urmarea efectului miorelaxant al progesteronului. Se asociază formarea de noroi biliar care, de regulă, în decursul următoarelor 12 luni de la naştere nu se mai formează şi dispare.

Obezitatea şi regimului alimentar hipercaloric au ca element comun litogenic creşterea sintezei hepatice de colesterol şi implicit suprasaturarea bilei în colesterol. Restabilirea treptată a normoponderalităţii este urmată şi de diminuarea concentraţiei bilei în colesterol, dar reducerea rapidă a greutăţii la un obez, poate adesea să precipite formarea calculilor. Rolul dietei cu un conţinut ridicat în grăsimi polinesaturate sau săracă în fibre vegetale este şi el incriminat în unele observaţii, iar creşterea conţinutului în zaharuri rafinate este urmată de alterarea metabolismului şi o rată crescută a litogenicităţii bilei.

Anomaliile biochimice lipoproteice sau unele erori înnăscute de metabolism pot predispune la formarea litiazei colesterolice. În hiperlipoproteinemiile de tip IV şi IIb litogeneza este legată de creşterea sintezei hepatice de colesterol şi a secreţiei sale biliare. Perturbarea şi reducerea sintezei hepatice de fosfolipide, respectiv acizi biliari, accentuează acest efect litogen, ca şi hipertrigliceridemia sau reducerea concentraţiei HDL. Clofibratul, utilizat ca agent hipolipemiant, are ca efect dublarea riscului de litiază colesterolică, prin creşterea eliminărilor biliare de colesterol realizată din mobilizarea grăsimilor de depozit şi diminuarea sintezei hepatice de acizi biliari.

În erorile înnăscute ale metabolismului lipidic intervine deficitul congenital al colesterol 7-alfa-hidroxilazei, hipotonia veziculară, scăderea bruscă şi rapidă în greutate. Studii epidemiologice recente par să infirme rolul diabetului zaharat în litogeneză.

Diabetul zaharat acţionează ca factor predispozant al litiazei colesterolice în proporţie de până la 30% din cazuri, dar este posibil să acţioneze sinergic şi alţi factori: obezitatea, alimentaţia hipercalorică, tratamentul insulinic, coexistenţa hiperlipoproteinemiei de tip IIb.

O serie de *suferinţe ale tubului digestiv* sau organelor sale anexe, prin perturbarea ciclului enterohepatic al acizilor biliari, se însoţesc de creşterea riscului litogen. Astfel, în boala Crohn, în şuntul jejuno-ileal sau rezecţiile ileale, întreruperea parţială a ciclului este urmată de malabsorbţia şi scăderea atât a concentraţiei biliare cât şi pool-ului acizilor biliari. Se realizează suprasaturarea bilei în colesterol, efectul litogen fiind amplificat de apariţia în aceste condiţii şi a unor acizi biliari cu capacitate diminuată de a forma micelii mixte stabile cu colesterolul. Colestaza extrahepatică prelungită, fibroza chistică pancreatică sau alimentaţia parenterală, prin malabsorbţia acizilor biliari, favorizează litiaza colesterolică. Incidenţa crescută a LB după

vagotomie este legată de perturbarea tonusului VB, care devine hipotonă, precum şi de staza biliară consecutivă.

Rolul de factor favorizant al *infecţiilor în litogeneză* este susţinut de creşterea concentraţiei de bilirubină neconjungată în bilă (urmare a hidrolizării formei conjungate de către beta-glicuronidaza produsă de E. coli) şi respectiv a formării de lizolecitină (sub acţiunea fosfolipazei A bacteriene asupra lecitinei din bilă). Frecvenţa mai mare a calculilor de bilirubinat de calciu la vârstnici, la populaţia din mediul rural şi mai ales din Orient, pare legată de incidenţa crescută la aceste grupe populaţionale a infecţiilor biliare.

Procesele de hemoliză cronică prin realizarea unor concentraţii biliare crescute a bilirubinei neconjugate insolubile, favorizează precipitarea acesteia şi formarea calculilor pigmentari. Prezenţa la 30-38% din cirozele hepatice a LB pigmetare pare favorizată de hemoliza cronică secundară hipersplenismului hematologic.

PATOGENIE

Formarea calculilor biliari necesită anumite condiţii litogene şi un interval variabil de timp, de la câteva săptămâni până la 5-10 ani. Numărul calculilor se menţine constant în timp (generaţie unică spontană), iar persistenţa condiţiilor litogene favorizează numai modificarea dimensiunilor acestora.

Formarea şi dezvoltarea calculilor de colesterol implică alterarea proporţiei normale dintre principalii constituenţi lipidici biliari; procesul evoluează în trei etape: a) formarea bilei litogene, b) nucleerea, cu precipitarea cristalelor de colesterol şi c) creşterea în dimensiuni a calculilor.

Formarea bilei litogene exprimă un defect de solubilitate al colesterolului biliar, care provine preponderent din cel exogen (70%) şi este puternic hidrofob. Colesterolul devine solubil numai prin formarea unor structuri cu lecitina şi acizii biliari, substanţe ale căror molecule au un rol hidrofil şi unul hidrofob (substanţe amfofile). Colesterolul se interpune între moleculele substanţelor amfofile şi se realizează vezicule unilamelare (colesterol + lecitină) sau micelii mixte (care conţin în plus acizi biliari şi apă), cu aspect discoidal. În condiţiile depăşirii acestei solubilizări micelare, bila devine suprasaturată în colesterol şi acesta precipită sub forma cristalelor de colesterol. Veziculele unilamelare prin fuziune, agregare sau implozie formează vezicule multilamelare care cristalizează în plăci birefringente de colesterol monohidratat. Colesterolul non-hidratat cristalizează, sub acţiunea sărurilor biliare intens hidrofobe (dezoxicolat), sub formă de ace, arc, spirale, tubuli, plăci unice sau agregate. Transpunerea grafică a variaţiei concentraţiilor celor trei lipide biliare permite delimitarea a două zone: una micelară (colesterolul complet solubilizat) şi alta a bilei suprasaturate în colesterol. Zona a doua este preponderentă şi în interiorul său colesterolul precipită fie lent (sunt necesari factori precipitanţi), fie rapid şi spontan.

În principal, la producerea bilei litogene participă două mecanisme: 1) creşterea secreţiei de colesterol şi 2) scăderea secreţiei biliare de acizi biliari şi fosfolipide. 1. *Creşterea cantităţii de colesterol în bilă* apare în două situaţii: a) creşterea sintezei hepatice de colesterol, când hidroximetilglutaril-coenzimă A reductaza (HMG-CoA), cu rol limitant al sintezei de colesterol, are activitate crescută (ex. obezi, dietă hipercalorică, utilizare de clofibrat sau contraceptive orale etc.); b) reducerea transformării colesterolului intrahepatocitar în acizi biliari primari (diminuează colesterol 7-alfa-hidroxilaza care are rol limitant al acestei transformări). 2. *Scăderea secreţiei biliare de acizi biliari şi fosfolipide,* întâlnită mai ales la persoanele neobeze, este urmarea reducerii activităţii colesterol 7-alfa-hidroxilazei (ex. ciroza biliară primitivă şi alte cauze de colestază intrahepatică, tratamente cu estrogeni) sau perturbării circulaţiei extrahepatice a celor doi constituenţi (ex. boală Crohn, rezecţie ileală etc.).

La unele persoane poate interveni intricarea unei secreţii excesive de colesterol cu diminuarea secreţiei şi pool-ului de acizi biliari.

Nucleerea cristalelor de colesterol (monohidratat şi/sau nonhidratat) se produce în condiţiile hipercolesterobiliei, prin precipitarea acestora pe factorii de nucleere: carbonat de calciu, celule epiteliale descuamate, corpi bacterieni, pigmenţi biliari, fragmente sau ouă de paraziţi. Procesul este favorizat de factori pronucleanţi (glicoproteine, lizinfosfatidil colina, unele proteine biliare) sau frenat de apolipoproteinele A-1 şi A-2 şi o glicoproteină de 120 kDa. Mucina din bila veziculară reuneşte şi menţine cristalele de colesterol nucleate în cadrul microcalculilor, dezoxicolatul stimulând hipersecreţia de mucină.

Creşterea în dimensiuni a microcalculilor şi formarea celor macroscopici se face prin apoziţie de colesterol cristalizat (monohidratat şi/sau nonhidratat) pe cristalele nucleate, regruparea acestora sau depunerea amorfă de fragmente cristaline. Procesul necesită hipersecreţia de mucus şi stază biliară veziculară, asociate fenomenului de concentrare intraveziculară a bilei. Sărurile biliare puternic hidrofobe inhibă direct contractilitatea musculaturii netede veziculare ca şi încorporarea de colesterol în membrana sarcolemică (în condiţiile hipercolesterobiliei). "Noroiul biliar" este considerat un precursor al colelitiazei, fiind compus din colesterol (vezicule monolamelare, cristalizat), bilirubinat de calciu, mucină şi filamente de mucus. El apare pe fondul unor anomalii de motilitate asociate tulburărilor de secreţie-excreţie veziculară a mucusului (ex. la gravidă, în condiţii de scădere ponderală rapidă, alimentaţie parenterală prelungită etc.).

În sinteză, formarea calculilor de colesterol se produce printr-o anomalie ce decurge din producerea unei bile suprasaturate, fie prin creşterea absolută a secreţei biliare de colesterol, fie prin scăderea absolută a secreţiei sărurilor biliare, lecitinei şi fosfolipidelor. Modificările în concentraţia unuia din factorii importanţi ai cristalizări (nucleeri) sunt de asemenea necesare (glicoproteine mucoase a căror secreţie este mediată de prostaglandinele mucosale). Disfuncţia motorie a veziculei biliare şi staza contribuie de asemenea la formarea calculilor şi pot fi, în acelaşi timp, factori primari ai litogenezei. (fig. 1).

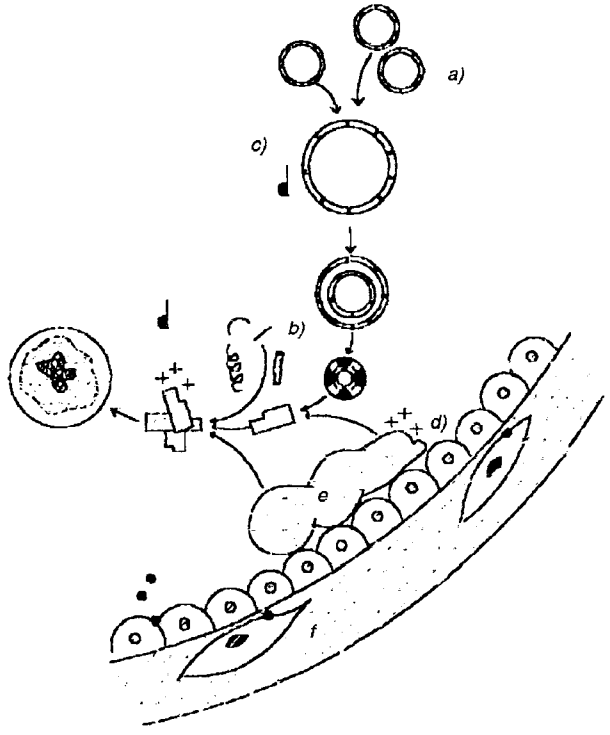


Fig. 1 – Etapele formării calculilor de colesterol (reprezentare schematică): a) formarea cristalelor de colesterol monohidratat din veziculele uni/multilamelare; b) cristalizarea colesterolului nonhidratat sub formă arcuată, aciculară, tubulară, spiralată, plăci uni/multilamelare; c) săruri biliare puternic hidrofobe; d) factori pronucleanţi; e) mucina; f) inhibarea contractilităţii musculaturii veziculare prin încorporarea colesterolului în sarcolema musculară.

Calculii pigmentari se formează în condiţiile unor cantităţi mari de bilirubină neconjugată sau monoconjugată în bilă, care fiind insolubilă precipită. Cristalele de bilirubină prin agregare permit creşterea în dimensiuni a calculilor sau pot reprezenta, într-o bilă suprasaturată în colesterol, factori de nucleere pentru calculii colesterolici.

Calculii pigmentari negri sau de polibilirubinat se asociază cu hemoliza cronică, ciroza hepatică alcoolică, vârsta înaintată şi lipsa obezităţii. Precipitarea bilirubinei neconjugate este favorizată de scăderea nivelului acizilor biliari şi pH-ului în VB. Mucina leagă Ca^{2+} de bilirubinat sau devine substratul pentru precipitarea fosfatului şi carbonatului de calciu. În hemolizele cronice concentraţia bilirubinei creşte de peste 10 ori, iar la vârstnici şi în ciroză intervine staza biliară împreună cu reducerea pool-ului şi sintezei acizilor biliari.

Calculii pigmentari bruni, care conţin bilirubinat de calciu şi o anumită cantitate de colesterol sunt rezultatul unor procese de hidroliză. Sub acţiunea beta-glicuronidazei produse de bacterii, epiteliul canaliculelor biliare

sau de origine hepatică, are loc deconjugarea în tractul biliar a bilirubinei conjugate, cu apariţia formei neconjugate şi a monoconjugaţilor. Lecitina din bilă suferă de asemenea acţiunea hidroxilazei. Ca urmare, diminuează rata de formare a miceliilor mixte şi implicit solubilitatea colesterolului, iar acizii graşi lecitino-derivaţi precipită sub forma sărurilor de calciu. Anomaliile morfologice (dilataţii de căi biliare) sau de motilitate, cu stază biliară secundară favorizează, în asociere cu diminuarea secreţiei biliare de IgA secretorie, suprainfecţia biliară cu dezvoltarea procesului litogen.

MORFOPATOLOGIE

Calculii biliari se împart, în funcţie de principalul component chimic, în colesterolici, pigmentari (bruni sau negri), de carbonat de calciu şi micşti. Cei micşti sunt cel mai des întâlniţi, iar cei puri sunt decelaţi numai în proporţie de până la 15% din cazuri.

Calculii colesterolici au un conţinut în colesterol de 70-80% din greutatea lor. Acesta se regăseşte în componenţa a 80-85% din totalitatea LB, dar numai 10-15% sunt calculi pur colesterolici. Calculii sunt *unici sau multiplii,* au o culoare galben-verzuie, formă rotundă sau ovalară şi dimensiuni între 1 mm şi 4-5 cm. Suprafaţa este netedă, sunt friabili şi se fărâmă prin presare, dar plutesc în mediu apos. Pe secţiune, au o structură cristalină cu dispoziţie radiară, uneori cristalele de colesterol fiind aranjate în adevărate cordoane orientate dinspre centru către periferie. Diversele straturi au grosimi diferite, aspect imprimat de fluctuaţiile cristalizării, respectiv intercalarea unor perioade de stagnare sau, inclusiv, disoluţie a lor (există posibilitatea ca 1% din calculi să se autodizolve). Calculii colesterolici sunt *radiotransparenţi.*

Calculii pigmentari sunt formaţi în principal din bilirubinat de calciu şi proporţii diferite de colesterol şi săruri de calciu; în forma pură ei reprezintă cca 3% din totalul cazurilor de LB. Macroscopic se disting două varietăţi: bruni şi negri. *Calculii bruni* conţin bilirubinat de calciu (60%), colesterol (15%) şi palmitat de calciu, iar cei *negri* au un conţinut mai redus de bilirubint (40%), fiind prezenţi carbonatul şi fosfatul de calciu (6-9%), polimeri de bilirubină, glicoproteine. Impregnarea calculilor cu un pigment de tip melanic provenit din mastocitele peretelui VB le conferă culoarea neagră. Calculii pigmentari sunt de mici dimensiuni (obişnuit nu depăşesc 10 mm), multipli, au suprafaţa netedă sau de tip muriform şi au o consistenţă crescută (cei negri) sau sunt friabili (cei bruni). Pe secţiune calculii bruni relevă o dispoziţie concentrică şi alternă a unor lame de bilirubinat de calciu, respectiv colesterol şi palmitat de calciu; ei sunt radiotransparenţi. Cei negri au structură neregulată, dată de agregarea unor multiple concreţiuni de bilirubinat de calciu; sunt *radioopaci.*

Calculii de carbonat de calciu puri sunt extrem de rari, au o culoare alb-cretoasă, formă rotundă sau ovalară, consistenţă crescută. Obişnuit se depun în porţiunea declivă a veziculei şi sunt *radioopaci.*

Calculii micşti, reprezentând 80-82% din totalitatea LB, sunt formaţi din colesterol, bilirubină şi carbonat de calciu în cantităţi diferite. Calculii sunt *totdeauna multipli,* au culoare galben-brună, formă poliedrică (mai rar cilindrică), faţete multiple şi netede (datorită aglomerării şi frecării reciproce). Pe secţiune se observă dispunerea în jurul unui nucleu central de culoare mai închisă a unor structuri succesive, concentrice şi orientări axiale diferite ale structurii cristaline de colesterol, pigment bilirubinic şi/sau carbonat de calciu.

Vezicula biliară în litiaza colecistică, în corelaţie cu prezenţa sau absenţa unor procese infecţioase repetitive sau iritaţiei mecanice directe, poate fi *normală morfologic,* cu modificări reduse sau *puternic remaniată* prin leziuni inflamatorii, degenerative sau proliferative benigne. În prima ipostază, pe fondul unei mucoase normale, apar zone în care grosimea sa este uşor diminuată sau sunt prezente arii de scleroză şi inflamaţie. În cea de a doua situaţie, procesele inflamatorii cronice duc la îngroşarea peretelui vezicular, ratatinarea şi sclerozarea colecistului care devine sclerohipertrofic sau scleroatrofic. Peretele veziculei capătă o culoare albicioasă, se dezvoltă aderenţe pericolecistice, iar în mucoasă se găsesc zone cu ţesut de granulaţie sau colagen. Pot coexista *leziuni de colesteroloză* (veziculă fragă sau calcară), *polipi hiperplastici sau diverticuli intramurali.* Calculii pot pluti liber în mediul lichid vezicular, sedimentează în zona declivă, produc dilataţii diverticulare ale pereţilor colecistului sau se inclavează în zona infundibulo-cistică.

În *litiaza coledociană* CBP apare uşor destinsă dacă obstrucţia este recent instalată; în formele prelungite, pe lângă dilatare se produce şi îngroşarea peretelui coledocian. Procesele inflamatorii oddiene se reduc sau dispar dacă obstacolul şi staza biliară se remit precoce, dar duc la scleroză oddiană ireversibilă în formele prelungite.

TABLOU CLINIC

Litiaza biliară devine manifestă clinic când un calcul migrează în canalul cistic sau CBP, producând obstrucţie şi procese inflamatorii la aceste nivele. Obstrucţia este urmată de stază retrogradă, distensia şi creşterea presiunii intramurale a VB sau hepatocoledocului. Totodată se declanşează contracţii repetate ale segmentelor afectate în scopul învingerii obstacolului, a căror expresie clinică este durerea biliară percepută sub formă colicativă.

Colica biliară tipică debutează brusc, cu *durere în hipocondrul drept sau epigastru.* Intensitatea sa creşte rapid şi progresiv, ajungând în decursul a câteva minute la un paroxism care se menţine relativ constant pe toată durata colicii. Durerea are o durată între o jumătate de oră până la 3-4 ore în lipsa complicaţiilor, perioadă în care iradiază în spate pe sub rebordul costal drept şi, caracteristic, ascendent spre vârful scapulei sau umărul omonim. Frecvent, debutul este precedat de ingestia unor alimente intens colecistochinetice. Durerile biliare survin mai ales noaptea şi se însoţesc de greţuri,

vărsături bilioase, transpiraţii, adesea febră tranzitor. Colica sfârşeşte aproape totdeauna brusc, şi există posibilitatea repetării sale ulterioare, după ore, zile sau săptămâni, în funcţie de noua poziţionare a calculului, reluarea tranzitului biliar sau apariţia complicaţiilor. Poate exista un debut sau o localizare atipică a durerii biliare (jenă dureroasă, lipsa legăturii cu factorii colecistochinetici, respectiv localizare de la început în epigastru, hipocondrul stâng sau la nivelul coloanei vertebrale), cât şi iradieri mai puţin obişnuite (spre hipocondrul stâng sau ascendent pe traiectul frenicului ori regiunea precordială). Uneori, colica biliară este urmată de o coloraţie subicterică conjunctivală şi urini hipercrome cu caracter pasager, care sunt sesizate la câteva ore până la o zi de la încetarea durerilor. Ca *fenomene de însoţire* pot fi întâlnite: tulburări dispeptice percepute ca intoleranţă la alimente grase, greţuri, gust amar, balonări postprandiale, disconfort epigastric, eructaţii, pirozis, flatulenţă. Dispepsia biliară nu este specifică litiazei, fiind întâlnită şi la persoane lipsite de LB (15-40%). După colecistectomie fenomenele dispeptice pot persista la 20-40%, sau mai mult, din cazuri.

La debutul colicii pacientul este agitat, dar ulterior caută să-şi păstreze o poziţie în care durerile să nu se accentueze, mişcările bruşte, trepidaţiile sau respiraţiile profunde crescând intensitatea acestora.

La examenul fizic hipocondrul drept este dureros la palparea superficială sau profundă. În plină colică, hiperestezia cutanată şi o anumită contractură antalgică voluntară limitează palparea zonei colecistului. La hiperponderali cu panicul adipos important sau post criză manevra Murphy devine pozitivă (palparea fundului VB în inspir profund este dureroasă la contactul cu vârful degetelor de la mâna care se insinuează ascendent spre faţa inferioară a ficatului). Prelungirea colicii peste 4-6 ore, apariţia febrei şi frisoanelor, coloraţiei icterice şi urinilor hipercrome cu scaune decolorate, iradierea durerilor spre hipocondrul stâng sau palparea şi delimitarea colecistului, relevă prezenţa unor complicaţii.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Metodele de investigare paraclinică în LB permit evidenţierea calculilor, nivelul obstacolului realizat în căile biliare sau efectele acestuia. Se deosebesc între ele prin acurateţea şi sensibilitatea diagnostică, inclusiv fiabilitatea şi efectele secundare. Metodele directe de explorare a VB şi a căilor biliare intra- şi extrahepatice includ tehnici ultrasonografice, radiologice – cu sau fără substanţe de contrast – sau radioizotopice. În mare parte metodele sunt complementare, încât prioritatea şi tipul explorării la un pacient depind strict de strategia diagnostică adoptată. Metodele biologice de laborator prin determinări sanguine, în sucul duodenal sau alte produse biologice, pot oferi indirect date suplimentare în favoarea diagnosticului de LB.

Ecografia este metoda cea mai larg utilizată pentru identificarea litiazei, acurateţea diagnosticului fiind de 95-98% din cazurile de litiază vezicu-

lară. Calculii întrunesc trei caracteristici: *hiperecogenicitate, conul de umbră acustică posterioară şi mobilizarea lor* în corelaţie cu modificarea poziţiei pacientului. Calculii de peste 2-3 mm diametru se identifică cu uşurinţă, dar cei mici sau sub aceste dimensiuni îşi semnalează prezenţa numai prin hiperecogenicitate şi deplasare gravitaţională spre zonele declive veziculare. "Noroiul biliar" este ecogen, dar lipsit de umbră acustică posterioară, aspect explicat de conţinutul său amorf, care include cristale de colesterol şi bilirubinat de calciu, eventual chiar microcalculi. Rezultatele fals pozitive şi fals negative, incluzând şi dificultăţile decelării calculilor mici inclavaţi în zona cervicocistică, se situează între 2% şi 4% din cazuri.

Eficienţa examenului ecografic este redusă în litiaza coledociană; prezenţa acesteia este sugerată de imaginile hiperecogene cu umbră acustică posterioară dar cu mobilitate redusă sau absentă şi eventual de dilatarea în amonte a ductului biliar, peste 7 mm. Acurateţea diagnosticului se reduce la cca 36-50% pentru calculii situaţi în 2/3 superioare ale căii biliare comune şi la numai 11% pentru cei plasaţi în coledocul inferior retroduodenopancreatic. Acest inconvenient este diminuat în parte prin *endoecografie,* care presupune plasarea transductorului în duoden cu ajutorul endoscopului, cu obţinerea de date şi asupra raportului coledoco-pancreatic sau eventualei prezenţe a unei microlitiaze veziculare coexistente. *Ecografia intraoperatorie* creşte posibilitatea depistării litiazei coledociene şi a celei intrahepatice, chiar şi a microlitiazei veziculare.

De regulă, ecografia în LB este indicată ca prim examen în urgenţă (colică), precum şi la pacienţii cu litiază biliară puţin simptomatică. Ea furnizează informaţii de ansamblu asupra ficatului, arborelui biliar şi pancreasului. În plus ecografia este obligatorie la pacienţii cu contraindicaţii sau cu rezultate neconcludente la explorarea radiologică (intoleranţă la substanţa de contrast, graviditate, colestază importantă, veziculă exclusă radiologic, risc nejustificat al colangiografiei endoscopice retrograde).

Examenul radiologic simplu (pe gol, fără substanţă de contrast) al hipocondrului drept sau al întregului abdomen are *utilitate diagnostică limitată,* permiţând numai identificarea calculilor radioopaci (10-15% din cazuri). Calculii cu conţinut calcar apar ca opacităţi omogene sau ca opacităţi cu aspect mixt (inel opac periferic şi central radiotransparent) situaţi în zona de proiecţie a colecistului sau căilor biliare. Pe radiografia de profil situarea imaginilor sugestive anterior corpilor vertebrali le atestă originea biliară. Prezenţa aerobiliei în colecist sau hepatocoledoc (pneumobilie ductală), în context sugestiv de suferinţă litiazică relevă o complicaţie (colecistită emfizematoasă, fistulă biliodigestivă). Ileusul biliar asociază pe radiografia abdominală simplă semnele ocluziei intestinale, aerobilie şi o opacitate în fosa iliacă dreaptă (calcul oprit deasupra valvulei ileo-cecale).

Colecistografia orală, larg utilizată, foloseşte substanţă de contrast iodată administrată per os şi care se elimină în bilă şi se concentrează în VB. Are *eficienţă maximă în litiaza veziculară* (acurateţe diagnostică de 90-95%) şi permite evidenţierea calculilor radiotrasparenţi care apar sub forma unor lacune (unice sau multiple) dispuse în masa de substanţă opacă. Efec-

tuarea radiografiilor în ortostatism şi sub compresie gradată a VB sau după prânz colecistochinetic (Boyden) creşte şansa decelării calculilor mici intracolecistici. La 10-30% din cazurile în care colecistul nu se opacifiază după administrarea produsului iodat sau la 60% din colecistografiile cu opacifiere slabă, administrarea unei noi doze de substanţă de contrast la 24 ore faţă de prima, este urmată de obţinerea unor imagini radiografice concludente.

Metoda nu oferă relaţii suficiente asupra CBP, dar în schimb permite aprecierea permeabilităţii canalului cistic şi funcţionalităţii veziculei, elemente utile în tratamentul conservator al litiazei. Este indicată la persoanele cu simptomatologie sugestivă de LB şi ecografie negativă sau premergător tratamentului conservator (disoluţie, litotripsie) al LB veziculare. Este contraindicată la gravide şi în caz de intoleranţă la iod, iar multitudinea factorilor perturbatori reduc cu 40% procentul radiografiilor corect interpretabile, astfel încât precizia diagnostică a metodei nu depăşeşte 50% din cazuri.

Colangiocolecistografia intravenoasă, metodă invazivă în care substanţa iodată este administrată în bolus sau perfuzie i.v., permite stabilirea diagnosticului de LB veziculară sau de CBP în 50-58%, respectiv 90-95% din cazuri. Certitudinea prezenţei calculilor intraveziculari creşte până la 80% din cazuri în situaţia de colecist exclus radiologic, ceea ce implică vizualizarea hepatocoledocului şi lipsa de opacifiere a VB (secundară inclavării unui calcul în zona cervicocistică). Administrarea de morfină (produce spasm oddian), în cazul unei imagini fals pozitive de veziculă exclusă radiologic, este urmată de opacifierea acesteia. Fiabilitatea metodei este redusă de procentajul crescut al rezultatelor fals negative (45%), riscul reacţiilor adverse (4-10%) şi imposibilitatea practicării sale în caz de colecistită acută sau icter (peste 3 mg de bilirubină).

Colangiografia endoscopică retrogradă şi colangiografia percutană transhepatică sunt două metode invazive utilizate în decelarea calculilor (obstacolelor) din căile biliare intra- şi extrahepatice, însoţiţi sau nu de dilatare ductală supraiacentă.

În *colangiografia endoscopică retrogradă* substanţa de contrast iodată este introdusă în coledoc printr-un cateter plasat sub control endoscopic în ampula lui Vater. Este indicată în diagnosticul litiazei coledociene fără dilataţie de cale biliară (acurateţe diagnostică 90-95% din cazuri), uneori în pancreatita biliară când asociază sfincterotomia, precum şi în numeroase situaţii de sindrom colestatic fără diagnostic cauzal prin explorări neinvazive. Metoda se contraindică la pacienţii cu infarct miocardic acut sau pancreatită acută nebiliară. În 3% din cazuri se complică cu o pancreatită acută, sângerare sau perforaţie coledociană. Riscul de infecţie se reduce prin administrare de antibiotice anterior explorării.

Colangiografia percutană transhepatică se foloseşte în LB care produce obstrucţie înaltă, cu dilatarea căilor biliare intrahepatice. Ecografia, tomografia computerizată sau colangiografia endoscopică retrogradă preced de obicei colangiografia percutană. Metoda presupune injectarea cu ac fin a substanţei de contrast în căile biliare dilatate pe cale transparieto-toracoabdomi-

nală. Certitudinea diagnosticului este de 90-94% în LB cu dilatare ductală, dar se reduce la 70% în lipsa acesteia. Colangiografia percutană transhepatică este indicată în sindroamele colestatice, a căror etiologie nu a putut fi precizată prin alte mijloace diagnostice, mai ales în suspiciunea de LB restantă post colecistectomie. Se contraindică la pacienţii cu angiocolită, ascită sau tulburări de coagulabilitate. Complicaţiile specifice (2% din cazuri) sunt: peritonita biliară şi hemoragia intraperitoneală.

Scintigrama biliară de eliminare, cu derivaţi marcaţi cu ^{99m}Tc ai acidului imidodiacetic (HIDA, PIPIDA, BIDA, DISIDA), permite vizualizarea colecistului şi căilor biliare, inclusiv la pacienţii cu icter obstructiv şi bilirubinemii de până la 10-15mg%. Lipsa vizualizării colecistului (exclus scintigrafic) are aceeaşi semnificaţie ca cel exclus radiologic. În plus, metoda poate fi utilizată şi în litiaza veziculară complicată cu colecistită acută în care, caracteristic, vezicula apare exclusă. În litiaza de căi biliare intra- sau extrahepatice metoda permite stabilirea nivelului obstrucţiei şi a dilatării supraiacente, dar datele obţinute sunt inferioare celor oferite de ecografie.

Tomografia computerizată are *sensibilitate redusă în decelarea LB* comparativ cu celelalte metode de investigare directă, dar o specificitate mai mare. Ea identifică calculii care au în componenţă săruri de calciu, precum şi calculii cu localizare hepatocoledociană (la 75-90% din cazuri); în acelaşi timp oferă informaţii asupra organelor extrabiliare. Metoda are astfel indicaţii diagnostice limitate în litiaza biliară şi de regulă este precedată de ecografie sau colangiografie.

Rezonanţa magnetică nucleară este un *examen de excepţie* în diagnosticul LB, care oferă informaţii şi asupra conţinutului biliar şi funcţionalităţii VB, dar costul său, în condiţiile existenţei celorlalte metode de explorare, îi restrânge utilizarea. *Rezonanţa magnetică colangiografică* 3-D are o mare acurateţe în decelarea dilatărilor ductale şi LB încât poate înlocui celelalte explorări imagistice. Este prohibitivă datorită costului extrem de ridicat (tabelul I).

TABELUL I

METODE DE EXPLORARE DIRECTĂ UTILIZATE ÎN DIAGNOSTICUL LITIAZEI BILIARE
(caracteristici principale)

Metoda	*Utilitate*	*Indicaţii*	*Observaţii*
Ecografia abdominală	95-98% diagnostic cert în litiaza veziculară. Explorare simultană şi complexă a VB, căilor biliare, ficatului, pancreasului. Diagnosticul litiazei intrahepatice.	Examinare în urgenţă. Explorare radiologică neconcludentă. Gravide Colestază Veziculă exclusă radiologic Fistule biliare interne Ileus biliar Premergător CER şi CPT Risc nejustificat al CER Cancer de veziculă biliară	Se impune ca primă metodă de explorare în litiaza biliară Efectuată în "timp real" explorează dinamic VB

TABELUL I (continuare)

Metoda	*Utilitate*	*Indicaţii*	*Observaţii*
Ecografia endoscopică	Acurateţe crescută în diagnosticul litiazei de mici dimensiuni	Microlitiaza veziculară. Litiaza de căi biliare (coledociană, intrahepatică). Fistulă biliodigestivă. Cancer de veziculă biliară.	
Radiografia abdominală simplă	Identificarea calculilor radioopaci. Efectuare facilă.	Colecistită acută emfizematoasă Fistulă biliodigestivă Ileus biliar	Risc de iradiere Contraindicată la gravide?
Colecistografia per orală	95% diagnostic cert în litiaza veziculară. Explorare funcţională a VB	Calculi veziculari radiotransparenţi. Premergător dizolvării orale cu acizi biliari şi litotripsiei. Simptomatologie biliară cu ecografie negativă Absenţa ecografică a VB (în afara colecistectomiei).	Lipsa opacifierii VB: hepatopatii, icter, obstrucţie de canal cistic sau căi biliare, diaree, vărsături, dizolvare/absorbţie inadecvată a produsului medicamentos. Contraindicată la: gravide, cei cu intoleranţă la iod.
Colecistografia i.v.	90-95% diagnostic cert în litiaza coledociană. 80% diagnostic cert de litiază veziculară în caz de veziculă exclusă radiologic.	Explorarea preoperatorie şi operatorie a căii biliare principale. Antecedente de angiocolită acută sau pancreatită acută. Litiaza veziculară de mici dimensiuni.	Procent crescut de rezultate fals negative. Contraindicată în colecistita acută, la gravide, la cei cu intoleranţă la iod (4-10% reacţii adverse). Utilizată în absenţa CER
Colangiografia endoscopică retrogradă (CER)	90-95% diagnostic cert în litiaza coledociană. Explorarea imagistică a căii biliare principale şi sistemului canalicular pancreatic (colangiopancreatografie).	Litiaza coledociană (fără dilatare de căi biliare). Fistulă biliobiliară. Pancreatită acută biliară	Asociată cu sfincterotomia în extracţia calculilor din ampula Vater. Contraindicată în: infarctul miocardic acut, pancreatita acută nebiliară, sarcină. Complicaţii: pancreatită- acută, sângerare, perforaţie coledociană, angiocolită.
Colangiografia percutană transhepatică (CPT)	90-94% diagnostic al litiazei asociate cu dilatare de căi biliare	Colestază extrahepatică Litiază biliară intrahepatică Lititază biliară postoperatorie	Explorare iniţială şi electivă în dilataţia de căi biliare. Contraindicată în: angiocolită, ascită, tulburări de coagulare, sarcină. Complicaţii: peritonită biliară, sângerare intraperitoneală, septicemie.

TABELUL I (continuare)

Metoda	*Utilitate*	*Indicaţii*	*Observaţii*
Scintigrama biliară de eliminare cu 99 mTc	Explorarea permeabilităţii arborelui biliar.	Colecistita acută Obstrucţie de canal cistic sau căi biliare. Fistulă colecistocolică	Utilizată în icterul colestatic prin litiază canaliculară (bilirubinemie sub 6-12 mg%).
Tomografia computerizată	Decelarea dilatării căilor biliare. Explorare simultană hepato-bilio-pancreatică	Litiaza de căi biliare (coledociană, intrahepatică). Fistulă biliobiliară. Colestază extrahepatică Cancer de veziculă biliară.	Contraindicată la gravide, eventual la cei cu intoleranţă la iod (dacă se foloseşte).

VB = veziculă biliară; CER = colangiopatia endoscopică retrogradă;
CPT = colangiografia percutană transhepatică.

Examenele biologice curente sunt normale în litiaza biliară necomplicată. Complicaţiile infecţioase se însoţesc de leucocitoză şi sindrom inflamator biologic; în colica biliară poate apărea o creştere pasageră a transaminazelor, amilazelor şi alterarea testelor de colestază.

Obstrucţia CBP realizează un tablou biologic de colestază extrahepatică.

Simpla prezenţă a cristalelor de colesterol sau bilirubinat de calciu în bila recoltată prin tubaj duodenal nu este suficientă pentru susţinerea diagnosticului de LB. În schimb, după o colică biliară este sugestivă decelarea în scaun a calculilor biliari eliminaţi spontan în tubul digestiv.

Posibilitatea şi ordinea utilizării metodelor paraclinice în diagnosticul LB sunt determinate de: contextul clinic (LB asimptomatică, colică biliară, complicaţii); necesarul de date scontate a fi obţinute; avantajele sau riscurile specifice fiecărei metode (tabelul I).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al LB este evocat de prezenţa durerilor biliare colicative, mai ales a celor precedate de un trecut dispeptic biliar; instalarea unui episod infecţios (colecistită sau angiocolită acută) şi/sau icteric creşte gradul de probabilitate diagnostică. Apariţia unui tablou de suferinţă biliară după un anumit interval de timp de la o intervenţie pe căile biliare, însoţită sau nu de icter sau stare febrilă, este sugestivă pentru un posibil obstacol litiazic postoperator pe CBP. Chiar dacă contextul clinic este sugestiv pentru litiază, certitudinea diagnosticului o conferă explorările paraclinice directe sau în anumite situaţii numai laparotomia. Foarte rar este posibilă precizarea diagnosticului prin decelarea în fecale a unor calculi de mici dimensiuni, eliminaţi după o colică sau în cadrul unor complicaţii ale litiazei.

Diagnosticul diferenţial al LB se impune în două situaţii, legate de: a) prezenţa sau absenţa colicii, respectiv b) a icterului. Durerea biliară colica-

tivă din litiază trebuie diferenţiată, independent de sediul vezicular sau coledocian al calculilor, de alte dureri cu caracter paroxistic produse de afecţiuni ale unor organe intraabdominale, retroperitoneale, pleuropulmonare sau de alte cauze.

Durerea din *ulcerul gastroduodenal,* mai ales complicat prin penetraţie, apare pe fondul unui trecut cu dureri şi periodicitate sezonieră, are localizare epigastrică, iar medicaţia antiacidă şi antisecretorie ameliorează simptomatologia. Investigaţia endoscopică şi tranzitul baritat descendent aduc elemente de certitudine în stabilirea etiologiei ulceroase.

Pancreatita acută are o simptomatologie zgomotoasă clinic, cu dureri iradiate spre hipocondrul stâng adesea ileus sau rezistentă la palparea epigastrică şi eventual stare de şoc; sindromul biologic caracteristic cu creşterea amilazelor în sânge şi urină, în corelaţie cu examenul ecografic permit stabilirea certă a diagnosticului. Posibilitatea intricării LB cu o pancreatită acută edematoasă secundară acesteia sau cu dureri în cadrul unei pancreatite cronice este stabilită prin aportul investigaţiilor paraclinice.

Apendicita acută are caracteristic sediul durerilor în fosa iliacă dreaptă; semnele de iritaţie peritoneală şi leucocitoza ajută la precizarea diagnosticului. Uneori, mai ales dacă apendicele este orientat ascendent şi iradierea durerii are această direcţie, diagnosticul nu este tranşat decât intraoperator.

Colica renală dreaptă se deosebeşte prin sediul lombar al durerii cu iradiere anterioară şi descendentă pe traiectul ureterului; examenul de urină şi investigaţiile paraclinice specifice permit precizarea diagnosticului. Asocierea stării febrile în cadrul unei infecţii urinare creşte gradul de dificultate în diferenţierea de o litiază complicată.

Durerea anginoasă sau din *infarctul miocardic acut* posteroinferior obişnuit apare pe fondul unei vechi suferinţe coronariene; istoricul bolii, examenul obiectiv, prezenţa factorilor de risc, iar ulterior ECG şi determinările enzimatice, permit stabilirea exactă a diagnosticului.

Suferinţele pleurodiafragmatice acute cu afectarea diafragmatică dreaptă se însoţesc de fenomene respirtorii (tuse, expectoraţie), frecvent stare febrilă, iar explorarea radiologică pulmonară relevă elemente concludente pentru o asemenea afecţiune.

Colonul iritabil, hernia hiatală, tulburările funcţionale ale VB nelitiazice pretează la diagnostic diferenţial, mai ales la un pacient cu dureri colicative biliare în antecedente. Explorarea specifică a căilor şi VB, respectiv cu substanţă baritată a tubului digestiv permite delimitarea certă a lor de suferinţa litiazică.

Prezenţa icterului obstructiv în litiaza de căi biliare impune diferenţierea a) de icterele hemolitice sau prin colestază intrahepatică secundară unei hepatopatii şi b) de icterul mecanic de etiologie nelitiazică. În icterele hemolitice hiperbilirubinemia este de tip indirect, durata de viaţă a hematiilor scăzută, iar investigaţia hematologică completă precizează diagnosticul. În hemolizele cronice, cu LB secundară, explorarea imagistică a sistemului biliar permite departajarea componentei hemolitice de cea obstructiv-litiazică a icterului. Icterul colestatic din hepatopatii se însoţeşte de creşterea serică a nivelului

aminotransferazelor şi adesea sunt prezente antecedentele de hepatită acută şi markeri virali în ser. Icterul are caracter hepatocelular.

Stabilirea etiologiei nelitiazice a icterului obstructiv se bazează în afara datelor clinice pe datele explorării imagistice a căilor biliare şi tubului digestiv, interpretate în contextul clinic. În ampulomul vaterian fluctuenţa icterului se asociază semnelor de impregnaţie malignă şi anemiei, iar în neoplasmul cefalopancreatic icterul este progresiv, apare o scădere ponderală marcată şi distensia VB.

FORME SPECIALE

Litiaza biliară asimptomatică reuneşte 80-82% din totalitatea cazurilor de litiază; prezenţa calculilor nu se însoţeşte de o simptomatologie clinică dureroasă sau fenomene clinice relevante ale unor complicaţii ale bolii litiazice (icter, febră, frisoane). Sunt excluse din această formă clinică şi cazurile în care calculii coexistă uneori numai cu manifestări dispeptice bilio-digestive.

Evidenţierea LB asimptomatice se realizează întâmplător, în contextul unui examen ecografic efectuat pentru o afecţiune extrabiliară sau intraoperator, cu ocazia unei intervenţii chirurgicale abdominale. Evoluţia silenţioasă nu este legată de natura colesterolică sau pigmentară a calculilor, chiar dacă etiopatogenia lor diferă.

De obicei este asimptomatică LB veziculară cu calcul unic, şi mult mai rar calculii inclavaţi în canalul cistic sau cei coledocieni.

Litiaza biliară veziculară, manifestă clinic sau asimptomatică, este forma clinică cea mai frecventă de LB.

Litiaza biliară coledociană este decelată în 20-24% din totalitatea cazurilor de LB. În 10-15% din cazuri poate avea o evoluţie clinică asimptomatică. Este de două ori mai frecventă la femei, diferenţa între sexe reducându-se odată cu înaintarea în vârstă pentru a se realiza egalizarea frecvenţei la persoanele peste 60 ani.

Etiologic, calculii coledocieni sunt fie migraţi din colecist sau căile biliare intrahepatice, fie generaţi la nivelul coledocului. Obişnuit migrează din veziculă calculii de dimensiuni mici sau medii, a căror trecere este posibilă prin canalul cistic. Prezenţa unor fistule biliobiliare explică existenţa unor calculi mari colesterolici în coledoc.

Calculii formaţi de la început în hepatocoledoc necesită, de obicei, preexistenţa unui drenaj coledocian deficitar, staza biliară fiind generată de diferite obstacole: scleroză oddiană, stricturi după traumatisme chirurgicale, dilataţii (chist) sau anomalii congenitale (boala Caroli). Corpii străini intracoledocieni (ex. paraziţi hepatobiliari), infecţiile biliare şi hemoliza cronică sunt de asemenea factori favorizanţi ai depunerii materialului litogen.

Consecinţa fiziopatologică a litiazei coledociene, dacă nu s-a realizat trecerea calculilor în duoden, o reprezintă obstrucţia completă sau parţială a

hepatocoledocului cu stază şi dilatare în amonte, deseori cu suprainfectarea ulterioară a căilor biliare. În formele prelungite, infecţia cronică devine factor litogen favorizant.

Morfologic, calculii coledocieni sunt variaţi ca număr (unici sau multiplii), dimensiuni (mici sau mari) sau structură. Cei mici se pot inclava în ampula Vater cu blocarea drenajului bilio-pancreatic, realizând dilataţie de cale biliară şi afectare pancreatică sau conglomerează, realizând o "împietruire" a CBP ce poate ajunge şi în cele două canale hepatice. Calculii de mari dimensiuni sunt situaţi preponderent în coledocul inferior. Structural, calculii primitiv coledocieni sunt de tip pigmentar, bruni, ovoidali, friabili şi frecvent însoţiţi de noroi biliar. Cei migraţi din colecist sunt majoritar colesterolici, micşti sau pigmentari negri; în 95% din cazuri litiaza coledociană coexistă cu cea veziculară. Calculii migraţi pot deveni la rândul lor substrat pentru depuneri ulterioare de material pigmentar litogen şi capătă o formă alungită.

Simptomatologia clinică, care poate lipsi complet în 30-40% din cazuri, este expresia obstrucţiei CBP şi frecvent a infecţiei la acest nivel. Triada Charcot – dureri biliare, icter colestatic, febră şi frisoane – reprezintă manifestarea clinică clasică a litiazei coledociene.

Debutul clinic este brusc, printr-o colică biliară intensă localizată în hipocondrul drept sau epigastru. Durerea iradiază, posterior şi ascendent, mai rar precordial, în coloana dorsală sau hipocondrul stâng (semn al complicării cu o pancreatită acută). După încetarea durerilor, caracteristic apare un frison intens urmat de febră (38°-40°C) de tip septic, perioadă în care la cca 2/3 din cazuri hemoculturile se pozitivează. Icterul apare la 1-2 zile după colică, însoţit de urini hipercrome, scaune acolice şi prurit. Caracteristică litiazei coledociene este obstrucţia parţială şi intermitentă a căii biliare, manifestată clinic prin episoade de colici biliare, febră asociată cu frison şi icter fluctuant, apărând la intervale de zile sau săptămâni.

Examenul fizic constată coloraţia icterică, a cărei intensitate este concordantă cu durata şi gradul obstrucţiei. Abdomenul este sensibil la palpare în hipocondrul drept, mai ales în zona pancreaticocoledociană. Ficatul mărit de volum este elastic şi dureros, caractere care se modifică în funcţie de gradul obstrucţiei biliare. Ca urmare a modificărilor sale anterioare, de obicei scleroatrofice, VB este nepalpabilă.

Explorarea paraclinică începe, de elecţie, cu *examenul ecografic* la care, evidenţierea unei dilatări de peste 7 mm a coledocului, reprezintă un argument diagnostic important pentru coledocolitiază. Când ecografia nu se poate efectua în condiţii adecvate (ex. ascită, obezitate excesivă) se recurge la tomografie computerizată. În prezenţa icterului colestatic colangiografia percutană sau retrogradă se asociază, de rutină, explorării ecografice. Alegerea uneia din cele două metode este determinată de localizarea calculului (distală sau proximală) şi prezenţa sau absenţa dilatării căilor biliare. *Ecografia endoscopică* oferă un plus de informaţii premergător explorării radiologice.

Colangiografia i.v. este utilizată în absenţa icterului mai ales preoperator pentru stabilirea nivelului obstacolului litiazic, gradului de dilatare duc-

tală, permeabilităţii cisticului şi prezenţei eventualilor calculi în colecist. Indicaţia metodei se extinde şi la pacienţii cu antecedente de angiocolită sau pancreatită acută biliară. *Colangiografia operatorie* se practică prin introducerea substanţei de contrast iodate la nivelul cisticului sau direct în hepatocoledoc. Este indicată în litiaza veziculară de mici dimensiuni sau decelată prin palpare intraoperator dar nediagnosticată preoperator; în unele din aceste situaţii coexistă şi litiaza coledociană.

Alte indicaţii includ: dilatări ale canalului cistic sau hepatocoledoc, prezenţa unui colecist nepopulat litiazic în momentul intervenţiei chirurgicale dar cu litiază confirmată anterior, existenţa fistulelor biliare. *Coledocoscopia,* metodă adjuvantă colecistografiei operatorii, permite vizualizarea calculilor coledocieni până la 96% din cazuri.

Colestaza extrahepatică se traduce *biclogic* prin creşterea bilirubinemiei, preponderent directe, între 4 şi 10 mg% (cel mult 15 mg%) şi a enzimelor de colestază (fosfatază alcalină, gamaglutamil transpeptidază, 5 nucleotidază) la 3 ori valoarea normală, dar cu revenirea la normal în 1-2 săptămâni. Aspartat-amino transferaza poate înregistra o creştere de 2-10 ori faţă de normal dar, caracteristic, revine rapid în decurs de 48 ore la valorile normale. În urină apar pigmenţi şi săruri biliare, iar procesul infecţios angiocolitic se însoţeşte de leucocitoză, creşterea VSH, fibrinogenului, pozitivarea hemoculturilor.

Litiaza biliară intrahepatică include calculii prezenţi în sistemul biliar, situaţi între canalele biliare extralobulare şi convergenţa celor două canale hepatice. Ea constituie cca 1% din totalitatea LB şi nu cuprinde calcificările din parenchimul hepatic de altă natură (ex. intratumorale).

Are o incidenţă redusă în ţările vest europene (0,7-6%) cu afectare preponderentă a femeilor în vârstă, dar ajunge la 25-30% din cazuri în ţări din Extremul Orient şi Asia de sud-est. Lipsa unei diferenţe pe sexe şi apariţia de la vârste tinere a litiazei în aceste ţări asiatice sunt în mare parte explicate de infestaţiile parazitare biliare (diastomiază sau ascaridioză).

În *etiologia* litiazei intrahepatice, cel puţin la noi în ţară, este implicată migrarea ascendentă a unor calculi veziculari şi din hepatocoledoc sau apariţia împietruirii ascendente, prin aglomerarea unor multiplii calculi mici pigmentari deasupra unui calcul inclavat în CBP.

Formarea in situ este o altă cauză a litiazei intrahepatice. Se dezvoltă pe fondul unor displazii (boala Caroli), stenoze intrahepatice de căi biliare, (congenitale sau dobândite) sau în interiorul unor cavităţi restante intrahepatice (ex. după chist hidatic hepatic deschis în căile biliare). Infecţia şi paraziţii din căile biliare în asociere cu staza biliară favorizează formarea calculilor, care sunt preponderent de tip pigmentar, în timp ce calculii migraţi ascendent au o structură de tip vezicular.

Morfologic se constată dilatarea canalelor biliare, ocupate de calculi, care în timp şi sub impactul proceselor infecţioase (colangită cu pericolangită) duc la scleroză parietală ductală şi abcese hepatice.

În colangita sclerozantă sau colangita piogenă recurentă se ajunge la forma de boală litiazică intrahepatică difuză.

Simptomatologia clinică este relativ săracă, legată de condiţiile etiologice şi de prezenţa infecţiei biliare. Migrarea descendentă a calculilor în hepatocoledoc determină dureri colicative, iar apariţia angiocolitei se însoţeşte de febră şi frisoane. Icterul de tip colestatic este prezent numai dacă se produce obstrucţia CBP după migrare calculoasă.

Explorările paraclinice - ecografia, tomografia computerizată, rezonanţa magnetică nucleară şi scintigrama biliară cu $^{99\ m}Tc$ - practicate preoperator permit decelarea dilataţiilor căilor biliare intrahepatice şi eventual a calculilor. Colangiografia percutană transhepatică (mai ales în cazul dilatărilor ductale) şi colangiografia intraoperatorie aduc cele mai multe date privind existenţa calculilor şi modificările căilor biliare intrahepatice. Lipsa unei explorări corecte colangiografice intraoperatorii după o intervenţie pentru LB intrahepatică, veziculară sau coledociană, poate fi urmată de mai multe intervenţii chirurgicale ulterioare, datorită recurenţei icterului şi colangitei.

Litiaza biliară postoperatorie a căilor biliare principale are o incidenţă de cca 3% din cazuri. Ea apare fie ca o litiază reziduală, urmare a nerecunoaşterii sau a unei rezolvări parţiale cu ocazia primei intervenţii, fie ca o litiază recidivantă, constituită chiar în condiţiile unei explorări corecte a CBP.

Litiaza reziduală postoperatorie este consecinţa explorări necorespunzătoare a CBP la intervenţia iniţială. Insuficienta explorare ţine de tehnică, de cel care o aplică sau de pacient (ex. starea generală gravă).

Litiaza recidivantă (autohtonă), formată din calculi pigmentari, apare în condiţii de stază biliară intraductală. Procesul obstructiv, nerezolvat radical la prima intervenţie, poate fi o stenoză sau tumoră oddiană, stenoză segmentară postcolecistectomie a CBP, pancreatită cronică cefalică etc.

Manifestările clinice în litiazele restante au un debut mai mult sau mai puţin îndepărtat de prima intervenţie. Tulburările pot apărea imediat postoperator (fistulă biliară exteriorizată prin tubul de dren sau obstrucţie declivă a coledocului) sau, ulterior sub forma caracteristică a litiazei coledociene (triada Charcot). În litiaza recidivantă simptomatologia clinică se constituie după câteva luni sau ani postoperator, reflectând un proces obstructiv coledocian.

Explorarea paraclinică în litiaza postoperatorie permite evidenţierea calculilor, dilatarea ductală şi eventual cauzele stazei biliare. Metodele utilizate sunt alese în funcţie de condiţiile specifice: colangiografie i.v. (la care se poate asocia tomografia), colangiografie endoscopică retrogradă, colangiografie postoperatorie sau fistulografie, scintigramă biliară cu $^{99\ m}Tc$, tranzit baritat descendent. Explorarea CBP este obligatorie dacă apar suferinţe după o intervenţie chirurgicală pe căile biliare.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Evoluţia LB din momentul diagnosticării are un caracter variabil şi dificil de întrevăzut. Forma asimptomatică de boală obişnuit îşi menţine latenţa clinică o perioadă îndelungată de timp. În primii 5-6 ani din momen-

tul diagnosticării numai 10-16,8% din aceste cazuri devin clinic simptomatice, procent care ajunge la 18-20% după 15-20 ani. Posibilitatea apariţiei manifestărilor clinice caracteristice pare să diminueze proporţional cu mărimea perioadei de latenţă clinică, de regulă peste 15 ani, dar riscul creşte în cazul calculilor de mici dimensiuni. Aceştia se mobilizează şi migrează uşor, ducând la apariţia fenomenelor obstructive canaliculare.

Incidenţa anuală a complicaţiilor este de 0,3% şi de numai 0,02% pentru cancer de veziculă biliară. Tinerii, spre deosebire de persoanele de peste 60 ani, au un risc cumulativ de a avea dureri biliare sau complicaţii specifice litiazei mult mai mare, raportat la momentul stabilirii diagnosticului de litiază asimptomatică. Chiar dacă o primă colică biliară simplă se remite fără urmări, posibilitatea repetării sale în următoarele 12-24 luni este foarte mare. În 80% din cazuri un calcul vezicular care a migrat în cistic recade în colecist sau trece în CBP.

Complicaţiile LB intrică frecvent procese infecţioase cu cele de natură mecanică şi iritativă. Ele sunt legate de afectarea peretelui vezicular sau sunt consecinţa unui accident de migrare litiazic (tabelul II).

Complicaţiile veziculare sunt dominate de colecistita acută care în cca 70% din cazuri apare la cei cu litiază simptomatică. Ea poate fi urmată de necroza peretelui VB cu perforaţie şi peritonită acută generalizată sau abces perivezicular, formarea de fistule biliodigestive şi biliobiliare sau ileus biliar.

TABELUL II

COMPLICAŢIILE LITIAZEI BILIARE

I. Complicaţiile litiazei veziculare
A. Prin afectarea peretelui vezicular:
• Colecistită acută
• Peritonită acută
- generalizată
- localizată
• Fistule interne:
- biliobiliare
- biliodigestive
• Fistule externe
• Ileus biliar
• Colecistită cronică
• Cancer al veziculei biliare
B. Consecinţa unui accident de migrare:
• Hidrops vezicular
• Litiază coledociană
• Litiază intrahepatică
• Pancreatită acută biliară
• Sindrom Mirizzi
II. Complicaţiile litiazei coledociene
• Pancreatită acută biliară
• Angiocolită acută
• Oddită scleroasă
• Ciroză biliară secundară

Litiaza coledociană (de migrare) se asociază la 10-15% din cazuri unei LB veziculare, pasajul calculilor realizându-se prin cistic (cei de mici dimensiuni) sau printr-o fistulă biliobiliară. Explorarea ecografică (eventual ecoendoscopică) a CBP este obligatorie în LB veziculară confirmată, chiar în absenţa simptomatologiei clinice specifice litiazei coledociene.

Hidropsul vezicular este urmarea inclavării unui calcul în zona infundibulocistică, cu blocarea drenajului vezicular şi distensia concomitentă a colecistului. Debutul este brusc, marcat de o colică biliară şi urmat de palparea colecistului destins "tumoral". În lipsa infecţiei, conţinutul vezicular devine clar (hidrocolecist) sau se îmbogăţeşte în mucus (mucocel), iar pereţii veziculei se subţiază. Realizarea unui mecanism de supapă, cu dezobstrucţie intermitentă a canalului cistic, se însoţeşte de variaţii în volum ale colecistului.

Sindromul Mirizzi este o complicaţie rară (0,7%) în care un calcul voluminos, inclavat în infundibului unei vezicule scleroatrofice, comprimă extrinsec CBP. Se realizează astfel o obstrucţie înaltă şi moderată, cu dilatarea căii biliare intrahepatice şi un hepatocoledoc normal. Opacifierea retrogradă sau percutană a căilor biliare orientează diagnosticul, care se confirmă intraoperator.

Litiaza biliară intrahepatică (de migrare) complică litiaza veziculară când calculii migrează ascendent, în căile biliare intrahepatice.

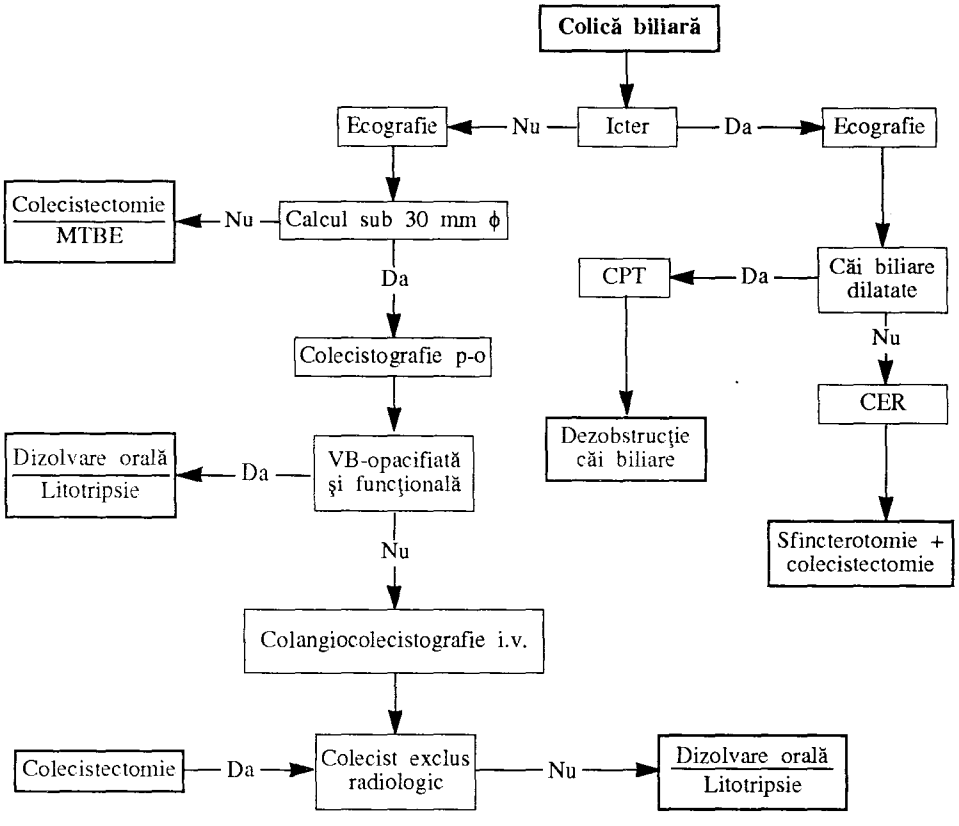
Colecistita cronică şi pericolecistita ce urmează unor repetate procese de colecistită acută litiazică conduc către o veziculă scleroatrofică, cu aderenţe la organele vecine şi excluderea funcţională la colangiocolecistografia i.v.

Pancreatita acută biliară complică frecvent LB, calculii inclavându-se în ampula Vater sau producând un traumatism oddian când trec în duoden. Diagnosticul este sugerat de topografia şi iradierea caracteristică a durerilor spre hipocondrul stâng, în contextul unei litiaze veziculare cunoscute (decelată ecografic sau manifestă clinic) sau un scor Blamey mai mare de 3 (tabelul III).

Angiocolita acută apare pe fondul obstrucţiei ductale, mai ales cea realizată de calculii intrahepatici. În funcţie de gravitatea procesului infecţios se poate ajunge la stare septică cu şoc endotoxinic, insuficienţă renală acută (angiocolita icterouremigenă) sau dezvoltarea abceselor hepatice.

Oddita sclerozantă, hemobilia, fistulele biliodigestive cu eliminarea directă a calculilor în intestin şi, potenţial, *ileus biliar* sunt complicaţii mai rar întâlnite într-o litiază coledociană. Persistenţa obstacolului litiazic şi neîndepărtarea lui poate duce la dezvoltarea unei ciroze biliare secundare.

Cancerul veziculei biliare nu mai este considerat de toţi autorii ca o complicaţie specifică LB. Incidenţa lui, în contextul recurgerii pe scară largă la screeningul ecografic în populaţia generală, este de numai 1-3% în litiaza simptomatică clinic şi se reduce până la 0,2-0,5% în cea asimptomatică. După vârsta de 70 ani frecvenţa sa creşte până la 10% din cazuri.



Legenda:
VB = vezicula biliară; CER = colangiografie endoscopică retrogradă; CPT = colangiografie percutană transhepatică; MTBE = metil tert-butil eter.

Fig. 2 – Algoritm de diagnostic paraclinic şi abordarea terapeutică în litiaza biliară.

TABELUL III

SEMNELE BLAMEY

Vârsta ≥ 50 ani
Sexul: feminin
ALAT ≥ 2 × N
Fosfataza alcalină > 2,5 × N
Amilazemia ≥ 13 × N
Scorul este stabilit de suma numărul de semne prezente.

PROGNOSTIC

Litiaza biliară este o afecţiune relativ uşoară, lipsită de risc vital în forma comună. Atât în perioada asimptomatică cât şi la pacienţii cu dureri

biliare este permisă desfăşurarea unei vieţi normale, cu anumite limitări ale activităţii, legate de durata şi intensitatea simptomelor (colica biliară). Apariţia complicaţiilor litiazei, unele cu risc vital prin însăşi gravitatea lor (ex. colecistita acută, angiocolita acută, pancreatita acută etc.), imprimă însă un prognostic defavorabil bolii de fond. Vârsta înaintată, diabetul zaharat, preexistenţa sau dezvoltarea unei insuficienţe multiple de organ (cardiacă, hepatică, renală, respiratorie) reprezintă factori de risc, inclusiv în ceea ce priveşte oportunitatea recurgerii la anumite metode terapeutice.

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului LB sunt reprezentate de: a) prevenirea formării calculilor, respectiv b) profilaxia şi tratamentul manifestărilor şi complicaţiilor bolii.

Metodologia de aplicare - tratament conservator sau chirurgical – depinde de forma clinică (asimptomatică sau manifestă clinic), localizarea (veziculară şi/sau de căi biliare) şi, în parte, caracterele calculilor (unici/multiplii, mici/voluminoşi, colesterolici/pigmentari sau calcificaţi). În plus, trebuie avute în vedere prezenţa şi amploarea complicaţiilor, limitele fiecărei metode terapeutice în sine şi nu în ultimul rând complianţa pacientului sau costul tratamentului.

Profilaxia primară în litiaza colesterolică, aplicată încă de la vârsta de 20-30 ani, urmăreşte diminuarea efectelor sau combaterea acţiunii factorilor de risc litogen. Măsurile în primul rând de ordin igieno-dietetic vizează evitarea şi combaterea acţiunii factorilor de risc litogen. Măsurile în primul rând de ordin igieno-dietetic vizează evitarea şi combaterea obezităţii, hiperlipoproteinemiilor, a proceselor generatoare de stază biliară şi hipomotilitate intestinală. Dieta, normo sau hipocalorică, adaptată la statusul ponderal, este restrictivă faţă de alimentele bogate în colesterol şi grăsimi animale. Prezenţa diabetului zaharat şi hiperlipoproteinemiilor implică şi reducerea aportului de hidrocarbonate. Fracţionarea ingestiei alimentare în 4-5 mese pe zi are rol de combatere a stazei veziculare; efectul este amplificat de tratamentul corespunzător al afecţiunilor care se însoţesc de hipotonie colecistică şi eventual de medicamente cu efecte colecistochinetic (cisaprid, eritromicină). Prokineticele, fibrele alimentare, lactuloza sunt benefice în accelerarea tranzitului intestinal.

În litiaza pigmentară măsurile profilactice vizează tratamentul specific al factorilor favorizanţi: colecistectomia profilactică (în anemiile hemolitice congenitale) şi tratamentul corect al stărilor de hemoliză; tratamentul cirozei hepatice şi implicit a hipersplenismului hemotologic; combaterea infecţiilor biliare şi a cauzelor generatoare de stază în căile biliare.

Tactica tratamentului LB este diferită la pacientul cu durere biliară colicativă sau în afara acesteia.

În colică şi în primele zile după aceasta, *dieta* va fi lichidă (ceai, compot, supă de zarzavat), pentru ca, ulterior, în cadrul unui aport caloric corespunzător statusului ponderal, dieta să nu conţină alimente colecistochinetice (ouă, maioneză, smântână, frişcă, ciocolată, rântaşuri, creme cu grăsimi emulsionate etc.). De asemenea, se va evita fumatul şi consumul de cafea, în special à jeune, pentru că induc contracţii şi spasme la nivel infundibulocistic şi oddian. Sunt bine tolerate fructele, legumele, carnea slabă. *Tratamentul medicamentos* al durerilor colicative biliare presupune administrarea parenterală sau în perfuzie litică i.v. de anticolinergice (Atropină 0,5 mg i.v. sau 1 mg i.m., Scobutil, Scobutil compus), antispastice (Papaverină, Miofilin - 240 mg i.v., Nitroglicerină 1-2 cp sublingual) şi analgetice (Algocalmin, Piafen), eventual şi Xilină 1% 10 ml în perfuzia litică. Pentru sedare se recurge la Diazepam inj. i.m., iar greţurile şi vărsăturile se combat cu Metoclopramid, Torecan, Emetiral. Datorită efectului său de a produce spasm oddian morfina este contraindicată în colica biliară.

Tratamentul de elecţie al litiazei biliare rămâne şi în prezent colecistectomia (chirurgicală deschisă sau laparoscopică), atât sub aspectul profilaxiei complicaţiilor, cât şi curativ.

Colecistectomia deschisă *are rol "profilactic"* atunci când intervenţia se practică în afara unor complicaţii ale litiazei, astfel încât morbiditatea (1-5%) şi mortalitatea (0,3-1%) postoperatorie devin extrem de reduse. Incidenţa celor doi indicatori creşte până la 20% dacă actul chirurgical intervine la persoane în vârtă şi în prezenţa complicaţiilor. Riscul de complicaţii care necesită intervenţie chirurgicală la purtătorii asimptomatici de calculi este de 7% după 5 ani, astfel încât colecistectonia "profilactică" nu se face decât într-un număr limitat de litiaze asimptomatice şi în condiţii bine precizate.

O primă categorie o constituie copiii şi cei de vârstă tânără (care de regulă ulterior diagnosticării litiazei ajung să aibă dureri biliare şi să facă complicaţii), precum şi pacienţii cu drepanocitoză la care colicile biliare generate de litiaza pigmentară secundară hemolizei cronice pot fi dificil de diferenţiat de crizele dureroase abdominale survenite în cadrul proceselor de tromboză din sfera abdominală. În plus, colecistectomia "profilactică" este indicată la pacienţii cu litiază latentă clinic, dar decelată intraoperator, pentru că lăsarea pe loc a unui colecist populat litiazic este grevată de riscul complicaţiilor postoperatorii imediate. Acestea pot surveni până la 48-50% din cazuri şi impun o reintervenţie precoce care atrage după sine noi riscuri, inclusiv cel vital. Aceeaşi atitudine se adoptă şi faţă de pacienţii cu obezitate monstruoasă atunci când se practică intervenţii de tip scurtcircuit intestinal, deoarece scăderea rapidă în greutate care urmează intervenţiei duce la transformarea litiazei preexistente din asimptomatică în manifestă clinic.

O a doua categorie de indicaţii de colecistectomie "profilactică" se referă la persoanele cu risc crescut de a dezvolta neoplasm de VB sau alte complicaţii specifice litiazei. Sunt incluse aici cazurile de anomalii ale veziculei şi căilor biliare – congenitale sau dobândite (ex. colesteroloză, adenomiomatoză) – în mod particular vezicula calcificată sau de "porţelan"

(implicată în 50% din cazuri în favorizarea acestui tip de neoplasm). Colecistectomia "profilactică" are de asemenea indicaţii atât la pacienţii cu veziculă exclusă radiologic la colecistografia peroralã cât şi la cei cu antecedente de colecistită acută sau pancreatită biliară.

O categorie aparte o formează pacienţii cu diabet zaharat şi litiază biliară asimptomatică. În principal, la aceştia colecistecomia "profilactică" se impune datorită riscului de a dezvolta colecistită acută sau alte complicaţii septice, precum şi datorită mortalităţii ridicate în condiţiile unei colecistectomii efectuate în urgenţă (riscul perioperator fiind grevat îndeosebi de complicaţiile specifice ale diabetului). Unii medici limitează colecistectomia la diabeticul litiazic numai în forma simptomatică de boală.

Colecistectomia cu rol curativ are *indicaţii* în LB manifestă clinic (dureri biliare frecvente, recurente) sau la apariţia complicaţiilor (colecistită acută, gangrenă sau perforaţie veziculară cu peritonită secundară, fistule biliare, ileus biliar, hidrops vezicular, obstrucţie de CBP, degenerare neoplazică veziculară etc.). De asemenea, calculii veziculari multiplii şi de mici dimensiuni, datorită posibilităţii lor marcate de mobilizare şi realizare a unor obstrucţii ductale la nivel infundibulocistic sau hepatocoledocian, reprezintă o indicaţie în plus pentru colecistectomie.

Contraindicaţiile absolute ale colecistectomiei deschise sunt reprezentate de infarctul miocardic (în cele trei luni anterioare), ciroza hepatică, insuficienţele de organ (cardiacă, renală, pulmonară), hipertensiunea arterială severă sau malignă, concomitenţa unui neoplasm. Un risc chirurgical major, constituind contraindicaţii relative, îl reprezintă vârsta înaintată şi obezitatea excesivă. Dezavantajele metodei chirurgicale deschise, a cărei mortalitate perioperatorie nu depăşeşte 1% până la vârsta de 50 ani şi 4% peste 60 ani (la cei cu risc chirurgical redus), sunt pe de o parte durerile şi limitarea activităţii pacientului timp de 2-3 săptămâni postoperator, iar pe de altă parte posibila apariţie, cu o frecvenţă mai mare ca în populaţia generală, a neoplasmului de colon drept, cu precădere la persoanele de peste 60 ani dar colecistectomizate anterior vârstei de 50 ani.

Colecistectomia laparoscopică, metodă introdusă în practica medicală din 1988, deşi necesită adesea un timp operator mai lung decât o colecistectomie deschisă, are avantajul că durata spitalizării se reduce la 24-48 ore. De asemenea, durerile generate de intervenţie sunt mai mici şi dispar mai repede, iar reluarea activităţii curente de către pacient se face după 1-2 săptămâni, faţă de 4-6 săptămâni cât sunt necesare după o colecistectomie deschisă. Se menţin şi la această metodă contraindicaţiile medicale ale colecistectomiei deschise, la care se adaugă pacienţii cu antecedente de intervenţii chirurgicale abdominale. Anomaliile morfologice, prezenţa unor aderenţe pericolecistice sau apariţia intraoperatorie a unor complicaţii impune trecerea în acelaşi timp operator la colecistectomia deschisă.

Indicaţiile colecistectomiei laparoscopice sunt superpozabile cu cele ale formei deschise, inclusiv colecistita acută, dar se impune explorarea preoperatorie a CBP (de preferat prin colangiopancreatografie endoscopică retro-

gradă) dacă se bănuieşte existenţa şi a unor calculi coledocieni. Decelarea acestora numai în momentul laparoscopiei atrage după sine explorarea deschisă a CBP. Prin conversia din colecistectomie laparoscopică în deschisă la numai 4,7% din cazuri şi a complicaţiilor reduse numeric (5,1%), colecistectomia laparoscopică este la fel de performantă terapeutic ca şi forma deschisă.

În prezent, la persoanele cu risc chirurgical major sau care refuză colecistectomia, ca o alternativă terapeutică se poate recurge la alte metode: dizolvarea calculilor, orală sau prin contact, litotripsia biliară exracorporeală sau extracţia calculilor din calea biliară principală pe cale endoscopică retrogradă după sfincterotomie, însoţită sau nu de litotripsie intracorporeală.

Terapia de dizolvare orală a calculilor se bazează pe capacitatea acizilor biliari de a reduce saturaţia bilei în colesterol şi a dizolva calculii colesterolici. Se folosesc ca agenţi medicamentoşi acidul chenodezoxicolic (ACDC, Chenodiol) şi acidul ursodezoxicolic (AUDC, Ursodiol) care administraţi peroral sunt absorbiţi în intestin şi realizează concentraţii mari în bilă.

Chenodiolul îşi exercită acţiunea prin scăderea sintezei hepatice de colesterol (inhibă HMG-CoA reductaza) şi accentuarea micelizării calculilor colesterolici. Se administrează o doză de 10-15 mg/kg corp/zi (3-4 cp. a 250 mg/zi), în două prize la 12 ore interval. În primele 2-3 săptămâni tratamentul se începe cu 1 cp./zi, apoi se continuă cu 2 cp./zi, pentru a ajunge la doza de 750 mg/zi din a 3-a lună de tratament. Doze mai mari (15-20 mg/kg corp/zi) sunt necesare la persoane obeze, dar efectele secundare prezente şi la dozele obişnuite limitează toleranţa produsului: diaree (40-50% din cazuri), creşterea nivelului seric al aminotransferazelor (cca. 1/3 din cazuri, prin efect hepatotoxic), uşoară creştere a colesterolemiei, prurit, erupţie urticariană. Completa dizolvare a calculilor se obţine numai la 14,5% din cazuri după un tratament de 2 ani, iar dizolvarea parţială la cca 40% din pacienţi. Tratamentul cu Chenodiol este astfel eficace la numai 50% din litiazici, dar odată cu sistarea tratamentului, a cărui durată este de 2 ani, în decurs de 4-6 săptămâni calculii se pot reface, recidiva litiazică fiind certă după 5 ani la jumătate din persoanele tratate.

Ursodiolul acţionează ca dizolvant prin intermediul mai multor factori: diminuarea sintezei hepatice şi a secreţiei în bilă a colesterolului, concomitent cu diminuarea absorbţiei intestinale şi transportul acestuia, încât rezultă o reducere a saturaţiei bilei în colesterol. În plus, medicamentul blochează competitiv absorbţia ileală a acizilor biliari endogeni. Posologia sa este de 8-10 mg/kg corp/zi (2-3 cp. a 250 mg/zi) administrat pe o durată de minim 9-18 luni; medicamentul este lipsit de efecte secundare (diaree, hepatotoxicitate), de unde buna toleranţă. Urmărirea periodică a dizolvării calculilor, care se face ecografic şi eventual colecistografic, relevă reducerea cu 1 mm pe lună a diametrului acestora. Recidiva calculoasă este de 43% după 4 ani şi 49% după 11 ani de la dizolvarea completă, dar numai 25% din calculii recidivaţi ajung să devină simptomatici în câţiva ani. Prevenirea recidivelor şi facilitarea eliminării litiazei necesită asocierea prokineticelor pentru obţinerea unei goliri complete veziculare. Efecte echivalente fiecărui preparat în parte se obţin şi prin utilizarea concomitentă, dar în doze reduse, a

Chenodiolului (7,5 mg/kg corp/zi) şi Ursodiolului (6,5 mg/kg corp/zi), dar cu eliminarea completă a efectelor secundare.

Dizolvarea orală este indicată în litiaza veziculară colesterolică simptomatică dar necomplicată şi la pacienţii care au risc chirurgical major sau refuză intervenţia chirurgicală. Pe lângă condiţia naturii colesterolice, calculii trebuie să fie radiotransparenţi, cu diametrul sub 5 mm şi să floteze într-o VB funcţională (reducerea cu peste 50-60% a volumului postprandial) şi la care se menţine permeabilitatea canalului cistic. Tratamentul este indicat şi în cazul litotripsiei biliare extracorporeale, iar Ursodiolul poate fi folosit în prevenirea apariţiei litiazei la cei cu scădere rapidă în greutate.

Contraindicaţiile tratamentului de dizolvare orală se referă la calculii pigmentari şi calcificaţi, prezenţa sarcinii sau unei hepatopatii cronice avansate, suferinţă renală, sindrom diareic sau tulburări de absorbţie ale acizilor biliari.

Dizolvarea prin contact direct a calculilor biliari cu solvenţi introduşi printr-un cateter plasat în colecist reprezintă o alternativă terapeutică de excepţie. Metil tert-butil eterul (MTBE) este cel mai des utilizat şi produce o dizolvare, completă sau parţială, a calculilor colesterolici intravezicali în 90-95% din cazuri în 24 ore. Folosirea metodei este limitată de dificultăţile tehnice, efectele secundare (efect iritant pe mucoase, dureri abdominale, diaree, hemoliză uşoară etc.) şi posibilitatea recurenţei litiazei. Se indică la cei care au contraindicaţie absolută pentru colecistectomie şi calculi cu diametrul peste 30 mm. Metoda este contraindicată în LB asociată cu colecistită acută, pancreatită acută sau ciroză hepatică.

Litotripsia biliară extracorporeală vizează fragmentarea calculilor colesterolici sau pigmentari prin focalizarea asupra lor a unor unde de şoc sau ultrasonice modificate, care exercită presiuni mari asupra ţintei. Undele de şoc sunt generate prin sistem electrohidraulic, piezoelectric sau electromagnetic şi necesită plasarea pacientului într-o baie de apă sau aplicarea pe zona unde ele vor pătrunde a unei pungi sau cuve compresibile care conţine un gel. Localizarea exactă a calculilor intravezicali se face ecografic sau fluoroscopic, iar undele generate în mediu apos şi focalizate pe ţintă cu ajutorul unui reflector parabolic trec relativ uşor prin ţesuturile moi.

Litotripsia extracorporeală se aplică numai când se întrunesc anumite condiţii: a) calculii să fie colesterolici sau pigmentari (la cei clacificaţi sau numai cu inel calcificat periferic şansele de distrucţie sunt mult reduse); b) să fie solitari şi cu un diametru sub 30 mm sau în număr redus (2-4) dar volumul lor cumulat să nu depăşească acest diametru; c) VB să fie funcţională şi cu o perfectă permeabilitate a canalului cistic (colecist opacifiat la colecistografia peroralâ); d) absenţa colecistitei acute, pancreatitei acute, obstrucţiei de CBP şi a stării de graviditate. În aceste condiţii numai 20-30% din pacienţii cu LB pot recurge la litotripsie, dar gradul de distrucţie parţială sau totală a calculilor ajunge la 95% din cazuri. Fragmentele rezultate şi sub 3 mm diametru (30-86%) trec prin cistic în CBP şi se elimină mai departe în intestin, putând genera dureri biliare de pasaj. Cele cu diametrul de până la 8 mm rămân intravezicular, încât necesită administrarea de Ursodiol şi Chenodiol în doze echivalente de 7,5 mg/kg corp/zi. Tratamentul medicamen-

tos precede cu două săptămâni şi apoi continuă încă trei luni litotripsia. Efectele secundare şi complicaţiile metodei sunt reprezentate de dureri în timpul şedinţelor de litotripsie (mai puţin în procedeul piezoelectric) încât este necesară sedarea sau anestezia pacientului, peteşii cutanate, afectare pulmonară sau renală (hematurie pasageră), dureri biliare de migrare sau icter obstructiv (prin blocaj de CBP), respectiv pancreatită acută. Persistenţa unor resturi de material litiazic poate deveni ulterior punct de nucleere pe care se depune în timp material litogen (recurenţa este de cca 11% la fiecare 18 luni). Administrarea de prokinetice (cisaprid) reduce riscul de recidivă.

Abordarea terapeutică a LB veziculare, din punctul de vedere al gradului de invazivitate a metodelor utilizate, clasifică aceste metode în următoarea secvenţă: dizolvarea orală cu acizi biliari, litotripsia, dizolvarea directă cu solvenţi, colecistectomia laparoscopică, colecistectomia deschisă.

Tratamentul litiazei de cale biliară principală se face, de principiu, prin dezobstrucţia CBP şi colecistectomie (practicate prin intervenţie chirurgicală deschisă sau pe cale celioscopică). Ele sunt urmate în acelaşi timp operator de controlul colangiografic operator sau coledocoscopie, pentru asigurarea permeabilităţii şi golirii căilor biliare de eventualii calculi reziduali. Dezobstrucţia se face, de elecţie, prin coledocotomie care permite evacuarea calculilor, drenajul CBP şi explorarea papilei duodenale. Coledocotomia se finalizează printr-un drenaj extern tip Kehr sau o derivaţie biliodigestivă (obişnuit de tip coledocoduodenal sau coledocojejunal).

Dezobstrucţia CBP prin sfincterotomie endoscopică de regulă precede colecistectomia celioscopică (pot fi extraşi calculi inclavaţi în papilă sub 2 cm diametru). Sfincterotomia endoscopică, ca mijloc terapeutic iniţial, este indicată la persoanele cu risc chirurgical major, în formele grave de angiocolită, în litiaza coledociană reziduală sau recidivantă.

La pacienţii cu risc chirurgical major, sfincterotomia endoscopică este urmată de o colecistectomie secundară (timpul II operator) în două situaţii: când sfincterotomia se complică cu o colecistită acută sau când litiaza veziculară restantă determină o simptomatologie clinică invalidantă.

În litiaza coledociană cât şi în cea de căi biliare intrahepatice cu obstrucţie şi dilatarea ductală, *în urgenţă se poate recurge la drenaj* fie cu ajutorul unui cateter nasobiliar plasat prin endoscopie retrogradă, fie cu un cateter introdus odată cu practicarea colangiografiei percutane transhepatice. Pacienţii cu risc chirurgical major pot beneficia de *plasarea unor proteze în căile biliare* în scopul menţinerii permeabilităţii acestora şi folosirii ulterioare a unui tratament de dizolvare, orală cu acizi biliari sau directă cu solvenţi, a calculilor.

Bibliografie

Baumgartner G., Sauerbruch T. - Gallstonnes: pathogenesis. Lancet 338: 117-21, 1991.
Diehl A.K. Epidemiology and natural history of gallstones disease. Gastroenterol. Clin. North. Am., 20: 1-19, 1991.

Johnson D.E., Kaplan N.M. - Pathogenesis and treatment of gallstones N. Engl. J. Med., 6: 412-21, 1993.

Portincasa P., Van De Meeberg P., Van Erpecum K.J. and all. An update on the pathogenesis and treatment of cholesterol gallstones. Scand. J. Gastroenterol., 32 suppl 223: 60-69, 1997.

Salen G., Tint G.S., Shefer S. - Treatment of cholesterol gallstones with litholytic bile acids. Gastroenterol. Clin. North. Am., 20: 171-82, 1991.

CAPITOLUL XLIV

COLECISTITA ACUTĂ

PROF. DR. **V. STOICA**

Definiţie	1119	DIAGNOSTIC	1122
ETIOPATOGENIE	1119	FORME CLINICE	1123
MORFOPATOLOGIE	1120	EVOLUŢIE. COMPLICAŢII	1125
TABLOU CLINIC	1121	PROGNOSTIC	1127
EXPLORĂRI PARACLINICE	1121	TRATAMENT	1127

Definiţie

Colecistita acută este entitatea patologică determinată de inflamaţia acută a veziculei biliare. Clinic, sunt prezente durerea abdominală şi apărarea musculară în hipocondrul drept, asociate febrei şi leucocitozei. Aspectul paucisimptomatic este adesea întâlnit în forma nelitiazică.

Incidenţă. Afecţiunea este întâlnită de regulă la pacienţi cu litiază biliară şi are o pondere de 10-25% din totalitatea intervenţiilor chirurgicale pentru suferinţe biliare. Poate surveni la orice vârstă, dar recunoaşte o frecvenţă şi o gravitate crescută după vârsta de 60 de ani.

ETIOPATOGENIE

Elementul de fond în producerea colecistitei acute îl reprezintă *staza biliară,* care în 90-95% din cazuri este secundară blocării canalului cistic de către un calcul (colecistită acută litiazică). În restul de 5-10% sunt implicate alte cauze obstructive nelitiazice. În corelaţie cu staza, intervin infecţia bacteriană şi eventual ischemia peretelui vezicular.

Forma nelitiazică de colecistită acută se dezvoltă fie pe obstacole anatomice congenitale (malformaţii, anomalii de implantare) sau dobândite (neoplazii) ale veziculei biliare sau cisticului, fie în cadrul unor disfuncţii ale colecistului. În formele nelitiazice sunt incluse şi colecistitele acute care apar după intervenţii chirurgicale abdominale extrabiliare, arsuri sau traumatisme majore, în cadrul evoluţiei unor boli grave (ex. insuficienţă cardiacă, poliarterită nodoasă) sau boli infecţioase (ex. SIDA), la pacienţii cu alimentaţie parenterală totală şi, foarte rar, după un tratament cu clorotiazidă etc. Staza biliară produce iritaţie chimică prin acţiunea conjugată a sărurilor biliare,

colesterolului şi lizolecitinei. În prima etapă intervine efectul iritant al concentraţiilor crescute de săruri biliare şi suprasaturarea în colesterol a bilei veziculare, în cadrul procesului natural de concentrare realizat de mucoasa veziculară. Lecitina, sub acţiunea fosfolipazei A secretată de epiteliul vezicular, este hidrolizată în lizolecitină care prin efect toxic asupra epiteliului mucoasei determină atât alterarea stratului protector de mucină al acesteia (cu expunerea epiteliului la acţiunea detergentă a sărurilor biliare), cât şi stimularea producţiei de prostaglandine. Acestea la rândul lor blochează funcţia normală de absorbţie a mucoasei şi induc, în schimb, o stimulare a secreţiei apoase, cu acumulare de lichid şi distensie a colecistului, concomitent cu accentuarea producţiei de mucus.

Factorul infecţios intervine ulterior stazei biliare, iniţial bila veziculară fiind sterilă. Prezenţa germenilor explică pozitivarea biliculturilor şi hemoculturilor în puseul acut, posibilitatea apariţiei complicaţiilor septice (empiem, perforaţie liberă sau localizată) şi izolarea de germeni din peretele veziculei biliare afectate. În colecistita acută litiazică cel mai des sunt incriminaţi E. coli, Klebsiella, Streptococi grup D, Stafilococi, unele specii de Clostridium.

Colecistita acută nelitiazică poate fi generată prin însămânţarea bilei cu Salmonella sau chiar cu unele virusuri (ex. citomegalic). Suprainfectarea se face fie prin însămânţare hematogenă, cu punct de plecare enteral sau în cadrul unei stări septice, fie pe cale ascendentă canaliculară. În condiţiile unui proces inflamator cronic sau a unor parazitoze hepatobiliare obstrucţia canalului cistic, inclusiv printr-un dop de mucus sau fibrină, poate favoriza exacerbarea unei infecţii cronice şi transformarea în colecistită acută.

Ischemia acută a peretelui şi mucoasei veziculare este consecinţa comprimării arterelor intramurale datorită creşterii presiunii intraluminale şi supradistensiei colecistului în urma blocării drenajului transcistic. În plus, pot interveni şi alte cauze locale (volvulus al veziculei biliare) sau generale (diabet zaharat, poliarterită nodoasă) care favorizează sau determină ischemia. Incidenţa crescută a colecistitei acute la vârstnici se poate explica astfel şi prin leziunile aterosclerotice asociate. Ischemia peretelui vezicular, fie că acţionează ca factor iniţial, fie ca unul secundar stazei biliare veziculare, este urmată de necroză, gangrenă şi perforaţie.

MORFOPATOLOGIE

Procesul inflamator determină iniţial apariţia edemului şi congestiei mucoasei care devine hiperemică, cu exsudate, ulceraţii superficiale şi hemoragii submucoase. Ulterior se dezvoltă un infiltrat inflamator celular, zone de necroză, cu perforaţie şi microabcese intramurale. Concomitent poate să apară şi un proces inflamator pericolecistic, cu eventuală extensie şi la organele adiacente. Vezicula biliară este destinsă şi conţine la început o bilă de aspect normal, dar în scurt timp conţinutul devine purulent sau chiar sanguinolent.

Depăşirea procesului acut este urmată morfologic de o intensă reacţie conjunctivă care determină scleroza colecistului, iar pe plan funcţional de pierderea capacităţii de absorbţie a mucoasei. Ca urmare, dacă persistă obstrucţia infundibulo-cistică, vezicula va reţenţiona un conţinut lichidian clar şi bogat în mucus.

TABLOU CLINIC

Debutul este acut, prin durere care creşte treptat în intensitate, localizată în epigastru şi cu tendinţă la iradiere spre hipocondrul drept. Durerile nu răspund la tratamentul medical simptomatic şi se menţin peste 48 de ore. Majoritatea pacienţilor au în antecedente episoade dureroase de tip biliar. Frecvent apar greţuri şi vărsături a căror intensitate creşte dacă evoluţia este către colecistopancreatită acută. Creşterea temperaturii de regulă nu depăşeşte 38°C, dar apariţia frisoanelor şi oscilaţiilor mari febrile denotă instalarea unor complicaţii (angiocolită, perforaţie cu supuraţie).

La examenul fizic este caracteristică apărarea musculară şi contractura limitată la hipocondrul drept; manevra Murphy devine pozitivă. În 25-30% din cazuri se palpează, la 24-48 ore de la debut, un colecist destins (hidrops), dar adesea intensitatea crescută a durerilor şi apărarea musculară, respiraţia superficială, adipozitatea abdominală sau scleroza colecistului, printr-un proces inflamator cronic anterior, limitează examinarea. La 1/4 din cazurile de colecistită acută se constată apariţia unei coloraţii icterice, de intensitate moderată. Icterul este explicat printr-o obstrucţie a căii biliare principale realizată de o litiază coledociană concomitentă, de extinderea procesului inflamator-edematos la hepatocoledoc sau de compresia extrinsecă a acestuia de către un calcul voluminos inclavat în zona infundibulo-cistică, respectiv o veziculă biliară mult destinsă.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Investigaţiile biologice relevă o leucocitoză de până la 15 000 elemente/mm^3 cu neutrofilie marcată, creşterea mai amplă a numărului de leucocite marcând apariţia complicaţiilor (gangrenă, perforaţie). În forma comună de boală nivelul aminotransferazelor şi amilazelor poate fi uşor crescut. Creşterea marcată a concentraţiei amilazelor în sânge şi urină denotă o reacţie pancreatică acută, eventual coexistenţa cu o coledocolitiază. Creşterea uşoară a bilirubinemiei şi fosfatazei alcaline se observă mai ales în colecistita gangrenoasă.

Ecografia abdominală este *explorarea directă iniţială care trebuie practicată de urgenţă* şi a cărei sensibilitate şi specificitate diagnostică de 90-95% o impun ca examen de rutină. Explorarea ecografică oferă date privind originea veziculară a manifestărilor dureroase abdominale şi evidenţiază prezenţa litiazei intraveziculare. Sunt relevante pentru diagnosticul de cole-

cistită acută: durerea electivă la trecerea sondei ecografice, îngroşarea (peste 3 mm) şi aspectul dedublat al peretelui vezicular, distensia colecistului (peste 40 mm diametru transversal), decelarea unor colecţii periveziculare la cei cu peritonită localizată şi, în colecistita gangrenoasă, prezenţa de gaz în peretele colecistului. În plus, ecografia are o utilitate deosebită la bolnavii cu icter.

Scintigrama biliară de eliminare a derivaţilor acidului iminodiacetic marcaţi cu ^{99m}Tc are o sensibilitate diagnostică de 97% şi o specificitate de 90%. În colecistita acută vezicula biliară este exclusă scintigrafic, în condiţiile vizualizării căilor biliare. *Radiografia abdominală simplă* poate releva în 15% din cazuri prezenţa de calculi cu conţinut calcar, iar în colecistita emfizematoasă prezenţa unui contur gazos al colecistului. Colecistografia per orală este contraindicată şi inoperantă datorită vărsăturilor, iar prezenţa icterului sau alterarea stării generale a pacientului contraindică atât colecistografia provocată cât şi colangiocolecistografia i.v. *Tomografia computerizată* sau *rezonanţa magnetică nucleară* nu sunt explorări de rutină, eventual pot fi utilizate de excepţie ca şi ecografia, la ghidarea unei puncţii aspirative percutane transhepatice a colecistului (în scop diagnostic – bilicultură sau – terapeutic – drenaj).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de colecistită acută se pune pe apariţia durerilor biliare prelungite şi intense, neinfluenţate de tratamentul antispastic şi antialgic, însoţite de apărare musculară şi febră, la o persoană cunoscută cu trecut litiazic biliar. Prezenţa leucocitozei, a colelitiazei la explorarea imagistică şi eventual a colecistului exclus scintigrafic la scintigrama biliară ^{99m}Tc, permite precizarea diagnosticului.

Diagnosticul diferenţial poate fi relativ uşor sau extrem de greu şi se face cu afecţiuni acute abdominale (pancreatită acută, ulcer gastroduodenal perforat, apendicită acută etc.), dar şi cu suferinţe ale altor organe adiacente; cele mai multe erori diagnostice sunt de tip negativ.

Pancreatita acută se întâlneşte prioritar la bărbaţi de vârstă medie, consumatori de alcool, sau la persoane cu istoric biliar, iar durerile „în bară" cu iradiere spre hipocondrul stâng, hipotensiunea, vărsăturile abundente şi distensia abdominală o diferenţiează – de cele mai multe ori – de colecistita acută. În plus, hiperamilazemia şi creşterea amilazuriei sunt argumente semnificative pentru o pancreatită acută, iar evidenţierea ecografică a calculilor şi datele obţinute prin scintigrama biliară cu ^{99m}Tc permit diferenţierea celor două afecţiuni. În plus ecografia abdominală evidenţiează semne proprii de pancreatită acută. Uneori, pancreatita acută edematoasă generată de pasajul unui calcul prin coledoc şi ampula Vater se asociază cu o colecistită acută (colecistopancreatită acută).

Apendicita acută, în condiţiile unui apendice situat în poziţie ascendentă sau subhepatic, poate simula o colecistită acută. Colica apendiculară

este caracterizată însă de localizarea durerii la debut în fosa iliacă dreaptă şi creşterea continuă a intensităţii acesteia Relativ caracteristice sunt febra, apărarea musculară localizată în fosa iliacă sau mai sus, absenţa icterului şi leucocitoza. Ecografia poate aduce date suplimentare, aproape decisive, privind starea colecistului şi apendicelui.

Ulcerul gastroduodenal perforat se însoţeşte de apărare musculară mai intensă şi mai extinsă ca în colecistita acută, există istoric ulceros, iar decelarea pneumoperitoneului (dispariţia matităţii hepatice, aspectul de semilună gazoasă subdiafragmatică la examenul radiologic) şi un colecist normal ecografic permit stabilirea diagnosticului.

Infarctul miocardic acut, în special cel cu localizare postero-inferioară, poate crea confuzii cu o colecistită acută, dar datele oferite de istoric, examenul obiectiv cardiac şi modificările ECG şi enzimele caracteristice (CPK-MB, aminotransferaze) facilitează diferenţierea.

Mai pot ridica probleme de diagnostic diferenţial unele afecţiuni renale (examenul de urină oferă elementele de orientare corectă), hepatice (hepatite acute, tumori necrozate) şi pleuro-pulmonare (datele examenului clinic şi radiologic pulmonar permit precizarea diagnosticului) (tabelul I).

TABELUL I

AFECŢIUNI INCLUSE ÎN DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL COLECISTITEI ACUTE

Pancreatita acută
Apendicita acută
Ulcerul gastroduodenal perforat
Hepatita acută (alcoolică)
Tumorile hepatice
Abcesul hepatic (piogen/amebian)
Perihepatita gonococică
Infarctul miocardic acut
Pielonefrita
Litiaza renală
Pneumonia
Pleurezia

FORME CLINICE

Colecistita acută nelitiazică. Este relativ rară faţă de cea litiazică (5-10%) şi afectează de două ori mai frecvent bărbaţii comparativ cu femeile, mai ales persoanele de peste 50 ani. Sunt particulare *condiţiile etiologice de apariţie* şi tendinţa rapid evolutivă către gangrenă şi perforaţie.

Colecistita acută nelitiazică se dezvoltă, mai ales, *după politraumatisme, arsuri majore, postoperator* – după intervenţii abdominale extrabiliare sau ortopedice, postpartum – *în condiţii de travaliu prelungit.* În astfel de condiţii, la stresul chirugical se adaugă efectul analgeziei şi anesteziei, alimentaţia parenterală totală, ventilaţia cu presiune pozitivă, deshidratarea. Sub aspect pato-

genic este implicată hipotonia veziculară prezentă în aceste situaţii, pe fondul căreia intervine activarea factorului XII şi stimularea secreţiei parietale veziculare de prostaglandine.

Rareori, colecistita acută nelitiazică poate apărea *în cadrul unor boli infecţioase cu germeni specifici* (salmonelle, streptococi, stafilococi, leptospire, vibrion holeric). La pacienţii cu SIDA colecistita acută este asociată cu intervenţia virusului citomegalic. Infestarea cu paraziţi a căilor biliare favorizează, prin dificultăţile în drenajul biliar, suprainfectarea bilei şi apariţia colecistitei acute. Asocierea este întâlnită în ascaridioză, lambliază, dar mai ales în infestările cu Clonorchis sinensis (aspect remarcat la populaţiile din zona sud-est asiatică).

De cauză aparent idiopatică sau în cadrul unor suferinţe care realizează obstrucţia cisticului sau torsionarea veziculei biliare, colecistita acută poate fi întâlnită în diabetul zaharat, vasculite, boli cardiovasculare, cancer etc.

Tabloul clinic al colecistitei acute nelitiazice este asemănător formei litiazice, dar febra poate precede uneori durerea şi apărarea musculară abdominală. În momentul diagnosticului cel puţin jumătate din cazuri au o complicaţie (gangrenă sau perforaţie localizată a colecistului). În stabilirea diagnosticului pozitiv este de mare utilitate cunoaşterea posibilităţii de apariţie a colecistitei acute în contextul etiologic (tabelul II). Datele explorării ecografice, care nu decelează calculi şi cele relevate de scintigrama biliară ^{99m}Tc permit precizarea diagnosticului.

TABELUL II

FACTORI FAVORIZANŢI AI COLECISTITEI ACUTE NELITIAZICE

Politraumatisme
Intervenţii chirurgicale:
– abdominale extrabiliare
– ortopedice
Arsuri
Naşterea (travaliu prelungit)
Alimentaţia parenterală totală
Diabet zaharat
Boli cardiovasculare:
– insuficienţă cardiacă congestivă
– infarct miocardic acut
Vasculite
Neoplazii:
– cancerul de veziculă biliară
– colangiocarcinomul
Boli infecţioase cu evoluţie gravă:
– stări septice
– salmoneloze
– SIDA
– holeră
Paraziţi în căile biliare:
– ascarizi
– lamblii
– Clonorchis sinensis

Colecistita emfizematoasă sau gangrena gazoasă a colecistului se întâlneşte mai ales la vârstnici şi persoanele cu diabet zaharat, bărbaţii fiind de 3 ori mai frecvent afectaţi ca femeile. Indiferent de prezenţa sau absenţa litiazei biliare, principalul factor patogen îl constituie ischemia acută prin obstrucţia arterei cistice, favorizată de angiopatia şi rezistenţa scăzută la infecţii a diabeticilor. Pe fondul de necroză tisulară are loc însămânţarea cu germeni anaerobi endogeni, mai ales Clostridium perfringens sau alte specii din această grupă, streptococi anaerobi sau alţi germeni aerobi gen E. coli, care au ca element caracteristic cumun generarea de gaz şi realizarea unei stări toxemice.

Tabloul clinic nu diferă de cel al unei colecistite acute localizate, exceptând starea generală profund alterată datorită toxemiei şi intensitatea crescută a durerii, semn de peritonită acută post perforaţie colecistică. Diagnosticul este stabilit, relativ rar, prin constatarea pe radiografia simplă a hipocondrului drept a hipertransparenţei gazoase în lumenul şi peretele colecistului (imagine de inel gazos) şi eventual în căile biliare sau zona pericolecistică. Prezenţa gazului în peretele veziculei biliare este sesizabilă şi la ecografie. Evoluţia este deosebit de rapidă şi gravă, cu o rată crescută de mortalitate, dacă nu se intervine chirurgical în timp optim.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Evoluţie. Colecistita acută simplă sub tratament medical adecvat se vindecă în 65-75% din cazuri, primele semne de ameliorare înregistrându-se după prima zi de tratament, dar vindecarea clinică devine completă după 7-10 zile de la debut. În restul cazurilor evoluţia este *ab initio* şi rapid către complicaţii (hidrops vezicular, piocolecist, ileus biliar etc.), cu dureri intense, febră şi frisoane, alterare profundă a stării generale, ceea ce impune intervenţia chirurgicală de necesitate. Formele care au răspuns la tratamentul medical conservator rămân grevate de riscul unei recidive a bolii de până la 60% din cazuri în următorii 6 ani.

Hidropsul vezicular este urmarea persistenţei obstrucţiei canalului cistic (obstacol litiazic sau inflamator). Prin acumularea bilei veziculare colecistul se destinde şi devine palpabil la nivelul hipocondrului drept sub forma unei mase renitent-elastice, mobilă, cu respiraţia în sens cranio-caudal. Formarea hidropsului vezicular este precedată adesea de un episod dureros biliar şi se însoţeşte de durere moderată, spontană sau la palpare. Obişnuit, conţinutul lichidian al colecistului rămâne steril şi prin reabsorbţia pigmenţilor devine clar (hidrocolecist) sau are loc o hiperproducţie de mucus (mucocel). Frecvent conţinutul se infectează şi se dezvoltă piocolecistul. Rareori, dezobstrucţia spontană este urmată de reducerea volumului colecistului.

Piocolecistul (empiemul) este consecinţa suprainfectării bilei veziculare în condiţiile persistenţei obstrucţiei canalului cistic. Bila reţenţionată se transformă purulent, concomitent cu alterarea stării generale, accentuarea stării

febrile şi a durerilor în hipocondrul drept. Tabloul de stare septică se însoţeşte de hiperleucocitoză şi eventual de modificări biologice specifice. Ecografia poate arăta un aspect pseudoparenchimatos („hepatizarea bilei"). În absenţa intervenţiei chirurgicale de urgenţă există riscul perforaţiei, peritonitei şi septicemiei.

Perforaţia colecistului apare la cca. 10% din cazurile de colecistită acută obişnuit ca urmare a necrozei şi gangrenei peretelui vezicular pe un colecist sub tensiune. *Perforaţia localizată* duce la formarea unui abces pericolecistic. Ea se produce la câteva zile până la două săptămâni de la debutul colecistitei. Perforaţia localizată, realizată prin aderarea organelor vecine sau epiteliului la colecistul perforat este sugerată clinic de constituirea unui plastron sau unei mase palpabile în regiunea subhepatică, accentuarea fenomenelor locale (durere, contractură musculară) şi a febrei. *Perforaţia liberă,* cu peritonită generalizată, este o complicaţie precoce dar grevată de un mare risc de deces (25-30%). Se întâlneşte la 1-2% din cazuri şi se manifestă prin febră mare, dureri intense şi contractură abdominală cu tendinţă la generalizare, alterarea stării generale, hiperleucocitoză. Uneori diagnosticul de peritonită prin perforaţia liberă a colecistului se face numai intraoperator.

Fistulele biliare sunt urmarea unei comunicări între vezicula biliară şi organele vecine (fistulă internă) sau, foarte rar, peretele abdominal (fistulă externă). *Fistula internă* poate fi biliobiliară sau biliodigestivă. În fistula *biliobiliară* comunicarea se realizează între colecist şi calea biliară principală, urmare a inclavării unui calcul voluminos în coletul vezicular. Iniţial, acesta comprimă hepatocoledocul pentru ca ulterior să ulcereze peretele vezicular aderent de calea biliară principală şi implicit peretele acesteia, cu formarea fistulei şi trecerea calculului în calea biliară. Diagnosticul clinic poate fi sugerat de apariţia unui icter mecanic la un vechi litiazic, sau de tabloul clinic de angiocolită. Certitudinea diagnosticului o conferă ecografia şi tomografia computerizată care arată dilatarea căilor biliare intra- şi extrahepatice în amonte de obstacolul litiazic. Eco-endoscopia confirmă prezenţa calculului, iar colangiografia endoscopică retrogradă sau percutană transhepatică dilatarea căilor biliare şi eventual traiectul fistulos.

Fistula biliodigestivă implică o comunicare între coledoc şi duoden (80%), mai rar colon (20%) sau alte segmente ale tubului digestiv. În urma proceselor aderenţiale inflamatorii, calculii veziculari voluminoşi comprimă şi ulcerează pereţii organelor cavitare adiacente, cu realizarea comunicaţiei veziculă biliară-tub digestiv. Fistula bilioduodenală nu are o simptomatologie clinică specifică dar este sugerată de angiocolite repetate, dureri colicative în hipocondrul drept sau instalarea ileusului biliar. Confirmarea diagnosticului se face prin decelarea pneumobiliei la radiografia abdominală simplă (100% din cazuri), prin examenul ecografic sau prin evidenţierea refluxului baritat în căile biliare la examenul radiologic baritat descendent. Fistula biliocolică asociază clinic angiocolită, dureri abdominale şi diaree. Explorarea paraclinică cea mai directă este scintigrama biliară cu ^{99m}Tc, care arată apariţia precoce a radiotrasorului în colon şi lipsa acestuia în intestinul subţire proximal. Alte

explorări diagnostice sunt reprezentate de ecografia şi radiografia abdominală simplă (40% din cazuri) care pot releva aerobilia, sau de colonoscopia şi clisma baritată care pun în evidenţă fistula.

Ileusul biliar de tip mecanic apare la persoanele cu litiază, cu fistulă colecistoenterică (obişnuit la nivel duodenal), prin care un calcul de peste 2,5 cm diametru trece în intestin. El se blochează la nivelul valvulei ileocecale, cu producerea unei ocluzii de intestin subţire. Riscul unei ocluzii intestinale joase este extrem de redus în fistula colecisto-colonică datorită lumenului mare al intestinului gros.

Ileusul biliar este suspectat clinic când la un vârstnic sau într-o colecistită acută apare ocluzia intestinală înaltă, intermitentă (vărsături precoce, oprirea tranzitului intestinal, distensie abdominală). Radiografia abdominală simplă constată prezenţa aerului în căile biliare, imagini hidroaerice şi o opacitate în fosa iliacă dreaptă (calcul radioopac); ecografia confirmă originea litiazică a opacităţii. Necesitatea diagnosticului corect şi a tratamentului chirurgical este subliniată şi de mortalitatea crescută prin această complicaţie a colecistitei acute (10-20% din cazuri).

PROGNOSTIC

Acesta este grevat în colecistita acută de o mortalitate ridicată (1-5% din cazuri), care se amplifică la vârstnici (ajungând la 15% la persoanele peste 70 ani), datorită complicaţiilor septice, pulmonare sau cardiovasculare. Persoanele cu diabet zaharat au un risc înalt de evoluţie nefavorabilă. Prezenţa complicaţiilor proprii (piocolecist, gangrenă, peritonită etc.) creşte riscul de letalitate, mai ales la persoanele în vârstă. În colecistita acută nelitiazică mortalitatea ajunge la 10-50% din cazuri.

TRATAMENT

Colecistita acută, indiferent de forma clinică, se tratează numai în spital, fiind o *urgenţă medico-chirurgicală. Tratamentul are ca obiective:* 1) eliminarea procesului inflamator colecistic; 2) prevenirea şi tratamentul complicaţiilor; 3) îndepărtarea cauzei generatoare de colecistită acută. Metodologia de aplicare a acestuia, medicală-conservatoare sau chirurgicală, depinde de severitatea colecistitei (formă simplă sau complicată), vârsta şi starea clinică a pacientului (inclusiv coexistenţa unor afecţiuni organice majore), precum şi certitudinea diagnostică.

Tactica de abordare terapeutică prevede iniţial reechilibrarea hidroelectrolitică (perfuzii i.v. cu glucoză 10% şi ser fiziologic, electroliţi) şi hemodinamică, cu asigurarea diurezei, concomitent cu repaus digestiv în primele zile. În formele uşoare, cu o bună toleranţă gastrică, regimul alimentar va fi

hidrozaharat în primele zile. În paralel se face tratament antiinfecţios utilizând antibiotice cu spectru larg, administrate parenteral şi de preferat cu eliminare biliară. Se recurge la ampicilină 4 g i.v./zi în 4 prize sau clindamicină 1,2 g/zi asociată cu gentamicină 160-240 mg/zi i.m. şi eventual metronidazol 2 g i.v. perfuzie/zi. În formele necomplicate sunt utile şi cefalosporinele (Cefoxitin 3-6 g/zi, Cefamandol 2-6 g/zi, Ceftriaxon 2 g/zi, Ceftazidim 3-4 g/zi) în administrare parenterală. Este necesar, de asemenea, tratamentul simptomatic antispastic şi antialgic – în administrare parenterală sau ca perfuzie litică (papaverină, atropină, scobutil, piafen, algocalmin), – precum şi pungă cu gheaţă pe regiunea colecistică.

Tratamentul chirurgical reprezintă conduita de elecţie în colecistita acută. Alegerea momentului optim de aplicare a lui este dependentă de parametrii care ţin de tipul clinic al bolii, gradul de severitate al evoluţiei şi factorii de prognostic nefavorabili. Se face colecistectomie de urgenţă în formele care în momentul internării au o evolutivitate evidentă sau se însoţesc de complicaţii majore (colecistită emfizematoasă, gangrenă, perforaţie, ileus biliar). *Colecistectomia precoce* se practică după un interval de 72 ore de la internare, la cei care diagnosticul nu a fost cert sau tratamentul medical nu a avut rezultate favorabile. În acest interval se completează investigaţiile specifice (ex. scintigrama biliară cu ^{99m}Tc) şi cele generale, concomitent cu pregătirea preoperatorie. *Colecistectomia întârziată* se efectuează la 4-8 săptămâni de la rezolvarea conservatoare a puseului acut, situaţie întâlnită în cazurile necomplicate, la persoanele în vârstă cu afecţiuni concomitente severe, la care care refuză iniţial actul chirurgical. Metodă chirurgicală de elecţie, *colecistectomia deschisă sau celioscopică* rezolvă 90% din cazurile de colecistită acută. Ea implică şi explorarea pre- şi intraoperatorie a căii biliare principale pentru decelarea şi rezolvarea eventualilor calculi migraţi sau a fistulelor biliare.

În cazurile cu risc chirurgical major (persoane în vârstă, boli grave, coexistente), sub tratament antibiotic, se practică *colecistostomia* „de necesitate". Eventual sub ghidaj ecografic se evacuează conţinutul vezicular şi realizează o colecistostomă cu tub de dren. Calculii restanţi sau migraţi în coledoc pot fi trataţi prin dizolvare orală cu acizi biliari sau extracţie endoscopică prin sficterotomie. Ulterior, când condiţiile tehnice şi starea generală permit, se poate face colecistectomia secundară, pentru că în 4% din cazuri colecistita acută recidivează.

Vezi bibliografia la COLECISTITA CRONICĂ

CAPITOLUL XLV

COLECISTITA CRONICĂ

PROF. DR. **V. STOICA**

MORFOPATOLOGIE 1129
TABLOU CLINIC 1129
EXPLORĂRI PARACLINICE 1130
TRATAMENT 1130

Colecistita cronică se defineşte ca un proces inflamator cronic dezvoltat sau nu pe fond litiazic, cu expresie clinică ce sugerează o suferinţă biliară veziculară cu evoluţie îndelungată şi pusee de colecistită acută.

Colecistita cronică este o boală întâlnită în special la femeile de vârstă medie. În *etiopatogenia sa* intervin factori multipli; iritaţia chimică şi cea mecanică acţionează singular sau asociat unor pusee infecţioase acute sau subacute de colecistită. În plus, sunt consideraţi factori de întreţinere sau favorizanţi suferinţele unor organe adiacente (apendice, colon, stomac), respectiv tulburările hormonale sau funcţionale.

MORFOPATOLOGIE

Substratul morfologic îl reprezintă îngroşarea peretelui vezicular printr-un proces degenerativ şi scleros, cu realizarea unui aspect scleroatrofic, mai rar sclerohipertrofic al colecistului. Mucoasa îşi pierde caracterul secretor, iar în evoluţie apar, de obicei, aderenţe periveziculare.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic este nespecific şi variat. De regulă este prezent un sindrom dispeptic biliar, cu dureri moderate în hipocondrul drept care iradiază posterior ascendent şi cu durată prelungită. Durerile sunt produse adesea de prânzuri grase. Semnele fizice locale se limitează la dureri provocate de palparea zonei colecistice. Pe acest fond pot surveni manifestări de colecistită acută (litiazică sau nelitiazică) sau complicaţii ale acesteia. Deseori coexistă tulburări psihonevrotice.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Explorările paraclinice comune sunt *colecistografia şi ecografia.* Colecistografia per orală arată lipsa de opacifiere a colecistului, iar ecografia relevă o veziculă biliară de mici dimensiuni, populată sau nu cu calculi. La tubajul duodenal, mai rar practicat astăzi, se decelează în sedimentul bilei veziculare leucocite, celule epiteliale descuamate, mucus. Biliculturile, de elecţie din peretele vezicular, sunt pozitive în cca. 25% din cazuri, izolarea unor germeni din grupul clostridiilor conferind risc de gravitate.

TRATAMENT

Evoluţia de regulă este bună, astfel încât colecistitele cronice necesită mai totdeauna numai un *tratament medical conservator.* Pe lângă regimul igieno-dietetic (cu evitarea alimentelor colecistochinetice) se administrează antispastice şi drenante biliare, iar în prezenţa puseelor acute de colecistită antibioterapie. Colecistectomia este rezervată cazurilor cu litiază, puseelor de colecistită acută sau formelor complicate. Chiar şi în absenţa semnelor generale de infecţie, intra- şi postoperator este necesară protecţia cu antibiotice pentru evitarea eventualelor complicaţii septice postoperatorii.

Bibliografie

Lee B.Y. et al. Acute emphysematous cholecystitis: a case raport and review of the literature. NY State J. Med, 92 (9): 406-407, 1992.

Reiss R. et al. State of the art in the diagnosis and management of acute cholecystitis. Dig Dis, 11 (1): 55-64, 1993.

Smadja C. Complication de la lithiase biliare. Étiologie, diagnostic traitement. Rev Prat, 43 (11): 1447-1451, 1993.

Somberg K.A., Way L.W., Sleisenger M.H. Complication of gallstone disease. In: Sleisenger and Fortrand. Gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management. 5th ed., vol. 2, WB Saunders Comp., Philadelphia, 1993, p: 1805-1826.

CAPITOLUL XLVI

ANGIOCOLITELE

PROF. DR. **V. STOICA**

Definiţie	1131	FORME CLINICE	1133
ETIOPATOGENIE	1131	EVOLUŢIE. COMPLICAŢII	1134
TABLOU CLINIC	1132	TRATAMENT	1134
EXPLORĂRI PARACLINICE	1132	PROGNOSTIC	1135
DIAGNOSTIC	1132		

Definiţie

Angiocolitele sau colangitele sunt infecţii bacteriene acute sau cronice ale căilor biliare intra- şi extrahepatice (fără a fi afectată vezicula biliară).

ETIOPATOGENIE

Apariţia unei angiocolite este dependentă de cel puţin doi factori: *obstrucţia completă sau parţială a căilor biliare şi contaminarea cu germeni bacterieni a bilei* din sistemul canalicular biliar. Cea mai frecventă cauză de obstrucţie o reprezintă litiaza coledociană (85%), urmată de stenozele benigne postoperatorii şi cele neoplazice de căi biliare; la acestea se adaugă obstrucţiile de cauză pancreatică (pancreatită cronică cefalică) sau prin compresie extracoledociană, obstacole parazitare (ascarizi, ruptură intraductală de chist hidatic hepatic) sau dificultăţi în drenaj (diverticuli ductali). Chistele congenitale coledociene şi boala Caroli favorizează angiocolita cu debut în căile biliare intrahepatice şi colangita sclerozantă. Suprainfectarea bilei cu ocazia unor explorări paraclinice (colangiopancreatografie endoscopică retrogradă) reprezintă o cauză posibilă, dar rară, de angiocolită.

Contaminarea bilei se face pe cale *ascendentă* (ex. fistulă biliodigestivă, iatrogen), *hematogenă* (stări septice) sau *pe cale limfatică,* prin contiguitate de la organele de vecinătate. Germenii aerobi cel mai des implicaţi sunt E. coli, Klebsiella, Pseudomonas, enterococi, Proteus, dar obişnuit flora are un caracter mixt prin participarea la procesul infecţios şi a germenilor anaerobi (ex. Perfringens).

TABLOU CLINIC

În forma acută de angiocolită debutul este brusc, cu febră (95%) şi frison, dureri în hipocondrul drept de tip biliar (90%), urmate la un interval de 1-2 zile de icter (80%), tablou clinic care realizează clasica *triadă Charcot.* Obişnuit frisonul precede apariţia febrei care ajunge la 39°-40°. Simptomatologia poate fi intermitentă, iar icterul oscilator, fapt care relevă variabilitatea gradului de obstrucţie biliară. Starea generală se poate altera progresiv, paralel cu intensitatea şi durata puseului angiocolitic. Examenul fizic constată de regulă, icter de intensitate variată, hepatomegalie dureroasă şi elastică, şi eventual zona colecistică mai sensibilă.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Hemoculturile recoltate în perioada febrilă sau a frisonului sunt pozitive în 2/3 din cazuri. *Bilicul*turile obţinute prin tubaj duodenal sau, de excepţie, prin puncţie percutană transhepatică se pozitivează şi ele. *Ecografia* relevă dilatarea căilor biliare şi eventual oferă date privind natura obstacolului (litiazic sau nelitiazic); când ecografia este neconcludentă se poate recurge la tomografie computerizată (TC). La persoanele colecistectomizate anterior, când nu este posibilă precizarea originii obstacolului sau se întrevede necesitatea unei decomprimări a sistemului biliar, inclusiv prin îndepărtarea unui obstacol jos situat, se poate recurge la *colecistografia percutană* transhepatică sau *colangiografie endoscopică retrogradă* (după controlul eficient al infecţiei).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de angiocolită se formulează pe apariţia unui icter precedat de febră, frison şi dureri cu caracter biliar, la care se asociază un sindrom inflamator biologic şi leucocitoză marcată. Explorarea paraclinică directă a arborelui biliar şi examenele biologice permit stabilirea cauzei şi a germenilor implicaţi.

Diagnosticul diferenţial implică excluderea altor stări infecţioase şi a cauzelor de icter colestatic.

Colecistita acută apare de obicei în contextul unui trecut litiazic biliar, cu sindrom infecţios însoţit de apărare musculară în hipocondrul drept dar cu lipsa hepatomegaliei şi icterului; căile biliare sunt nedilatate la explorarea directă (ecografie etc.) .

Infecţiile renale pretează cel mai des la confuzii în stadiul iniţial al angiocolitei, dar examenul de urină este, cel mai adesea, concludent (urini tulburi, leucociturie şi cilindrii leucocitari, floră microbiană, uroculturi pozitive). Explorarea directă a aparatului urinar (ecografie, urografie) relevă modificări care favorizează infecţia urinară. Lipsesc hepatomegalia dureroasă şi icterul.

Bolile acute pleuro-pulmonare, cu afectarea lobului inferior sau pleurei diafragmatice, pot preta la confuzii diagnostice, mai ales premergător apariţiei icterului, dar ele au caracteristică simptomatologia clinică respiratorie (tuse, junghi, expectoraţie, sindrom de condensare sau lichidian). Explorarea radiologică a toracelui permite precizarea topografică şi a diagnosticului.

Hepatitele acute, mai ales cele însoţite de febră şi eventual de dureri, apar în context epidemiologic caracteristic, se însoţesc de creşterea marcată a titrului enzimelor de hepatocitoliză, sunt prezente antigenele virale specifice. În formele colestatice se adaugă semnele biologice de colestază intrahepatică, cu aspectul normal al căilor biliare la explorarea directă.

FORME CLINICE

Angiocolita acută anictерică se întâlneşte *cu deosebire la vârstnici* sub forma unor scurte episoade infecţioase (febră, frison, transpiraţii profuze), care se manifestă la intervale variabile de timp, neînsoţite de dureri cu caracter biliar şi icter. În antecedente se decelează o simptomatologie sugestivă de suferinţă litiazică biliară, iar explorarea căii biliare principale relevă prezenţa coledocolitiazei.

Angiocolita acută supurată, formă gravă de boală, *reuneşte semnele angiocolitei acute* (triada Charcot) *cu cele de stare toxico-septică.* Are caracteristic alterarea rapidă şi progresivă a stării generale, hipotensiunea marcată şi confuzia mentală, starea de prostraţie. Frecvent se complică cu o insuficienţă renală acută (funcţională sau prin afectare tubulo-interstiţială acută) exprimată prin oligo-anurie, retenţie azotată, albuminurie şi cilindrii granuloşi la examenul de urină (forma „icterouremigenă - Caroli").

Explorarea de laborator constată hiperleucocitoză (până la 40 000 elemente/mm^3), creşterea bilirubinemiei şi enzimelor de colestază, inclusiv aminotransferazelor, eventual hipoglicemie. Ecografia şi tomografia computerizată evidenţiază dilatarea căilor biliare şi existenţa obstacolului biliar. Practicarea punctiei percutane transhepatice permite extragerea de puroi din canalele dilatate, dar manevra trebuie folosită, de excepţie, pentru diagnostic.

Colangita piogenă recurentă

Colangita piogenă recurentă, întâlnită în special la populaţiile din ţările sud-est asiatice, se manifestă prin repetate episoade de angiocolită, uneori asociate cu afectare şi a veziculei biliare (angiocolecistită), precum şi cu dezvoltarea de calculi pigmentari. Deseori este prezentă şi infestarea parazitară a căilor biliare cu Clonorchis sinensis. Suprainfectarea bilei explică litogeneza şi posibilitatea formării unor abcese hepatice, fistule bilioenterale sau septicemiei.

Diagnosticul clinic, sugerat de episoade angiocolitice însoţite de dureri în hipocondrul drept la persoane provenite din zone asiatice, este stabilit cu certitudine de colangiografia endoscopică retrogradă sau percutană transhe-

patică. Sunt evidenţiate stricturi ale căilor biliare şi prezenţa litiazei. Ecografia şi tomografia computerizată, eventual şi scintiagrama hepatică, evidenţiază prezenţa abceselor hepatice.

Tratamentul vizează realizarea drenajului biliar şi eliminarea obstacolelor (litiază, stricturi) prin sfincteroplastie sau coledocojejunostomie, inclusiv colecistectomie, respectiv rezecţie hepatică parţială când există complicaţii la acest nivel (ex. atrofie hepatică).

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Prin eliminarea cauzelor obstrucţiei şi tratament antiinfecţios se obţine vindecarea în majoritatea angiocolitelor acute. Nerecunoaşterea formelor oligosimptomatice (numai cu pusee febrile), a celor recurente sau cu evoluţie latentă şi intervenţia terapeutică tardivă accentuează gravitatea bolii şi dezvoltarea complicaţiilor. Acestea sunt consecinţa procesului infecţios şi se observă cu deosebire în forma supurativă. *Complicaţiile sunt generale* (septicemie, insuficienţe multiple de organ – cardiacă, renală, pulmonară –, inclusiv tulburări de coagulabilitate) sau *loco-regionale* (angiocolecistită cu perforaţie veziculară urmată de peritonită sau fistule biliodigestive, abcese hepatice sau subfrenic, ciroză biliară secundară).

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului privesc: a) îndepărtarea obstacolului şi asigurarea dreanajunlui căilor biliare; b) tratamentul antiinfecţios; c) prevenirea şi tratamentul eventualelor complicaţii. Tactica abordată depinde de forma clinică de boală (uşoară sau gravă) şi riscul operator.

De regulă se începe cu **tratamentul medical**. Dieta în primele zile va fi hidrolactozaharată în formele uşoare, pentru ca în cele grave să se instituie repausul digestiv absolut. Aportul caloric şi reechilibrarea hidroelectrolitică se realizează prin perfuzii intravenoase cu soluţii glucozate şi ser fiziologic.

Tratamentul antiinfecţios se aplică de la început, alegându-se un antibiotic activ (în general pe germeni enterali) şi cu eliminare biliară. În caz de lipsă sau răspuns terapeutic insuficient, în alegerea antibioticului de elecţie se vor lua în considerare rezultatele hemoculturilor şi biliculturilor. În formele uşoare şi medii se recurge la cefalosporine (Cefoxitin 2 g i.v. la 6 ore, Ceftriaxon 1 g i.v. la 12 ore) sau Ampicilină 1 g i.v. la 4 ore. În formele grave se asociază Ampicilină (4-6 g/zi) cu Gentamicină (80 mg i.m. la 8 ore) sau Trobramicină (3 mg/kgcorp/zi în 3 injecţii) şi Clindamicină (0,6 g i.m. la 12 ore). Concomitent se face tratament antispastic, antialgic şi tratament general. Obişnuit, semnele unei evoluţii favorabile sunt evidente în primele 12-36 ore de la începerea tratamentului.

Lipsa de răspuns la tratamentul conservator impune **intervenţia chirurgicală** sau aplicarea unor *metode nechirurgicale pentru decomprimarea de urgenţă a sistemului canalicular biliar.* Deseori se recurge la coledocotomie de urgenţă pentru decomprimare. Este intervenţia electivă din angiocolitele grave, inclusiv cele cu insuficienţă renală acută. Ea implică deschiderea căii biliare principale (din care se drenează bilă purulentă sau tulbure), recoltarea pentru examen bacteriologic şi, după extracţia conţinutului litiazic, plasarea de tub Kehr. Metoda îşi găseşte aplicarea şi la pacienţii cu stază prin obstacol tumoral, tubul T plasându-se suprastenotic. *Sfincterectomia endoscopică* poate rezolva eliminarea obstacolului litiazic sau repermeabilizarea papiloampulară în unele situaţii de coledocolitiază sau cancer al ampulei Vater. Decomprimarea se poate realiza şi prin implantare percutană transhepatică de cateter, sau prin plasarea unei *proteze endobiliare* sub control endoscopic. Ulterior, după normalizarea parametrilor clinico-biologici şi dacă nu există un risc chirurgical major (vârstă înaintată, afecţiuni grave concomitente) se elimină tubul de dren şi se trece la intervenţia chirurgicală definitivă.

PROGNOSTIC

Formele medii şi uşoare de angiocolită dezvoltate pe obstacole benigne au un prognostic bun, dar acesta devine nefavorabil în cele supurative şi diagnosticate tardiv, datorită complicaţiilor grave.

Bibliografie

Balthazar E.J., Birnbaum B.A., Naidich M. Acute cholangitis: CT evaluation, J Comput Assist Tomogr, 17 (2): 283-289, 1993.

Greenberger NJ, Isselbacher KJ. Disease of the gallblader and bile ducts. In: Harrison's: Principles of internal medicine. 14th ed., McGraw-Hill, New York, 1998, p: 1725-1736.

Lai ECS, Mok FPT, Tau ESY et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. N Engl J Med, 326: 1582-1586, 1992.

Malet PF, Soloway RD. Disease of the gallbladder and bile ducts. In:Cecil Textbook of Medicine, Ed. Wyngaarden JB, Smith LH, Benett JC. EB Saunders Comp., Philadelphia, 1992, p: 859-872.

Roulot D et al. Infectious non lithiasic cholangitis and cholecystis. Gastroenterol Clin Biol, 17 (1): 44-52, 1993.

CAPITOLUL XLVII

COLANGITA SCLEROZANTĂ

PROF. DR. V. STOICA

Definiţie. Generalităţi	1136	DIAGNOSTIC	1138
ETIOPATOGENIE	1136	EVOLUŢIE	1139
MORFOPATOLOGIE	1137	COMPLICAŢII	1139
TABLOU CLINIC	1137	TRATAMENT	1139

Definiţie. Generalităţi

Colangita sclerozantă este o afecţiune caracterizată printr-un proces inflamator cronic al căilor biliare, a căror obliterare produce un sindrom colestatic cu evoluţie adesea gravă.

Colangita sclerozantă primitivă (CSP). Se caracterizează printr-o inflamaţie activă, cu fibroză şi distrucţia difuză a căilor biliare intra- şi extrahepatice de origine necunoscută. Afecţiunea apare la vârste între 2 şi 75 de ani, cu o incidenţă maximă între 25 şi 45 de ani, bărbaţii fiind cei mai afectaţi (70%). În majoritatea cazurilor (cca 2/3) CSP coexistă cu o boală inflamatorie intestinală, cel mai frecvent (87%) colita ulceroasă, dar afecţiunea poate evolua şi împreună cu fibroza retroperitoneală sau mediastinală.

Diagnosticul clinic şi biologic este dificil, sindromul colestatic cronic fiind *greu de diferenţiat de ciroza biliară primitivă.* Evoluţia către ciroză, la care se adaugă complicaţiile acesteia şi cele secundare colestazei, este grevată în peste 10% din cazuri de apariţia colangiocarcinomului.

Colangita sclerozantă secundară se dezvoltă în condiţiile persistenţei unor obstacole/stenoze la nivelul căilor biliare (litiază, leziuni postoperatorii/traumatice, colangiocarcinom sau alte tumori de tip carcinom sau limfom, atrezie). De asemenea, este întâlnită în SIDA (generată de Cryptosporidium, virusul citomegalic şi Microsporidia), după administrare în artera hepatică de 5-fluorouracil, floxuridină, tiabendazol sau evoluează în continuarea unui proces inflamator de vecinătate (pancreatită).

ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia CSP este necunoscută. *Predispoziţia genetică* individuală este relevată de asocierea cu halotipurile HLA B8, DR3, DR2 (70%-80% din

cazuri) şi boli autoimune (ex. diabet zaharat tip I, miastenia gravis, tiroidită) sau agregarea familială. *Alterarea imunităţii umorale şi celulare* apare ca factor determinant al distrucţiei canalelor biliare (tabelul I). *Factorii infecţioşi* bacterieni (bacteiemia portală), virali, toxici (produşi bacterieni, metaboliţi ai acizilor biliari) sau ischemici (injectare intraarterială de floxuridină) au un posibil rol declanşator al mecanismelor imunologicce. Ei intervin cu certitudine în colangita sclerozantă secundară.

TABELUL I

ANOMALIILE IMUNOREGLĂRII DIN COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMITIVĂ

A. Imunitatea mediată umoral:
- Hipergamaglobulinemie
- Creşterea IgM şi autoanticorpilor din clasa IgM
- Creşterea IgM (la copil)
- Autoanticorpi antineutrofilici citoplasmatici (84%)
- Autoanticorpi anticolon (60-65%)
- Anticorpi antinucleari
- Anticorpi antimuşchi neted
- Creşterea complexelor imune circulante
- Scăderea clearance-ului complexelor imune circulante
- Creşterea fracţiunilor complementului C3d şi C4d (activarea complementului pe calea clasică)

B. Imunitatea mediată celular:
- Scăderea limfocitelor circulante CD8
- Scăderea numărului total de limfocite T ciculante
- Creşterea în circulaţie a raportului CD4/CD8
- Creşterea numărului de limfocite B circulante
- Creşterea numărului de limfocite T în spaţiul port
- Inhibarea migrării leucocitelor în prezenţă de antigen biliar
- Exprimarea aberantă de antigene HLA (DR) de clasă a II-a de către celulele epiteliului biliar

MORFOPATOLOGIE

Macroscopic este definitorie pentru CSP îngroşarea indurativă a căii biliare principale şi aspectul, în stadiile avansate, de ciroză macronodulară a ficatului impregnat biliar. *CSP are histologic patru stadii evolutive:* – stadiul I (portal), cu aspect de hepatită limitată la spaţiul port, leziuni degenerative în celulele epiteliului biliductelor şi fibroză periductală „în foi de ceapă"; – stadiul II (periportal), cu fibroză şi inflamaţie periportală şi biliductopenie marcată; – stadiul III (septal), cu fibroză septală, necroză în punţi, colestază; – stadiul IV (cirotic), cu aspect de ciroză biliară.

TABLOU CLINIC

Majoritatea bolnavilor evoluează asimptomatic, dar au modificări biochimice hepatice de colestază în momentul diagnosticului; alţii, însă, sunt

decelaţi întâmplător cu ocazia unei laparotomii. În unele cazuri bolnavii se prezintă cu manifestări de colestază cronică şi numai 10%-15% au un tablou de angiocolită recurentă. Fatigabilitatea, pruritul, icterul şi hepatomegalia sunt elementele clinice cel mai des întâlnite; febra, durerile abdominale şi icterul variabil sunt mai frecvente după intervenţii pe căile biliare. Uneori diagnosticul este pus cu ocazia apariţiei unor complicaţii ale cirozei (ex. ascită, hemoragie digestivă superioară prin ruptură de varice esofagiene etc.).

DIAGNOSTIC

Este sugerat de o *colestază* (biochimică) *prelungită peste 3-6 luni,* dar îl precizează colangiografia (endoscopică retrogradă sau, eventual, percutană transhepatică). Imaginea specifică este de îngustări scurte, neregulate şi multifocale ale căilor biliare intra- şi extrahepatice, cu aspect de „mătănii". *Biopsia hepatică* surprinde, în funcţie de stadiul evolutiv histologic, fibroză concentrică pericanaliculară, infiltrat inflamator pleiomorf, depleţie canaliculară biliară şi dezvoltarea de septuri fibroase porto-portale. Creşterea fosfatazei alcaline serice în absenţa anticorpilor antimitocondriali o diferenţiează biologic de ciroza biliară primitivă (tabelul II). Bila este sterilă dar se infectează cu ocazia intervenţiilor pe căile biliare, explicând angiocolita.

TABELUL II

ELEMENTE DE DIFERENŢIERE ÎNTRE COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMITIVĂ (CSP) ŞI CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ (CBP)

	CSP	*CBP*
A. Clinice		
– Vârsta medie la prezentare	39 ani	50 ani
– Apariţia la copil	+	–
– Sexul	Masculin	Feminin
B. Histologice		
– Fibroză concentrică pericanaliculară	+	–
– Granuloame	–	+
– Afectarea căilor biliare extrahepatice	+	–
C. Imunologice		
– Autoanticorpi antineutrofilici citoplasmatici	+	–
– Anticorpi antimitocondriali	–	+
– Halotip:		
HLA DR3, DR2	+	–
HLA DR8	–	+
D. Radiologice		
– Imagine colangiografică cu aspect de:		
„mătănii"	+	–
„arbore desfrunzit"	–	+

EVOLUŢIE

CSP are o evoluţie lent-progresivă, cu o supravieţuire medie de 10-12 ani, indiferent de aspectul asimptomatic sau simptomatic al bolii.

COMPLICAŢII

Complicaţiile pot fi: a) secundare colestazei (ex. malabsorbţie); b) în contextul cirozei hepatice (ex. ascită, encefalopatie hepatică, varice esofagiene sângerânde); c) specifice CSP.

Complicaţiile specifice sunt: 1) angiocolita spontană sau după manevre invazive radiologice sau chirurgicale pe căile biliare; 2) strictură dominantă, localizată şi strânsă, cu dilatare supraiacentă şi favorizare de pusee angiocolitice; 3) litiază biliară canaliculară (25%); 4) colangiocarcinomul (10%-15%), mai ales la cei în stadiu avansat de boală, colită ulceroasă de lungă durată sau cu remaniere progresivă a imaginii colangiografice; 5) formarea de varice peristomale, după proctocolectomie cu ileostomie (ca urmare a hipertensiunii portale, cu risc de sângerare) la cei cu colită ulceroasă.

TRATAMENT

Tratamentul medical al CSP folosind corticosteroizi, penicilamina, azatioprina, ciclosporina, colchicina s-a dovedit fără efect sau cu efect îndoielnic. Acidul ursodezoxicolic şi metothrexatul, singure sau în asociere, au dovedit o anumită îmbunătăţire biologică şi histologică dacă se utilizează în stadiile iniţiale ale bolii (bilirubinemie sub 1,5 mg%). Singura modalitate terapeutică eficientă la cei din stadiul final de boală (hipertensiune portală simptomatică, sinteză hepatică insuficientă, colestază prelungită, angiocolită recurentă sau intratabilă, bilirubinemie peste 10 mg%) este *transplantul hepatic* – contraindicat în prezenţa colangiocarcinomului (risc de recidivă pe ficatul transplantat). *Intervenţiile biliare de drenaj* (percutane, endoscopice, chirurgicale) sau dilatarea cu balonaş a stricturilor de căi biliare (cu/fără endoprotezare) au efect paliativ şi risc de suprainfecţie. Terapia medicamentoasă a complicaţiilor include tratamentul pruritului (colestiramină, colestipol hidroclorid, acid ursodezoxicolic), substituţia vitaminelor liposolubile şi deficitelor secundare malabsorbţiei, antibioterapie la cei cu angiocolită.

Bibliografie

Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med, 332: 924-933, 1995.

McEntee G, Wiesner RH, Rosen C et al. A comparative study of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. Transplant Proc, 23: 1563-1564, 1991.

Pasha TM, Lindon KD. Diagnosis and theraphy of cholestatic liver disease. Med Clin North Amer, 80 (5): 995-1019, 1996.

Wiesner RH, Prayko MK, LaRusso NF, Ludwig J. Primary sclerosing cholangitis. In: Schiff L, Schiff ER, eds., Disease of the liver. 7th ed., vol. 1, JB Lippincott, Philadelphia, 1993, p: 411-426.

CAPITOLUL XLVIII

COLECISTOZELE ŞI ALTE AFECŢIUNI ALE APARATULUI BILIAR

PROF. DR. **V. STOICA**

ADENOMIOMATOZA VEZICULEI BILIARE 1141
VEZICULA CALCARĂ ŞI VEZICULA DE PORŢELAN 1142
ANOMALIILE CONGENITALE ALE CĂILOR BILIARE 1143
STENOZELE BILIARE..... 1144
Tablou clinic 1144
Tratament 1145
SINDROMUL POSTCOLECISTECTOMIE 1145
Tablou clinic 1145
Tratament 1148

ADENOMIOMATOZA VEZICULEI BILIARE

Adenomiomatoza veziculei biliare este o suferinţă veziculară cronică, caracterizată printr-o hiperplazie a unor componente tisulare normale asociate cu invaginări ale epiteliului mucoasei în profunzimea peretelui vezicular. *Morfologic* apare o îngroşare a peretelui vezicular care poate fi generalizată (adenomiomatoză generalizată), localizată la nivelul fundusului (adenomiom) sau dispusă circular (aspect biloculat al colecistului). Adenomiomul, leziune benignă, proemină intraluminal şi are aspectul de polip.

În mod obişnuit, adenomiomatoza este *asimptomatică clinic sau îmbracă aspectul de suferinţă biliară cronică anicterică.* Se asociază cu litiaza biliară în peste 50% din cazuri, iar într-un număr limitat şi cu adenocarcinomul grefat pe adenomiom. Adenomiomatoza este diagnosticată frecvent cu ocazia examinării veziculei rezecate la colecistectomie, iar preoperator este decelată la colecistografia per orală (defect de umplere în adenomiom, strangulare circulară în adenomiomatoza segementară). Ecografia arată o îngroşare a peretelui vezicular la nivelul zonelor afectate.

Diverticuloza veziculară este o *formă particulară de adenomiomatoză* în care invaginările mucoasei pătrund în profunzime sau depăşesc musculara mucoasei (sinusurile Rokitansky-Ashoff), cu asocierea hiperplaziei musculare. Cavităţile pot să comunice sau nu cu lumenul vezicular.

Diverticuloza veziculară *este obişnuit asimptomatică sau sunt prezente dureri cu caracter biliar;* de regulă, diagnosticul se pune intraoperator cu

ocazia unei colecistectomii sau prin examen colecistografic per oral. La colecistografie substanţa de contrast se acumulează pe conturul extern al colecistului şi se dispune sub forma unui „şirag de perle", respectiv cu deformarea conturului vezicular în diverticulii mari. Frecvent sunt prezenţi calculi în lumenul vezicular sau reţenţionaţi intradiverticular. Păstrarea capacităţii de concentrare a mucoasei veziculare permite hiperconcentrarea substanţei de contrast la colecistografia per orală. Aspectul ecografic de focalizări rotunde anecogene dispuse în peretele îngroşat al colecistului sugerează prezenţa diverticulozei intramurale.

Colesteroloza este o afecţiune a veziculei biliare caracterizată de acumularea esterilor colesterolici sau lipide în peretele vezicular, mai precis în macrofagele dispuse la nivelul laminei propria a mucoasei. De regulă, nu există o legătură directă între colesteroloză şi concentraţia în colesterol a bilei sau prezenţa litiazei.

Morfologic se deosebesc două forme: difuză şi localizată. *Colesteroloza difuză* are caracteristică dispunerea depozitelor lipidice sub forma unor mici noduli galben-strălucitori pe fondul unei mucoase veziculare hiperemice, realizând un aspect de „veziculă fragă". *Colesteroloza localizată* implică dezvoltarea de „polipi colesterolici" a căror structură de tip vilos conţine o acumulare centrală de marcofage încărcate lipidic, acoperite de epiteliu. Polipii pot fi unici sau multiplii, sesili sau pediculaţi (achene), situaţie în care prin ruperea pedicululuui se mobilizează.

Tabloul clinic este necaracteristic, cu sindrom dispeptic şi dureri de tip biliar, chiar colicative, până la apariţia de complicaţii (ex. colecistită acută, pancreatită acută); acestea apar ca urmare a unei litiaze supraadăugate, mobilizării achenelor sau unei disfuncţii la nivel cistic pe fond inflamator, urmată de stază secundară. Diagnosticul se face prin colecistografie per orală şi eventual ecografie, care pot sugera prezenţa polipilor colesterolici, fixitatea lor devenind un argument diagnostic major.

VEZICULA CALCARĂ ŞI VEZICULA DE PORŢELAN

Vezicula calcară şi vezicula de porţelan apar în condiţiile unei *hipersecreţii de săruri de calciu în bila veziculară.* În vezicula calcară conţinutul acesteia apare lăptos sau alb-cremos, iar pereţii pot avea impregnaţii calcice. În vezicula de porţelan sărurile de calciu se depun în pereţii colecistului sub formă de concreţiuni calcare, concomitent cu dezvoltarea unui proces de scleroză şi fibroză hialină al acestuia.

Diagnosticul, rar intuit clinic (evoluţie asimptomatică, cu sindrom dispeptic sau dureri biliare, eventual palparea unui colecist destins), se stabileşte la *examenul radiologic simplu de hipocondru drept.* Colecistul apare opacifiat – cu un inel calcar la periferie (în vezicula calcară) – sau ca o imagine ovalară, calcificată neomogen şi neregulat conturată (în vezicula de

porţelan). De regulă nu este necesară explorarea biliară cu substanţe de contrast.

Tratamentul diferitelor forme de colesteroloză este de tip medical într-o primă fază şi când lipsesc complicaţiile, dar implică colecistectomia în situaţia lipsei de răspuns la tratamentul conservator sau de apariţie a complicaţiilor.

Tratamentul medical se începcă din momentul depistării suferinţei şi presupune regim igieno-dietetic, coleretice-colecistochinetice, antispastice – la cei cu sindrom dureros, crenoterapie şi eventual antibioterapie dacă este supraadăugată o infecţie biliară. *Colecistectomia celioscopică sau chirurgicală deschisă* este indicată de regulă la pacienţii cu veziculă calcară sau de porţelan (în 11% din cazuri preced apariţia cancerului de veziculă biliară); ea se poate efectua şi în celelalte forme de colecistoză dacă nu se ameliorează simptomatologia clinică prin tratament conservator de minim 3-6 luni sau apar complicaţii legate de infecţia biliară sau litiaza concomitentă.

ANOMALIILE CONGENITALE ALE CĂILOR BILIARE

Sistemul canalicular biliar, de la nivelul ductelor sublobulare şi până la ampula Vater, poate prezenta disgenezii congenitale care se limitează la un anumit nivel, se extind la mai multe nivele sau se asociază cu anomalii renale. În afara ageneziei sau hipoplaziei de căi biliare manifestate precoce la nou-născut, anomaliile pot fi de tip proliferare canaliculară, dilatare fuziform-sacciformă sau diverticulară; ca o caracteristică generală, toate aceste variante canaliculare comunică cu sistemul biliar. Proliferarea şi adesea dilatarea canalelor lobulare şi interlobulare intrahepatice însoţită de fibroză pericanaliculară, cu evoluţie spre hipertensiune portală (pseudociroză hepatică), realizează *fibroza hepatică congenitală.*

Boala Caroli are ca substrat existenţa unor dilatări multiple sacciforme ale arborelui biliar intrahepatic (obişnuit afectând ramurile de diviziune de ordinul 2 şi 3), rareori localizate într-un singur lob hepatic. Afecţiunea este rar întâlnită, relativ egal la ambele sexe, iar primele manifestări clinice apar în 60% din cazuri sub vârsta de 30 ani. Obişnuit se asociază cu fibroza hepatică congenitală şi/sau chiste coledociene şi ectazie tubulară precaliceală sau polichistoză renală.

Tabloul clinic este nespecific, cu repetate pusee de angiocolită acută de scurtă durată şi cu rezoluţie spontană sau indusă terapeutic, în forma simplă de boală. Prin asocierea cu fibroza hepatică congenitală, fenomenele infecţioase pot fi precedate de o hemoragie digestivă superioară prin ruptură de varice esofagiene.

Diagnosticul se precizează cu ajutorul colagiografiei percutane transhepatice şi scintigramei biliare cu ^{99m}Tc care relevă dilataţiile căilor biliare, iar ecografia şi tomografia computerizată oferă relaţii suplimentare privind prezenţa litiazei intrahepatice, frecvent dezvoltată în aceste dilataţii. În puseul angiocolitic explorarea biologică evidenţiază colestaza şi prezenţa infecţiei.

Complicaţiile includ litiaza biliară intrahepatică, colangiocarcinomul, amiloidoza, complicaţii infecţioase secundare infecţiei biliare.

Tratamentul este complex şi depinde de tipul anatomoclinic şi prezenţa infecţiei. El se face cu antibiotice în cazul puseelor angiocolitice. Litiaza necesită extragerea sau litoliza medicamentoasă, iar diferitele procedee de drenaj şi decomprimare sau eventual lobectomiile în forme limitate, urmăresc ameliorarea fluxului biliar.

Chistele coledociene congenitale se dezvoltă la nivelul căii biliare principale sub forma dilatării globale a acesteia (marea majoritate), dilatării sacciforme localizate sau, foarte rar, a celei situate la nivelul ampulei Vater. Simptomatologia debutează în adolescenţă cu dureri abdominale, icter şi semne de angiocolită; uneori aglomerarea de calculi în coledocul destins permite palparea unei mase intraabdominale în hipocondrul drept. Ecografia şi CT relevă dilatarea căii biliare principale şi conţinutul litiazic, iar colangiografia endoscopică retrogradă şi eventual percutană transhepatică conferă elemente sigure de diagnostic. Tratamentul este chirurgical, de excizie a chistului şi practicarea coledocojejunostomiei.

STENOZELE BILIARE

Stenozele biliare recunosc în principal o *etiologie traumatică:* 95% apar după un traumatism iatrogen (colecistectomie – 90%, chirurgia ulcerului duodenal, intervenţie pe hepatocoledoc – inclusiv pe cale percutană transhepatică), iar 5% sunt secundare unor traumatisme extraabdominale. Cele *postoperatorii* sunt generate de dificultăţi de ordin local sau general (inclusiv greşeli de tehnică) şi apar după transsecţia, incizia, dilatarea instrumentală, excizia segmentară sau ligatura căii biliare. Grupa celor de *etiologie netraumatică* include stenozele produse de afecţiuni biliare (calculi inclavaţi), pancreatită cronică, oddită scleroasă, cele apărute în cadrul colangitei sclerozante sau cele de cauză malignă.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic este dominat de *angiocolita acută şi/sau icterul colestatic* a cărui secvenţialitate, precocitate şi intensitate depind de forma completă/incompletă a obstrucţiei biliare şi de severitatea infecţiei. În stenozele cu obstrucţie completă postoperatorie icterul apare precoce (câteva ore – 48 ore) şi este precedat de fistulă biliară externă; în obstrucţia incompletă el se instalează tardiv (zile) şi este urmat de episoade acute angiocolitice (chiar până la 2 ani postoperator). În această situaţie se impune diferenţierea de litiaza coledociană în care obişnuit icterul şi angiocolita se manifestă la peste 2–3 ani de la colecistectomie.

Stabilirea diagnosticului şi precizarea etiologiei stenozei se fac de elecţie prin colangiografie percutană transhepatică sau endoscopică retrogradă. În

stenozele dezvoltate la bolnavi cu fistulă bilioduodenală se obţin unele date diagnostice prin vizualizarea pătrunderii bariului în căile biliare, cu ocazia teranzitului baritat descendent. Biologic se constată modificarea testelor de colestază, iar prezenţa infecţiei biliare se însoţeşte de leucocitoză, pozitivarea hemo– şi biliculturilor.

TRATAMENT

Tratamentul stenozelor biliare se face diferenţiat, în funcţie de natura benignă sau malignă a lor, vârsta pacientului şi riscul operator. Cele benigne extrahepatice, segmentare şi apărute la tineri beneficiază în general de *corectare chirurgicală.* La vârstnici sau bolnavi cu risc chirurgical mare se recurge la *implantarea de proteze endobiliare pe cale endoscopică;* în stenoza izolată şi neoperabilă se poate încerca *dilatarea endoscopică* (percutană transhepatică sau retrogradă), dar cu risc de restenozare ulterioră. În stenozele maligne se încearcă exereza chirurgicală, cu plastie de căi biliare sau, la cirotici şi în situaţie de risc chirurgical major, protezare endobiliară. Radioterapia (externă sau intracavitară) şi chimioterapia nu s–au dovedit eficiente.

SINDROMUL POSTCOLECISTECTOMIE

Definiţie. Sindromul postcolecistectomie reuneşte totalitatea suferinţelor care se menţin sau apar în urma unei colecistectomii. Nu sunt incluse aici complicaţiile postoperatorii precoce care sunt consecinţa unor accidente sau incidente postoperatorii: hemoragiile postoperatorii precoce, biliragia, coleperitoneul, peritonitele, fistulele digestive, pancreatita acută, abcesele hepatice, angiocolita acută, icterul postoperator precoce, insuficienţa hepato–renală acută, ocluziile intestinale precoce etc.

Incidenţa este apreciată la 10% din totalul colecistectomiilor, dar cu limite între 5% şi 43%. Sunt afectate mai ales femeile, dar apariţia precoce sau tardivă (luni sau ani) postoperator este în proporţie asemănătore la ambele sexe.

Context favorizant. Suferinţele postcolecistectomie sunt produse de: (a) afecţiuni biliare nerezolvate în momentul intervenţiei sau apărute ulterior; (b) boli intraabdominale extrabiliare necunoscute în momentul intervenţiei (ex. esofagită de reflux, hernie hiatală, ulcer gastroduodenal, pancreatită, colon iritabil etc.). Suferinţele din prima categorie sunt consecinţa unor deficienţe ale actului chrurgical care ţin de: (1) indicaţia inoportună (ex. colecistectomia unei vezicule biliare normale); (2) explorarea incompletă pre– şi intraoperatorie (ex. litiază reziduală postoperatorie); (3) tactica şi tehnica operatorie (ex. colecistectomie de urgenţă în condiţii inadecvate).

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice cele mai importante includ *dureri biliare* (de intensitate medie sau uşoară, până la severă sau colicativă), *icter obstructiv*

(episodic sau continuu) şi *accese angiocolitice* cu frison şi febră, obişnuit de intensitate medie/uşoară. La persoanele cu suferinţe ale organelor extrabiliare, la care deseori simptomatologia este asemănătoare cu cea preoperatorie, manifestările clinice sunt nespecifice, cu sindrom dispeptic incluzând gust amar, greţuri dureri uşoare sau moderate – mai rar colicative, în hipocondrul drept sau epigastru, intoleranţă faţă de alimente colecistochinetice, flatulenţă.

Litiaza postoperatorie a căii biliare principale, forma restantă sau secundară, se manifestă prin episoade colicative însoţite de angiocolită, cu apariţie postoperatorie, adesea precoce. Diagnosticul se face prin ecografie şi colangiografie (postoperatorie pe tubul de dren, percutană transhepatică sau endoscopică retrogradă), fistulografie sau scintigramă biliară cu ^{99m}Tc.

Bontul cistic lung, restant, poate reliza un tablou clinic relativ sugestiv în situaţia unui bont cistic restant de peste 1 cm lungime, dilatat, inflamat sau cu retenţionare de calculi sau unui bont infundibulo–cistic inflamat sau fixat în condiţii vicioase. Împiedicarea drenajului biliar normal prin factori locali (nevrom, granulom, chist, calculi fixaţi sau restanţi) sau secundar dilatării căii biliare principale, conduce la dilatarea bontului şi stază biliară, condiţii favorizante suprainfecţiei. Stomatologia clinică este variată, de la mici puseuri de angiocolită şi/sau icter până la un aspect de colecistită acută post-colecistectomie (pe o „neoveziculă"). Colangiografia i.v. sau endoscopică retrogradă stabilesc diagnosticul care, în condiţiile unui bont cistico–vezicular şi hepatocoledoc dilatate, impun reintervenţia.

Stenozele biliare postoperatorii se manifestă fie precoce, din primele zile prin icter rapid progresiv, fistulă biliară externă – eventual coleperitoneu, fie tardiv, după o perioadă de latenţă, prin puseuri de angiocolită (cu tendinţă la supuraţie hepatică), icter colestatic cronic şi litiază secundară. Stenozele biliare postoperatorii sunt relativ tardiv diagnosticate, din cauza manifestărilor clinice necaracteristice şi astfel comportă riscul unei evoluţii spre ciroză biliară secundară.

Stenoza ampulară include *forme organice* sclerozante prin proces inflamator şi fibroză (papilită sau oddită scleroasă) şi *forme funcţionale* (disfuncţie papilară, spasm al sfincterului Oddi, dischinezie biliară). Indiferent de natura organică sau funcţională, obstacolul papilo–ampular determină stază în amonte, dureri biliare şi episoade angiocolitice, icter colestatic intermitent sau pusee de pancreatită acută.

Oddita scleroasă primitivă se asociază uneori litiazei biliare (coledociene şi eventual veziculare) şi pancreatitelor; ea poate fi reziduală unor intervenţii pe căile biliare. Diagnosticul este susţinut de imaginea unui hepatocoledoc dilatat la colangiografia endoscopică retrogradă sau i.v. şi prelungirea timpului de eliminare a radiotrasorului la scintigrama biliară cu ^{99m}Tc. Intraoperator se constată indurarea papilei, sfincter îngustat şi eventual prezenţa unui calcul la acest nivel.

Dischinezia sfincterului Oddi realizează, prin hipertonia şi alterarea contractilităţii acestuia, stază în căile biliare, tradusă clinic prin dureri în hipocondrul drept. Diagnosticul se suspectează atunci când explorarea directă

colangiografică nu evidenţiază dilatări de căi biliare supraampulare, iar eliminarea substanţei de contrast iodate în duoden se face tardiv. În plus, explorarea monometrică înregistrează o creştere a presiunii la nivelul sfincterului. Testul de provocare farmacodinamică a spasmului oddian cu morfină (10 mg) sau neostigmină (1 mg) administerate i.m. de regulă declanşează dureri şi creşterea nivelului amilazemiei, dar nu este patognomonic.

În 3-8% din cazurile de sfincteroplastii sau sfincterotomii oddiene, disfuncţia sfincterului poate genera tardiv (1–6 ani de la intervenţie) apariţia angiocolitei.

Anastomozele biliodigestive se manifestă clinic precoce, în primele luni sau tardiv, după luni sau ani faţă de momentul operator. Apariţia precoce a siptomatologiei este urmarea persistenţei unor obstacole în căile biliare, nesesizate şi neîndepărtate în momentul intervenţiei chirurgicale (ex. calculi restanţi, malformaţii, litiază intrahepatică etc.) În formele tardive obstacolul survine prin alterarea în timp a anastomozei (ex. invadare tumorală sau inflamatorie benignă) şi mai rar este implicat un obstacol remanent. Obstacolele sau pierderea elasticităţii şi contractilităţii căilor biliare împiedică golirea imediată a lor, după refluxul important transanastomotic dinspre lumenul digestiv. Manifestările clinice sunt dominate de persistenţa sau apariţia episodică a icterului şi/sau angiocolitei care în lipsa îndepărtării precoce a cauzei, conduc la supuraţie hepatică.

Pancreatita cronică, ca urmare a unei litiaze coledociene restante şi/sau stenoze ampulare, poate fi cauză de dureri abdominale şi eventual episoade angicolitice. În plin puseu dureros icterul se instalează rapid, dacă pancreatita coexistă cu litiază coledociană, dar este pasager în condiţiile unui calcul de pasaj care a trecut prin ampulă în duoden. Diagnosticul de certitudine este pus pe baza evoluţiei titrului amilazelor, bilirubinemiei şi fosfatazei alcaline în corelaţie cu simptomatologia clinică şi datele explorării paraclinice (ecografie, colangiografie endoscopică retrogradă şi eventual percutană transhepatică).

Tulburările neuropsihice se întâlnesc mai ales la femeile colecistectomizate. Ele survin frecvent după colecistectomii practicate pentru o suferinţă dureroasă biliară, inclusiv litiazică, dar în care vezicula biliară nu prezenta leziuni inflamatorii. Totodată, pot fi urmarea prezenţei la un colecistectomizat a unor tulburări funcţionale ale unor organe abdominale extrabiliare. La diagnosticul de tulburări psihonevrotice se ajunge după eliminarea eventualelor cauze organice.

Explorarea paraclinică directă a căilor biliare ocupă un loc central în diagnosticul etiologic al suferinţelor postoperatorii la pacientul colecistectomizat şi este obligatorie postoperator dacă se decide o reintervenţie. Ecografia şi Tc evdenţiază dilatarea căilor biliare şi aduc informaţii privind organele adiacente. Opacifierea căilor biliare în cadrul colangiografiei i.v. sau, de elecţie, a colangiopancreatografiei endoscopice retrograde oferă cele mai multe date. Colangiografia percutană transhepatică se utilizează alternativ, când nu este posibilă efectuarea celei endoscopice retrograde. Tranzitul bariat descendent, explorarea endoscopică a segmentelor superioare ale tubului digestiv şi eventual clisma baritată permit analizarea funcţionalităţii unor fistule biliodigestive şi aprecierea stării morfo–funcţionale a respectivelor segmente.

TRATAMENT

În sindromul postcolecistectomie tratamentul are ca obiectiv vindecarea completă, care se obţine însă prin metode diferenţiate în funcţie de cauza determinantă a simptomatologiei. În suferinţele biliare de natură organică *se reintervine chirurgical* (ex. fistulă biliodigestivă, bont cistic lung) sau se practică *sfincterotomie endoscopică* (ex. litiază coledociană restantă, oddită scleroasă). În formele funcţionale (ex. dischinezia sfincterului Oddi) iniţial se încearcă un *tratament medical conservator* (nitroglicerină, nitrit de amil, anticolinergice, nifedipină) cu o durată de 2–3 luni, iar în absenţa unei ameliorări evidente se recurge la sfincterectomie endoscopică sau sfincteroplastie chirurgicală. Prezenţa angiocolitei impune *tratament antibiotic corespunzător.* În afecţiunile extrabiliare se aplică tratament specific, conservator sau chirurgical, inclusiv tratament psihotrop în cazurile bine documentate şi fără substrat lezional.

Bibliografie

Bilharyz LE. Acute acalculous cholecystitis, adenomatosis, cholesterolosis, and polyps of the gallbladder. in Sleisenger and Fortrand Gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management. 5th ed., vol.2, WB Saunders Comp., Philadelphia, 1993, p: 1805-1826.

Greenberger NJ, Isselbacher KJ. Disease of the gallbladder and bile ducts. In: Harrison's principles of Internal Medicine, 14th ed, McGraw-Hill, New York, 1998, p: 1725-1736.

Juvara I, Gavrilescu S. Stenozele postoperatorii ale căii biliare principale. În: Juvara I, Setlacec D, Rădulescu D, Gavrilescu S. Chirurgia căilor biliare extrahepatice. Ed. Med. Bucureşti, 1989, p:318-340.

Oancea R. Bolile căilor biliare. În: Tratat de Medicină internă, Păun R (seb red,), vol. II, Ed. Med. Bucureşti, 1986, p: 572-587.

Way LW, Sleisenger MH. Postoperative syndromes. In: Sleisenger and Fortrand: Gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management. WB Saunders Comp., Philadelphia, 1988, p: 1729-1733.

CAPITOLUL XLIX

NEOPLASMELE VEZICULEI ŞI CĂILOR BILIARE

PROF. DR. V. STOICA

CANCERUL VEZICULEI BILIARE 1149
Etiopatogenie 1149
Morfopatologie 1150
Tablou clinic 1151
Explorare paraclinică 1151
Prognostic 1151
Tratament 1152
CANCERUL CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE 1152
Etiologie 1152
Morfopatologie 1152
Tablou clinic 1153
Explorare paraclinică. Diagnostic . 1153
Tratament 1153
Prognostic 1154
CANCERUL AMPULEI VATER 1154
Etiopatogenie 1154
Morfopatologie 1154
Tablou clinic 1154
Explorare paraclinică 1155
Tratament 1155
Prognostic 1155

CANCERUL VEZICULEI BILIARE

Incidenţă. Cancerul de veziculă biliară reprezintă 3,8% din totalitatea cancerelor digestive şi este decelat la 3–6% din necropsii. Este cea mai frecventă leziune malignă a arborelui biliar extrahepatic şi determină cca. 1% din decesele prin boală neoplazică. În rândul bolilor neoplazice şi pe sexe se situează pe locul 5 la femei şi pe locul 8 la bărbaţi. Afectează preponderent sexul feminin, fiind de 3–4 ori mai frecvent ca la bărbaţi şi se întâlneşte cel mai des în decadele a 6–a şi a 7–a de viaţă.

ETIOPATOGENIE

Nu este încă elucidată. Există trei factori de risc: (a) prezenţa litiazei veziculare la femei; (b) vârsta şi apartenenţa la unele etnii; (c) expunerile profesionale la anumite toxice industriale.

Litiaza biliară este găsită la 80–95% din veziculele degenerate malign, dar cancerul vezicular se dezvoltă la mai puţin de 1% din purtătorii de calculi biliari intraveziculari, procent care se amplifică de cca. 10 ori după vârs-

ta de 70 de ani. Se apreciază că litiaza îşi exercită rolul cancerigen preponderent prin traumatismul cronic exercitat asupra pereţilor, îndeosebi de calculii voluminoşi cu diametru de peste 2 cm. La factorul litiazic se pot adăuga acţiunea unor produse potenţial cancerigene (ex. dimetil nitrozamine, toxina B_1, analogi ai sărurilor biliare) şi chiar proliferarea florei bacteriene asociată litiazei.

La japonezi, mexicani sau indienii americani cancerul vezicular este de 6–10 ori mai frecvent decât în populaţia generală. Ei au şi o secreţie hepatică de bilă cu conţinut redus în săruri biliare şi leucină. Mai ales la japonezi, se întâlneşte frecvent existenţa unei anomalii de unire a hepatocoledocului cu canalul Wirsung, ceea ce determină refluxul sucului pancratic în calea biliară principală.

Rolul favorizant al unor substanţe toxice industriale nu este cert dovedit. Modelele experimentale pe animal (implant de 3–metil colantren sau de colesterol, regim bogat în nitrozamine) oferă un anumit suport acestui rol, dar observaţiile epidemiologice (în industria cauciucului, textilă, hârtiei, metalelor grele sau de rafinare a petrolului) sunt nesemnificative statistic. Parazitozele digestive cu pasaj biliar par şi ele a juca un rol favorizant.

Rolul potenţial procarcinogen al unor suferinţe veziculare este dificil de apreciat, mai ales că acestea se asociază sau complică o litiază biliară. Sunt incluse aici vezicula de porţelan sau calcifiată (11% degenerare malignă), tumorile benigne ale colecistului (adenoame, papiloame – cu potenţial de malignizare în 50% din cazuri), fistulele bilioenterale. Există un paralelism între creşterea incidenţei hiperplaziilor benigne de mucoasă şi cancerul de veziculă biliară şi respectiv înaintarea în vârstă.

MORFOPATOLOGIE

Histologic, adenocarcinomul este cel mai frecvent (80–90%), urmat de epiteliomul epidermoid (5–10%) şi forma mixtă (adenoacantom); sarcomul vezicular este o tumoră foarte rară (fibro–, limfo–, rabdomiosarcom, melanom). Displaziile mucoase benigne pot preceda apariţia leziunilor canceroase.

Macroscopic cancerul veziculei biliare se prezintă ca o tumoră protruzivă endocavitară cu mărirea de volum a colecistului sau ca o leziune de tip infiltrativ, cu reacţie indurativă a veziculei. Caracteristic, tumora se dezvoltă rapid şi are un mare potenţial de invazivitate (mai ales hepatică) şi diseminare, fapt ce explică existenţa metastazelor în momentul decelării sale intraoperatorii sau la debutul clinic al simptomatologiei. Diseminarea se face pe cale limfatică, vasculară (cel mai frecvent venoasă), intracanaliculară sau prin însămânţare intraperitoneală şi extensie directă la organele vecine. Clasificarea TNM sau Nevin (tabelul I) are implicaţii terapeutice, 75% din cazuri găsindu-se în stadiul de prindere a seroasei şi ganglionilor regionali sau de invazie hepatică şi/sau metastazare la distanţă.

TABELUL I

CLASIFICAREA NEVIN A CANCERULUI DE VEZICULĂ BILIARĂ

Stadiul I	– Cancer limitat la mucoasă
Stadiul II	– Atingerea mucoasei şi muscularei
Stadiul III	– Invazia celor 3 tunici: mucoasă, musculară, seroasă
Stadiul IV	– Invazia celor 3 tunici şi a ganglionului cistic
Stadiul V	– Invazia hepatică şi/sau metastaze la distanţă

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice sunt necaracteristice şi polimorfe; sunt prezente fie dureri intermitente sau persistente în hipocondrul drept, sindrom dispeptic, febră sau icter obstructiv, fie tabloul clinic este de colecistită acută. Fenomenele de impregnaţie neoplazică (scădere ponderală, alterarea stării generale, sindrom anemic) sunt prezente tardiv ca şi identificarea prin palpare a unei formaţiuni de consistenţă crescută în hipocondrul drept sau decelarea ascitei. Rareori *cancerul vezicular debutează cu icter şi angiocolită,* perforaţie intraperitoneală sau fistulizare în organele adiacente, aspecte care relevă stadiul tardiv, complicat, al bolii.

EXPLORARE PARACLINICĂ

Investigaţia imagistică este singura capabilă să ofere elemente de diagnostic preoperator, dar destul de frecvent se efectuează când boala se află deja într–un stadiu avansat. Vezicula de porţelan apare pe *radiografia abdominală* simplă, iar la colecistografia per orală vezicula nu se opacifiază. *Ecografia* relevă prezenţa calculilor şi/sau a unei formaţiuni tumorale intravezi-culare, lipsită de mobilitate, eventual invazia tumorală hepatică. *Tomografia computerizată* permite un diagnostic pozitiv în 2/3 cazuri, iar *colangiografia percutană transhepatică sau endoscopică retrogradă,* inclusiv angiografia celiacă, devin utile în stadiile evoluate ale bolii. *Explorarea biologică* nu aduce elemente directe de diagnostic. Cele mai multe cazuri de cancer al veziculei biliare sunt decelate intraoperator, diagnosticul preoperator prin explorare directă fiind limitat la cca 10% din cazuri.

PROGNOSTIC

Prognosticul este grav, 75% din cancerele de veziculă biliară se găsesc în momentul diagnosticului într–un stadiu depăşit terapeutic; supravieţuirea postoperatorie este de 12% la un an şi se reduce la 5% după 5 ani. Descoperirea laparoscopică a tumorii într–un stadiu precoce (limitată la mucoasă sau submucoasă) ar conferi teoretic o şansă de supravieţuire. În condiţiile unei exereze tumorale radicale, care este grevată de o mortalitate operatorie crescută (15%), adesea decesul se produce după câteva luni ca urmare a metastazelor.

TRATAMENT

Un *tratament profilactic* poate fi întrevăzut eventual la persoanele cu litiază biliară veziculară. Colecistectomia efectuată mai frecvent, în special după 50–60 ani, ar putea readuce incidenţa neoplasmelor de veziculă biliară.

Tratamentul curativ este numai chirurgical, dar eficienţa sa depinde de stadiul evolutiv al tumorii. Colecistectomia simplă se practică în situaţia cancerului în situ (25% din cazuri), descoperit la examenul extemporaneu al veziculei biliare; intervenţia trebuie însoţită de evidarea ganglionară şi rezecţia largă a patului vezicular hepatic (eventual într-un al doilea timp). Cancerul invaziv dar limitat la colecist sau aria adiacentă poate beneficia de o cură radicală care implică colecistectomie, rezecţie hepatică monobloc dreaptă [segmentele IV şi V], a canalului cistic şi evidarea ganglionară. Există un paralelism între amploarea hepatectomiei şi creşterea riscului chirurgical. Prezenţa metastazelor, a invaziei intrahepatice sau obstrucţiei căii biliare exclude cura de exereză radicală. În forma cu extensie şi obstrucţie a hepatocoledocului se poate efectua, cu efect paliativ, *endoprotezarea* acestuia pe cale endoscopică retrogradă sau percutană transhepatică. Chimioterapia (5–fluorouracil) şi radioterapia postoperatorie nu influenţează favorabil semnificativ rata de supravieţuire.

CANCERUL CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE

Incidenţă. Tumorile maligne primitive ale căilor biliare extrahepatice sunt localizate între emergenţa celor două canale hepatice şi implantarea hepatocoledocului în duoden, incluzând şi canalul cistic. Ele formează aproximativ 15% din tumorile de origine biliară. Sunt afectate cu deosebire persoanele între 50 şi 70 ani, cu o uşoară preponderenţă în rândul bărbaţilor.

ETIOLOGIE

Cancerul cu origine biliară sau colangiocarcinomul are o etiologie necunoscută, dar într-un anumit număr de cazuri se găseşte asociat cu o serie de factori predispozanţi. Aceştia includ: anomalii congenitale de căi biliare (dilataţii chistice, boala Caroli), colita ulceroasă (obişnuit asociată cu colangita sclerozantă), infestaţii parazitare cronice cu tropism hepato-biliar (Clonorchis sinensis) sau expunere profesională la anumiţi carcinogeni industriali (ex. industria chimică, de cauciuc, de aviaţie). Prin decelarea calculilor la numai 1/3 din cazuri, litiaza biliară nu este considerată un factor de risc.

MORFOPATOLOGIE

Topografic 70% din tumori se localizează în cele 2/3 superioare ale căilor biliare extrahepatice; tumora Klastkin cuprinde zona de unire a celor două canale hepatice. Colangiocarcinomul poate avea o formă infiltrativă,

difuză, schiroasă sau nodulară, foarte rar polipoidă. Histologic predomină adenocarcinoamele, cu diferite grade de diferenţiere celulară.

TABLOU CLINIC

Este dominat de instalarea unui *icter progresiv* însoţit de prurit şi scaune decolorate, dureri surde dar persistente în hipocondrul drept, scădere ponderală. Progresiv se dezvoltă o hepatomegalie dureroasă, iar când tumora obstruează calea biliară principală, dar canalul cistic rămâne permeabil, se palpează o veziculă biliară destinsă. Colecistul nu este palpabil la bolnavii cu tumoră Klastkin sau cistic obstruat. Foarte rar apar *episoade de angiocolită cu febră şi frison.*

EXPLORARE PARACLINICĂ. DIAGNOSTIC

Explorarea paraclinică permite stabilirea caracterului obstructiv al icterului şi localizarea obstacolului tumoral. *Biologic* se constată hiperbilirubinemie (10-30 mg%), creşterea de până la 10 ori a fosfatazei alcaline şi aminotransferazei până la 200 u.i., prelungirea timpului de protrombină, hipercolesterolemie. *Ecografia* şi *tomografia computerizată* decelează dilatarea căilor biliare extra- şi intahepatice în amonte de tumoră, eventual şi prezenţa metastazelor, permiţând eliminarea etiologiei litiazice a icterului. *Colangiografia percutană transhepatică* (de predilecţie) şi cea *endoscopică retrogradă* localizează tumora şi permit decompresiunea şi aspiraţia pentru examenul citologic al bilei.

Diagnosticul diferenţial – este cel al icterului obstructiv şi vizează atât colestaza intrahepatică (ciroza biliară primitivă, hepatite postmedicamentoase etc.), cât şi obstrucţia coledociană litiazică, prin ampulom vaterian, stenoze postoperatorii, compresii extrinseci (metastazice, chist hidatic etc.). Aspectele clinice, particularităţile biologice şi datele oferite de explorarea imagistică directă permit diferenţierea acestor afecţiuni.

TRATAMENT

Tratamentul curativ, cu exereză radicală a tumorii, se poate realiza în momentul diagnosticului numai la 10% din cazuri pentru că intervin de obicei: stadiul avansat al tumorii, localizarea sa în segmente greu abordabile (deasupra bifurcaţiei hepatocoledociene), contraindicaţii de ordin general. Tumorile de la nivelul hepaticului comun şi coledocului supraduodenal, inclusiv joncţiunea cistico-coledociană, pot beneficia de exereză chirurgicală. Uneori, în cancerul de bifurcaţie a hepaticului comun se face şi excizie (cu lobectomie hepatică şi rezecţie a bifurcaţiei), urmată de *anastomoză hepatico-jejunală sau amplasare temporară de proteză.* Tumorile din 1\3 inferioară a coledocului se pretează la *duodenopancreatectomie cefalică,* intervenţie cu mortalitate postoperatorie ridicată la aproximativ 15% din cazuri. În tumorile

localizate la nivelul hilului, care nu pot fi rezecate, se pote efectua *tratament paliativ* (endoprotezare, drenaj, derivaţii), eventual radioterapie şi/sau chimioterapie postoperatorie. Postoperator, pentru evitarea complicaţiilor legate de hiperbilirubinemie, se poate realiza decomprimarea prin puncţionare percutană transhepatică.

PROGNOSTIC

Prognosticul este grav în formele netratate, cu deces în decursul a câteva luni de la apariţia icterului; în formele care beneficiază de exereză radicală o parte depăşesc 5 ani postoperator (30% după duodenopancreatectomia cefalică).

CANCERUL AMPULEI VATER

Cancerul ampulei Vater include tumorile maligne care îşi au originea în structurile papilo-ampulare sau la nivelul duodenului, cu afectare intrinsecă a ampulei.

Incidenţă. Ampulomul vaterian se situează între 10 şi 20% din totalitatea cancerelor arborelui biliar. Se întâlneşte mai ales la bărbaţi, vârstele cele mai afectate fiind între 50 şi 70 ani.

ETIOPATOGENIE

Tumorile ampulare benigne (papiloame, adenoame) sunt considerate leziuni preneoplazice, la nivelul lor fiind înregistrate zone de degenerescenţă malignă incipientă, inclusiv după rezecţia parţială.

MORFOPATOLOGIE

Sunt descrise două forme: (a) *tumori intraampulare,* cu aspect polipoid sau nodular, de mici dimensiuni şi (b) *tumori vateroduodenale.* Ultimele sunt preponderente ca frecvenţă şi au caracter vegetant, infiltrativ sau ulcerat. Histologic domină *adenocarcinomul,* dar practic au importanţă originea şi tipul macroscopic: cel papilar se dezvoltă lent şi metastazează tardiv, iar cel infiltrativ are cel mai mare potenţial de invazivitate.

TABLOU CLINIC

Elementul distinctiv îl formează *apariţia icterului deseori fluctuant* sau lent progresiv, însoţit de prurit şi scădere ponderală. Pot apărea dureri surde sau colicative (la asocierea angiocolitei). *Instalarea anemiei,* concomitent cu variaţia intensităţii icterului şi apariţia sângerărilor oculte în scaun, denotă procese de necroză a tumorii. Obstrucţia ampulară completă duce la distensia colecistului, care devine palpabil, şi a hepatomegaliei.

EXPLORARE PARACLINICĂ

Ecografia şi *tomografia computerizată* decelează dilatarea căii biliare principale şi, în unele situaţii, oferă date asupra dimensiunilor tumorii. Explorarea de elecţie este reprezentată de *colangiopancreatografia endoscopică retrogradă* care, pe lângă vizualizarea directă a tumorii, precizarea implicaţiilor locale (dilatarea de canale biliare şi pancreatice) şi diferenţierea de un neoplasm cefalopancreatic, permite recoltarea de biopsii. *Tranzitul baritat descendent,* incluzând duodenografia hipotonă, poate arăta în stadiile avansate de boală o imagine lacunară în formă de 3 inversat sau rigiditate parietoduodenală. În lipsa *explorării endoscopice* certitudinea diagnosticului o conferă laparotomia.

Explorarea bilogică relevă modificările specifice ale unui icter obstructiv şi pozitivarea hemoragiilor oculte în scaun, eventual în sucul duodenal obţinut prin aspiraţie pe sondă nazoduodenală (sângerare tumorală).

TRATAMENT

În forma ampulară se practică *rezecţia tumorii,* iar în forma periampulară *duodenopancreatectomia cefalică,* dacă lipsesc metastazele ganglionare şi la distanţă, iar starea pacientului o permite. În forma invazivă, macrotumorală, cu metastaze şi la cei cu risc chirurgical crescut se pot efectua *intervenţii paliative* (derivaţii biliodigestive, endoprotezare, sfincterotomie endoscopică, excizie locală).

PROGNOSTIC

Prognosticul este bun după rezecţia tumorală, cu o supravieţuire de 40-50% din cazuri după 5 ani, procent care se reduce la 5-10% în condiţiile prezenţei metastazelor.

Bibliografie

Defraigne JV, Dubois J, Meurisse M. et al. Le cancer de la vesicule biliaire. Revue de la literature a propos de 33 cas. Med Chir Dig, 2: 75-81, 1989.

Lake JR. Benign and malign neoplasms of the gallbladder, bile ducts and ampulla. In: Sleisenger and Fortrand. Gastrointestinal disease. Phatophysiology, diagnosis, management. 5th ed., vol. 2, WB Saunders Comp. Philadelphia, 1993, p: 1805-1826.

Lim JH, Lee DH, Ko YT. et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: sonographic and CT diagnosis. Abdom Imaging. 18(3): 237-241, 1993.

Kimura W. et al. Clinicophatological characteristics of hepatic hilar bile duct carcinoma. Hepatogastoenterology 40(L): 21-27, 1993.

G

Afecţiunile nonchirurgicale ale peritoneului – Ascita

CAPITOLUL L

AFECŢIUNILE NONCHIRURGICALE ALE PERITONEULUI – ASCITA

PROF. DR. V. STOICA

Definiţie 1159
Epidemiologie 1159
ETIOLOGIE 1160
PATOGENIE 1160
TABLOU CLINIC 1162
EXPLORARE PARACLINICĂ 1163
DIAGNOSTIC 1165
FORME CLINICE SPECIALE DE ASCITĂ 1165
Ascita din bolile cardiovasculare ... 1165
Ascita din boli însoţite de hipoalbuminemie 1168
Carcinomatoza peritoneală 1169
Peritonita tuberculoasă 1171
Peritonita bacteriană spontană 1172
Ascita pancreatică 1174
Ascita chiloasă 1175
Ascita biliară 1177
Ascita urinară 1177
Ascita din unele serozite 1177
Ascita din mixedem 1179
Ascita din afecţiuni ovariene 1179
Alte cauze rare de ascită 1179
EVOLUŢIE. COMPLICAŢII 1180
PROGNOSTIC 1181
TRATAMENT 1181

Definiţie

Ascita este o acumulare de lichid în cavitatea peritoneală. Sindromul ascitic reuneşte totalitatea manifestărilor clinice şi paraclinice care sunt legate şi/sau apar ca urmare a prezenţei lichidului de ascită. Nu sunt incluse aici hemoperitoneul (acumulare de sânge în cavitatea peritoneală prin efracţie vasculară) şi peritonita (inflamaţie primitivă sau secundară a peritoneului).

Epidemiologie

Frecvenţa apariţiei sindromului ascitic este foarte variată şi influenţată în primul rând de incidenţa reală a suferinţelor în cadrul cărora apare. Astfel, în ciroza hepatică este semnalat cu o frecvenţă de 48-95% din cazuri, proporţia ascitelor descoperite cu ocazia examenului necroptic al acestei categorii de bolnavi fiind estimată la 85%. Pot apare diferenţe şi în cadrul aceluiaşi tip etiologic de boală, ciroza hepatică alcoolică însoţindu-se mai des de ascită comparativ cu ciroza postnecrotică.

Vârsta de apariţie a sindromului ascitic nu are practic limite, ascita urinară secundară unor factori obstructivi fiind semnalată şi în perioada neonatală, iar ascita din carcinomatoza peritoneală sau din insuficienţa cardiacă congestivă deseori apărând la persoane de vârsta a treia.

ETIOLOGIE

Sindromul ascitic poate fi întâlnit într-o multitudine de afecţiuni. El este expresia peritoneală a unei boli cu localizare primitiv extraperitoneală (ex. insuficienţă cardiacă congestivă, sindrom nefrotic) sau consecinţa unui proces patologic care implică direct seroasa peritoneală (ex. pseudomixom peritoneal).

Clasificarea etiologică a ascitei atribuie aceasta unor cauze hepatice (ex. ciroze hepatice), cardiovasculare (ex. insuficienţă cardiacă congestivă, pericardită constrictivă, obstrucţie de venă cavă inferioară sau vene suprahepatice), neoplazice (ex. carcinomatoza peritoneală), renale (ex. sindrom nefrotic), infecţioase (ex. peritonita bacteriană spontană, peritonita tuberculoasă), endocrine (ex. mixedem, sindrom Demon-Meigs), nutriţionale (malnutriţie), traumatice' sau diverse (ex. colagenoze, gastroenterită eozinofilică).

Clasificarea etiopatogenică grupează ascitele pe *cauze neinflamatorii şi inflamatorii. În prima categorie* sunt incluse afecţiuni în care ascita este generată de hipertensiunea portală (ex. ciroze hepatice, insuficienţa cardiacă congestivă, ocluzia de venă portă), hipoalbuminemie (ex. sindromul nefrotic, enteropatia cu pierdere de proteine) sau cauze diverse (ex. traumatisme, obstrucţii limfatice). *Ascitele de cauză inflamatorie,* apărute prin creşterea permeabilităţii capilarelor subperitoneale şi seroase, se întâlnesc în peritonita tuberculoasă, lupus eritematos sistemic, carcinomatoză peritoneală etc. Se are în vedere că ambele clasificări nu ţin seama de frecvenţa reală în practica medicală curentă a diferitelor afecţiuni ascitogene. Obişnuit, marea majoritate a ascitelor recunosc ca factor determinant una din următoarele boli: ciroza hepatică, neoplasme cu determinări peritoneale, insuficienţă cardiacă congestivă, peritonită tuberculoasă sau sindrom nefrotic. De aici, necesitatea stabilirii exacte a etiologiei unui lichid de ascită, mai ales în absenţa unor elemente diagnostice certe. Simpla presupunere a etiologiei cirotice, dar nesusţinută prin argumente clinice şi investigaţii paraclinice, poate conduce la erori de diagnostic şi terapeutice în cca 25% din cazuri.

PATOGENIE

În condiţii normale suprafaţa seroasei peritoneale este umectată de o cantitate redusă de lichid (75-100 ml). Tendinţei de extravazare capilară şi colectare de lichid în cavitatea peritoneală sub acţiunea presiunii hidrostatice intravasculare se opune presiunea coloid osmotică. Sistemul canalicular limfatic subperitoneal realizează drenajul excesului de lichid. Între cavitatea peritoneală şi spaţiul intravascular se menţine permanent un echilibru, iar transferul între cele două compartimente, inclusiv în condiţiile existenţei ascitei, nu depăşeşte 850-900 ml pe zi. Caracteristicile structurale, cu realizarea unui contact direct între cavitatea peritoneală şi sistemul limfatic adiacent datorită unor discontinuităţi în dispunerea uniform lamelară a membranei bazale şi

celulelor mezoteliale peritoneale, respectiv endoteliul limfatic, conferă seroasei peritoneale proprietăţile unei membrane semipermeabile. Se explică astfel şi posibilitatea transferului prin intermediul sistemului limfatic a substanţelor cu greutate moleculară mare.

Ascita apare ca urmare a perturbării echilibrului dintre factorii fiziologici care intervin în permeabilitatea capilarelor intrahepatice şi din teritoriul splanhnic, inclusiv cel subperitoneal, respectiv în formarea limfei hepatice şi drenajul limfatic splanhnic. Se adaugă alterări ale resorbţiei sodiului şi apei la nivelul tubilor contorţi, prin implicarea directă a rinichiului. Secreţia unor celule anormale implantate pe seroasa peritoneală sau pe organe vecine dar şi posibilitatea ruperii unor formaţiuni chistice în cavitatea peritoneală pot explica formarea unei ascite.

Patogenia ascitei din ciroza hepatică este prezentată în capitolul XXXVI.

Creşterea presiunii în sistemul venos port cu apariţia şi dezvoltarea hipertensiunii portale, fenomen observat atât în staza venoasă din insuficienţa cardiacă congestivă/dreaptă sau pericardita constrictivă cât şi în obstrucţiile de venă cavă inferioară, venă suprahepatică sau trunchi portal, determină creşterea presiunii hidrostatice în sistemul capilar splanhnic, urmată de amplificarea transudaţiei de lichid în spaţiul interstiţial. Această extravazare se accentuează în condiţiile unei hipoalbuminemii ca urmare a diminuării presiunii coloid osmotice intravasculare albuminodependentă. Cum în mod normal sistemul limfatic splanhnic are capacitatea de a drena eventualele creşteri excedentare de lichid interstiţial, în afecţiunile care se însoţesc de creşterea presiunii în teritoriul venos port extrahepatic (ex. tromboză sau compresie de venă portă) frecvenţa ascitei este redusă dacă nu coexistă o hipoalbuminemie sau o hepatopatie.

Particularităţile morfologice ale sinusoidelor hepatice în ficatul necirotic şi anume, existenţa unei structuri discontinue a endoteliului sinusoidelor, permit o pierdere importantă a proteinelor serice la acest nivel în situaţia creşterii presiunii venoase. În consecinţă, are loc o diminuare a gradientului coloid-osmotic între spaţiul intravascular şi cel interstiţial, cu accentuarea pierderilor de lichid în interstiţiu. Se ajunge astfel la **depăşirea capacităţii de drenaj a sistemului limfatic hepatic,** încât excesul de lichid interstiţial bogat în proteine va fi deversat în cavitatea peritoneală. Scurgerea lichidului limfatic dă impresia unui ficat care "plânge" pe întreaga suprafaţă. Ascita din afecţiunile cardiace cu stază venoasă retrogradă (ex. cord pulmonar cronic, insuficienţă cardiacă congestivă, pericardită constrictivă) sau tromboză de venă cavă inferioară, care se însoţesc de creşterea presiunii venoase postsinusoidale, are totdeauna un bogat conţinut proteic. Depăşirea capacităţii de drenaj a sistemului limfatic hepato-splanhnico-diafragmatic, secundară atât unei cantităţi crescute de lichid interstiţial cât şi intervenţiei unui blocaj în scurgerea limfei din canalul toracic în vena subclaviculară, cum se observă într-o asemenea situaţie, duce la dezvoltarea hepatomegaliei şi formarea ascitei.

Reducerea drenajului limfatic peritoneal, ca urmare a creşterii presiunii intraabdominale pe măsura acumulării ascitei sau alterării caracteristicelor

seroasei peritoneale în cadrul afecţiunilor cu asemenea tropism, este un alt factor patogenic care intervine în geneza sau perpetuarea ascitei. O astfel de **obstrucţie limfatică** la nivel abdominal se întâlneşte în ascita din carcinomatoza peritoneală sau ascita chiloasă.

Creşterea permeabilităţii capilarelor subperitoneale este un factor major în apariţia ascitei de natură neoplazică, tuberculoasă, din colagenoze.

Creşterea retenţiei de sodiu şi scăderea diurezei apoase intervine mai ales în ascita din stările cu hipertensiune portală, dar şi ca factor de întreţinere şi perpetuare a unei ascite. Este implicat sistemul renină-angiotensină-aldosteron şi alţi factori inclusiv cel natriuretic atrial, care intervin în reglarea fluxului sanguin intrarenal.

TABLOU CLINIC

Obişnuit, **mărirea de volum a abdomenului** este semnul principal care atrage atenţia privind dezvoltarea unei ascite cu lichid în cantitate medie sau mare. În condiţiile unei acumulări treptate şi foarte lente sau la o persoană obeză, ascita poate rămâne nesesizată o perioadă mai îndelungată de timp, de până la câteva luni.

Cantităţile mari de lichid se însoţesc de senzaţia de plenitudine sau disconfort abdominal. Premergător sau concomitent formării ascitei se poate percepe un anumit grad de presiune lateroabdominală sau, mai rar, de dureri lombare, acestea din urmă determinate de presiunea exercitată de lichid asupra peretelui abdominal posterior. În strânsă legătură cu volumul ascitei, ca urmare a efectului mecanic produs de creşterea presiunii intraabdominale, apar simptome respiratorii, tulburări gastrointestinale şi renale. Respiraţia devine de tip toracic, dificilă, îmbrăcând caracter de dispnee cu polipnee, mai ales în condiţiile unui abdomen sub tensiune care ridică şi diminuă mobilitatea diafragmului. Tulburările dispeptice includ senzaţia de saţietate şi balonare abdominală precoce postprandială, diminuarea apetitului şi, ca urmare a refluxului gastroesofagian, pirozis şi eructaţii. Oliguria este prezentă la majoritatea acestor bolnavi.

Acuzele dureroase abdominale sunt urmarea unei acumulări mari şi în interval scurt de timp a lichidului ascitic sau ele fac parte din contextul clinic specific al bolii de fond (ex. tromboză de venă portă).

La examenul fizic abdomenul apare destins, simetric şi cu bombarea flancurilor realizând aspectul de abdomen "de batracian" în clinostatism, în condiţiile unui volum de 1,5-3 l. Este prezentă matitatea deplasabilă cu concavitate superioară, în schimb semnul valului la obezi nu este totdeauna concludent. Mai ales în abdomenul sub tensiune pielea este întinsă, lucioasă şi eventual cu vergeturi. Se modifică poziţia ombilicului cu deplasarea spre pubis, apar hernii (ombilicală, inghinală, epigastrică) sau dehiscienţă a dreptilor abdominali, edem penoscrotal la bărbaţi. Dilatarea venelor peretelui abdominal, de tip porto-cav cu dispunere superioară sau cavo-cav cu orientare

ascendentă dinspre abdomenul inferior către ombilic, este secundară hipertensiunii portale sau compresiei venei cave inferioare sub presiunea crescută intraabdominală realizată de acumularea de lichid. Penetrarea de lichid ascitic prin intermediul limfaticelor transdiafragmatice în cavitatea pleurală explică apariţia uneori de colecţii pleurale, mai ales de partea dreaptă şi mai rar bilateral.

În condiţiile unor cantităţi reduse de lichid (300-400 ml) se recurge la aşezarea subiectului pe genunchi şi coate sau în poziţie ortostatică cu percutarea zonelor declive.

EXPLORARE PARACLINICĂ

Ecografia şi tomografia computerizată sunt mijloacele de explorare imagistică care se utilizează când se suspicionează o ascită dar examenul fizic nu este concludent în acest sens. Cu ajutorul celor două tehnici se pot decela cantităţile foarte mici de lichid (100-150 ml) şi se pot face diferenţierea între un lichid liber în cavitatea peritoneală şi o formaţiune chistică.

Radiografia abdominală simplă, în decubit şi ortostatism, poate sesiza într-o ascită o imagine ceţoasă, fluu în părţile declive ale abdomenului, îngroşarea pereţilor latero-abdominali, ascensionarea anselor intestinale. Examenul radiologic pulmonar poate decela, când există, prezenţa revărsatului pleural uni- sau bilateral.

Paracenteza permite confirmarea prezenţei lichidului de ascită, recoltarea de mostre pentru precizarea caracteristicilor şi respectiv etiologiei ascitei. *Lichidul extras* poate avea aspect clar *citrin* (ex. ascita din hipertensiunea portală, sindrom Demon-Meigs), *hemoragic* (ex. carcinomatoză peritoneală, traumatism abdominal), *opalescent-lăptos* (ex. ascită chiloasă neoplazică), *bilios* (ex. ascita biliară), *tulbure* (ascită suprainfectată), *gelatinos* (chistadenocarcinom, pseudomixom peritoneal). În 10-12% din cazuri paracenteza în scop diagnostic se însoţeşte de rezultate fals negative. Contraindicaţiile sale includ pacienţii cu operaţii abdominale multiple (risc de puncţionare a unei anse intestinale aderente la perete), femeia gravidă, tulburări majore ale hemostazei. Complicaţiile potenţiale ale puncţiei abdominale pot fi sângerarea sau infecţia peretelui abdominal, scurgerea de lichid ascitic (mai ales în ascita voluminoasă cu abdomen sub tensiune), perforaţie a unui organ abdominal.

Examenul biochimic al lichidului de ascită permite în primul rând diferenţierea unui transsudat, care de regulă apare în ascita prin hipertensiune portală sau hipoalbuminemie, de un exsudat care este expresia unei ascite carcinomatoase, peritonită tuberculoasă, suprainfectarea spontană a unei ascite etc.

O concentraţie a proteinelor totale în lichidul ascitic de peste 3 g% pledează pentru un *exsudat,* iar valorile sub 3 g% pentru un *transsudat.* Exsudatul se corelează cu o reacţie Rivalta pozitivă şi o densitate a lichidului de

ascită ≥ 1016, reacţia Rivalta fiind negativă iar densitatea lichidului < 1016 în transsudat. Această diferenţiere numai pe criteriul determinării concentraţiei de proteine al lichidului ascitic este în parte limitată pentru că, de exemplu, o peritonită tuberculoasă sau carcinomatoză peritoneală la debut sau tranzitor pot avea un lichid ascitic de tip transsudat, iar o ascită cardiacă veche, mai ales după un tratament diuretic, poate conţine peste 3 g% proteine în lichid. Au *valoare discriminatorie şi raportul proteine lichid ascită/proteine serice* (≥ 0,5 în exsudat), *respectiv albumine serice/albumine lichid ascită* (< 1,1 în exsudat).

Pentru un exsudat pledează o valoare a LDH în lichidul ascitic de peste 200 U.I.% şi un raport LDH lichid ascită/LDH serică ≥ 0,6.

Alte determinări biochimice în lichidul ascitic care au valoare în precizarea diagnosticului etiologic al ascitei, dar nu reprezintă examene de rutină, includ: dozarea glucozei (sub 60 mg% în carcinomatoză sau peritonita tuberculoasă), amilazei (crescută, comparativ cu valoarea în ser, în ascita pancreatică), trigliceridelor (crescute în ascita chiloasă).

Examenul citologic permite deseori stabilirea, în contextul clinic, a etiologiei ascitei. Decelarea constantă la acelaşi pacient a celulelor mezoteliale oferă certitudinea originii seroase a lichidului, element important de diagnostic diferenţial cu un conţinut chistic puncţionat. Un număr de peste 25 leucocite/mm^3 de lichid ascitic se corelează cu procese infecţioase sau neoplazice. Studiul morfologic al populaţiilor celulare relevă o preponderenţă a polimorfonuclearelor (> 250/mm^3) în lichidul ascitic infectat, iar o dominanţă limfocitară şi monocitară pledează pentru o etiologie tuberculoasă sau un proces inflamator cronic. Adesea un monomorfism celular în cadrul unei reacţii macrofagice şi mezoteliale caracterizează un lichid de stază (ex. pericardită constrictivă). Eozinofilele se întâlnesc în ascita eozinofilică, în unele vasculite sistemice. Prezenţa hematiilor în număr crescut, caracteristică ascitei hemoragice, orientează în primul rând către etiologia neoplazică (ex. hepatom, carcinom ovarian), dar nu este exclusă şi o altă cauză (ex. traumatism, peritonită tuberculoasă), inclusiv o ciroză hepatică (când se produc pierderi sanghinolente prin efracţia unor colaterale porto-sistemice sau prin intermediul limfaticelor hepatice care uneori au un conţinut sanghinolent). În ascita tumorală examenul citologic al lichidului completat cu tehnici de citoenzimologie, microscopie electronică sau studii citogenetice permite stabilirea unui diagnostic citologic corect în 60-90% din cazuri.

Examenul bacteriologic al lichidului de ascită (culturi, examen direct) este necesar mai ales într-un context clinic sugestiv: febră, dureri abdominale, degradarea stării generale la un cirotic.

Puncţia biopsie peritoneală percutană, a cărei acurateţe creşte dacă se practică cu ocazia peritoneoscopiei sau laparotomiei exploratorii, prin prelevare dirijată din leziunile macroscopice incriminate, se însoţeşte de un diagnostic pozitiv de peritonită tuberculoasă sau neoplazie în 50-60% din cazuri.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al ascitei nu ridică probleme când lichidul depăşeşte 1,5-2 l, iar abdomenul este destins, cu flancurile bombate şi cu matitate deplasabilă, paracenteza certificând existenţa ascitei (tabelul I). Când ascita este presupusă, mai ales într-un cadru clinic sau etiologic sugestiv, se impune recurgerea la explorarea ecografică sau computer tomografică care permite totodată eventuala puncţie peritoneală ghidată.

Diagnosticul diferenţial în sindromul ascitic implică pe de o parte eliminarea cauzelor unui fals abdomen ascitic, iar pe de altă parte diagnosticul etiologic al acestuia.

a) Abdomenul destins din ascită se va diferenţia de:

- ocluzia intestinală (paretică sau mecanică), care se însoţeşte de dureri abdominale colicative, vărsături, absenţa emisiei rectoanale de gaze şi materii fecale în prezenţa distensiei abdominale;
- uterul gravid, care coexistă cu celelalte semne clinice şi imunologice de sarcină, iar matitatea abdominală este convexă superior. Ecografia abdominală oferă date revelatoare;
- vezica urinară supradestinsă prin retenţie acută sau cronică, care apare în context clinic adecvat (ex. adenom de prostată, vezică neurologică) şi dispare după sondaj vezical;
- tumorile chistice intraabdominale, inclusiv cele ovariene sau renale, în care explorarea imagistică permite corecta lor diferenţiere;
- distensia abdominală secundară unei lordoze accentuate, care dispare în timpul flexiei membrelor inferioare.

b) Diagnosticul etiologic al ascitei obligă la studiul complex al lichidului de ascită (biochimic, citologic, bacteriologic) şi eventual histologic al biopsiilor peritoneale, analizat în cadrul manifestărilor clinice de apariţie a ascitei.

FORME CLINICE SPECIALE DE ASCITĂ

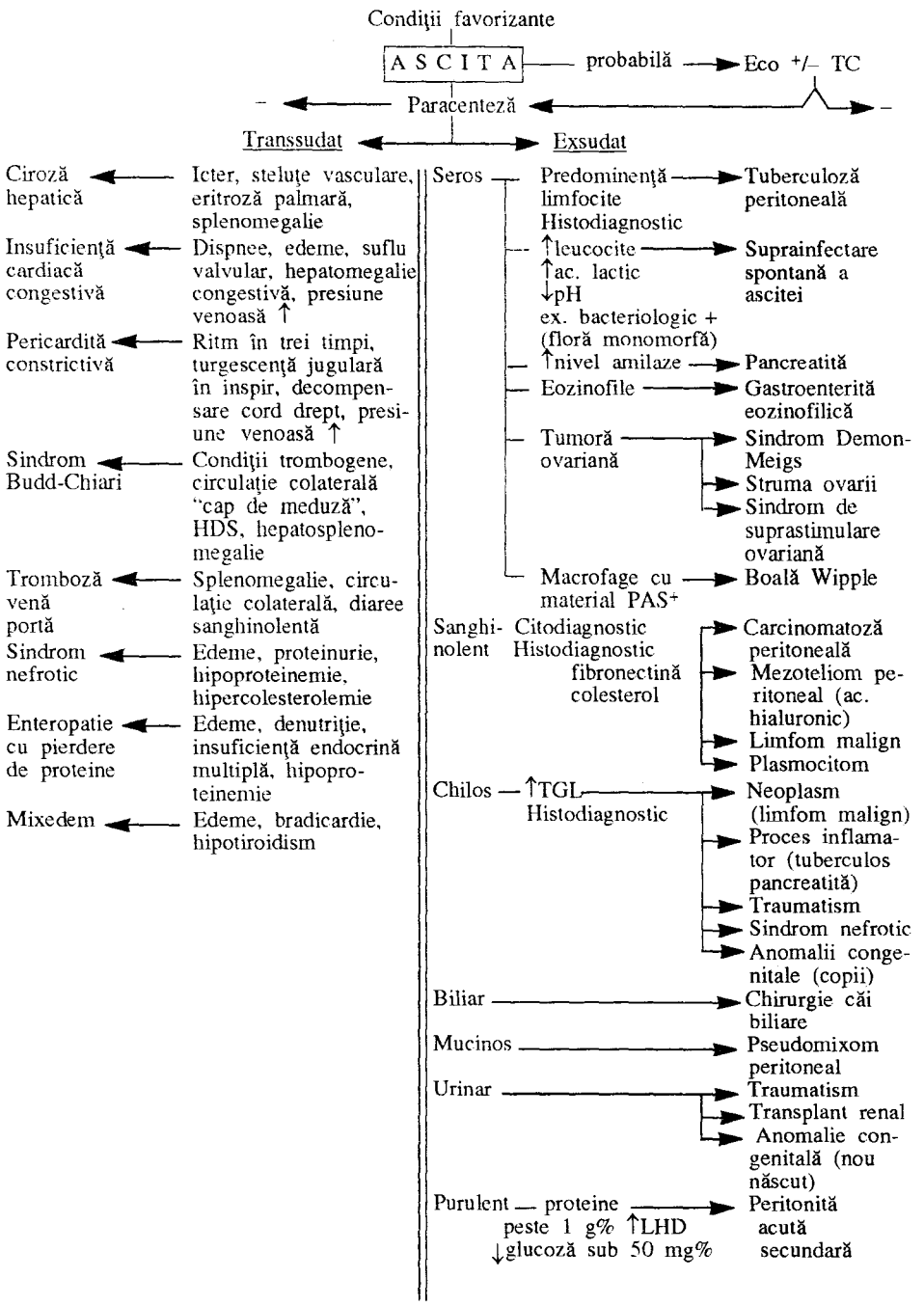
Ascita din ciroza hepatică având o frecvenţă ridicată în practica medicală curentă, o patogenie, tablou clinic şi tratament distincte este discutată în cap. XXXVI.

ASCITA DIN BOLILE CARDIOVASCULARE

Afecţiunile din această categorie, care se însoţesc de ascită, au comună creşterea presiunii venoase sistemice, în particular apariţia hipertensiunii portale, de unde şi dificultăţile care apar în diferenţierea adesea cu o ascită cirotică. În *insuficienţa cardiacă dreaptă, cordul pulmonar cronic sau insuficienţa cardiacă congestivă* creşterea presiunii în venele hepatice şi peritoneale

TABELUL I

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL ÎN SINDROMUL ASCITIC



este urmată de o creştere a permeabilităţii capilare şi acumularea unui lichid de ascită bogat în proteine (2-3 g%). Hipoalbuminemia devine un factor asociat, mai ales în insuficienţa cardiacă dreaptă, dacă staza venoasă se suprapune pe un ficat anterior lezat. Reducerea sintezei hepatice de albumine, accentuată de hipoxia secundară stazei venoase, cu diminuarea în subsidiar a presiunii coloidosmotice plasmatice favorizează transsudarea interstiţială. Cel mai des ascita la aceşti pacienţi este precedată de apariţia edemelor declive, presiunea hidrostatică mai mare la nivelul membrelor inferioare anulând practic creşterea permeabilităţii capilare peritoneale. Totuşi, ascita domină în cadrul sindromului hidropigen şi chiar precede apariţia edemelor în pericardita constrictivă, valvulopatia tricuspidiană, cardiomiopatia restrictivă. Diagnosticul de ascită de cauză cardiacă, în cadrul unei insuficienţe cardiace congestive sau afecţiuni organice tricuspidiene, este susţinut de simptomele şi elementele obiective specifice ale decompensării cardiace drepte sau biventriculare cu hepatomegalie congestivă, edeme declive, hidrotorax drept (chiar anasarcă) şi semne stetacustice de afectare valvulară tricuspidiană. Explorarea imagistică cardiacă şi eventual cateterismul cardiac precizează diagnosticul.

Pericardita constrictivă devine uneori o problemă diagnostică, mai ales în faţa unei ascite de cauză neelucidată, o ascită cu sau fără edeme fiind găsită la 70% din pacienţii cu acest tip de pericardită. Pe lângă factorul mecanic, venoconstricţia şi retenţia hidrosalină (intervenind ca factori compensatori în creşterea debitului cardiac), conduc la creşterea presiunii venoase sistemice, creştere proporţională cu gradul constricţiei pericardice. În plus, la aceşti pacienţi intervine şi o hipoproteinemie care apare ca rezultat al pierderilor de proteine prin scaun în cadrul hipertensiunii din sistemul limfatic intestinal (enteropatie cu pierdere de proteine). Diagnosticul de pericardită constrictivă este sugerat la un pacient cu ascită, chiar fără edeme, dar cu semne de insuficienţă cardiacă dreaptă evolutivă şi rezistentă la tratament, de turgescenţa importantă a venelor jugulare accentuată în inspir, de hipertensiunea venoasă sistemică (cca 25 cm apă), ritmul cardiac în trei timpi. Examenul radiologic cardiopulmonar cu lipsa elementelor de congestie pulmonară, prezenţa calcificărilor pericardice dar cu un cord de dimensiuni normale şi eventual cateterismul cordului drept vor confirma diagnosticul.

Ocluzia la nivelul segmentului superior al venei cave inferioare, inclusiv a venelor suprahepatice, atrage după sine o hipertensiune portală care generează ascită (90-95% din cazuri) şi hepatomegalie congestivă (70% din cazuri). Retenţia renală de sodiu şi scăderea diurezei apoase intervin ca factori secundari reducerii perfuziei renale ca urmare a diminuării volumului plasmatic. Tromboza, fibroza intimală şi procesele tumorale constituie principalii factori etiologici ai ocluziei venoase. Forma acută de ocluzie a segmentului superior al venei cave inferioare sau a venelor suprahepatice (sindromul Budd-Chiari) evoluează cu instalarea rapidă a ascitei şi hepatomegaliei progresive, decesul pacientului producându-se într-un interval scurt de timp de la debutul bolii. Forma cronică a sindromului Budd-Chiari se caracterizează prin apariţia lentă şi progresivă a unei ascite rezistente la tratament,

circulaţie colaterală a peretelui abdominal "în cap de meduză" vizibilă la nivelul epigastrului, periombilicală şi spre baza toracelui, hepatosplenomegalie, eventual hemoragie digestivă superioară. Diagnosticul pozitiv este sugerat de apariţia elementelor clinice menţionate într-un cadru etiologic adecvat (ex. policitemie vera sau alte stări însoţite de hipercoagulabilitate sau trombocitoză, utilizare de contraceptive orale, drepanocitoză, compresie cu infiltraţie tumorală), dar este stabilit cu ajutorul explorării paraclinice (cavografie, tomografie computerizată sau rezonanţă magnetică nucleară) care evidenţiază existenţa obstacolului trombotic sau tumoral. Lichidul obţinut prin paracenteză are un conţinut crescut în proteine.

Foarte rar ascita este semnalată în *tromboza acută de venă portă,* însoţind splenomegalia şi hemoragia superioară digestivă prin ruptură de varice esofagiene. În forma cronică de tromboză a venei porte, ascita (70% din cazuri) se asociază splenomegaliei, cu sau fără hipersplenism, circulaţiei colaterale lateroabdominale, diaree uneori sanghinolentă. Ecografia abdominală şi tomografia computerizată, împreună cu datele oferite de explorarea endoscopică pentru varice esofagiene şi eventual de investigaţia invazivă splenoportală, stabilesc existenţa obstacolului portal.

ASCITA DIN BOLI ÎNSOŢITE DE HIPOALBUMINEMIE

O hipoalbuminemie necomplicată, în mod obişnuit nu se însoţeşte de apariţia ascitei. *Sindromul nefrotic,* una din principalele afecţiuni generatoare de hipoalbuminemie, în cca 12% din cazuri se poate însoţi de ascită, când se realizează aspectul de anasarcă. În patogenia ascitei din sindromul nefrotic este implicată hiperalbuminuria prin pierdere urinară excesivă, cu înregistrarea unor hipoalbuminemii sub 2,5 g% şi chiar mai mici de 1,5 g%, precum şi retenţia hidrosalină declanşată de scăderea fluxului sanghin renal şi stimularea secreţiei de aldosteron şi ADH. Diagnosticul pozitiv este susţinut de prezenţa unui lichid ascitic cu caracter de transsudat la un pacient cu edeme de tip hipoproteic (albe, moi, pufoase), proteinurie de peste 3,5 g pe zi cu hipoproteinemie, hipoalbuminemie, hipercolesterolemie şi hipertrigliceridemie, cu sediment urinar caracteristic. Ascita pacientului cu sindrom nefrotic este gravată de riscul suprainfectării spontane.

Enteropatia cu pierdere de proteine este întâlnită într-o multitudine de afecţiuni care au ca factor comun pierderea prin scaun a unor cantităţi mari de proteine, urmată de apariţia hipoproteinemiei cu hipoalbuminemie. Pierderea pe cale digestivă a proteinelor se explică prin: a) exsudaţie proteică printr-o mucoasă inflamată sau infiltrată (ex. hipertrofie de mucoasă gastrică – boala Ménétrier, cancer gastric, colita ulceroasă, cancer de colon); b) pierdere de proteine la nivelul intestinului ca urmare a unor anomalii ale enterocitelor (ex. sclerodermie, enteropatie glutenică); c) pierdere de proteine în intestin secundară creşterii presiunii la nivelul vaselor limfatice intestinale şi care se poate asocia cu ascită chiloasă sau chilotorax (ex. limfangiectazie

intestinală, boală Wipple, limfoame, pericardită constrictivă). Diagnosticul clinic al exsudaţiei intestinale excesive este sugerat de consecinţele hipoproteinemiei cu pierdere ponderală, hipotrofie musculară, edeme albe şi moi, ascită şi revărsate lichidiene pleurale, ambele cu un conţinut redus în proteine. În final se poate ajunge la o stare de denutriţie avansată, cu insuficienţă endocrină multiplă şi fenomene de malasimilaţie. Confirmarea şi aprecierea pierderilor proteice se realizează cu tehnici speciale de măsurare a radioactivităţii fecale după injectare de macromolecule marcate radioactiv sau prin măsurarea cu ajutorul tehnicilor de imunodifuziune a eliminărilor fecale de alfa-1 antitripsină.

CARCINOMATOZA PERITONEALĂ

Constituie cea mai frecventă formă de afectare neoplazică a seroasei peritoneale, în *75% din cazuri metastazele la acest nivel având ca punct de plecare un adenocarcinom colonic, pancreatic, gastric sau ovarian.* Cu o frecvenţă mult redusă pot fi întâlnite metastaze în cadrul unui sarcom, hemopatie malignă (limfom, mielom multiplu), carcinoid, tumori maligne neurogene. Ascita neoplazică cu plasmocite apare ca o complicaţie rară a mielomului multiplu, prin implantarea peritoneală a tumorii, imprimând totodată o evoluţie rapid fatală bolii. Mecanismele implicate în formarea ascitei carcinomatoase sunt reprezentate pe de o parte de creşterea permeabilităţii pentru lichide şi proteine la nivelul capilarelor subperitoneale din zonele neafectate de metastaze, iar pe de altă parte de împiedicarea şi reducerea drenajului limfatic peritoneal ca urmare a blocării limfaticelor subdiafragmatice. Dezvoltarea metastazelor peritoneale prin contiguitate şi multiplicare în suprafaţă a celulelor neoplazice sau din profunzime, situaţie în care metastazarea s-a produs pe cale limfatică sau sanghină din tumora primitivă, explică şi prezenţa sau absenţa celulelor neoplazice în lichidul de ascită recoltat prin paracenteză. Astfel, când metastazele se dezvoltă pe suprafaţa seroasei peritoneale lichidul ascitic conţine celule neoplazice descuamate direct în lichid, pe când în metastazele dezvoltate în profunzime nu apar celule neoplazice în lichid până când nu se realizează necroza tumorală cu efracţie şi pătrunderea celulelor neoplazice în lichidul ascitic.

Diagnosticul clinic este orientat de apariţia ascitei în cantitate variabilă şi în contextul prezenţei, mai mult sau mai puţin pregnant al tumorii primitive, la care se asociază manifestări abdominale: dureri, uneori violente, greţuri, vărsături, distensie abdominală, eventual tulburări de tranzit intestinal. Compresia extrinsecă a anselor intestinale de către tumorete şi eventual un lichid ascitic abundent sau invadarea anselor de către procesul tumoral favorizează apariţia ocluziilor intestinale, cu simptomatologia clinică caracteristică şi prognostic vital defavorabil. La examenul fizic se poate constata prezenţa de tumori unice sau multiple, o importanţă diagnostică crescută oferind-o cele de la nivelul zonei ombilicale sau cele decelate prin tuşeu rectal în zona fundului de sac peritoneal al lui Douglas.

Explorarea ecografică sau computer tomografică abdominală ajută la decelarea inclusiv a cantităţilor reduse de ascită şi a formaţiunilor tumorale. Examenul radiologic baritat în semirepleţie sau simplu, oferă elemente privind amputarea curburilor stomacului, anse intestinale aglutinate, fixate sau îndepărtate, un perete neregulat, îngroşat prin edem submucos. Diagnosticul de certitudine îl conferă studiul lichidului de ascită recoltat prin paracenteză, la care obişnuit se adaugă ca argumente diagnostice punerea în evidenţă a tumorii primitive şi a altor metastaze extraperitoneale.

Lichidul de ascită în carcinomatoza peritoneală este gălbui, uşor tulbure sau hemoragic, cu un conţinut crescut în proteine (peste 3 g%) şi LDH (caractere de exsudat), inclusiv colesterol şi fibronectină (peste 50 µg/ml). Markerii tumorali (ex. alfa-1 feto-proteina, beta-2 microglobulina, fofohexozizomeraza) nu au valoare discriminativă pentru a permite diferenţierea unui lichid de ascită de cauză benignă sau malignă. Creşterea colesterolului în lichidul ascitic, care nu reflectă concentraţiile sale serice şi fără a se realiza o corelaţie între ser şi ascită, are o acurateţe superioară comparativ cu determinarea raportului albumină serică/albumină lichid ascită în diagnosticul ascitei maligne. Nivelul antigenului carcinoembrionar este considerat specific pentru malignitate numai dacă se situează la valori foarte ridicate. Examenul citologic al lichidului de ascită conferă un rezultat pozitiv în 40-60% din cazuri, rezultatele fals negative putând fi parţial eliminate prin studii de citogenetică. Deseori apar şi rezultate fals pozitive (ex. în ascita de stază din insuficienţa cardiacă congestivă sau hipertensiunea portală) prin apariţia în lichid de celule mezoteliale cu alterări morfologice şi dispuse în grupuri "pseudoglandulare", prin care realizează aspecte pseudocarcinomatoase. Aprecierea unui lichid de ascită ca fiind de natură neoplazică dar neargumentată prin rezultatul examenului citologic impune recurgerea la *biopsie peritoneală,* efectuată prin puncţie transcutană, ghidată cu ajutorul tomografiei computerizate sau cu ocazia peritoneoscopiei. Metastazele neoplazice la nivelul peritoneului îmbracă un aspect nodular sau granular, cu dispoziţie generalizată sau preferenţial în unele zone (peritoneul diafragmatic sau pelvin). Nodulii metastatici pot să conflueze, cu realizarea unor adevărate placarde tumorale, încât se ajunge la infiltrarea unor zone variabile de peritoneu, cu deosebire a epiploonului.

Particularităţile clinico-evolutive şi dificultăţile de diagnostic ale ascitei din carcinomatoza peritoneală fac necesară diferenţierea acesteia de alte afecţiuni aparent asemănătoare clinic, dar care au o rezolvare terapeutică şi prognostic diferit. Cel mai des în practica curentă trebuie avute în vedere peritonita tuberculoasă, peritonita bacteriană spontană la un cirotic (unde există şi riscul grefării unui hepatom pe fondul bolii cronice de ficat, mai ales la cei cu antigen HBs prezent, alcoolici, în tratamente prelungite cu hormoni anabolizanţi sau la care este dovedită intervenţia aflatoxinelor, respectiv altor factori de risc), sindrom Budd-Chiari, ascita din sindromul Demon-Meigs mixedem. Diagnosticul diferenţial se impune şi faţă de *mezoteliomul peritoneal,* tumoră cu incidenţă redusă în mod obişnuit dar care recunoaşte ca

factor de risc favorizant contactul prelungit cu azbestul. La aceşti pacienţi tabloul clinic este caracterizat de prezenţa ascitei neoplazice de tip exsudativ la 90% din cazuri, tendinţa la ocluzie intestinală prin compresie tumorală extrinsecă, greţuri, vărsături, scădere ponderală şi eventual manifestări de hipoglicemie. Orientarea diagnostică o poate oferi ecografia şi tomografia computerizată sau rezonanţa magnetică nucleară care relevă prezenţa tumorii (caracteristic sub formă de placard) şi a lichidului de ascită. Lichidul obţinut prin paracenteză are aspect hemoragic şi are o concentraţie crescută de acid hialuronic (peste 0,25 mg/ml). Studiul histologic al materialului obţinut prin biopsia practicată în cadrul peritoneoscopiei sau laparotomiei exploratorii permite în mod obişnuit definitivarea diagnosticului.

PERITONITA TUBERCULOASĂ

Formă rară de peritonită primitivă, tuberculoza peritoneală este de 20 de ori mai rar întâlnită ca pleurezia tuberculoasă, reprezentând cca 0,5% din totalul cazurilor de tuberculoză spitalizate sau peste 5% din cele de tuberculoză extrarespiratorie internate în secţie de specialitate. Sunt afectate persoane de ambele sexe şi la o vârstă foarte variabilă, dar cu o incidenţă maximă a bolii la 30-40 de ani. Deseori apariţia la persoane de vârsta a treia poate crea dificultăţi de diagnostic cu o ascită neoplazică. Ciroza hepatică, stările de malnutriţie şi cele de imunosupresie sunt considerate ca factori favorizanţi. Antecedentele tuberculoase sunt găsite cu o frecvenţă variabilă la aceşti pacienţi; ele sunt influenţate de aria geografică sau modul de constituire al seriilor studiate şi se situează între 6% şi 40-65% din cazuri. La noi în ţară, într-un lot de 323 de cazuri de peritonită tuberculoasă internate în serviciu de specialitate, 27,5% au avut antecedente bacilare.

Patogenic, peritonita tuberculoasă se explică fie prin însămânţarea seroasei peritoneale în cadrul diseminării hematogene consecutive unei tuberculoze pulmonare sau miliarei generalizate, fie prin reactivarea unor focare peritoneale latente de tuberculoză care au apărut ca urmare a primei diseminări hematogene cu punct de plecare focarul primar. Nu a putut fi dovedită o propagare prin contiguitate a infecţiei tuberculoase de la un focar de vecinătate.

Spre deosebire de *forma acută de boală,* care are o frecvenţă redusă şi este caracterizată clinic prin febră înaltă, alterare importantă a stării generale şi decelarea radiografică a leziunilor pulmonare de tip miliar, *forma cronică a peritonitei tuberculoase* este întâlnită în 90-96% din cazuri. Debutul său este insidios şi progresiv, cu febră prelungită, alterarea stării generale însoţită de astenie fizică, anorexie, scădere ponderală, fenomene care pot precede cu câteva luni stabilirea diagnosticului. Manifestările digestive – dureri abdominale moderate ca intensitate sau vag percepute şi nesistematizate, eventual vărsături, diaree – sunt inconstante; la femeie apar fenomene de dismenoree sau se instalează amenoreea. În forma ascitogenă a bolii, acumularea intraperitoneală de lichid este decelată la 50-100% din cazuri, în general în cantitate

medie sau mare şi numai într-un procent redus este cloazonat. Examenul fizic al abdomenului mai poate sesiza prezenţa unei hepatomegalii (19-20% din cazuri) sau permite palparea unor mase pseudotumorale, expresie a unor procese inflamatorii şi aderenţiale la nivel epiploic şi intestinal. Poliadenopatia este constant întâlnită la aceşti bolnavi, iar localizările tuberculoase asociate extraperitoneale sunt în general la nivelul pleurei (40% din cazuri) şi pericardului (realizând aspect de poliserozită), plămânului, ficatului sau, cu o frecvenţă mult redusă, în alte zone (genitală, renală, meningeală).

Lichidul de ascită obţinut prin paracenteză, limpede şi uşor gălbui, rareori hemoragic şi care se gelifică dacă este ţinut în eprubetă, are caractere de exsudat, conţinutul său în proteine depăşind 3 g%. La examenul citologic al lichidului se remarcă o limfocitoză de peste 70-80% la un număr de leucocite mai mare de 250/mm^3. Examenul bacteriologic foarte rar se însoţeşte de o baciloscopie pozitivă specifică, dar culturile pe medii speciale sau pe cobai sunt urmate de un rezultat pozitiv în cca 50% din cazuri, aspect grevat însă de o perioadă îndelungată de timp necesar obţinerii rezultatului (6 săptămâni).

Certitudinea etiologiei tuberculoase a ascitei o conferă examenul histologic al materialului recoltat prin *puncţie biopsie peritoneală transcutană,* cu prilejul peritoneoscopiei sau laparotomiei exploratorii (95% din cazuri rezultate pozitive). Prezenţa granuloamelor tuberculoase este găsită la 30-50% din puncţiile biopsie peritoneală, dar acurateţea diagnosticului creşte prin efectuarea de culturi la cobai din materialul bioptic recoltat. *Examenul laparoscopic* relevă o seroasă peritoneală inflamată, cu hiperemie, îngroşarea peritoneului şi exsudate fibrinoase sau chiar aderenţe, prezenţa lichidului de ascită liber sau cloazonat, precum şi granulaţiile caracteristice. Uneori se poate recurge la ajutorul puncţiei biopsie hepatică care poate arăta prezenţa leziunilor de tuberculoză hepatică (cca 38% din cazuri). În favoarea diagnosticului de ascită de etiologie tuberculoasă pledează şi pozitivarea intradermoreacţiei la tuberculină, eventual în cursul tratamentului specific ca semn al anergiei tuberculoase, precum şi elementele biologice care reflectă un proces inflamator (uşoară anemie, moderată leucocitoză, creşterea VSH).

PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ

Denumită şi suprainfectarea spontană a peritoneului sau a unei ascite, de cauză diversă, această peritonită primitivă este întâlnită relativ frecvent la pacienţii internaţi şi are ca element definitoriu lipsa oricărei asocieri cu un proces acut intra-abdominal, cum ar fi perforaţia de viscer cavitar. Se însoţeşte de o mortalitate ridicată, chiar în condiţii de spitalizare, de până la 60-90% din cazuri. În era preantibiotică se întâlnea cel mai des la copiii cu sindrom nefrotic, pneumococul şi streptococul fiind germenii identificaţi bacteriologic în mod obişnuit. Suprainfectarea spontană a ascitei sau a unui peritoneu anterior indemn este favorizată de stările de imunodepresie, de existenţa unor focare de infecţie generatoare de bacteriemii (ex. infecţii pulmonare, urinare,

biliare) sau grefate pe catetere. Există totodată şi o anumită diferenţiere între tipul de ascită pe fondul căreia se grefează suprainfecţia, cele care nu sunt prin hipertensiune portală, cu excepţia ascitei din sindromul nefrotic, rare ori ajungând în situaţia de a se suprainfecta spontan (ex. carcinomatoza peritoneală). Explicaţia acestei "rezistenţe" la infecţie rezidă în prezenţa unor concentraţii crescute a proteinelor în lichidul de ascită şi inclusiv al unui nivel ridicat al opsoninelor, ceea ce le conferă o activitate antimicrobiană endogenă. La pacienţii cu ciroză hepatică ascita are o concentraţie redusă a proteinelor şi complementului total, iar activitatea opsonică este şi ea scăzută. Diminuarea concentraţiei proteinelor în lichidul ascitic sub 1 g% face ca riscul de suprainfectare spontană a ascitei să fie de 10 ori mai mare comparativ cu cei care au în lichidul de ascită o concentraţie proteică de peste 1 g%.

Infectarea lichidului din cavitatea peritoneală de către flora din intestin sau alt focar infecţios (cel mai des respirator), se realizează pe cale hematogenă, prin intermediul sinusoidelor hepatice sau prin traversarea peretelui intestinal de către germenii endoluminali. Factorii favorizanţi ai penetraţiei bacteriene transmurale sunt staza limfatică şi vasculară splanhnică, edematierea peretelui intestinal şi eventual perturbarea echilibrului florei intestinale.

Diagnosticul clinic de suprainfectare spontană a unei ascite este sugerat de apariţia febrei, durerilor sau creşterea sensibilităţii abdominale, diminuarea zgomotelor intestinale. La un pacient cu ciroză hepatică instalarea bruscă a unei encefalopatii portalsistemice, a hipotensiunii arteriale sau deteriorarea rapidă a stării generale trebuie să atragă atenţia asupra acestei eventualităţi. În asemenea circumstanţe se va practica de urgenţă paracenteza cu scop diagnostic, inclusiv la cei cu ascită recent apărută. Lichidul de ascită extras conţine în mod obişnuit un număr de peste 500 leucocite/mm^3, din care polimorfonucleare peste 250/mm^3 (unii autori consideră şi un număr de peste 75 polimorfonucleare/mm^3 ca indicând suprainfecţia). Biochimic este caracteristică scăderea în lichidul ascitic a pH-ului sub 7,34, şi apariţia unui gradient între pH-ul ser/pH-ul ascită $\geq$ 0,10. Creşterea concentraţiei de acid lactic în lichidul ascitic de peste 39 mg% este considerată ca principalul factor al scăderii pH-ului ascitic. Concentraţia proteinelor nu constituie un criteriu sigur de diagnostic, aceste ascite în mod obişnuit având o concentraţie proteică redusă (sub 1 g%), şi care chiar după suprainfectare nu se modifică. Creşterea LDH şi modificarea raportului glucoză lichid ascită/glucoză ser nu sunt recunoscute în mod unanim ca deţinând o valoare diagnostică. Examenul bacteriologic permite punerea în evidenţă a germenilor prin examenul direct al lichidului şi coloraţie gram în 40% din cazuri. Este obligatorie practicarea atât a culturilor din lichid (care devin pozitive în 90% din cazuri) cât şi a hemoculturilor. Cel mai des la pacienţii cu ascită suprainfectată spontan se izolează enterobacterii (E. coli) şi streptococi, mai rar alte bacterii şi excepţional anaerobi.

Importanţa determinărilor biochimice în lichidul de ascită are însă şi o valoare predictivă. Pe de o parte o concentraţie a proteinelor scăzută în lichid relevă o susceptibilitate crescută pentru o suprainfecţie "spontană", iar pe de

altă parte o scădere a pH-ului acestui lichid sub 7,15 constituie un semn de mare gravitate, care presupune decesul ulterior al pacientului în timp relativ scurt. La cei cu ascită necirotică măsurarea pH-ului lichidului de ascită şi a gradientului de pH între ser şi ascită are o valoare diagnostică redusă.

Când din punct de vedere clinic şi biologic sunt întrunite elementele caracteristice ale unei suprainfecţii spontane a ascitei dar nu se evidenţiază bacteriologic germeni în lichidul de ascită, se consideră probabilă o suprainfectare spontană a ascitei. Aceasta are evoluţie şi tratament ca forma completă de boală. În condiţiile în care culturile din lichidul ascitic sunt pozitive, dar în lipsa oricăror semne clinice şi biologice evocatoare de suprainfecţie spontană a ascitei, se consideră că pacientul are o bacterascită şi în consecinţă nu necesită tratament antimicrobian.

Pentru a putea diferenţia o ascită suprainfectată spontan de una suprainfectată secundar unei perforaţii de tub digestiv, care impune o altă atitudine terapeutică, ne putem orienta după unele elemente: (a) ascita este infectată cu o floră polimicrobiană iar infecţia nu răspunde la antibioterapie; (b) sunt prezente 2 sau 3 din următoarele modificări în lichidul de ascită suprainfectat secundar: concentraţia proteinelor peste 1 g%, LDH peste 225 U/l şi o concentraţie a glucozei mai mică de 0,5 g/l.

ASCITA PANCREATICĂ

Survine la pacienţi cu pancreatită cronică, obişnuit de etiologie alcoolică, sau post traumatic, adesea etiologia sa fiind ignorată în practica medicală curentă. Afectarea poliserozitică (peritoneală, pleurală şi pericardică) este întâlnită la pacienţii cu pancreatită cronică în proporţie de 3-15,8% din cazuri.

Patogenia sa implică în 80% din cazuri ruperea unui pseudochist pancreatic cu evacuarea spontană a conţinutului acestuia în cavitatea peritoneală. Ruperea pereţilor de canalicule pancreatice cu apariţia unor fistule pancreatice anterioare, spre cavitatea peritoneală, explică aproximativ 10% din ascitele pancreatice. Mai ales în pancreatita cronică calcifiantă a alcoolicului cronic, dilatarea şi pierderea integrităţii pereţilor ductelor pancreatice se produce ca urmare a formării unor dopuri intraductale cu substrat proteic şi precipitării ulterioare de hidroxiapatită, cu instalarea hipertensiunii în amonte de obstacol. În alte 10% din cazurile de ascită pancreatică nu se poate decela cu certitudine cauza directă sau intervine o hipertensiune portală segmentară, aspect întâlnit în condiţiile unui chist de retenţie sau pseudochist pancreatic care realizează o compresie de vână portă sau splenică, la nivelul cozii pancreasului. O tromboză în teritoriul venos amintit, secundară procesului de pancreatită cronică sau unei compresii prin chist de retenţie, poate contribui la apariţia hipertensiunii portale. Forma chiloasă de ascită pancreatică implică un mecanism compresiv limfatic, realizat de pancreasul mărit inflamator şi care blochează limfaticele care converg către cisterna chili.

Clinic, în favoarea diagnosticului pledează mărirea de volum a abdomenului prin acumulare de lichid ascitic, pe fondul unor episoade dureroase

abdominale cu localizare caracteristic pancreatică şi mai ales apărute la un consumator cronic de alcool, la care se adaugă eventual scăderea ponderală în perioada crizelor dureroase abdominale, steatoreea şi tulburările de glicoreglare cu tendinţă la accidente hipoglicemice sau comă hiperosmolară. Existenţa în antecedente a unui traumatism abdominal sau episod de pancreatită acută pot sugera formarea unui pseudochist pancreatic. Ascita, în general abundentă şi refractară la tratament medical, are ca element definitoriu prezenţa în lichidul de ascită a unor valori foarte mari ale amilazelor, în special amilază specifică pancreatică P şi amilază C (forma degradată sau "veche"). La marea majoritate a pacienţilor concentraţia proteinelor depăşeşte 3 g% în lichid, iar examenul citologic al acestuia relevă prezenţa de leucocite şi hematii.

Investigaţia radiologică pulmonară poate decela o colecţie lichidiană pleurală, obişnuit de partea stângă (post fistulă pancreatică posterioară şi având o concentraţie crescută a amilazelor în lichid), dar ecografia şi tomografia computerizată, completate de pancreatografia endoscopică retrogradă, permit stabilirea şi localizarea pseudochistului sau a traseului fistulei pancreatice interne.

ASCITA CHILOASĂ

Acumularea de limfă bogată în lipoproteine şi chilomicroni la nivelul cavităţii peritoneale defineşte ascita chiloasă. Încărcarea lipidică a lichidului ascitic îi conferă o turbiditate caracteristică, cu un aspect tulbure, lăptos sau cremos, situaţie în care trebuie diferenţiat de un lichid "pseudochilos" (chiliform). Acesta din urmă conţine material fosfolipido-proteic provenit din detritusuri celulare şi o cantitate relativ mică de trigliceride, fiind întâlnit mai ales în ascitele vechi în care există un număr crescut de leucocite care se degradează în timp. Adausul de alcalii este urmat de limpezirea lichidului chiliform, dar lichidul chilos lasă un sediment dacă este păstrat în eprubetă şi se clarifică prin extracţie cu eter, conţinutul său în trigliceride fiind net crescut.

Etiologia ascitei chiloase diferă în parte de vârsta pacientului şi forma clinică de manifestare a bolii. În principal sunt recunoscuţi ca factori etiologici neoplasme (intra-abdominale, retroperitoneale sau intratoracice), procese inflamatorii (tuberculoză peritoneală, pancreatită, ciroză hepatică, adenită mezenterică), traumatisme toraco-abdominale, fibroză retroperitoneală, sindrom nefrotic, afecţiuni congenitale. Un procent important din aceste ascite chiloase este de cauză idiopatică.

Patogenia ascitei chiloase implică obstrucţia sistemului limfatic sau ruperea integrităţii sale la orice nivel al lanţului limfatic abdominal, cu extravazare de limfă în cavitatea peritoneală.

Ascita chiloasă acută sau peritonita chiloasă, apare în contextul unei ocluzii intestinale, traumatism, ruptură de chist mezenteric cu conţinut limfatic sau rămâne de cauză neprecizată chiar şi după laparotomia explorato-

rie. Aspectul clinic se caracterizează printr-un tablou dureros abdominal sub formă de crampe cu debut brusc, adesea localizate şi asociate eventual cu fenomene de iritaţie peritoneală. Mesele cu un conţinut bogat în grăsimi pot să preceadă debutul durerilor.

Ascita chiloasă cronică are o etiologie dominată de procesele neoplazice (70-87% din cazuri), între care limfoamele reprezintă cca 50% dintre acestea, la care se adaugă traumatismele abdominale inclusiv chirurgicale, pancreatitele, tuberculoza sau alte boli inflamatorii, sindromul nefrotic. O categorie aparte o constituie anomaliile congenitale ale sistemului limfatic (32% din cazuri), care se întâlnesc la copii şi adolescenţi sau adulţii tineri. Aici sunt incluse limfangiectazia, hernia şi chistele mezenterice cu conţinut limfatic, dar în aproximativ 1/3 din cazurile pediatrice, chiar după practicarea laparotomiei nu se poate preciza o anumită cauză, simptomatologia specifică ameliorându-se treptat în timp şi fără nici o intervenţie din afară.

Tabloul clinic al formei cronice de ascită chiloasă este dominat de un sindrom consomptiv, cu anorexie, scădere în greutate, durerile abdominale de regulă fiind absente. Ascita este totdeauna prezentă şi în plus mai pot coexista edeme, adenopatii (în cadrul bolii de fond), un sindrom lichidian pleural sau alte manifestări de hipoproteinemie. Datele oferite de examenul fizic în general fac parte din manifestările obişnuite ale maladiei ascitogene (limfom, carcinomatoză, sindrom nefrotic), care explică în parte şi prezenţa hipoproteinemiei.

Lichidul de ascită obţinut prin paracenteză are un aspect alb-lăptos şi se caracterizează biochimic printr-o concentraţie mult crescută a trigliceridelor (în medie 1500 mg%) şi proteinelor (cu o medie de 3-4 g%), dar cu o fluctuaţie a acestor valori în funcţie de dietă sau tratamentul aplicat. Aspectul caracteristic al chilului este conferit de mărimea chilomicronilor şi nu de cantitatea absolută a trigliceridelor conţinute. Concentraţiile colesterolului şi glucozei în lichidul de ascită sunt scăzute, iar densitatea acestuia se situează între 1010 şi 1054. Examenul citologic relevă o predominanţă a limfocitelor pe fondul celularităţii medii de aproximativ 1000 elemente/mm^3. Examenele bacteriologice arată că lichidul este steril.

Diagnosticul etiologic al ascitei chiloase se bazează mai ales pe laparotomia exploratorie şi biopsia eventualilor ganglioni (evocatori în cazul limfoamelor sau neoplaziilor), în asociere cu tehnicile de explorare imagistică (tomografie computerizată, rezonanţă magnetică nucleară sau ecografie abdominală). De remarcat că în 20-50% din formele acute de boală laparotomia este negativă, observându-se numai un peritoneu şi mezenter inflamate şi edematiate, cu dilataţie a limfaticelor. Limfografia are o utilizare restrânsă, iar investigaţia radiologică, paracenteza, toracocenteza şi biopsia medulară oferă, de asemenea, puţine date pentru conturarea unui diagnostic etiologic cert. Acest diagnostic trebuie stabilit cât mai repede pentru că evoluţia pacientului, mai ales la adult, este grevată de instalarea şi accentuarea progresivă a caşexiei, apariţia unor stări septice secundare unor pneumonii sau peritonite bacteriene, mezenterite sau abces hepatic.

ASCITA BILIARĂ

Este o complicaţie rară a intervenţiilor chirurgicale pe căile biliare sau eventual posttraumatică. Spre deosebire de peritonita biliară care are o simptomatologie acută cu semne de iritaţie peritoneală şi labilitate cardiovasculară, ascita biliară (coleperitoneul) se manifestă prin distensie abdominală însoţită de matitate deplasabilă, coloraţie subicterică sau icterică cutaneo-mucoasă şi o stare generală bună, fenomene care se instalează precoce postoperator sau după un interval mai lung, de până la o lună de zile. Lichidul extras prin puncţie abdominală exploratorie are o culoare bilioasă palidă, pentru că bila ajunsă în cavitatea peritoneală este diluată de lichidul secretat de seroasa peritoneală ca urmare a creşterii permeabilităţii acesteia. Ascita biliară apare după intervenţii chirurgicale practicate pentru boli ale căilor biliare neînsoţite de infecţie supraadăugată şi lichidul de ascită este steril. Apariţia la un asemenea pacient, în mod brusc, a durerilor abdominale de mare intensitate asociate cu manifestările unui ileus intestinal, tahicardie, febră, agitaţie şi semne de iritaţie peritoneală, chiar dacă se menţine aspectul limpede al lichidului de ascită, trebuie considerate ca ţinând de o peritonită biliară. Când ascita biliară este localizată (coleperitoneu blocat), obişnuit subfrenic drept, subhepatic, parietocolic drept sau în pelvis, abdomenul poate fi deformat asimetric, explorarea imagistică fiind de un real folos în precizarea localizării. Ca element diferenţial, în peritonita biliară puroiul extras prin puncţia abdominală are caracter bilios, icterul se instalează anterior apariţiei semnelor de peritonită, pacientul fiind febril, cu leucocitoză importantă.

ASCITA URINARĂ

Apare la pacienţii a căror acumulare de lichid ascitic este secundară unor deversări de urină în cavitatea peritoneală, ca urmare a pierderii integrităţii tractului urinar posttraumatic sau după transplant renal, iar la noul născut prin valvă uretrală posterioară cu obstrucţie de grad înalt. O formă rară de ascită apare la hemodializaţii cronici. Patogenia acestei ascite nefrogene a hemodializaţilor este incomplet elucidată, fiind implicaţi factori multipli care includ: dializa peritoneală (cu incriminarea glucozei hipertone utilizate pentru dializă), inflamaţia cronică a seroasei peritoneale (factor infecţios?), supraîncărcarea lichidiană, insuficienţa cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, deficitul nutriţional sau hipoalbuminemia. Îmbrăcând o formă evolutivă cronică şi care apare mai ales la cei cu hemodializă intermitentă, ascita diminuă odată cu reluarea intensivă a hemodializei sau, în cazurile rezistente la dializă, se recurge la transplant renal.

ASCITA DIN UNELE SEROZITE

În cadrul serozitei care apare în *lupusul eritematos sistemic* afectarea seroasei peritoneale, însoţită de ascită primitivă, este întâlnită cu frecvenţă

redusă şi estimată la 8-11% din cazuri. Lichidul de ascită are caractere de transsudat, cu număr redus de leucocite, iar culturile din lichid rămân sterile. Diagnosticul de ascită lupică este susţinut pe contextul manifestărilor clinice ale bolii lupice şi pe fondul cărora apare ascita (vespertilio, fotosensibilitate cutanată şi ulceraţii oro-faringiene nedureroase, artrită neerozivă, afectare pleuro-pericardică). La acestea se adaugă anomaliile hematologice (anemie hemolitică, leucopenie cu limfopenie, trombocitopenie) şi imunologice (celule LE, anticorpi anti- ADN nativ dublu catenar, anti- Sm, antinucleari, reacţii serologice fals pozitive pentru lues), modificările urinare caracteristice. Inclusiv în lichidul de ascită se constată o creştere a activităţii legate de ADN şi scăderea complementului total. Modificările inflamatorii ale seroasei peritoneale sunt considerate ca secundare depunerii de complexe imune pe vasele mezenterice cu realizarea vasculitei mezenterice.

La pacienţii cu lupus eritematos sistemic ascita poate fi generată şi prin alte mecanisme, care includ fie (a) o vasculită lupică gastrointestinală, cu afectare primitivă a intestinului şi apariţia peritonitei acute post infarct mezenteric, fie (b) o peritonită secundară unei perforaţii intestinale. Nefropatia lupică, prin intermediul sindromului nefrotic, poate fi şi ea o cauză de ascită la un pacient cu boală lupică. Ca şi în ciroza hepatică, ascita prin serozită lupică se poate suprainfecta spontan, cu identificarea în culturile din lichid a streptococului pneumoniae.

Diagnosticul diferenţial al serozitei lupice se impune faţă de peritonita lupică, care apare ca urmare a localizării procesului patologic la nivelul vaselor seroasei intestinale sau retroperitoneal. Clinic se manifestă prin dureri şi apărare abdominală, febră, greţuri, vărsături şi diaree, fenomene care se remit prin corticoterapie. Diferenţierea de o peritonită bacteriană secundară unei perforaţii de tub digestiv impune efectuarea paracentezei şi recurgerea de urgenţă la tratamentul chirurgical.

Cu o frecvenţă de sub 1% o *ascită* cu caractere de exsudat poate fi întâlnită şi *în alte vasculite sistemice* (ex. periarterită nodoasă, purpură reumatoidă), ca o expresie a unei peritonite primitive şi în afara unei eventuale cauze abdominale acute (ulceraţie, infarctizare).

Poliserozita familială paroxistică (boala periodică sau febra mediteraneeană familială), afecţiune congenitală cu transmisie autosomal recesivă şi care se întâlneşte preponderent la evreii sefarzi, armeni, turci, arabi, se caracterizează prin atacuri paroxistice de serozită al căror debut obişnuit este la vârsta copilăriei. Prinderea seroasei peritoneale se însoţeşte de crize dureroase abdominale care apar la intervale variabile de timp, asociate cu febră, vărsături şi apărare musculară abdominală. Simptomatologia se remite după 6-12 ore de la debutul paroxismului dureros. Într-o proporţie mai mică pot coexista atingeri pleurale sau pericardice, manifestări articulare sau cutanate. Laparotomia exploratorie, adesea practicată de urgenţă, descoperă o seroasă peritoneală hiperemică, cu zone de material fibrinoid şi o cantitate redusă de lichid seros. Lichidul din cavitatea peritoneală, cu caractere de exsudat, conţine o cantitate crescută de fibrină, polinucleare şi macrofage, iar culturile din lichid

rămân sterile. Complicaţia majoră a bolii periodice o constituie apariţia amiloidozei, în care pe prim plan se situează atingerea renală.

ASCITA DIN MIXEDEM

Apariţia unei ascite relativ reduse cantitativ, deseori descoperită întâmplător la un pacient cu impregnaţie hipotiroidiană şi conţinând un lichid care are un aspect gălbui şi o consistenţă gelatinoasă, permite punerea diagnosticului de ascită mixedematoasă. Caracteristic este conţinutul foarte bogat în proteine (peste 4 g%), spectrul electroforetic al acestor proteine din lichidul ascitic fiind la fel cu cel al proteinelor serice, aspect explicat prin creşterea permeabilităţii capilarelor subperitoneale. Diagnosticul pozitiv etiologic este susţinut şi pe baza dozărilor hormonale (T_3, T_4, TSH), precum şi răspunsul terapeutic rapid favorabil la administrarea de tiroxină.

ASCITA DIN AFECŢIUNI OVARIENE

Sindromul Demon-Meigs asociază ascită, hidrotorax şi tumoră ovariană benignă, cel mai des chistadenom sau fibrom ovarian. Apariţia ascitei, care conţine un lichid de tip transsudat, este considerată ca secundară unei blocări a fluxului venos ovarian. Paracenteza evacuatorie este urmată de diminuarea spontană a colecţiei pleurale, iar dispariţia sindromului ascitic se obţine odată cu ablaţia chirurgicală a tumorii ovariene.

Struma ovarii este un teratom ovarian unilateral care conţine ţesut tiroidian şi care se poate însoţi de ascită. Diagnosticul este sugerat de asocierea sindromului ascitic cu o masă tumorală ovariană (deseori tumora prezentând semne de torsiune) şi manifestări de hipo- sau, foarte rar, de hipertiroidism. Ecografia, calcificările ovariene prezente pe radiografia abdominală simplă şi captarea iodului radioactiv la nivelul abdomenului permit stabilirea diagnosticului.

O ascită masivă cu hidrotorax şi hipovolemie pot apare după un tratament cu cloraminofen sau gonadotropină, în cadrul sindromului de "suprastimulare ovariană", care se însoţeşte de o creştere a permeabilităţii capilare subperitoneale.

ALTE CAUZE RARE DE ASCITĂ

Ascita mucinoasă din *pseudomixomul peritoneal* se prezintă ca o masă semisolidă şi translucidă de mucină. Chistadenomul şi chistadenocarcinomul cu localizare ovariană, apendiculară sau alte tumori ale tractului digestiv sau urinar dau naştere la o asemenea ascită. La deschiderea cavităţii peritoneale materialul mucinos apare cu o dispunere liberă în cavitate, sub formă de chiste sau aderent de seroasă. Tendinţa redusă la metastazare şi predispoziţia pentru accidente ocluzive intestinale sau fistule caracterizează această maladie.

Ascita din *gastroenterita eozinofilică* se manifestă în condiţiile infiltrării cu eozinofile şi limfoplasmocite a subseroasei, spre deosebire de celelalte

două forme anatomopatologice în care infiltraţia se produce fie la nivelul lamelor musculare ale stomacului şi intestinului cu realizarea unor fenomene obstructive, fie la nivelul mucoasei enterale şi apariţia malabsorbţiei. Lichidul de ascită are o celularitate bogată în eozinofile (frecvent peste 50%). Eozinofilia din sângele periferic şi aspectul seroasei peritoneale, care este îngroşată, edematiată, precum şi infiltraţiile cu eozinofile şi limfoplasmocite, permit stabilirea diagnosticului. Răspunsul rapid cu remisiunea completă a ascitei la tratamentul cortizonic este încă un argument pentru diagnostic.

Afecţiune rară, *boala Wipple* se poate însoţi uneori de apariţia unui sindrom ascitic care, în contextul specific bolii (subfebrilitate, scădere ponderală, astenie, transpiraţii profuze) şi prezenţei de noduli peritoneali vizibili la peritoneoscopie, generează confuzii cu o tuberculoză peritoneală. Certitudinea diagnosticului o conferă examenul histologic al nodulilor care conţin macrofage încărcate cu material PAS^+ ca şi cel de la nivelul mucoasei intestinale. În patogenia ascitei este implicată şi enteropatia cu pierdere de proteine care duce la hipoalbuminemie, precum şi staza limfatică din cadrul limfangiectaziei intestinale caracteristică bolii, care poate genera prin ruperea limfaticelor o ascită chiloasă.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Evoluţia unei ascite este dependentă de etiologia, precocitatea şi modul de abordare terapeutică, aspecte strâns legate de un diagnostic corect şi complet. Obişnuit, sub tratament ascita se reduce sau dispare, dar uneori devine rezistentă şi în anumite circumstanţe se însoţeşte de apariţia complicaţiilor.

Ascita poate genera complicaţii respiratorii, renale, hernii la nivelul peretelui abdominal sau se poate suprainfecta. *Complicaţiile respiratorii* apar în ascitele voluminoase care determină reducerea mobilităţii diafragmului şi în consecinţă alterarea schimburilor gazoase pulmonare. Prezenţa unor revărsate lichidiene pleurale poate accentua disfuncţia respiratorie. Dispneea apare iniţial în poziţia declivă a pacientului dar în colecţiile masive de lichid ascitic devine permanentă, încât necesită evacuarea promptă prin paracenteză a cca 2 l de lichid cu scop decompresiv şi diminuare a insuficienţei respiratorii. *Complicaţiile renale* proprii sindromului ascitic sunt reprezentate de alterarea excreţiei de sodiu şi apă (factor cu implicaţie în patogenia ascitei), creşterea retenţiei azotate paralel cu gradul de acumulare a lichidului ascitic sau apariţia sindromului hepato-renal.

Hernia ombilicală este întâlnită la aproximativ 21% din pacienţii cu ascită, într-un procent asemănător fiind întâlnite şi hernii cu alte localizări (inghinală, epigastrică, hiatală). Ruptura spontană a unei hernii ombilicale este o complicaţie rar întâlnită dar deseori fatală, mai ales în lipsa unei intervenţii chirurgicale.

Suprainfectarea ascitei se poate produce spontan (peritonită bacteriană spontană) sau ca urmare a unui proces acut intraabdominal (perforaţie de vis-

cer), cu dezvoltarea tabloului clinic al peritonitei acute secundare. Diferenţierea celor două forme clinice de suprainfectare constituie o urgenţă, atitudinea terapeutică fiind diferită.

PROGNOSTIC

Obişnuit, ascita în sine nu constituie o problemă cu risc vital. Prezenţa sa presupune în general un prognostic nefavorabil care este strâns legat de evoluţia şi etiologia bolii în cadrul căreia apare, ca şi de răspunsul la terapia specifică. Cele trenante, care devin rezistente la tratament, se însoţesc de o mortalitate crescută (ex. 80% mortalitate în primele 12 luni la ciroticul cu ascită rezistentă peste 2 luni de la tratament), inclusiv prin complicaţiile posibile ale mijloacelor terapeutice utilizate în acest stadiu evolutiv (ex. şunt peritoneo-venos). Decompensarea funcţională hepatică (ex. ciroza hepatică), apariţia insuficienţei renale (ex. ascita din sindromul nefrotic), a unei insuficienţe cardiace sunt factori de risc de mare gravitate.

TRATAMENT

Sindromul ascitic fiind prezent în cadrul unei varietăţi de afecţiuni şi având o patogenie adesea multifactorială, tratamentul său are ca *obiective* (a) corectarea sau eliminarea, în limita posibilităţilor, a tulburărilor generate de afecţiunea ascitogenă, (b) reducerea până la dispariţie a colecţiei lichidiene din cavitatea peritoneală şi (c) prevenirea, respectiv tratamentul complicaţiilor.

Metodologia abordării terapeutice are în vedere în primul rând diagnosticarea corectă şi completă a ascitei prin practicarea obligatorie a paracentezei cu scop diagnostic, urmată de aplicarea tratamentului medical sau chirurgical adecvat situaţiei. În mod obişnuit, o ascită la debut sau cele voluminoase necesită internarea în spital, obţinerea unor rezultate terapeutice favorabile depinzând în mare măsură de tratamentul cauzei directe a ascitei. Astfel, diagnosticarea unui lichid de ascită în cadrul unui tablou clinic sugestiv de peritonită acută secundară impune de la început tratamentul chirurgical de urgenţă, temporizarea putând fi urmată de pierderea pacientului. Începerea tratamentului medical necesită pe lângă evaluarea corectă funcţională hepato-renală, cardiovasculară şi pulmonară, cu implicaţii directe în orientarea tratamentului etiologic al ascitei şi o supraveghere electrolitică, atât la debut cât şi pe parcursul tratamentului.

Tactica aplicării tratamentului în sindromul ascitic diferă după natura lichidului (transsudat sau exsudat) şi magnitudinea ascitei. Indiferent de această delimitare, pacientul va păstra un repaus absolut la pat în perioada iniţială, până la începerea reducerii ascitei şi a dispariţiei eventualelor edeme de însoţire. Ulterior se trece la un repaus relativ în clinostatism, adaptat în funcţie de evoluţia ascitei şi a suferinţei care a generat-o. Dieta este stabilită ţinând

seama atât de cerinţele bolii de fond cât şi de natura ascitei. De regulă, aportul alimentar trebuie să conţină alimente în a căror componenţă să existe cantităţi reduse de sodiu. Aportul alimentar zilnic de clorură de sodiu nu trebuie să depăşească 1 g, iar creşterea necesarului de potasiu trebuie avută în vedere în cazul utilizării în tratament a diureticelor neeconomizatoare de potasiu (tiazidice, diuretice de ansă).

Tratamentul medical al ascitei de tip transsudat se începe, în cele moderate, cu regim alimentar hiposodat (2-3 g NaCl pe zi), un aport hidric limitat la 1 l zilnic şi repausul la pat. Lipsa de răspuns (cca 80% din cazuri) impune recurgerea la tratamentul diuretic. Se începe cu diuretice care conservă potasiul (spironolactonă, triamteren, amilorid), în doză progresiv crescândă, dar care determină o diureză moderată. Necesitatea unei diureze rapide sau cu volum mai mare se realizează cu diureticele de ansă (furosemid, acid etacrinic), un element orientativ fiind şi raportul Na/K în urină în jur de 2 (valorile subunitare denotă o pierdere mare de potasiu prin urină). Urmărirea tratamentului diuretic se face măsurând diureza şi greutatea zilnică a pacientului, respectiv dinamica electroliţilor în sânge şi urină (săptămânal de regulă). Se vor evita în ascitele neînsoţite de edeme diurezele excesive, mai mari de 750 ml şi o scădere în greutate de peste 300-500 g pe zi, iar la cei care au şi edeme o diureză de peste 1 l sau o reducere zilnică a greutăţii cu mai mult de 1 kg. Depăşirea acestor limite poate fi urmată de tulburări hidroelectrolitice, inclusiv cu apariţia fenomenelor de insuficienţă renală funcţională prin reducerea volumului plasmatic cu 25-30%.

Ascitele masive sau rezistente la tratamentul conservator necesită practicarea paracentezei evacuatorii sau implantarea şuntului peritoneo-venos. În ascitele cu acumulare rapidă de lichid şi abdomen sub tensiune, însoţite de dificultăţi respiratorii, cardiace sau hernie ombilicală cu risc de rupere, se face *paracenteza cu rol terapeutic,* de reducere a presiunii intraabdominale. Se vor elimina 2-5 l de lichid, concomitent cu administrarea de albumină în perfuzie intravenoasă (6-8 g pentru 1 l ascită evacuată), Dextran 70 (aceeaşi doză) sau Dextran 40 (câte 50 g premergător şi la 12 ore după paracenteză). De regulă, paracenteza ca mijloc unic şi repetat de tratament trebuie evitată, existând riscul spolierii proteice a pacientului. În ascita refractară la tratament, al cărui prognostic este sumbru, se recurge la *implantarea şuntului peritoneo-venos cu valvă unidirecţională LeVeen,* chiar dacă supravieţuirea pacienţilor nu este ameliorată iar creşterea diurezei pe care o provoacă este moderată. Utilizarea sa este în parte limitată de riscurile mari conferite de complicaţiile cu potenţial fatal – coagulare intravasculară diseminată, embolizare de celule tumorale provenite din lichidul de ascită, septicemie. Indicaţiile şuntului peritoneo-venos includ şi ascita refractară complicată cu sindrom hepato-renal cât şi ascita nerefractară la tratamentul medical dar recurentă. Contraindicaţiile acestei metode terapeutice sunt absolute (ascita cu vâscozitate mare – pseudomixom peritoneal, infecţie recentă sau recurentă, coagulopatie subclinică, insuficienţă hepatică, lichid ascitic cloazonat) sau relative (pacient cu insuficienţă cardiacă, citologie pozitivă pentru celule

neoplazice în lichidul de ascită, intervenţie chirurgicală simultană pe tubul digestiv).

În ascitele al căror lichid are caractere de exsudat tratamentul medical este complex şi include, pe lângă măsurile arătate anterior vizând diminuarea volumului ascitei, procedee terapeutice specifice fiecărei forme etiologice.

Tratamentul ascitei din carcinomatoza peritoneală îmbină restricţia aportului de sodiu şi tratamentul diuretic cu folosirea paracentezelor evacuatorii de necesitate, care permit eliminarea repetată a unor cantităţi mari de lichid ascitic dar cu riscul accentuării hipoproteinemiei care de regulă însoţeşte stările neoplazice. Cu efect limitat se poate recurge la instilaţii intraperitoneale cu 5-fluorouracil, bleomicină, aur coloidal sau fosfat cromic coloidal care împiedică refacerea ascitei pe timp limitat, în paralel cu tratamentul parenteral cu citostatice. Deşi tratamentul chirurgical propriu-zis este contraindicat în ascita din carcinomatoza peritoneală, când exereza tumorii primare nu mai are decât efect paliativ, există două excepţii: neoplasmul gastric cu metastaze ovariene (tumoră Krukenberg) şi tumorile ovariene însoţite de diseminare peritoneală, în care extirparea tumorii primare şi a unei mase cât mai mari de ţesut tumoral metastatic împreună cu peritoneul pelvin poate fi urmată de dispariţia fenomenelor clinice o lungă perioadă de timp. Şuntul peritoneo-venos LeVeen sau Denver se poate însoţi de un efect paliativ la cca 75% din cazuri, dar este grevat de complicaţii perioperatorii, malfuncţie a şuntului sau, în tipul Denver, chiar blocarea prin celule tumorale antrenate de fluxul de lichid drenat.

Tratamentul ascitei din tuberculoza peritoneală are o componentă etiologică şi una patogenică, aceasta cu adresare directă ascitei în sine. Pentru tratamentul etiologic se recurge la chimioterapia cu tuberculostatice pe o perioadă de 18-24 luni, la care se asociază în primele 2-3 luni de tratament şi prednison în doză medie, pentru accelerarea dispariţiei ascitei, prevenirea formării de aderenţe sau dezvoltarea formei fibroadezive de peritonită tuberculoasă. Frecvent este necesară, pe lângă tratament diuretic, evacuarea precoce şi sistematică a lichidului de ascită. Deşi nu constituie o indicaţie pentru tratament chirurgical, simpla laparotomie efectuată adesea în scop diagnostic se poate însoţi de un efect benefic asupra stării generale a pacientului şi de ameliorarea inclusiv a procesului inflamator peritoneal. Granulaţiile tuberculoase de la nivelul seroasei peritoneale pot persista până la 3 luni de la începerea tratamentului, care în mod obişnuit impune spitalizarea, cu respectarea unui regim igieno-dietetic adecvat.

Tratamentul unei ascite suprainfectată spontan trebuie început cât mai repede, diagnosticul său pe criterii clinice şi biologice putând fi obţinut în decurs de câteva ore, fără a mai aştepta confirmarea bacteriologică. De asemenea, la un cirotic cu semne clinice de peritonită bacteriană spontană se va începe tratamentul antibiotic dacă gradientul de pH ser/pH ascită > 0,10, o valoare < 0,10 făcând necesară temporizarea până la obţinerea rezultatului la citologia lichidului ascitic (peste 75 polimorfonucleare/mm^3 impun recurgerea la antibioterapie). Tratamentul cu antibiotice se face cu ampicilină aso-

ciată cu un aminoglicozid (gentamicină, tobramicină), administrate parenteral şi cu rezultate bune în 75% din cazuri. Rezultate superioare se obţin prin înlocuirea acestei asocieri cu cefalosporine de generaţia a treia (cefatoxim 2-4 g/zi). Tratamentul se continuă încă 15 zile după dispariţia semnelor clinice şi biologice de suprainfecţie. Pentru o apreciere cât mai exactă a duratei totale de tratament există posibilitatea orientării după dezvoltarea germenilor în culturi sau decelarea "amprentelor" lăsate de aceştia în lichidul de ascită, prin recurgerea la cromatografia în gaze pentru sesizarea produşilor metabolici bacterieni în lichid. La pacienţii cu bacterascită, la care culturile din lichidul ascitic sunt pozitive dar fără o creştere a polimorfonuclearelor sau prezenţă a semnelor clinice caracteristice, se va repeta paracenteza şi în funcţie de rezultatele celei de a doua culturi din lichid se va decide asupra oportunităţii antibioterapiei.

Se poate face o profilaxie a suprainfectării spontane a unei ascite la ciroticii spitalizaţi şi al căror conţinut proteic în lichidul ascitic este sub 1,5 g% prin utilizare de norfloxacină (400 mg/zi), cu obţinerea unei decontaminări intestinale selective (inhibarea florei intestinale aerobe gram negative).

Tratamentul ascitei pancreatice este esenţialmente chirurgical şi nu se va insista cu tratamentul medical mai mult de 3 săptămâni, datorită riscului de complicaţii septice. Tratamentul conservator, constând în alimentaţie parenterală continuă, aspiraţie gastrică şi administrare de glucagon sau atropină, asociate cu paracenteză evacuatorie, este indicat numai la pacienţii cu risc chirurgical. Actul chirurgical, care vizează în principal o rezecţie pancreatică limitată sau drenajul intern, este precedat de pancreatografia endoscopică retrogradă şi evacuarea lichidului ascitic prin paracenteză repetitivă.

Tratamentul ascitei chiloase cuprinde măsuri cu caracter general şi particularităţi terapeutice legate de boala de fond. Măsurile cu caracter general se referă la regimul igieno-dietetic, scoaterea din circuitul alimentar a intestinului, reducerea volumului ascitei prin paracenteză sau şunt peritoneo-venos. Regimul igieno-dietetic presupune repausul la pat şi restricţie de sodiu, la care se adaugă diuretice şi administrarea unei diete cu un conţinut scăzut în lipide dar cu adaus de trigliceride cu lanţ mediu. Limitarea aportului de trigliceride cu lanţ lung (transportate din intestin prin intermediul limfaticelor) şi suplimentarea cu trigliceride cu lanţ mediu (transportate preponderent pe calea venei porte) permite scăderea debitului chilului limfatic şi diminuarea ascitei. La bolnavii cu ascită chiloasă post traumatică sau leziuni limfatice congenitale se recurge la hiperalimentaţie (nutriţie parenterală totală). În formele cu acumulare excesivă de chil limfatic însoţite de disconfort respirator sau prezenţă de lichid la nivel pleural se vor practica paracenteze repetate şi toracenteze. Complicaţiile care pot apare în această situaţie sunt: peritonită secundară, pneumotorax, încarcerare de hernie, hipoproteinemie. Transfuziile de albumină, în această situaţie, pot preveni deperdiţia proteică şi hipovolemia la cei cu anemie şi hipoalbuminemie. La şuntul peritoneo-venos se recurge dacă aceste măsuri nu au dat rezultat.

În ascita chiloasă secundară unui neoplasm sau traumatism chirurgical, dacă aceste măsuri conservatoare nu sunt urmate de rezultatele scontate, se

face ligatura chirurgicală a canalelor rupte, chimioterapie şi iradiere locală. Ascita chiloasă din boala Wipple beneficiază de tratamentul cu biseptol.

La cei cu ascită chiloasă prin anomalii congenitale ale sistemului limfatic se adoptă iniţial o atitudine conservatoare, cu şanse de rezolvare spontană în decurs de câteva luni prin maturizare limfatică sau formare de colaterale. Rolul major revine dietei, paracentezele evacuatorii fiind practicate ocazional. Lipsa de răspuns la tratamentul medical, apariţia deteriorării clinice a pacientului sau existenţei unor leziuni care pot fi corectate chirurgical (chist mezenteric, limfangiomatoză) impun laparotomia.

Tratamentul ascitei biliare şi cel al ascitei urinare este de competenţă chirurgicală, iar în ascita nefrogenă se obţine dispariţia ei prin hemodializă intensivă sau transplant renal.

La pacienţii cu *ascită în cadrul lupusului eritematos* sistemic tratamentul se face prin creşterea dozelor de corticoizi la care se asociază administrarea de ciclofosfamidă. Dacă la un asemenea pacient se constată semne de perforaţie sau infarct intestinal se intervine chirurgical.

În poliserozita familială paroxistică se obţine reducerea frecvenţei până la dispariţie a acceselor acute cu ajutorul colchicinei, tratamentul sistematic fiind rezervat mai ales la cei cu forme severe sau moderate de boală, respectiv la cei cu forme uşoare dar proveniţi din familii afectate deja de amiloidoză.

Ascita din pseudomixomul peritoneal are numai tratament chirurgical, dar şi acesta este grevat de recidive ulterioare.

Tratamentul complicaţiilor ascitei include: (a) eliminarea prin paracenteză evacuatorie a excesului de lichid ascitic în formele masive cu abdomen sub tensiune şi dificultăţi respiratorii; (b) tratamentul specific al sindromului hepato-renal şi reechilibrarea hidroelectrolitică; (c) tratamentul cu antibiotice în condiţiile suprainfectării spontane sau al celui chirurgical în caz de suprainfectare secundară unei cauze acute abdominale sau iatrogene. Ruptura de hernie ombilicală se previne prin paracenteză evacuatorie şi aplicare de bandaj compresiv la cei cu hernie şi tegument supraiacent ulcerat sau cu eroziuni. La nevoie se practică herniorafia sau şuntul peritoneo-venos, iar apariţia perforaţiei impune tratamentul chirurgical sub protecţie de antibiotice.

Bibliografie

Bender M.D., Ockner R.K.: Diseases of peritoneum, mesentery and diaphragm. În: Sleisenger M.H., Fordtran J.S. (edit.): Gastrointestinal Disease, 4th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1988.

Mayer L.F.: Gastrointestinal manifestation of Systemic Lupus Erytematosus. În: Lahita R.G. (edit.): Systemic Lupus Erytematosus, New York, Churchill Livingstone ed., 1987.

Pelletier G., Attali P.: L'infection spontanée de l'ascite chez le cirrhotique. Diagnostic et traitement. Presse Méd. 16, 38: 1887, 1987.

Press O.W., Press N.O., Kaufman S.D.: Evaluation and management of chylous ascites. Ann. Intern. Med. 96, 3: 358, 1982.

Index alfabetic

A

Abces colonic 582
- diverticular 580
- hepatic 965, 1141
- pancreatic 1017, 1034, 1039
- pelvin HINCHEI I 582
- - - II 582
- perianal 526
- pericolonic 578
- pulmonar 19
- subfrenic 967

Abetalipoproteine 346
Absidia 481
Absorbția aminoacizilor 319
- hidrozaharatelor 309

Abuz de laxative 406
Acalazia cricofaringiană 30, 36
- esofagiană 11, 22

Acanthosis nigricans 245, 602
Accident vascular cerebral 31
ACE 247
Acrosteoliza 999
Acetaldehida 852, 864, 875, 950
Acetaminofen 716, 723
Acetat de hexatidină 193
Acetazolamida 195
Acetilcisteina 723
Acetilcolina 549
Acid acetic 696
- acetil neuraminic 346, 347
- acetilsalicilic 139
- aminobutiric 696
- aminosalicilic 528, 532
- ascorbic 354

Acid aspartic 321
- butiric 696
- chenodezoxicolic 147, 1115
- clorhidric 49
- colic 147
- deoxicolic 147, 391
- eicosapentanoic 535
- etacrinic 1182
- folic 441, 914, 930
- folinic 620
- glutamic 321, 699
- guanozin-difosforic 388
- - trifosforic 388
- 5 HIA 458
- heptanoic 696
- hexanic 696
- 5-hidroxi-acetic 458
- hipuric 710
- iminodiacetic 649, 1101, 1122
- litocolic 391
- 5-metiltetrahidrofolatic 342
- nalidixic 473
- octanoic 696
- phenilacetic 710
- propionic 696
- pteroilglutamic 346, 347
- salicilic 403, 404
- tienilic 775
- ursodezoxicolic 902, 955, 1115, 1139

Aciditatea gastrică 108
Acizi biliari 147, 327, 332, 335, 390, 1092, 1094
- grași 390
- - cu lanț mediu 691, 696
- - - - scurt 509, 535, 691, 696

Aclorhidrie gastrică 248
Acromegalie 1072
ACTH 1071
Actinomicina D 1086
Acycloguanozin 801

Acyclovir 801
Adenoacantom pancreatic 1073
Adenocarcinom esofagian 100
– gastric 232
– intestin subțire 437
– pancreatic 1073
– rectocolonic 597
– vezicula biliară 1150
Adenom ampular 1154
– esofagian 85
– gastric 220
– hepatic 841, 1001
– intestin subțire 443
– paratiroidian 262, 408
– rectosigmoidian vilos 406
Adenilciclaza 188
Adenin arabinozida 5-monofosfat 801
Adenita mezenterică 1175
Adenomatous polyposis coli 236
Adenomiom 1141
Adenomiomatoza veziculei biliare 1141
Adenovirus 478, 499
Adenozină 801
Adipocite 873
Adrenostazin 291, 760
Adriamicin 996
Aflatoxine 979, 981, 1170
AGES 509
AgHBs 889
Agoniști betaadrenergici 56
– colinergici 113
AIDS 313
AINS 122, 130, 139, 510, 592, 943, 945
Albastru de toluidină 91
Albendazol 485, 486, 487, 499, 975, 976
Albumină 931
– desodată 946
Alcool 29, 123, 139, 979, 1015
– absolut 981, 1292
– dehidrogenaza 851, 950
– etilic 891
Alcoolism 1013, 1039, 1041
Alfa-antitripsina 979, 1018
Alfa-fetoproteina 987, 1170
Alfa-interferon 460, 929
Alginat de sodiu 58
Algocalmin 1113, 1128
Alimente cu gluten 439
Aloe 566
Aluminoză 200
Alzheimer, leziuni astrocitare 706
Amanita phaloides 716
Ambilhar 490
Ametopterina 347
Amfotericina ß 480
Amidon 305
Amilaza pancreatică 305, 307, 1175
– salivară 307
– serică 1022, 1023
Amiloidoza renală 525
– tip IV 183
Amilopectina 345
Amilorid 1182
Amine Precursor Uptake and Decarboxylation 454, 1061
Aminoacizi aromatici 318, 693, 916
– bazici 321
– neutri 321
Aminodipeptidaze 320
Aminofilin 191
Aminoglicozide 723, 945, 968
Aminotransferaza 767, 915
Amitriptilina 197
Amiodarona 840
Amoniac 688
Amoxicilina 126, 202, 472
Amphetamina 199
Ampicilina 418, 454, 473, 476, 499, 760, 941, 968, 1038, 1128, 1134
Amplicor, test 825
Ampulom vaterian 645, 661
Analgetice 1113
Analogi pirimidinici 801
– purinici 801
Anastomoză gastro-duodenală Bilroth I 130, 215
– – – II 130, 215
Anstomoze biliodigestive 1147
Ancylostomă duodenală 464
Anchilostomiaza 487
Anemia Biermer 236, 237, 953
– hipocromă microcitară 601
– megaloblastică 643
– posthemoragică 287
Aneuploidia 66
Anevrism disecant de aortă 1031
Angina pectorală 50
Angiocolita 966, 1131
– acută 1010, 1133, 1145
– cronică 1144
– icterohemoragică 1133
– spontană 1139
– supurată 1133
Angiodisplazie 285
Angiom cavernos hepatic 1003
Angiomatoză gastrică difuză 230

Angiosarcom hepatic 841, 999
Angiotensină 294
Angor abdominal 172
Anhidraza carbonică 90, 188
Anism 552, 560
Anomalii congenitale ale veziculei biliare 1143
„Ansa sentinelă" 1026,
Antagoniștii alfaadrenergici 56
– receptorilor II-1 536
– – muscarinici 634
– – serotoninici 111
Antiacide 393
Anticoagulante 201
Anticolinergice 402, 579, 634, 1113
Anticoncepționale 510
Anticorpi antiantigen solubil hepatic 780
– anti CD4 536
– anticardiolipinice 515
– anticelule calciforme 515
– anticelule endoteliale 515
– anticitoplasma neutrofică 750
– antieritrocitară 515
– anti-factor intrinsec 129
– anti-factor de necroză tumorală 536
– anti-fibră musculară netedă 647, 780, 843, 953
– anti-membrană hepatocitară 779
– anti-mitocondriali 647, 780, 843
– anti-tiroidieni 953
Anticonvulsivante 347
Antidepresive triciclice 197
Antiemetice 111
Antigen carcinoembrionar 247, 605, 987, 1028
Antiinflamatorii nesteroidice 139, 293
Antispastice 1113
Antracicline 454
Anxiolitice 111
Amibiaza 482
Amilazemia 1122
Amitriptilina 635
Apă de stâncă 972
Apendicita 576, 1104, 1122
Apoferitina 365
Apoproteine 343
Aprotinin 1037
APUD 1061
Apudom 454
– esofagian 100
Aralen 484
Arbaprostil 205
Areflexie osteotendinoasă 947
Arginine 318
ARN-VHC 822, 881
Arsenic 999
Artrită reumatoidă 952
Asacol 532
Ascaridioză 486
Ascaris lumbricoides 464, 486
Ascita 72, 674, 926, 930, 1077, 1159, 1160
– biliară 1177
– chiloes 1168, 1175
– în afecțiuni ovariene 1179
– – boli cardiovasculare 1165
– – ciroză cardiacă 957
– – – hepatică 920
– lupus eritematos sistemic 1177
– – mixedem 1179
– pancreatică 1021, 1035, 1039, 1174
– urinară 1177
Asparaginaza 841
Aspirină 69, 597
Aspergilus fumigatus 481
Astm bronșic 50
Astroviruși 464, 479
Asterixis 682
Atebrin 482
Atenelol 201
ATP-aza K+/Na+ 309, 403
Atrofie testiculară 868, 912
Atropina 402, 630, 1113, 1128, 1184
Aur coloidal 1183
Azatioprina 534, 541, 783, 841, 955, 1139
Azotemia 286
Azulfidina 528

B

Bacil Koch 968
Bacitracina 418, 496
Backwash ileitis 521
Bacterascită neutrocitică 910
– nonneutrocitică 910
Bacteroides fragilis 580
Balantidium coli 464, 485
Balantidoză 485
Balsazid 532
Bandarea 292
Barbiturice 929
Bariera mucoasă 509
– mucobicarbonică 150
Barret lung 64
– scurt 64
BCNU 996, 1086

Beclometason dipropionat 534
Beladona 634
Benzoat de sodiu 710
Benzodiazepine 201, 691, 696, 702, 929
Betablocante 938
Beta-glicuronidaza 1095
Betametason 533
Beta-2-microglobulina 1170
Bicarbonat de sodiu 197, 198, 1057
BIDA 1101
Bila litogenă 1093, 1094
„Bila vàscoasă" 956
Biliragia 1145
Bilirubina conjugată 641, 647
– neconjugată 641, 647
Bilirubinat de calciu 1096
Bilirubinemia 767
Biltracid 490
Biorex 532
Bioxid de thoriu 999
Biocina 345
Biotin 354
Biopsie enterală 378
– hepatică 650, 769, 879
– intestinală 433
– pancreatică 1027, 1028
– peritoneală 1170
– prin scalpel 228
Bisacodil 389, 390, 393, 406, 566
Biseptol 467, 469, 472, 473, 484, 497, 500
Bismut subcitrat 294
– subsalicilat 400
Blastocistis hominis 485
Blastocistoza 485
Blastomicoza sud-americană 464, 480
Bleomicina 98, 1183
Blocarea adenilciclazei 195
– anhidrazei carbonice 195
– canalelor de calciu 19, 40, 56, 195, 403
– pompei de protoni 195
– receptorilor gastrici 194
– – H_2 58, 293, 1064
– – histaminici 190
– – muscarinici 194
BNCU 958
Boala Addison 707
– Anderson 346
– cardiovasculară carcinoidă 456
– Caroli 1108, 1131, 1143
– Caroli-Schiff 892
– Chagas 13, 25, 549
– Crohn 172, 337, 503, 515, 436, 476
– Farber 891
– Gaucher 591
– Hartnup 326
– hepatică alcoolică 848
– Hirschprung 549, 552, 579
– Hodgkin gastrică 252
– imunoproliferativă a intestinului subțire 452
– Johne 507
– Ménétrier 133, 236, 239, 1168
– Niemann-Pck 891
– Parkinson 31
– periodică 1178
– polichistică hepatică 958
– Rendu-Osler 230
– retenției de chilomicroni 346
– scutecelor albastre 326
– Tangier 892
– Tay-Sachs 891
– venoobstructivă hepatică 954
– Wilman 891, 892, 894
– Wilson 707, 716, 772, 878, 880, 906, 928
– Wipple 394, 395, 436, 1180
Bont cistic lung 1146
Bradikinina 1018
Bradilalie 683
Brahiesofag 73
BRGE 45
Bromocriptina 711
Bronșita 19
Bronșiectazii 19
Budesonide 534
Bujiraje 20
Bulb iritabil 176
Buscopan 634
Busulfan 958
Buticofenona 57

C

Calazia 27
Calcifieri pancreatice 1026
Calciu 411, 441
Calcitonina 384, 457, 637, 1080
Calcivirusuri 479
Calmodulină 390
Calculi biliari 1026
– – bruni 1096
– – de bilirubină 1095, 1096
– – – carbonat de calciu 1096

– – – colesterol 1095
– – – polirubinat 1095
– – micşti 1097
– – radioopaci 1096
– – radiotransparenţi 1096
Campilobacter 464, 466, 497, 1080
– foetus 940
– jejuni 387, 391
Candidoza 36
Capilariaza 483, 491
Capillaria phillipinensis 464, 487
Captopril 201
„Cap de meduză" 918
Carafate 293
Carbenicilină 474
Carbenoxolonă 204
Carmazepina 347
Carbonat de calciu 197, 198, 1095
Carboxil-esteraza 332
Carboxipeptidaza 318
Carcinoid gastric 254
– pancreatic 1088
Carcinom anal 626
– – cloacogen 626
– – epidermoid 626
– esofagian 83, 85
– gastric 282
– hepatic 841, 932, 972, 978, 982, 989
– pulmonar 999
– rectocolonic 583
– – epidermoid 584
– – metacron 596
– – sincron 596
– – tubular 597
– – vilos 598
– tiroidian 408
Carcinomatoza peritoneală 1160, 1169
Carcinosarcom esofagian 121
Cancerul ampulei Vater 661
– anal 626, 1054
– bontului gastric 269
– căilor biliare extrahepatice 1153
– coledocian 661
– colonului 575, 1168
– colorectal 527, 584, 586, 594, 598, 606, 607
– gastric 171, 240, 244, 245, 1168
– hepatic 816, 986
– pancreatic 172, 1055, 1073, 1074, 1075, 1078, 1079
– pungii herniare 75
– renal 958
– suprarenalian 958
– veziculei biliare 1110
Candida albicans 464, 481, 1149
Carmustina 1086
Cascara 566
Catalaza 852
Catecolamine 455
CCK 1049
Cefalosporine 472, 473, 968, 1038, 1039
– generaţia III 500, 941
Cefomandol 1128
Cefotaxim 941, 1038, 1184
Cefotitan 1039
Cefoxitin 1128, 1134
Ceftazidin 941, 1128
Ceftriaxon 941, 1128, 1134
Celule APUD 1062
– gigante 968
– Ito 873, 908
– Kuppfer 873, 962
– LE 1178
– pancreatice A (alfa) 1069
– – B (beta) 1064
– – D 1071
– – G 144, 1060
– Reed-Sternberg 252, 585
– tranziţionale 873
Ceruleina 1049
Ceruloplasmina 769, 881, 959
Cestode 465, 488
Chemadectom gastric 230
Chenodial 1115
Chimioterapia cancerului colonului 619
– – esofagului 98
– – gastric 250
– tumorilor carcinoide 459
Chinolone 469, 472, 476
Chistadenocarcinom pancreatic 1073, 1079
Chistadenom 1179
Chist hidatic hepatic 971
– – – supurat 967
Chisturi coledociene 1137, 1144
Chlorochis sinensis 997
Cianoacrilat 935
Cianocobalamină 348
Cicline 88, 89
Ciclofosfamide 460, 783, 958, 996
Ciclooxigenaza 512, 530, 534
Ciclosporine 539, 783, 943, 955, 1139
C.I.D. 768, 958, 1019
Cifoscolioză 72
Cimetidină 58, 188, 189, 190, 293, 459, 461, 1037, 1064
Ciocolax 466

Ciprofloxacina 403, 469, 472, 473, 497, 723, 942
Ciproheptadina 403, 404
Circuit enterohepatic 642
Circulație colaterală 670, 918, 1168
Ciroza alcoolică 853, 873, 877, 948
– biliară primitivă 907, 952
– – secundară 880, 955
– cardiacă 956
– hepatică 479, 659, 904, 1160, 1175
– – compensată 910
– – decompensată 910
– posthepatică 880, 948
Cisaprid 57, 58, 111, 634, 635
Cisplatin 98
Cisticerci 488
Cisticercoza 488
Cistinurie 326
Cistoscopia 605
Citocrom P_{450} 193, 850, 950
Citokine 514, 875
Citotoxina 145
Citrat de sodiu 197
Claritromicina 126, 202
Claversal 532
Climax 557
Clindamicina 580, 1038, 1128, 1134
Clofibrat 1092
Clometacin 775
Clonazepam 704
Clone aneuploide 66
Clonidina 403, 678
Clonarchis sinensis 1133
Cloralhidrat 705
Clorambucil 955
Cloramfenicol 472, 473, 476
Clordelazin 760
Clordiazepoxid 191, 704
Clorpromazin 459, 461
Clostridium difficile 387, 465, 466, 500, 534, 1120
– perfringens 465, 466
Clotrimazol 480
Coagulare intravenoasă diseminată 768, 958, 1019
Coagulopatie 718
– de consum 287
Cobalamină 319, 349
Cocaina 716
Codeina 705
Cofeina 56, 191
Colagenoze 78, 1160
Colangiocarcinom 645, 1139, 1152
Colangiocolecistită i.v. 1100
– izotopică 649
Colangiografia endoscopică retrogradă 650, 1100
– transhepatică percutană 650
Colangiopatia autoimună 953, 954
Colangită piogenă 1133
– sclerozantă 524, 1131, 1138, 1196
– – primară 954, 956, 1136
– – secundară 956, 1136
Colazid 532
Colecalciferol 351
Colecistectomie 391, 595
– celioscopică 1143
– deschisă 1119
– laparoscopică 1114
Colecistita acută 1029, 1099, 1119, 1123, 1132
– cronică 1110
Colecistokinina 335
Colecistoze 1141
Coledocită 1117
Coleperitoneu 145
Colestaza 838
– cronică 1138
– familială 659
– extrahepatică 1107
– intrahepatică 645
– medicamentoasă 659
Colesterol 327, 340, 342, 1092
Colesterolază 892, 1097
Colestipol hidroclorid 1139
Colestiramină 418, 955, 956
Colchicina 881, 928, 951, 955, 1139
Colica biliară 1097
– renală 1030, 1104
Colimicina 474, 760
Colipaza pancreatică 332
Colistina 474, 476
Colistiramina 1139
Colita 407
– ischemică 408, 576
– mucomembranoasă 465
– nespecifică 504
– ulceroasă 504, 1161
– ulcerohemoragică 503
Colon iritabil 171, 1084, 1104
Colonocite 391
Colonoscopie 397, 602
Colony Stimulating Factor 513
Coloratia albastru Victoria 771
– Shikata 771
– Sudan 433
Colospasmin 579

Coma hepatică 287, 681
Complex major de histocompatibilitate 421
Constipația 72, 545, 553, 558
– idiopatică 557
– la adult 557
– – bătrâni 558
– – copii 557
Contraceptive 979, 1008
Coordinax 58
Coprostanol 590
Coprostanon 590
Cordarone 840
Cord pulmonar cronic 1165
Corpii Mallory 106, 772, 840, 866
Corticosteroizi 140, 459, 461, 490, 537, 540, 870, 881, 890, 928
Corticoterapie 951
Cortrosin 533
Cotazym 1056
Cox 512
Creon 1056
Cricomiotomia faringiană 311
Criofibrinogenemie 986
Crioglobulinemie 824
Criptosporidioza 484, 498
Cristale Charcot-Leyden 487
Cromoglicat 403
Cruşin 406
Cryptosporidium 464, 484, 497, 498, 1136
Cupru 959, 999
Cupremia 881
Cura CHOP 454
– MALOP 452
– MOPP 454
– Pro Male-Cyta BOM 452
Cutis laxa 961
Cyproheptadine 459, 461

D

Decarbazina 460, 1071
Decaris 486
Degenerescența hepatolenticulară 681, 959
Dehidrocolesterol 359
De Nol 126, 293
Dentron 566
Deoxiguanozina 801
Derivații portosistemice 671
Dermatita herpetiformă 430, 566
Dermatomiozita 31, 36, 245, 602
Desernol 461
Dexorubicine 451
Dextran 40 290
– 70 290
Dezmozomi 303
Diabet bronzat 962
– zaharat 29, 869, 1071, 1077, 1092
– – tip I 437
– – tip II 888
– în pancreatită cronică 1054
Diacilglicerol 390
Dializa extrarenală 945, 946
Diareea 381, 390, 408
– călătorilor 465, 496
– cholereică 337
– cronică 381, 392
– diabetică 409
– în afecțiuni inflamatorii 407
– maratoniștilor 406
– nonosmotică 404
– osmotică 384, 404
– postgastrectomie 266
– sindromului carcinoid 393
Diazepam 56, 191, 704, 760
Diazoxid 1068
Dicumarol 199
Difenoxilat 418
Digestia hidrocarbonatelor 305
– lipidelor 327, 328
– mucosală 306
– proteinelor 317
Digoxina 963
Dihidroxiantrachinone 566
Dilantin 347
Dilatația esofagiană 20, 27
Diloxanide furoate 484
Diltiazem 19, 40
Diosmectita 402
Dioxid de thoriu 999
Dioxifenilalanină 699
Dipentum 531, 532
Dipeptidaza 320
Dipeptide 321
Dipeptidol 320
Diphenoxilat 402
Diphylobotrium latum 465, 488
Disautonomia familială Riley-Day 30
Dischinezii biliare 1146
Diseminarea cancerului colonului 598, 602
– – gastric 242, 243
Disfagia esofagiană 14, 23, 42, 43
– orofaringiană 36
– pseudobulbară 36

Disfuncția mușchilor esofagieni netezi 19
Disfuncția mușchilor esofagieni striați 30
Disida 649, 1001
Dispesia biliară 1098
– gastrică 105, 115, 171
– – funcțională 106, 171
– – neorganică 106
– – organică 106
Dispnee nocturnă 50
Displazia mucoasei colonului 527
– – gastrică 239
Dissenten 402
Distrofia miotonică 30, 31, 36
– oculo-faringiană 32
Dizaharide 305, 306
Dizenterie Marey 464
Diuretice tiazidice 947
Dobutamina 291
Dobutex 291
Docusat de sodiu 567
Dolicosigmoid 72
Domperidina 57, 111
Dopa 699
Dopamina 291, 700, 946
Doxiciclina 202
Doxorubicina 1068, 1071, 1086
Drenajul biliar 760
– căii biliare principale 1117
– extern tip Kehr 1117
Ductopenia idiopatică 954
Dulcolax 406
Duodenita acută 272
– cronică 272
– edematoasă 276
– erozivă 276
– parazitară 277
– primară 272, 273
Duodenita pseudopolipoidă 276
– secundară 277
Duodenografia în dublu contrast 276
Duodenopancreatectomia cefalică 1153, 1155
Duogastrone 204
Durerea precordială 74
– retrosternală 50
– toracică 32
– – noncardiacă 50
– – presupus esofagiană 37
Dycinone 292

E

Echinococcus multilocularis 975
Echinococoză alveolară hepatică 975
Echimoze 914
– ale peretelui abdominal 1021
Ecografia abdominală 614, 973, 1027
Edem cerebral 723
– pulmonar 718
Edrofonium 22
Eicosanoide 512, 530
ELAM 512
Elastaza 318
Elastina 571
Elastosis perforans serpiginosa 161
Electrocauterizare 293
Electroencefalograma 684
Embolizarea arterei hepatice 460, 1068
Emetiral 1113
Empiemul veziculei biliare 1125
Encefalopatia hepatică 674, 681, 868, 872, 939
– pancreatică 1030
Endobrahiesofag 55, 62
Endocardite 472
Endopeptidaze 320
Endoscopia gastrică 164
Enprostil 205, 293
Ensure 417
Entamoeba histolytica 407, 464, 485, 497
Enterococi 1131
Enterobacter 465, 1173
Enterococus facium 710
Enterocytom Bieneusi 498
Enterita 475, 484
– cu Candida 479
– – Campylobacter 476
– – Coccidia 484
– – rotavirusuri 476
– regională 504
– segmentară 504
Enterocit 302, 304
Enterocolita 463
– asociată HIV 465, 498, 501
– bacteriană 464, 465
– fungică 464
– membranoasă 494
– prin agenți fizici 465, 491
– – iradiere 408
– pseudomembranoasă 494
– turiștilor 496
– virală 464, 476

Enteroglucagon 412
Enteropia cu exsudație proteică 1168
– glutemică 395, 420, 1162
Enteroscopie 433
Entolase 1056
Ergocalciferol 359
Ergosterol 359
Eritem nodos 524
– palmar 868
– palmo-plantar 986
Eritromicina 111, 473, 474
Eroziuni gastrice 158
Escherichia coli 464, 465, 580, 940, 1120, 1131
– – enterotoxigen 387
Esofagita 18
– de reflux 29, 215
– peptică 29, 74, 87
Esofagoscopia 28
Esofagul „spărgător de nuci" 18, 22
– vârstnicilor 30
Examenul radiologic colonic 604
– – esofagian 51
– – gastric 166
– – intestinal 377
Eufilin 56
Eudragit 531
Exopeptidaze 318
Extrasistole 74

F

Factorul activator plachetar 146
– de creștere epidermic 153
– – – fibroblastic 153
– – – transformant (TGF) 513
– – – – alfa 153
– – – – beta 153
– reumatoid 953
– von Willebrand 914
Famciclovir 801, 929
Famotidină 58, 188, 192, 293, 461, 1064
FAP 146
Farmorubicina 620
Fasciolopsidoza 490
Fasciolopsis buschi 490
FCE 153
Febra mediteraneeană familială 1178
Febra tifoidă 471
Fecapenteni 591
Feminizare 912
Fenacetil glutamat 710
Fenetil-hidrazina 999
Fenfluramine 461
Fenilalanine 318, 691, 693, 916
Fenisan 406
Fenitoina 191, 853
Fenobarbital 469, 704, 705, 929
Fenolamine 461
Fenolftaleina 389, 393, 406, 566
Fenomen Raynaud 919
Feocromocitom 408, 551
Feritină 769, 962
Fibrinoliză 914
Fibrogeneza hepatică 876
Fibrom esofagian 84
– gastric 230
– intestin subțire 443
Fibromiom esofagian 84
Fibronectina 1170
Fibrosarcom colonic 585, 624
– esofagian 84
– intestin subțire 443
Fibroza chistică pancreatică 324
– hepatică 839, 924, 999, 1143
– retroperitoneală 1175
Ficatul alcoolic 848
– de stază 925
– gras 887
– – alcoolic 853, 854
– – diagnostic diferențial 859
– steatoric 857
Fier 961
Fistule biliare 1126
– biliodigestive 1110
– digestive 1145
– diverticulare 578
– entero-urinare 525, 526
– entero-vaginale 526
– esobronșice 80
– perianale 527
– vaginale 602
– vezicale 602
Fisura anală 527
Fitomenandiona 291, 760
FK-500 Tacrolimus 534
„Flapping tremor" 682
Flebotomie 963
Flegmon pancreatic 1117, 1034, 1039
– pericolonic 582
Flexical 417
Flexuridină 620, 621, 1008, 1136, 1137
Flubendazol 975

Flumazenil 711
Fluorodeoxiuridina 996
Fluorouracil 98, 459, 996, 1008, 1037, 1065, 1068, 1071, 1085, 1136, 1183
Fluoxitine 635
Flush cutanat 455
Fluticoson propionat 534
Fluvermal 975
Foetor hepaticus 683
Folați 411
Foregut 451, 455
Formațiuni disembrioplazice 230
Formula Maddrey 873
Fortral 705
Fosfat cromic coloidal 1183
– de calciu 1095
Fosfat de sodiu 197, 404
Fosfohexo-izomeraza 1170
Fosfolipaza 141, 332, 390, 591, 1093
Fosfolipide 327, 1092, 1094
Fosfataza alcalină 648, 767, 950
Frangula 406, 566
Fresubin 417
Fructoza 305, 306, 404
Ftiocol 360
Ftorafur 1008
Fumatul 56, 139, 235, 1073
Fund de sac Douglas 1169
Furamid 484
Furazolidon 202, 482, 484
Furosemid 931, 932, 946, 1182
5-FU 98, 620

G

GABA 696
Gabexate mesylate 1037
Galactoree 57
Galactoza 404
Gamaglobuline 916
Ganciclovir 499, 801
Gangliozide 891
Gangliozidoze 891
Gastrina 153, 1061
– serică 1063
Gastrinemia 170
Gastrinom 180, 262, 403, 1060
Gastrofait 293
Gastropatie 115
– acută 122
– cronică 125
– portală 673
– portal-hipertensivă 134, 673
Gastrectomie totală 1065
Gastrite 115
– acute 116, 118, 122, 1029
– – cu Helicobacter pylori 124
– – hemoragice 122
– alcoolice 123
– eozinofilice 132
– limfocitară 131
– cronică 108, 116, 118, 125
– – atrofică 116, 118, 127, 236
– – granulomatoase 131
– – hipertrofice 127
– – multifocale 117
– – specifice 116, 119
– – de reflux 268
– – stres 123
– în AINS 123
Gastroenterita eozinofilică 116, 1179
Gaviscon 58
Gelfoam 460
Gelusil 200
Gentamicina 473, 474, 476, 580, 941, 1088, 1128, 1134, 1184
Giardia lamblia 436, 464, 497
Giardiaza 481
Ginecomastia 57, 868, 912, 913
Gingivoragii 914
Glandele Brunner 148, 274
Gliadine 420
Glicina 318
Glicocalix 303, 320
Glicozizi de Senna 390
Glicerocerebrozide 891
Globulinemia 767
Globus funcțional 30, 34
Glomerulonefrita 915
Glucagon 380, 871, 1037
Glucagonom 406, 1061, 1069
Glucoamilaza 307
Glucoza 305, 307, 404
Glutamil-transpeptidaza 767
Glutamina 420, 710
Glutathion-dipeptidaza 320
Glypresina 678, 936
Gonadotropina corionică 108, 963
GPH 134
Graviditatea 49, 1092

Gradele Brodes 598
Granuloame hepatice 839
Guanilciclaza 388
Guanozina 801
Guşa 36

H

„Habitus Chwosteck" 913
Haloperidol 760
Halotan 716, 775
Hamartoame gastrice 225
Helicobacter pylori 63, 108, 126, 145, 235, 273, 710
Hemangioendoteliom gastric 230
– hepatic 841
Hemangiom intestinal 443
Hemangiosarcom intestinal 443
Hematemeză 283, 1077
Hematoame 914
Hematochezie 283, 601
Hematoporfirină 68
Hematurie 430
Hemisuccinat de hidrocortizon 474
Hemobilie 1110
Hemocromatoză 769, 928, 961, 979, 999
Hemocult 609, 610
Hemoglobinurie paroxistică 958
Hemoliza cronică 1093
Hemoperitoneu 1021, 1159
Hemoragie digestivă inferioară 526
– – superioară 290, 672, 1077
– – – de cauze digestive 281
– – – – – extradigestive 281
– – – în cancer gastric 245
– – – – diverticuli 577, 581
– – – – – esofagieni 80
– – – – pancreatita acută 1035
– – – – – cronică 1054
– – – – ulcer duodenal 176
– – – – – gastric 174
– – – postoperatorie 259
– – – – precoce 1145
– – – prin ruptura varicelor esofagiene 933
– – – variceale 292
Hemoroizi 527, 562
Hepadnaviridae 786
Hepadna virus 725
Hepatectomie 1008
Hepatita acută 1133
– – colestatică 848
– – fulminantă 845
– – virală 725
– alcoolică 860, 925
– autoimună 774, 954
– cronică 846, 924
– – B 784
– – C 816
– – D 806
Hepatoblastom 1000
Hepatocitoliza 770
Hepatomegalie 245, 1077
Hepatosplenomegalie 970
Hepatom 1170
Hepatopatia alcoolică 824
– granulomatoasă 969
– – din boala Hodgkin 969
– – – bruceloză 969
– – – lues 969
– – – sarcoidoză 969
– – – tuberculoză 968
– medicamentoasă 844
Hepatoprotectoare 929
Hepatotoxicitate intrinsecă 834, 835
– imunoalergică 835, 836
– medicamentoasă 821
Hernie hiatală 48, 562, 1104
– – prin alunecare 70, 71
– – – rulare 70, 71
– inghinală 562
Herpes simplex 36
Hialinul alcoolic 866
HIDA 649, 1101
Hidantoină 916
Hidrocarbonate 305
Hidroclorotiazidă 932
Hidrocortizon 533, 539
Hidropeptidaze 513
Hidrops vezicular 1110, 1125
Hidroxid de aluminiu 198, 200, 393
– – magneziu 198, 404, 567
Hidroxiprolina 321
Hiperamilazemie 1022, 1023, 1024
Hipercalcemie 90, 326, 986, 1025, 1069, 1072
Hipercolesterolemie 888, 953, 986
Hiperestrogenie 912
Hiperfibrinogenie 246
Hiperglicemie 1025
Hiperlipemie 888
Hipermagnezemie 567

Hipermotilitate intestinală 408
Hiperparatiroidism 551, 602
Hiperpepsinogenie 144, 145
Hiperpirexie 683
Hiperplazie gastrică 224
Hipersecreția acidului clorhidric 142
– – – nocturnă 144
Hipersplenism 768, 914, 924, 930, 946
Hipertensiune portală 663, 872, 917
– – idiopatică 665, 881
– – prin obstacol intrahepatic 669
– – – – prehepatic 669
– – – – posthepatic 669
– pulmonară 915
Hipertiroidie 391
Hipertrigliceridemie 1016, 1024, 1025
Hipertonia sfincterului esofagian inferior 22
– – – superior 30
Hipoaciditate postgastrectomie 258
Hipoalbuminemie 691, 921
Hipocalcemie 397
Hipoclorhidrie gastrică 248
Hipocratism digital 915
Hipoglicemie 691, 717, 723, 986, 1066
– autoimună 1067
– din insuficiența hepatică 1067
– – tumorile extrapancreatice 1067
Hipogonadism 962
Hipofosfatemie 1069
Hipolactazia adulților 311, 314
Hipokaliemie 946, 1068
Hipomotilitate intestinală 409
Hiponatremie 397, 947
Hipoperfuzie carotidiană 287
– coronariană 287
– renală 287
Hipopotasemie 397, 709, 717
Hiposerinemie 691
Hiposideremie 397
Hipotensiune arterială 718
– – ortostatică 947
Hipotermie 1021
Hipotiroidism 551, 705, 969
Hipotrigliceridemie 888
Hipotonia musculară 947
– sfincterului esofagian superior 30
– veziculară 1092
Hipoxie 705
Histomia 389, 455
Histamin type flush 455
Histoplasma capsulatum 480
Histoplasmoză 464, 480
Holera pancreatică 1061, 1068
Hormon melanostimulant 1078
Himenolepidoză 489
Hymenolepis nana 465, 489

I

Ibuprofen 122
ICAM 512
Icter 1076
– colestatic 1083, 1144
– cutaneo-mucos 646
– hemolitic 652
– hepatocitar 643, 653
– în atrezia căilor biliare 662
– – pancreatite 660
– juvenil Meulengracht 654
– litiazic 661
– parazitar 662
– prehepatocitar 643
– posthepatocitar 644
Icter postoperator 660
Icter postoperator precoce 1145
Ileita de reflux 521
– regională 504
– terminală 504
Ileus biliar 1127
– duodenal 1026
– localizat 1026
Ilozyme 1056
Imagine „ochi de bou" 1007
– „tras la țintă" 1007
Iminoacizi 321
Iminoglicinuria 326
Imipramine 635
Imodium 402, 635
Imunoglobulina A 118, 453, 950
– G 118, 453
– M 118, 453
Imunoterapia cancerului hepatic 996
– tumorilor carcinoide 460
Imunosupresive 539
Incluzii brunneriene 231
Indigocarmin 91
Indometacin 403
Inel Kayser-Fleischer 959, 960
– Schatzki 75
Infarct miocardic 287, 1031, 1104, 1123

Inhibitorii canalelor de calciu 40
– de H_2 40
– eicosanoidelor 535
– monoaminooxidazei 999
– pompei de protoni 126, 403
– proteazici 1037
– serotonine 635
Insuficiența cardiacă congestivă 1165
– – dreaptă 1165
– hepatică 715
– hepatorenală 1145
– intestinală 300
– renală acută 287, 718, 723, 915
– respiratorie 718, 723
– relaxării sfincterului esofagian superior 30
Insule Langherhans 1073
Insulină 693, 871, 963, 1065, 1080
Insulinom 262, 1061
Interferon 426, 536, 550, 799, 803, 996
– leucocitar uman 460, 461
Interleukine 512, 550, 875, 996
Intron A 803
Invaginația jejunogastrică 260
Invazia neoplazică a duodenului 1084
Iodoquinol 484, 485
Ipsalazid 532
Iradierea cancerului pancreatic 1086
– hepatică 958
– pelvină 595
Iridiu 556
Irigografie 604
Irinotecan 621
Ischemie cerebrală 287
– vasculară mezenterică 457
Isocal 417
Isoenzime carcinofetale 988
Iso feritine 987
Isogel 579
Isospora 464
– belli 484
– natalensis 484
Isosporiaza 484
Ispagula 565
Intoxicația acută cu alcool 29
Izomaltoza 307
Izoniazida 716, 969
Izorbid-dinitrat 678
– 5-mononitrat 929, 938
Izosporoza 499
Ivolon 460

K

Kalidina 1018
Kalikreina 455, 922, 1018
Kalikreinogen 1018
Kanamicina 473, 474, 476
Keratodermie palmo-plantară 87
Kinine 1018
„Kissing ulcer" 157
Keratoza verucoasă 245
Ketanserine 403, 404, 461
Ketoconazol 481, 716
Klebsiella 357, 465, 466, 940, 1120, 1131

L

Lactaza 307
Lactilol 566, 709
Lactobacillus acidophilus 710
– G-G 496
Lactuloza 566, 709
Lamivudina 801, 929
Lansoprazol 58, 195
Lanitidina 189
Lapte 138
Largactil 461
Laringectomie 30
Laringita 50
Laser 292
Laser argon 68
– coagularea 292
Lavaj peritoneal 580, 1037, 1038
Laxative antrachinonice 406, 566
– difenolice 400
– hidroxifilice coloide 579
– osmotice 567
Lărgirea „potcoavei" duodenale 1026
Lecitina 327, 342, 1093, 1094
Lecitin-colesterol-acid transferaza 343
Leiomiom esofagian 84, 85
– gastric 228
– intestinal 443
Leiomioblastom gastric 229
Leiomiosarcom intestinal 443
Leishmania donovani 491
Leishmanioza viscerală 491
Leucina 318, 321
Leuconichie 868
Leucotriene 122, 146, 512, 513, 529, 922

Leucovorin 347, 620
Levamisol 486, 620
Levo-Dopa 711
Lidomidina 403
Ligatura varicelor esofagiene 292, 679, 936
Limfocite imunocompetente 118
– Th_2 514
Limfagiectazie intestinală 1181
Limfangiosarca intestinală 443
Limfografie 1176
Limfom 584, 1169
– gastric 251
– – cu celule T 252
– – histiocitar 252
– – nonhodgkinian 251, 508
– intestin subțire 443, 447, 449
– – – Burkit 450
– – – nonhodgkinian 447
– MALT 131, 251
– rectocolonic 623
Lipaza 1057
– pancreatică 331
– serică 1024, 1047
Linia Hampton 167
– Z 76
Lipide 1057
– alimentare 336
Lipoliza trigliceridelor 332
Lipom esofagian 84
– gastric 229
– intestinal 443
Lipooxigenaza 512, 530
Lipoproteine 343
Lisinuria 326
Listeria monocytogenesis 507
Lithium 403
Litiază biliară 77, 1013, 1071, 1098, 1105
– – canaliculară 1139
– – intrahepatică 1107, 1110
– – postoperatorie a C.P.B. 1108, 1146
– coledociană 1097, 1105, 1110
– renală oxalică 525
Litotripsia biliară extracorporeală 1115, 1116
– – intracorporeală 1115
Litostatina 1043
Lizina 318
Lizolecitina 147, 1093
Lizin-vasopresina 294
Lomotil 402
Loperamida 402, 418, 635
Lordoza accentuată 1165
Loxatina 189
Lugol, soluție 91
Lupus eritematos difuz 29
– – sistemic 1160

M

Maalox 200
Macrodex 290
Macrofage 514
Malabsorbția 304
– acidului folic 346
– acizilor biliari 337
– aminoacizilor 325
– calciului 365
– fierului 361
– fructozei 316
– galactozei 316
– glucozei 316
– hidrocarbonatelor 305
– lipidelor 326, 338
– magneziului 370
– monozaharidelor 316
– proteinelor 317
– sobitolului 316
– vitaminei A 357
– – B_1 356
– – B_2 356
– – B_6 356
– – B_{12} 348, 351, 353
– – C 357
– – D 357
– – E 360
– – K 360
– – PP 356
– zincului 371
– vitaminelor hidrosolubile 346, 354
– – liposolubile 357
Malasimilația 300
Maldigestia 300, 301
– amidonului 310
– dizaharidelor 311
Maldigestia izomaltozei 312, 315
– lactozei 311
– lipidelor 332
– proteinelor 323
– sucrozei 312, 315
– trahalozei 312
Maleat de ergonovină 22

Malignizarea ulcerului gastric 174
Malnutriție 1160
MALT 125, 449
Maltotrioza 306
Maltoza 303, 306
Manevra Murphy 1091, 1121
– Valsalva 80
Mangan 411, 700
Manitol 404, 723, 946
Manometria canalului anal 557
– esofagiană 15, 24, 53
„Marginea în pene" 427
Markerii abuzului de alcool 900
– cancerului colonic 589, 591
– – esofagian 88
– – gastric 247
– – pancreatic 1078
– virali ai hepatitelor 812, 822, 881
Mastocitoza sistemică 183, 406
Max EPA 535
Mărirea spațiului retrogastric 1026
Mebendazol 486, 487, 488, 491, 571, 975, 976
Mecanisme antireflux gastro-esofagian 46, 47
Mediastinita 90
Medicamente antiacide 58, 197
– antifibrozante 928
– antisecretorii 40, 58, 59
– antivirale 929
– prokinetice 57, 111
– psihotrope 635
– vasoconstrictoare arteriale 936
Medicația antiinflamatorie nesteroidă 69
– care afectează ficatul 832
– topică aderentă de mucoasă 59
Mefentidina 189
Megacolon secundar 549
– toxic 402, 525
Melanom marker rectosigmoidian 460
Melanosarcom esofagian 100
– intestinal 460
Melanosis coli 567
Melena 283, 601, 1077
Membrana Descemet 959, 960
MEN tip II 1071
Meningita 473
Meningococ 940
Meperidina 705, 1038
Mercaptan 696
Meridism 36
Mesalol 532
Mesalazina 529, 530, 531, 532, 539
Metabolismul bilirubinei 640
Metamucil 565, 579
Metaplazia Barrett 100
– gastrică tip intestinală 127
– – postoperatorie 127
Metastazele cancerului gastric 245
– hepatice 977, 1006
– meningeale 245
– osoase 1077
Methadona 705
Methemalbumina 1025
Methisergide 403, 404, 459
Methysergine 461
Metil-CCNU 620, 1086
Metil-celuloza 565
Metil-Dopa 775
Metil-prednisolon 539, 870
Metil-text-butil-eterul 1116
Metionina 916
Metoclopramid 57, 111, 634, 635, 1086, 1113
Metoda Metcalf 554
– titrimetrică van Kamer 433
Metoprolol 191
Metronidazol 126, 191, 202, 454, 482, 483, 485, 496, 499, 500, 527, 534, 709, 968, 1038, 1128
Metotrexat 347, 955, 996, 1086, 1139
Mezoteliom peritoneal 1170
Mialgin 402, 705
Mianserin 111
Miastenia gravis 30, 32, 36
Micobacterii atipice 500
Miconazol 481
Micostatin 480
Microsporidiază 485, 499, 1136
Microsporidium 464
Midazolam 191, 704
„Middle gut" 455
Mielom multiplu 1169
Mintezol 487
Miofilin 1113
Miotomia cricoesofagiană 80
– Heller 20
Mioza 90
Miozina 303
Miridazol 490
Misoprostol 205, 293
Mișcări propulsive colonice 546
Mitomicina 98, 1086
Mixedem 1160
Monozaharide 404
Morfina 579, 705

Moruat de sodiu 935
MOSE 1013
Motilina 111, 455, 1071
Motilium 57, 111
Motofen 402
Mutageneza spontană 592
Multiple Organ System Failure 1013
Mycobacterium avium 500
Mytomicina C 996

N

Nadolol 929, 938
Naloxon 955, 956
Necatoroza 487
Necroza capului femural 1055
– – humeral 1055
– hepatocelulară 838
Nematode 486
Neomicină 418, 473, 709, 760
Neoplasmul căilor biliare 1149
– hepatic metastatic 925
– veziculei biliare 1149
„Neo veziculă biliară" 1146
Neurofibrom gastric 230
– intestinal 443
Neurofibromatoză 408
Neurofibrosarcom intestinal 443
Neurokinina 549
Neuropatia diabetică 25
– etanolică 25
Neurotensina 386, 389, 987, 1072
Neurotensinomul 1072
Neurotransmițători inhibitori adevărați 696
– – falși 697
Niacina 356
Niclosamid 488, 489
Nicolen 58
Nifedipin 19, 40, 188, 1148
„Nisip hidatic" 972
Nișa malignă 148
Nitrați 235
Nitrit de amil 247
Nitricoxide 513
Nitric oxid-sintetaza 513
Nitriți 19, 235
Nitrofurantoina 201
Nitroglicerina 678, 1113, 1148
Nitroimidazol 926
Nitrosamine 980
Nitrazepam 704
Nizatidină 188, 189, 192
„Nod în gât" 34
Nodul sister Joseph's 245
Noradrenalin 699, 700
Norepinefrină 549
Normacol 579
„Noroiul biliar" 1094, 1099
Norfloxacin 403, 467, 469, 472, 882, 942
Nutrizim 1056, 1057

O

Obezitatea 49, 1092
Obstrucția canalului pancreatic 1018
– biliară extrahepatică 955
– – intrahepatică 956
– – subhepatică 954
– mezenterică arterială 1030
Ocluzia intestinală 577, 583, 1030, 1145, 1156
– – joasă 602
– venei cave inferioare 1167
– – suprahepatice 1167
Octreotid 108, 403, 404, 418, 936, 1037, 1069, 1071
Octroscan 458
Oddită sclerozantă 1104, 1110, 1145
Odinofagie 64
Oligopeptidaze 320
Oligozaharide 306, 307
Olsalazina 531, 532
Omega-3 acizi grași 535
Omeprazol 58, 68, 126, 195, 293, 403, 1064
Operația Heller 20
– Whipple 1085
Opiacee 418
Opioide 1056
Opisthorchis viverini 997
Ornitin carboxilaza 67
Osmolaritatea plasmei 385
Osteocondrita 970
Osteofite 36
Osteomalacie 200, 995
Osteomielita 473
Osteoporoza 955
Osteopatia hipertrofică 915
„Ousthouse urine disease" 326
„Overlap syndrome" 953, 954

Oxacilina 474
Oxandrolon 871
Oxaliplatină 620, 621
Oxazepam 704
Oximetidina 189
Oxid de azot 153, 573
Oxifenisatine 406

P

Paclitaxel 98
PAF 513
Pahidermopenostază 183
Palme hepatice 913
Palmitat de calciu 1096
Pancreas ectopic 230
Pancrease 1056
Pancreatin 1056
Pancreatită 1013, 1082
– acută 1013, 1022, 1104, 1110, 1145
– – alcoolică 1015, 1028
– – complicații 1036
– – edematoasă 1013, 1017, 1032, 1034
– – hemoragică 1017
– – litiazică 1028
– – necrotizantă 1017, 1036, 1037
– – postgastrectomie 260
– cronică 171, 325, 1141, 1147, 1174, 1175
– – calcifiantă 1174
– – recidivantă 1050
Pancreatoduodenectomie 1085
Pancreazimin colecistochinină 1037
Panderal 451
Pangastrită 117
Panhipopituitarism 551
Paniculita 1077
Panterie 1056
Pantaprazol 58, 195
Papaverina 1113, 1128
Papilita 1146
Papilotomia 1038
Papilom ampular 1154
– esofagian 84, 87
Papilovirus 88
Paraldehida 705
Paracenteza 931, 932, 1103
Paraclorfenolalanina 461
Paracoccidioides 480
Paramomicine 484, 488, 498
Parathormon 1080
Paroxetine 635
Pasteurella 940
Pelioza hepatică 840
Penetrația ulcerului duodenal 176
– – gastric 174
Penicilamina 955, 960, 1130
Penicilina 413, 476, 971
Pensa diafragmatică 48
Pentasa 532
Pentazocina 705
Pentobarbital 704
Pepsina 49
Pepsinogen 129
Peptidaze 320
Peptobismol 403
Perforația colecistului 1126
– colonului 525
– diverticulului esofagian 80
– – colonic 578, 580
– ulcerului duodenal 176
– – gastric 173
Periactine 459, 461
Periangiocolita 524
Periarterita nodoasă 1178
Pericardita constrictivă 167, 881, 957
Pericolecistita 1110
Peritonita 438, 970, 1145
Peritonita bacilară spontană 939, 1159, 1160, 1170, 1172
– fecaloidă (Hinchey IV) 582
– generalizată 580
– purulentă (Hinchey III) 582
– tuberculoasă 1160, 1170, 1171, 1175
Peroxid de hidrogen 513
Petești 914
Pethidină 402
Phenotiazină 403
Phentolamine 459
Phenoxibenzamine 459
Phenytoin 347
Piafen 1113, 1128
Picornavirus 801
Picosulfat de sodiu 566
Pielonefrita acută 1030
Piocolecist 1125
Pioderma gangrenosum 524
Pipida 1109
Pirenzepina 193, 194, 634, 1064
Piridoxina 346, 356, 961

Pirimetamina 347
Pirozis 14, 40
Piroxicam 69
Pixocortol pivalat 534
Plasmă umană 291
Plasmafereza 955
Platet Activity Factor 513
Plesiomonas 466
Pleurezia pancreatrică 464
Plexul mienteric Auerbach 13, 547, 548
– submucos Meissner 547, 548
Pneumonie recurentă 50
Pneumoperitoneu 525
Polidocanol 292, 935
Polimixină B 474
Poliomielită 36
Poliomiozita 24, 31
Polinevrită 602
Polip gastric 220, 236, 239
– – hamartomatos 239
– – hiperplasiogen 225
– – hiperplastic 224, 239, 1097
Polipectomie colonoscopică 611
Polipectomie endoscopică 222
Polipeptid intestinal vasoactiv 386, 544
– pancreatic 1065, 1071, 1072
Polipi gastrici multipli 223
– colesterolici 1142
Polipoza adenomatoasă familială 592
– gastrică difuză 223
– juvenilă familială 593
Poliserozita familială paroxistică 1178
Polizaharide 306
Pompa de protoni 195
Porfiria cutanea tarda 824
– eritropoietică 644
Potasiu 945
Potențiale evocate 684
Poțiunea Fowler 999
Poziția Trendelenburg 51
Praziquantel 490
Prazosin 678
Prânz baritat solid 15
– marcat cu Te^{99} 24, 52
– pancreatic Lundh 1049
Prednison 533, 783, 870, 955, 1069, 1183
Prednisolon 533, 539, 541, 870
– 21-fosfat 533
Presiunea intrasplenică 675
– portală 675
– varicelor esofagiene 675
Primidona 347
Probanthina 402
Procedeul Hartmann 580
– Hill 78
Proctocolita 502
– granuloasă 504
– idiopatică 504
Progesteron 56, 997
Progestine 997
Proglumid 188, 194
Prokinetice 634
Prolamine 420
Prolaps rectal 560
Prolina 321, 420
Propantelina 402, 418
Propiltiouracil 871
Propanolol 201, 459, 677, 853, 881, 928, 929, 938
Prostaciclina 512
Prostaglandine 151, 188, 389, 390, 455, 512, 943
– A_2 56
– E_1 56
– E_2 56, 149
– de sinteză 293
Prostatoree 562
Proteaze pancreatice 318
Proteus 464, 465, 466, 1131
Proteina autoantigen 40 KD 515
– de fixare a vitaminei B_{12} 987
– DQ_2 425
– DQ_8 425
– Gs 188
– R 349
Proteine alimentare 317
Proteinkinaze 388, 390
Protooncogene 587
Prurit 646, 955
Provitamina A 357
Pseudochist pancreatic 1017, 1175
Pseudodiverticuloza esofagiană 82
Pseudomelanosis coli 566
Pseudomixom peritoneal 1179
Pseudomonas aeruginosa 464, 466, 1131
Pseudoobstrucție colonică 561
– intestinală 549
Pseudosindrom Wilson 681
Pseudotumoră esofagiană 84
– gastrică 230
Psillium 565
Psoriazis 999

Pteroil-poliglutamat 347
Puncție biopsie peritoneală percutană 1165
Purpura reumatoidă 1178
Pyrantel pamoat 486, 487

R

Radiații ionizante 88
– γ 492
– X 292
Radicali de oxigen 513
– hidroxil 513, 863
– lipidici 863
Radiodiagnosticul cancerului esofagian
– – colonic 618
– – gastric 246
– duodenitelor 276
– – în afecțiuni biliare 1099
– – boli intestinale 398, 438
– – tumori benigne gastrice 221
– ulcerului duodenal 167
– – gastric 166
Radiografia abdominală simplă 1026, 1047
– hipocondrului drept 973, 1099, 1142
Radioscopia digestivă cu substanță de contrast 1026, 1048
Radioterapia cancerului esofagian 98
– – hepatic 996
– – rectocolonic 618
Radium 999
Raffinoza 396
Ranitidina 58, 188, 191, 293, 461, 1064
Receptorii inhibitori ai secreției gastrice acide 188
– – prostaglandinici 188
– – somatostatinei 188
– stimulatori ai celulelor parietale 188
– – acetilcolinici 188
– – histaminici 188
– – gastrinici 188
Rectocel 552, 560
Rectoragie 601
Rectosigmoidoscopie 397, 602
Reflux duodenogastric 49
– gastroesofagian 28, 45, 268, 562
– – în sarcină 51
– – – sclerodermie 51
Regurgitația 14, 49, 50
Reptilase 292
Retinol 357
Retrovirus 801
Rezecții polare gastrice 28
Rezonanța magnetică nucleară 605, 649, 685, 1101
Rheomacrolide 290
Rhisopus 481
Ribavirina 826
Riboflavina 354, 356
Rifabutin 535
Rifampicina 496, 709, 853
Rifamixin 709
Rigiditatea în „lamă de briceag" 680
Rioprostil 205
Roferon 803
Romergan 760
Rotavirusuri 477, 497
Roxatidină 188, 193
Rowasa 532
Ruptura canalului pancreatic 1021
– herniei ombilicale 948

S

Sacroileita 524
„Salami ulcer" 276
Salazopirina 347, 494, 528
Salmonella 387, 391, 407, 464, 466
– agona 471
– anatum 471
– bovis 471
– enteriditis 471
– Hirschfeldi 471
– London 471
– morbificans 471
– Panama 471
– parathyphi 471
– schottmulleri 471
– typhi murium 471
Salmoneloze 471, 506
– non-tifoide 472
Salofalk 532
Sandostatin 403, 404, 459
Salpingita acută 576
Sarcina 72
Sarcocystis 484
Sarcocystidae 484
Sarcoidoza 954

Sarcomul diverticulului esofagian 80
– esofagian 84, 100
– pancreatic 1073
– rectocolonic 624
– Kaposi 450, 500
Schistosoma 465, 489, 665
Schistosomiaza 489, 665
Schwanom gastric 230
Scintigrafia 458
– biliară 1101, 1122
– esofagiană 15, 92
– hepatică 644, 1143
Sclerodermia 29, 395, 572, 1168
Scleroterapia endoscopică a varicelor esofagiene 292, 679, 935, 938
Scleroza glomerulară cirotică 915
– laterală amiotrofică 25, 30
– oddiană 1105
– multiplă 31
Scolecşi 972
Scorul CAGE 884
Scobutil 402, 634, 1113, 1128
Secretina 182, 386
Septata intestinalis 499
Semnul Blumer 245
– „clăbucului de săpun" 1026, 1034
– colonului transvers „retezat" 1026
– cortului 227, 228
– Cullen 1021
– Grey-Turner 1021
– Murphy 880
– Schindler 227, 228
– Virchow 245
Semustina 1086
Senna 406, 566
Serotonina 386, 389, 454, 549, 697
Sertralina 635
Sfincterectomia endoscopică 1135
Sfincteroplastie 1034
Sfincterotomia endoscopică 1117, 1138
Sfincterul esofagian inferior 11, 13
– – superior 11
Shigella 464, 466
– boydii 468
– dysenteriae 468
– flexneri 468
– sonney 468
Shigeloze 468
Sialadenita 824
SIDA 393, 498, 1124, 1136
Sideremia 881
Sifilis hepatic 969
– – congenital 970
– – dobândit prin infecţie 970
Sindromul adenoamelor plate (FAS) 593
– Alzheimer 200
Banti 665
– Barrett 28, 55, 62, 596
– Behçet 958
– Budd-Chiari 666, 881, 920, 957, 958, 974, 1167, 1170
– carcinoid 389, 403, 406
– coprologic din diaree 394
– CREST 28, 64, 952, 953
– Crigler-Najjar 644, 651, 655
– Cronkite-Canode 446
– Cruveihier-Baumgarten 678, 918
– Cushing 602, 1071
– de ansă aferentă 267
– – – oarbă 336
– – cancer rectocolonic, ereditar, particularităţi genetice 593
– – colestază 647
– – citoliză 647
– – detresă respiratorie 718
– – hamartomatoză colonică ereditară 593
– – holeră pancreatică 390, 393
– – intestin scurt 410
– – neoplazie endocrină multiplă 181, 408
– – ruminaţie 36
– – sevraj 881
– – suprapunere 953, 954
– Demon-Meigs 1160, 1170, 1179
– diareei apoase 1061, 1068
– Dubin-Johnston 644, 657
– dumping 264
– – tardiv 266
– – hipertensiune portală 663
– Ehlers-Danlos 572
– Gardner 446, 592
– Gilbert 644, 651, 654
– hemoragipar 914, 920
– hepatorenal 942, 947
– Horner 90, 1084
– icteric 639
– Johanson-Blizzard 323
– Konig 601
– Lesser-Trelat 245
– Lynch 586
– malabsorbţiei 299, 300
– Mallory-Weiss 123, 281, 293, 934
– Marfan 572

- MEN I 1062, 1065
- MEN II 408
- Muir-Torre 586
- nefrotic 1160, 1168
- Neuhausser 183
- Ogilvie 561
- paraneoplazic 90, 245
- - în cancerul rectocolonic 602
- perineului coborât 552, 567
- planşeului pelvin spastic 552
- Peutz-Jeghers 193, 446
- Plummer-Vinson 30, 88
- postcolecistectomie 1145
- postprandial precoce 264
- - tardiv 266
- Raynaud 64, 602
- Reye 707, 894
- rotor 644, 651, 659
- Schwachman 324
- Sengstaken-Blakemore 937
- Shy-Drager 556
- Shimke 408
- Sicca 952, 953
- Sipple 408
- Sumerskill 644, 651, 659
- Trousseau 245
- Turcot I 586, 592
- Turcot II 586
- WDHA 406
- Werner 181, 262
- Werner-Morrison 398, 1061, 1068
- Wernike 707
- Williams 572
- Zelweger 335
- Zieve 768, 858, 914
- Zollinger-Ellison 170, 180, 262, 325, 335, 1060, 1062

Sinteza dizaharidelor 308
Sinusuri Rokitanski-Aschoff 1141
Siringobulbie 36
Sistem Ann Arbor 452
Sitosterol 340
SMECTA 402
Spasmul esofagian difuz 18, 22
- sfincterului Oddi 1146, 1148
Spaţiile Disse 949
Spirocheta pallida 970
Spironolactona 931, 1182
Splenomegalia 245, 666, 673, 912, 917, 930, 1077
Spondilita anchilozantă 523
Soluţie hemostatică 293
- Ringer 290, 401
Somatostatina 153, 195, 294, 409, 461, 678, 679, 936, 1037, 1056, 1061
Sorbitol 306, 404
Somatostatinom 1061, 1071
Stafilococ alb 461, 466
- auriu 966
Staza biliară 1119
Steatohepatită non-alcoolică 887
Steatoree 1071
Steatoza hepatică 840, 887, 889, 924, 940
Steluţe vasculare 912
Stenoza ampulară 1146
- biliară 1144
- - postoperatorie 1146
- colonică 526
- gurii de anastomoză post-gastrectomie 260
- mitrală
- peptică esofagiană 55

Steroizii anabolizanţi 871, 971, 981
Stibogluconat 491
Steptococ viridans 966
Streptomicină 476
Streptozocină 1068, 1071
Streptozotocină 460, 1080
Stricturi esofagiene 87
Stoichioza 306
Strongiloides 436, 464
Strongyloides stercoralis 486
Strongiloidoză 407, 486
Subcitrat de bismut 202, 204
Substanţa P 455, 513, 548
Substanţe anionice 197
- vasoactive 291

Substituenţi macromoleculari 290
Sucralfat 59, 205, 293
Sucroză 305, 307
Sulfadiazina 481
Sulfosuccinat de dialil de sodiu 567
Sulfpiridină 528, 529
Sulfat de magneziu 404
- - sodiu 567
- feros 441

Sulindac 122, 592
Supozitoare de bisacodil 567
- - glicerină 567
Suprexal 461
Supuraţii postgastrectomie 259

Ş

Şunt peritoneo-venos 933, 1182, 1183
– – – Denver 1183
– – – Le Veen 1183
– porto-cav chirurgical 937
– – transjugular intrahepatic 937, 938
– porto-sistemic transjugular 294

T

Taenia echinococcus granulosus 970
– saginata 465, 488
– solium 465, 488
Talasemie 644
Tamponada esofagiană cu sondă cu balonaş 937
Tamoxifen 997
Tegretol 716
Tehneţiu 556, 649
Telangiectazii 64
Telenzepina 188, 193, 639
Teniaza 488
Teofilina 191
Teratom ovarian 1179
Terlipresină 936
Tetraciclina 202, 418, 454, 467, 473, 476, 484, 485
Tetraclorura de carbon 716
Testosteron 963
Testul Bernstein 53
– Coombs 768
– Elisa 483
– Lundh 1049
– Reitan 683, 684
– Schilling 129, 376, 411, 1047
Thiabendazol 487, 491, 1136
Thiopental 723
Thorotrast 999, 1000
Tiamina 354, 355
Tiotidina 189
Tinidazol 126
Tiroidita 824, 953
– autoimună 952
– Hashimoto 129
Tirozina 318, 693, 699
Tirozinemia 979
Tiroxina 1078, 1080
Tobramicina 1134, 1138, 1184
Tocoferol 360
Toleranţa la glucoză 1047
Tomudex 621
Tomografia computerizată 605, 649, 685, 1027, 1048
Tonsilita 36
Torecan 1113
Toxina botulinică 19
Transaminaze 915
Transforming Growth Factor 133, 513
Transecţia esofagiană 937
Transplant hepatic 723, 761, 884, 929, 937, 938, 952, 961, 963, 998
Tranzitul colonic 546
Trasylol 1037
Trehaloza 306, 307
Trematode 465, 489
Treponema pallidum 970
Triada Charcot 1106, 1132
– Carney 253
Triamteren 347, 1182
Trientina 961
Trichinella spiralis 465, 490
Trichineloza 490
Trichuris trichiura 464
Tricocefaloza 487
Trigliceride 327
– cu lanţ mediu 392, 417, 1057
Triglicol-vasopresina 678
Trimetoprim 347, 469, 473
– sulfametazol 942
Trimipramina 197
Trimoprostil 205
Tripanosoma cruzi 13, 549
Tripeptide 321
Tripsina 318, 1018
Triptofan 318, 326, 693, 697, 916
Trisilicat 198
Trizomia 7, 67
Trypanosoma 465
Trombocitoză 986
Tromboflebita migratorie 602
– recurentă 245
Tromboxan 512, 530, 922, 944
Tromboza portei 840, 881, 948, 1168
– venelor hepatice 665, 958
– – suprahepatice 958
Tuberculostatice 696

Tuberculoza ileală 337
Tulburări funcționale ale veziculei biliare 1104
Tumorile argentafine 391, 454
– carcinoide 584
– – apendiculare 625
– – cecale 626
– – intestinale 454
– – rectale 625
– chistice abdominale 1165
– colului uterin 595
– endometrului 595
– esofagului 83
– – benigne 83
– – maligne 85
– – secundare 101
– gastrice 217
– – benigne 217, 219, 225
– – maligne 232, 253
– hepatice 968
– – benigne 841, 968, 977
– – maligne 841, 978
– intestinului subțire 442, 461
– Krukenberg 245, 1183
– pancreasului endocrin 1060
– – maligne 1073
– rectocolonului 583
– vateroduodenale 1154
– vezicii urinare 595
– veziculei biliare 1149
– Wilms 958

U

Ulcerogeneza duodenală 154
– gastrică 154
Ulcerul duodenal 137, 175
– endocrin 180
– gastric 137, 237
– – acut 158, 179
– – – Curling 158
– – – Cushing 158
– – malignizat 157
– – penetrant 1029
– – perforat 1123
– – la vârstnici 179
– – – coletul herniar 76
– peptic postoperator 260
Ulcere multiple 157
Ulcosilvanil 195
Ultrasonografia 676
– hepatică 649
Unghiul ano-rectal 551
– His 48, 49, 73
– Treitz 309
Ureaza 145
Uremia 702
Uretesohidronefroza 525
Ureterosigmoidostomie 515
Urobilinogen 642
Ursodiol 1115
Uter gravid 1165

V

Vagotomie 28, 215, 391
– supraselectivă 1064
Valium 704
Valproate 716
Valvă unidirecțională 1182
Vancomicină 496, 500
Varice ano-rectale 918
– colonice 919
– esofagiene 671, 919
– gastrice 919
Vasculite sistemice 1030, 1178
Vasoactive Intestinal Polipeptide 13, 1061, 1068
Vasoconstrictoare splanhnice 936
Vasodilatative 678
Vasopresina 678, 936, 1072
Velferon 803
Venostat 292, 760
Venter 293
Verapamil 19
Vermox 486, 975, 976
Vespertilio 1178
Vezicula calcică 1097, 1142
– de porțelan 1142
– fragă 1097, 1142
– urinară supradestinsă 1165
Vibriocholerae 387, 460, 464, 465, 466, 467
– parahaemolyticus 466, 467
Vindesim 98
Vincristin 620
Viokase 1056
Vipom 386, 390, 393, 403, 406, 1061, 1068

Virazole 827
Virusul citomegalic 499, 1124, 1136
– ECHO 464, 477, 478
– Epstein-Barr 449, 450
– hepatitic A 725
– – B 786, 788, 950, 979
– – C 450, 817, 950, 979
– – D 808, 979, 988
– helper 808
– herpes 450, 801
– HIV 449
– Norwalk 464, 478
– poxpapova 801
Vitiligo 129
Vivonex 417
Vitamina A 955, 956
– B_1 91, 354, 355, 759
– B_2 354, 356
– B_6 354, 356, 759
– B_{12} 129, 319, 411
– C 354
– D_1 955, 956
– D_2 359
– D_3 354
– E 955, 956
– K 291, 955, 956
– K_1 291, 360
– K_2 360
– K_3 291

W

Warfarina 852

X

Xantomatoza osteotendinoasă 335
Xantoame cutanate 953
Xilina 1113
Xilitol 404
Xiloza 376

Y

Yersinia 464, 466
Yersinioza enterocolitica 387, 391, 407, 474
– pseudotuberculoasă 474

Z

Zaharoza 305
Zentel 486, 975, 976
Zilenton 535
Zinc 710, 961, 1071