

Rinichiul și sistemul colector renal

CUPRINSUL CAPITOLULUI

Manifestările clinice ale bolilor renale 517	Bolile vasculare ale rinichiului 538	Boala polichistică renală cu transmitere autozomal recesivă (a copilului) 544
Bolile glomerulare 518	Arterionefroscleroza 539	Bolile chistice ale medularei renale 544
Mecanismele leziunii și bolii glomerulare 519	Hipertensiunea malignă 539	Obstrucția fluxului urinar 545
Sindromul nefrotic 523	Microangiopatiile trombotice 540	Litiază renală 545
Sindromul nefritic 529	Boala renală cronică 541	Hidronefroza 545
Glomerulonefrita rapid progresivă 531	Bolile chistice ale rinichiului 542	Tumorile 547
Bolile care afectează tubii și interstițiul renal 533	Chisturile simple 542	Tumorile rinichiului 547
Nefrita tubulo-interstițială 533	Boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (a adultului) 542	
Nefropatia tubulară acută 537		

Rinichiul este un organ cu structură complexă, care a evoluat pentru a îndeplini numeroase funcții importante: excreția produșilor de metabolism, reglarea nivelurilor de sare și apă din organism, menținerea echilibrului acido-bazic și secreția unor hormoni și prostaglandine. Bolile rinichiului sunt la fel de complexe ca și structura acestuia, dar pot fi studiate prin clasificarea afecțiunilor în funcție de elementul structural afectat: glomeruli, tubi renali, interstițiu și vase de sânge. Această abordare tradițională este utilă deoarece manifestările precoce ale bolilor care afectează oricare dintre elementele structurale tind să fie diferite. În plus, unele structuri par să fie mai vulnerabile la anumite tipuri de leziuni renale; de exemplu, de obicei bolile glomerulare sunt mediate imunologic, în timp ce bolile tubulare și interstițiale sunt cauzate mai frecvent de agenți toxici sau infecțioși. Totuși, unele boli afectează mai mult de o structură, iar datorită interdependenței funcționale a componentelor renale, prin lezarea uneia dintre ele aproape întotdeauna sunt afectate secundar și celelalte. Astfel, leziunile glomerulare severe alterează fluxul la nivelul sistemului vascular peritubular; în schimb, leziunile tubulare, asociate cu creșterea presiunii intraglomerulare și secreția de citokine și chemokine, pot induce apariția sclerozei glomerulare. Indiferent de locul leziunii inițiale, boala renală cronică are o evoluție progresivă, afectează treptat toate cele patru componente structurale ale rinichiului și determină *insuficiență renală (boală renală în stadiu terminal)*. Din acest motiv, semnele și simptomele precoce ale afectării renale sunt importante în identificarea cauzei inițiale a bolii, și de aceea vor fi discutate separat în cadrul fiecărei boli. Rezerva funcțională a rinichiului este mare, și ca urmare pot exista leziuni extinse înainte ca disfuncția renală să devină evidentă.

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE BOLILOR RENALE

Manifestările clinice ale bolilor renale pot fi grupate în sindroame destul de bine definite. Unele sunt specifice bolilor glomerulare, iar altele sunt comune mai multor afecțiuni renale. Trebuie definiți câțiva termeni, înainte de a enumera sindroamele.

Azotemia reprezintă creșterea nivelurilor de uree și creatinină din sânge și reflectă o rată de filtrare glomerulară (RFG) scăzută. Scăderea RFG poate fi cauzată de o boală renală intrinsecă sau poate avea cauză extrarenală. *Azotemia prerenală* apare atunci când există o hipoperfuzie a rinichilor, ceea ce produce scăderea RFG în absența afectării parenchimului renal. *Azotemia postrenală* apare în condițiile unei obstrucții a fluxului urinar la un nivel inferior de rinichi. Înlăturarea obstrucției duce la corectarea azotemiei.

Atunci când azotemia determină manifestări clinice și anomalii biochimice sistemice, este denumită *uremie*. Uremia se caracterizează nu numai prin insuficiența funcției excretorii renale, ci și prin diverse anomalii metabolice și endocrine asociate cu afectarea renală. În plus, există afectare secundară gastrointestinală (e.g. gastroenterită uremică), neuromusculară (e.g. neuropatie periferică) și cardiovasculară (e.g. pericardită uremică fibrinoasă).

În continuare sunt descrise pe scurt sindroamele renale principale:

- *Sindromul nefritic* este cauzat de leziuni glomerulare și are debut acut cu hematurie, de obicei vizibilă macroscopic (prezența de eritrocite și cilindrii eritrocitari în urină), proteinurie ușoară până la moderată, azotemie,

- edem și hipertensiune. Este tabloul clinic clasic la prezentare în glomerulonefrita poststreptococică acută.
- **Sindromul nefrotic** este un caracterizat prin proteinurie masivă (excreția depășește 3,5 g de proteine/zi la adulți), hipoalbuminemie, edem sever, hiperlipidemie și lipidurie (prezența lipidelor în urină).
 - **Hematuria asimptomatică**, sau **proteinuria non-nefrotică**, sau o combinație a celor două reprezintă de obicei o manifestare a unor leziuni glomerulare ușoare.
 - **Glomerulonefrita rapid progresivă** este asociată cu afectare glomerulară severă și are drept consecință pierderea funcției renale în câteva zile sau săptămâni. Se manifestă prin hematurie microscopică, eritrocite dismorfice și cilindrii eritrocitari în sedimentul urinar, și proteinurie ușoară până la moderată.
 - **Afectarea renală acută** este caracterizată prin oligurie sau anurie (absența fluxului urinar) și azotemie cu debut recent. Poate fi rezultatul leziunilor glomerulare (precum glomerulonefrita rapid progresivă), interstițiale, vasculare (precum microangiopatia trombotică) sau al nefropatiei tubulare acute.
 - **Boala renală cronică**, caracterizată prin manifestări clinice și uremie de lungă durată, este consecința sclerozei renale progresive, indiferent de etiologie, și poate culmina cu insuficiență renală, care necesită dializă sau transplant.
 - **Infecția tractului urinar** se caracterizează prin bacteriurie și piurie (prezența de bacterii și leucocite în urină). Infecția poate fi simptomatică sau asimptomatică și poate afecta rinichiul (pielonefrită) sau numai vezica urinară (cistită).
 - **Nefrolitiaza** (litiaza renală) se manifestă prin colică renală, hematurie (fără cilindrii eritrocitari) și formare recurentă de calculi.

În afară de aceste sindroame renale, sunt frecvent întâlnite **obstrucția tractului urinar** și **tumorile renale**, cu semne și simptome asociate disfuncției renale; acestea vor fi discutate ulterior.

BOLILE GLOMERULARE

Bolile care afectează glomerulul renal alcătuiesc o categorie de boli renale importante. Glomerulul este alcătuit dintr-o rețea de anastomoze capilare acoperite de două straturi de epitelii. Epiteliul visceral (alcătuit din podocite) este o parte intrinsecă a peretelui capilar, în timp ce epiteliul parietal tapetează spațiul Bowman (spațiul urinar), cavitatea în care se colectează inițial ultrafiltratul plasmatic. Peretele capilarelor glomerulare reprezintă unitatea de filtrare și este alcătuit din următoarele elemente (Fig. 13-1 și 13-2):

- Un strat subțire de **celule endoteliale fenestrate**. Fiecare fenestrație are un diametru de 70-100 nm.
- O **membrană bazală glomerulară (MBG)** cu un strat central gros, electronodens, *lamina densa*, și straturi periferice, mai subțiri, electronotransparente, *lamina rara interna* și *lamina rara externa*. MBG este alcătuită din collagen (în cea mai mare parte de tip IV), laminină, proteoglicani polianionici, fibronectină și diferite alte glicoproteine.
- **Podocitele**, celule cu structură complexă, care posedă procese interdigitate înglobate în lamina rara externa a membranei bazale și aderente de aceasta. **Pedicelele** adiacente sunt separate prin **pori de filtrare** cu lățimea de 20-30 nm, peste care este dispusă o diafragmă subțire

de filtrare compusă în cea mai mare parte din nefrină (a se vedea mai jos).

- Ghemul capilar este susținut de **celule mezangiale**, care sunt dispuse printre capilare. Matricea mezangială asemănătoare unei membrane bazale formează o rețea în care sunt răspândite celulele mezangiale. Aceste celule, de origine mezenchimală, sunt contractile și au capacitatea de a prolifera, de a depune collagen și alte componente ale matricei, și de a secreta diverși mediatori activi biologic.

În mod normal, sistemul de filtrare glomerulară este extrem de permeabil pentru apă și solvați mici și aproape complet impermeabil pentru moleculele cu dimensiunea și sarcina electrică moleculară a albuminei (o proteină de 70.000 kDa). Această permeabilitate selectivă, denumită funcția de barieră glomerulară, asigură separarea moleculelor proteice în funcție de dimensiunea lor (cu cât sunt mai mari, cu atât sunt mai puțin permeabile), de sarcina lor electrică (cu cât sunt mai cationice, cu atât sunt mai permeabile) și de configurația acestora. Caracteristicile normale ale barierei glomerulare depind de structura complexă a peretelui capilar, de integritatea MBG și de numeroasele molecule anionice prezente în perete, precum proteoglicanii acizi ai MBG și sialoglicoproteinele straturilor celulare epiteliale și endoteliale. *Podocitul îndeplinește un rol cheie în menținerea funcției de barieră glomerulară.* Diafragmele de filtrare ale podocitelor sunt importante bariere de difuziune pentru proteinele plasmatice, iar podocitele sunt implicate în sinteza componentelor MBG.

În ultimii ani au fost descifrate multe informații despre structura moleculară a barierei de filtrare glomerulară. *Nefrina*, o glicoproteină transmembranară, este cea mai importantă componentă a diafragmei de filtrare dispusă între pedicelele adiacente. Moleculele de nefrină dintre pedicelele adiacente se leagă unele de altele în centrul diafragmei de filtrare prin punți disulfidice. Porțiunea intracelulară a nefrinei interacționează cu diferite proteine semnal și ale citoscheletului (Fig. 13-1). Nefrina și proteinele sale asociate, printre care este inclusă și *podocina*, au un rol critic în menținerea permeabilității selective a barierei de filtrare glomerulară. Acest rol este ilustrat de bolile ereditare rare, în care mutațiile nefrinei sau ale proteinelor asociate determină transvazarea anormală a proteinelor plasmatice în urină, ceea ce duce la apariția sindromului nefrotic (discutat ulterior). Această observație sugerează că defectele dobândite ale funcției sau structurii diafragmei de filtrare constituie un mecanism important al proteinuriei, elementul definitoriu al sindromului nefrotic.

Leziunile glomerulare pot fi cauzate prin diverse mecanisme și în contextul mai multor boli sistemice (Tabelul 13-1). Bolile mediate imun precum lupusul eritematos sistemic, afecțiunile vasculare ca hipertensiunea arterială și sindromul hemolitic uremic, bolile metabolice cum ar fi diabetul zaharat, și unele boli ereditare precum sindromul Alport, produc frecvent leziuni glomerulare. Acestea sunt numite **boli glomerulare secundare**, pentru a fi diferențiate de afecțiunile în care rinichiul este singurul organ afectat și care sunt numite **boli glomerulare primare**, discutate mai târziu în cadrul acestei secțiuni. Leziunile glomerulare produse în contextul unor boli sistemice sunt discutate în altă parte.

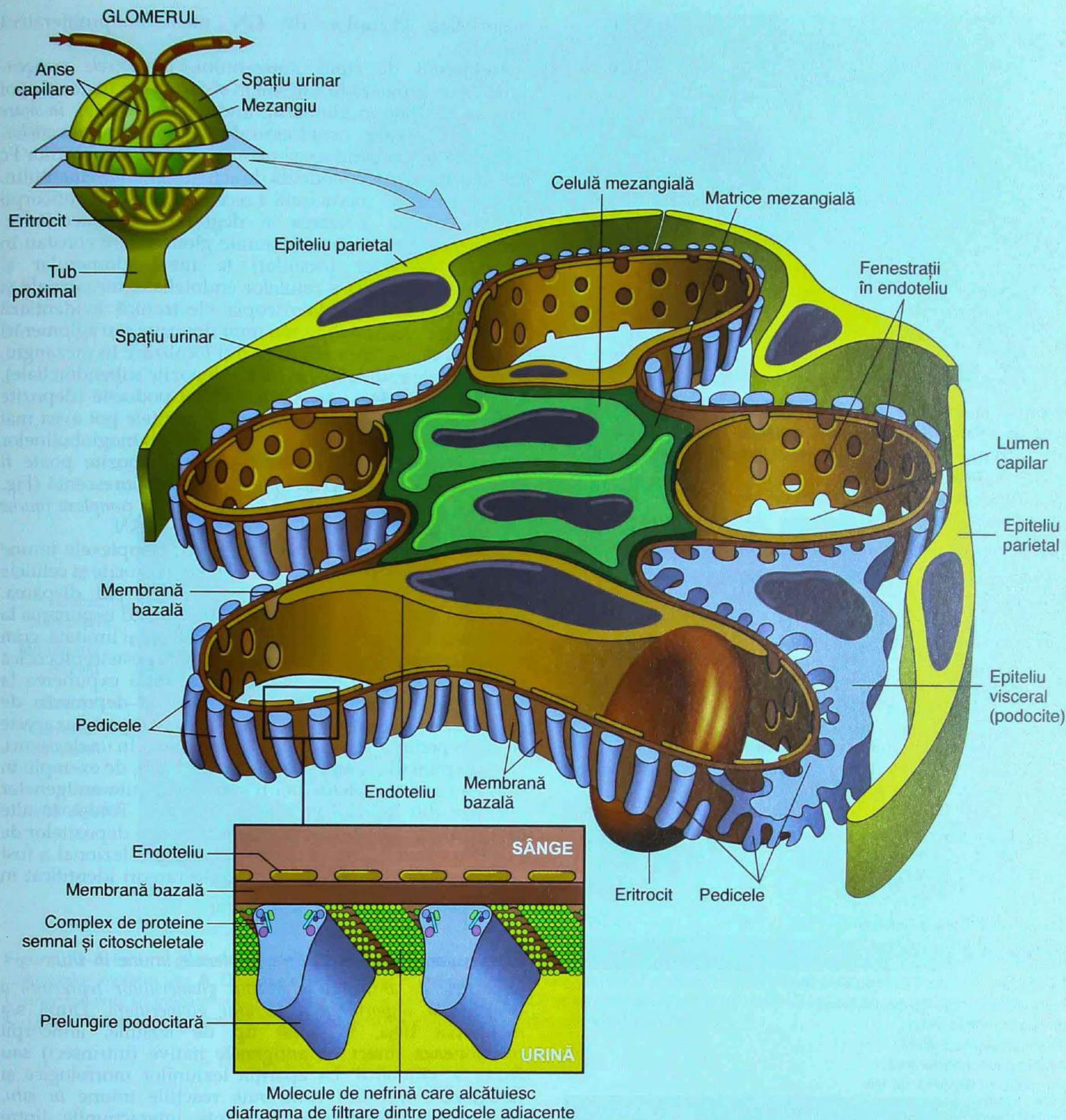


Figura 13-1 Reprezentare schematică a unui lobul de la nivelul unui glomerul normal.

Mecanismele leziunii și bolii glomerulare

Deși se cunosc puține date despre agenții etiologici sau factorii declanșatori, este clar faptul că la baza majorității bolilor glomerulare primare și a multor boli glomerulare secundare se află mecanisme imune. În condiții experimentale, glomerulonefrita (GN) poate fi indusă cu ușurință de antibiotice, iar depozitele de imunoglobuline, adesea cu diferite componente ale complementului, sunt frecvente la pacienții cu GN. Mecanismele imune mediate celular pot deține și ele un rol în anumite boli glomerulare.

Există două forme de leziuni cauzate de anticorpi: (1) leziuni produse prin depunerea de complexe antigen-anticorp circulante solubile în glomerulii renali și (2) leziuni produse de anticorpi care interacționează *in situ* în glomerul, fie cu antigene glomerulare insolubile native (intrinseci), fie cu antigene circulante fixate în glomerul (Fig. 13-3). În plus, anticorpii îndreptați împotriva componentelor celulare glomerulare pot produce leziuni glomerulare. Aceste căi nu se exclud reciproc, iar la om pot contribui împreună la producerea leziunilor.

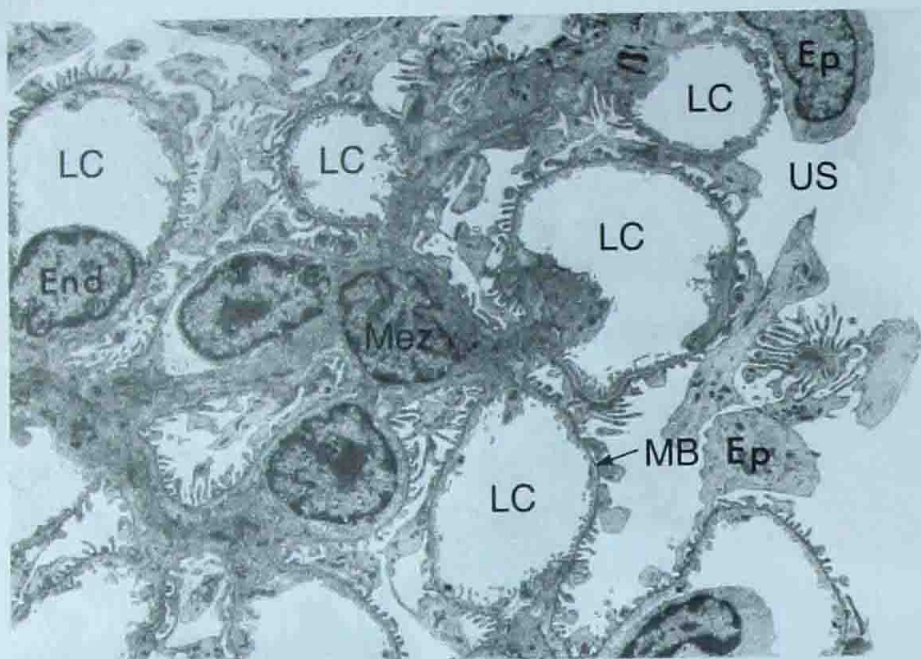


Figura 13-2 Imagine de microscopie electronică, cu obiectiv mic, a unui glomerul de șobolan. MB, membrană bazală; LC, lumen capilar; End, endoteliu; Ep, celule epiteliale viscerale (podocite) cu pedicele; Mez, mezangiu; US, spațiu urinar.

Glomerulonefrita indusă de complexe imune circulante

Patogeneza bolilor cu complexe imune este discutată în detaliu în Capitolul 4. Aici sunt trecute în revistă numai trăsăturile particulare legate de afectarea glomerulară din GN.

În bolile mediate de complexe imune circulante, glomerulul poate fi considerat un "martor nevinovat" deoarece nu declanșează reacția. Antigenul nu are origine glomerulară. El poate fi endogen, ca în GN asociată cu lupusul eritematos sistemic, sau poate fi exogen, cum este în GN consecutivă unor infecții bacteriene (streptococice), virale (hepatita B), parazitare (malaria cu *Plasmodium falciparum*) și cu spirochete (*Treponema palidum*). În multe cazuri antigenul declanșator este necunoscut, ca în

majoritatea cazurilor de GN membranoproliferativă (GNMP).

Indiferent de tipul antigenului, *complexele antigen-anticorp* se formează în situ sau în sistemul circulator și apoi sunt sechestrate în glomerul, unde *produc leziuni*, în mare parte prin activarea complementului și atragerea leucocitelor. Leziunile se pot produce și prin implicarea receptorilor Fc ai leucocitelor, independentă de activarea complementului, deoarece legarea încrucișată a receptorilor Fc de anticorpii IgG determină activarea și degranularea leucocitelor. Indiferent de mecanism, leziunile glomerulare constau în infiltrat leucocitar (exsudat) la nivel glomerular și proliferare variabilă a celulelor endoteliale, mezangiale și epiteliale parietale. Microscopia electronică evidențiază complexe imune sub forma unor depozite sau aglomerări electrono-dense, care pot avea trei localizări: în mezangiu, între celulele endoteliale și MBG (depozite subendoteliale), sau între suprafața externă a MBG și podocite (depozite subepiteliale). În anumite cazuri, depozitele pot avea mai mult de o singură localizare. Prezența imunoglobulinelor și complementului la nivelul acestor depozite poate fi demonstrată prin microscopie cu imunofluorescență (Fig. 13-4, A). Aspectul și localizarea depozitelor de complexe imune sunt utile în diferențierea diferitelor tipuri de GN.

După ce sunt depozitate în rinichi, complexe imune pot fi degradate sau fagocitate de către leucocite și celulele mezangiale, iar modificările inflamatorii pot dispărea. Acest tip de evoluție este întâlnit atunci când expunerea la antigenul declanșator este de scurtă durată și limitată, cum se întâmplă în majoritatea cazurilor de GN poststreptococică sau de cauză infecțioasă acută. Însă, dacă expunerea la antigen se menține în timp, formarea și depunerea de complexe imune cu leziuni consecutive se repetă, iar aceste cicluri repetitive duc la apariția GN cronice. În unele cazuri, sursa expunerii cronice la antigen este clară, de exemplu în infecția cu virusul hepatitei B și în cazul auto-antigenelor nucleare din lupusul eritematos sistemic. Totuși, în alte cazuri, antigenul rămâne necunoscut. Rolul depozitelor de complexe imune circulante în mecanismul lezional a fost studiat pe modele animale, dar este rareori identificat în bolile omului.

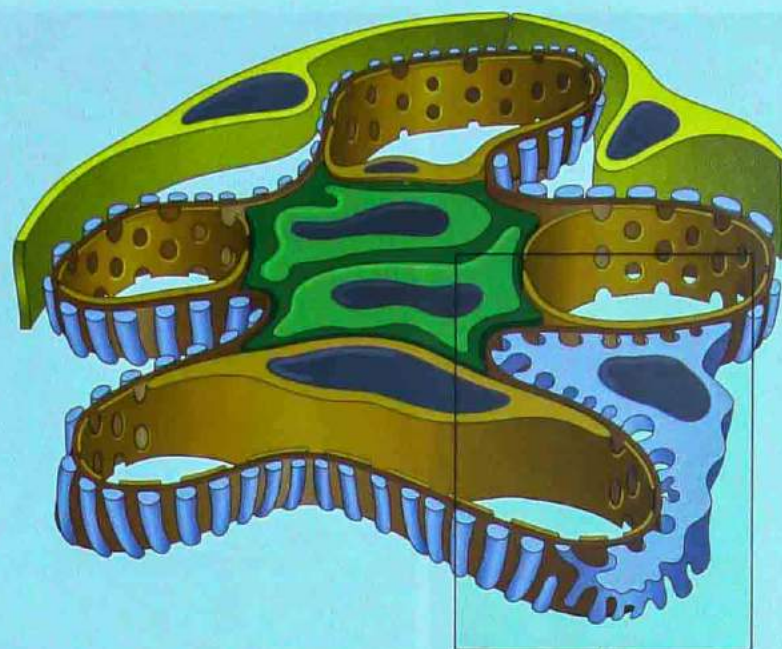
Tabelul 13-1 Bolile glomerulare

Boli glomerulare primare
Nefropatia glomerulară cu leziuni minime
Glomeruloscleroza segmentară focală
Nefropatia membranoasă
GN postinfecțioasă acută
GN membranoproliferativă
Nefropatia cu depozite de IgA
Glomerulopatii secundare bolilor sistemice
Lupusul nefritic (lupus eritematos sistemic)
Nefropatia diabetică
Amiloidoza
GN secundară mielomului multiplu
Sindromul Goodpasture
Poliangeita microscopică
Granulomatoza Wegener
Purpura Henoch-Schönlein
GN asociată cu endocardita bacteriană
Microangiopatia trombotică
Afecțiuni ereditare
Sindromul Alport
Boala Fabry
Mutații ale proteinelor podocitare/diafragmei de filtrare

GN, glomerulonefrită; IgA, imunoglobulină A

Glomerulonefrita indusă de complexe imune in situ

Depozitele de anticorpi la nivelul glomerulilor reprezintă o componentă importantă a leziunii glomerulare. După s-a menționat deja, în acest tip de leziune, anticorpii reacționează direct cu antigenele native (intrinseci) sau fixate în glomerul. La apariția leziunilor morfologice și funcționale din GN contribuie reacțiile imune *in situ*, sechestrarea complexelor circulante, interacțiunile dintre aceste două evenimente și determinanții hemodinamici și structurali locali de la nivelul glomerulului. Anticorpii pot reacționa *in situ* și cu antigene neglomerulare, "fixate" în prealabil, care se pot localiza în rinichi prin interacțiunea cu diferite componente intrinseci ale glomerulului. Antigenele fixate sunt complexe nucleozomale (la pacienții cu lupus eritematos sistemic); produși bacterieni, precum endostoptosină, o proteină exprimată de streptococii de grup A; agregate proteice mari (e.g. agregate de imunoglobulină G [IgG]), care au tendință de depozitare în mezangiu; și chiar complexe imune per se, deoarece conțin focare reactive pentru interacțiuni cu anticorpii liberi, antigenele libere sau complementul. Majoritatea acestor antigene fixate produc un model granular de depozite de imunoglobuline, vizibil prin microscopia cu imunofluorescență.



DEPOZITE DE COMPLEXE IMUNE CIRCULANTE

ANTICORP ANTI-MBG

IN SITU

ANTICORP ANTI-ANTIGEN GLOMERULAR (NEFROPATIE MEMBRANOASĂ)

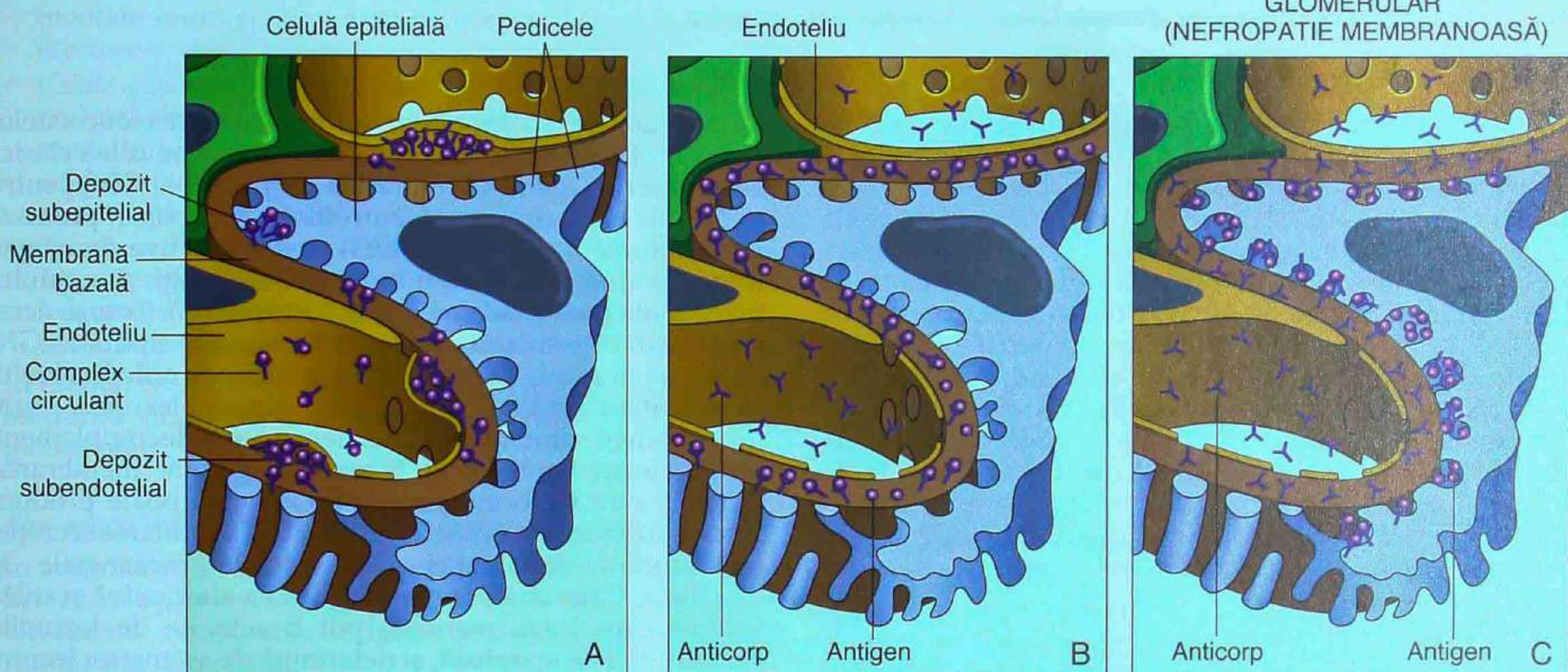


Figura 13-3 Leziune glomerulară mediată de anticorpi. Leziunea poate fi cauzată de depunerile de complexe imune circulante, sau de formarea complexelor imune in situ. **A**, Depozitele de complexe imune circulante produc un model granular pe imaginile de microscopie cu imunofluorescență. **B**, Glomerulonefrita cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (anti-MBG) se caracterizează printr-un model liniar la microscopia cu imunofluorescență. **C**, Depozitele de anticorpi împotriva unor componente glomerulare produc un model granular.

Există mai mulți factori care influențează localizarea antigenelor, a anticorpilor și a complexelor imune: sarcina electrică moleculară și dimensiunea reactanților; hemodinamica glomerulară; funcția mezangiului; și integritatea barierei electrice selective a glomerulilor. Localizarea antigenelor, a anticorpilor sau a complexelor imune determină gradul de lezare glomerulară. Studiile pe modele experimentale au evidențiat faptul că depozitele endoteliale sau subendoteliale declanșează o reacție inflamatorie glomerulară cu infiltrat leucocitar și proliferare exagerată a celulelor glomerulare locale. În schimb, depozitele subepiteliale de la nivelul capilarelor glomerulare nu induc aproape deloc reacție inflamatorie, dar produc leziuni similare cu cele din nefrita Heymann sau nefropatia membranoasă (discutate ulterior).

Glomerulonefrita mediată de anticorpii anti-membrană bazală glomerulară

Din acest grup de boli, cel mai bine descrisă a fost GN clasică, cu semilune (crescentică), mediată de anticorpii anti-MBG (Fig. 13-3, B). În acest tip de leziune, anticorpii sunt direcționați împotriva antigenelor fixe din MBG. Corespondentul experimental al acestei boli este nefrita rozătoarelor, denumită *nefrita serică nefrotoxică*. Aceasta este indusă prin injectarea șobolanilor cu anticorpi anti-MBG, produși prin imunizarea iepurilor sau a altor specii cu celule renale de șobolan. La om, GN mediată de anticorpi este cauzată de apariția autoanticorpilor direcționați împotriva MBG. Acești autoanticorpi formează depozite care produc un model liniar vizibil la microscopia cu imunofluorescență (anticorpii leagă colorantul fluorescent), spre deosebire de

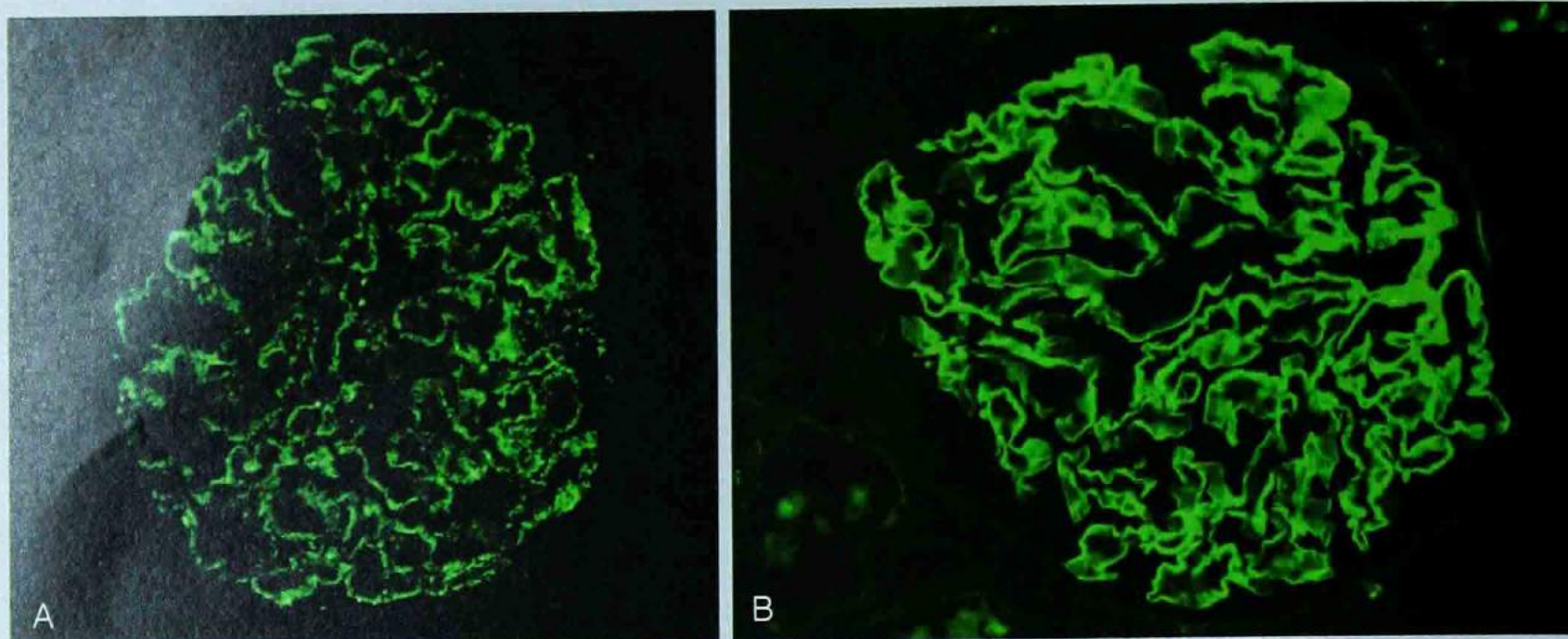


Figura 13-4 Două modele de depozite de complexe imune, observate prin microscopie cu imunofluorescență. **A**, Model granular, caracteristic depozitelor de complexe imune circulante și in situ. **B**, Model liniar, caracteristic glomerulonefritei clasice cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (anti-MBG).

(A, Prin amabilitatea Dr. J. Kowalewska, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington)

modelul granular prezent în alte forme de nefrite mediate de complexe imune (Fig. 13-4, B). Această deosebire este utilă în diagnosticarea bolii glomerulare. Cheia declanșării procesului autoimun pare să fie o modificare conformațională a lanțului $\alpha 3$ al collagenului de tip IV din componenta MBG. Uneori, anticorpii anti-MBG reacționează încrucișat cu membranele bazale ale alveolelor pulmonare, ceea ce duce la apariția de leziuni pulmonare și renale simultane (*sindromul Goodpasture*). Deși GN mediată de anticorpii anti-MBG reprezintă mai puțin de 1% din totalitatea cazurilor de GN la om, boala poate fi foarte gravă. Multe cazuri de GN cu semilune mediată de anticorpi anti-MBG se caracterizează prin leziuni glomerulare foarte severe, cu necroză și semilune, și apariția sindromului clinic de GN rapid progresivă (a se vedea mai jos).

Mediatorii leziunii imune

Cum se produce leziunea glomerulară după ce reacții imuni s-au localizat la nivelul glomerulului? Unul din mecanismele principale ale leziunii inițiate de anticorpi

implică activarea complementului și atragerea leucocitelor (Fig. 13-5). Prin activarea complementului pe calea clasică sunt generați agenți chemotactici (în principal C5a) pentru neutrofile și monocite. Neutrofilele eliberează proteaze (care produc degradarea MBG), specii reactive de oxigen (care produc leziuni celulare) și metaboliți ai acidului arahidonic (care contribuie la scăderea RFG). Totuși, acest mecanism este valabil doar pentru anumite tipuri de GN, deoarece în multe tipuri există puține neutrofile la nivelul glomerulilor afectați. În aceste cazuri, leziunile sunt independente de neutrofile, dar dependente de complement, fiind cauzate probabil de complexul de atac membranar C5b-C9, care se formează pe MBG și care poate produce leziuni subtile ale celulelor epiteliale și stimularea secreției mediatorilor inflamației din celulele mezangiale și epiteliale. Căile complementului (calea alternativă și calea lectinei care leagă manoză) pot fi activate de leziunile celulare sau de apoptoză, și determină de asemenea leziuni glomerulare (Fig. 13-5).

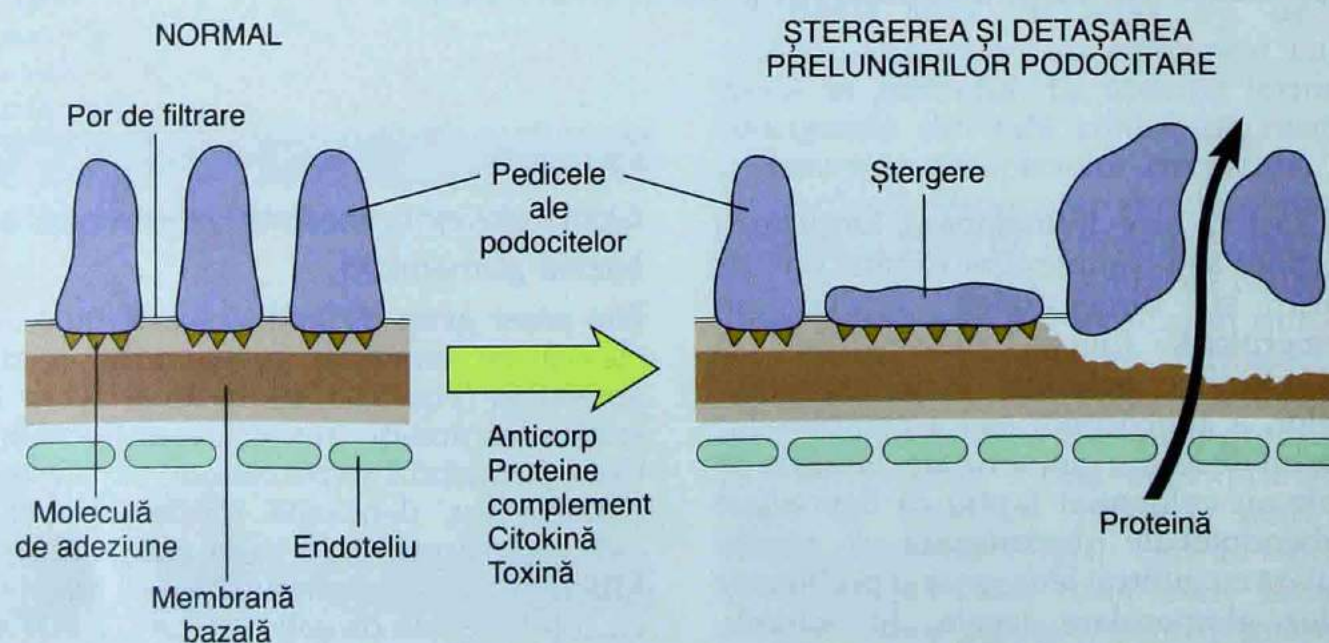


Figura 13-5 Leziuni podocitare. Leziunea poate fi inițiată de anticorpi direcționați împotriva antigenelor podocitare, a toxinelor, citokinelor sau altor factori. Indiferent de factorul cauzator, se produc leziunile podocitare care determină ștergerea pedicelilor și grade diferite de detașare podocitară, precum și degradarea membranei bazale. Aceste defecte permit extravazarea proteinelor plasmatice în spațiul urinar.

Și anticorpii direcționați împotriva antigenelor celulelor glomerulare pot produce leziuni directe ale celulelor glomerulare sau diafragmelor de filtrare. Se presupune că acești anticorpi sunt implicați în anumite boli în care nu există complexe imune. Alți mediatori ai leziunii glomerulare sunt:

- *Monocitele și macrofagele*, care sunt prezente în infiltratul glomerular produs de reacțiile mediate celular sau umoral, și care, atunci când sunt activate, eliberează diverși mediatori
- *Celulele T sensibilizate*, formate în timpul unei reacții imune mediate celular, pot produce leziuni glomerulare experimentale. În unele forme de GN experimentală, boala poate fi indusă prin transferul de celule T sensibilizate. Leziunile mediate de celulele T pot explica cazurile de GN în care fie nu există depozite de anticorpi sau complexe imune, fie depozitele nu se corelează cu severitatea leziunii. Totuși, a fost dificilă stabilirea unui rol etiologic al celulelor T sau al răspunsului imun mediat celular în GN la om.
- *Trombocitele*, care agregă în glomerul în urma leziunii mediate imun și eliberează prostaglandine și factori de creștere
- *Celule glomerulare propriu-zise* (epiteliale, mezangiale și endoteliale), care pot fi stimulate pentru a secreta mediatori precum citokine (interleukina-1), metaboliți ai acidului arahidonic, factori de creștere, oxid nitric și endotelină
- *Trombina*, produsă ca urmare a trombozei intraglomerulare, care determină apariția infiltratului leucocitar și proliferarea celulelor glomerulare, prin stimularea receptorilor activați de proteaze (PAR)

În esență, teoretic toți mediatorii descriși în Capitolul 2 în secțiunea destinată inflamației pot contribui la leziunea glomerulară.

Alte mecanisme ale leziunii glomerulare

În anumite boli renale primare, alte mecanisme contribuie la leziunile glomerulare. Datorită importanței, două dintre ele merită menționate: leziunile podocitare și reducerea numărului de nefroni.

Leziunile podocitare

Leziunile podocitare pot fi induse de anticorpii direcționați împotriva antigenelor podocitelor; de toxine, ca în cazul unui model experimental de proteinurie indusă de puromicină, un agent toxic ribozomal; posibil de anumite citokine; sau de factori circulanți insuficient cunoscuți, ca în unele cazuri de glomeruloscleroză segmentară focală (a se vedea ulterior). Modificările morfologice din leziunea podocitară includ ștergerea și detașarea pedicelelor, cu vacuolizarea, retracția și detașarea celulelor din MBG, iar clinic se manifestă prin proteinurie (Fig. 13-5). Anomaliile funcționale ale diafragmei de filtrare pot fi cauzate și de mutații ale componentelor sale structurale - nefrina și podocina asociată. Astfel de mutații produc forme ereditare rare de sindrom nefrotic.

Reducerea numărului de nefroni

Atunci când boala renală, glomerulară sau de alt tip distruge un număr suficient de nefroni pentru a reduce RFG până la 30-50% față de valoarea normală, se instalează în mod inevitabil insuficiența renală. Boala se manifestă prin proteinurie, iar rinichii prezintă *glomeruloscleroză* extinsă. Scleroza progresivă poate fi inițiată, cel puțin

parțial, de modificările adaptative care apar la nivelul glomerulilor restanți, ce nu au fost distruși de boala inițială. Acești glomeruli restanți suferă un proces de hipertrofie necesar pentru a menține funcția renală. Hipertrofia glomerulară este asociată cu modificări hemodinamice, care includ creșteri ale RFG la nivelul unui nefron, ale fluxului sanguin și ale presiunii transcapilare (hipertensiune capilară). Aceste modificări constituie, în ultimă instanță, "o adaptare inadecvată" și determină afectare endotelială și podocitară suplimentară, creșterea permeabilității glomerulare pentru proteine și acumularea de proteine și lipide în matricea mezangială. Ca urmare se produce obliterare capilară, creșterea depunerii de matrice mezangială și proteine plasmatice, și în final scleroză glomerulară segmentară (care afectează doar o porțiune) sau globală (completă). Scleroza glomerulară completă determină reducerea suplimentară a masei nefronilor și astfel se creează un cerc vicios de glomeruloscleroză progresivă.

REZUMAT

Leziunea glomerulară

- Afectarea imună mediată de anticorpi reprezintă un mecanism important al leziunilor glomerulare, produs pe calea complementului și calea mediată de leucocite. Anticorpii pot avea și efect citotoxic direct asupra celulelor glomerulare.
- Cele mai comune forme de GN mediată de anticorpi sunt cauzate de formarea unor complexe imune, care are loc fie in situ, fie prin depunerea complexelor imune circulante. Aceste complexe imune pot conține antigene circulante exogene (e.g. microbiene) sau antigene endogene (e.g. în nefropatia membranoasă). Depozitele de complexe imune au un model granular.
- Autoanticorpii împotriva componentelor MBG reprezintă cauza GN mediate de anticorpi anti-MBG, asociată cu leziuni severe. Depozitele de anticorpi anti-MBG au un model liniar.
- Complexele imune și anticorpii produc leziuni prin activarea complementului și atragerea leucocitelor, cu eliberarea anumitor mediatori, iar uneori produc leziuni podocitare directe.

În continuare sunt prezentate anumite tipuri de GN și sindroamele glomerulare pe care le produc.

Sindromul nefrotic

Sindromul nefrotic se referă la un complex de elemente clinice care include:

- *Proteinurie masivă*, cu pierderi zilnice de proteine prin urină, de aproximativ 3,5 g sau mai mult la adulți
- *Hipoalbuminemie*, cu niveluri plasmatice ale albuminei mai mici de 3 g/dL

- *Edem generalizat*, cea mai evidentă manifestare clinică
- *Hiperlipidemie și lipidurie*.

Sindromul nefrotic are diverse cauze care au fiziopatologie comună (Tabelul 13-2). În toate cazurile se produce o leziune a peretelui capilar glomerular urmată de creșterea permeabilității pentru proteinele plasmatică. Orice creștere a permeabilității cauzată de modificări structurale sau fizico-chimice ale MBG permite pasajul proteinelor din plasmă în filtratul glomerular. Dacă proteinuria este de lungă durată sau masivă, are loc scăderea nivelului albuminei serice, urmată de hipoalbuminemie și reducerea presiunii coloid-osmotice plasmatică. După cum s-a discutat în Capitolul 3, scăderea volumului de sânge intravascular și a fluxului sanguin renal declanșează creșterea secreției de renină din celulele juxtaglomerulare. La rândul ei, renina stimulează axa angiotensină-aldosteron, care favorizează retenția hidro-salină renală. Această tendință este exacerbată de reducerea secreției cardiace de factori natriuretici. Pe fondul proteinuriei constante, aceste modificări continuă să agraveze edemul, iar dacă nu sunt întrerupte pot duce la apariția edemului generalizat (numit *anasarcă*). La debut, azotemia, hematuria sau hipertensiunea sunt minime sau chiar absente.

Originea hiperlipidemiei este relativ obscură. Se presupune că hipoalbuminemia stimulează creșterea sintezei de lipoproteine în ficat, sau proteinuria masivă determină pierderea unui inhibitor al sintezei lipoproteinelor. De asemenea, există un transport anormal al lipidelor circulante și o anomalie a metabolizării periferice a lipoproteinelor. Lipiduria reflectă creșterea permeabilității MBG pentru lipoproteine.

Prevalența relativă a cauzelor sindromului nefrotic diferă în funcție de vârstă (Tabelul 13-2). De exemplu, la copiii cu vârstă cuprinsă între 1 și 7 ani, sindromul nefrotic este aproape întotdeauna cauzat de o leziune primară a rinichiului, în timp ce la adulți este adesea consecința manifestărilor renale ale unei boli sistemice. Cele mai frecvente cauze sistemice de sindrom nefrotic la adulți sunt diabetul, amiloidoza și lupusul eritematos sistemic. Leziunile renale produse de aceste boli sunt descrise în Capitolul 4. Cele mai importante leziuni glomerulare primare, care induc apariția sindromului nefrotic, sunt glomeruloscleroza focală și segmentară și nefropatia glomerulară cu leziuni minime. Prima este importantă la adulți, iar a doua la copii. Alte două leziuni primare, nefropatia membranoasă și glomerulonefrita membrano-proliferativă, produc de asemenea sindrom nefrotic. Aceste patru leziuni sunt discutate individual în cele ce urmează.

Nefropatia glomerulară cu leziuni minime

Nefropatia glomerulară cu leziuni minime, o afecțiune relativ benignă, este cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic la copii. *La microscopia optică glomerulii au aspect normal, dar la microscopia electronică se constată ștergerea difuză a pedicelelor podocitelor*. Deși poate apărea la orice vârstă, această boală este cea mai frecventă în intervalul de vârstă cuprins între 1 și 7 ani.

Patogeneza proteinuriei din nefropatia glomerulară cu leziuni minime este necunoscută. Pe baza unor studii experimentale, proteinuria a fost atribuită unui factor circulant, posibil derivat din celulele T, care produce leziuni podocitare și ștergerea pedicelelor. Cu toate acestea, nu s-au stabilit nici natura acestui factor prezumtiv, nici un rol cauzator al celulelor T, în cadrul bolii la om.

Tabelul 13-2 Cauzele sindromului nefrotic

Cauză	Prevalență (%)*	
	Copii	Adulți
Boala glomerulară primară		
Nefropatie membranoasă	5	30
Nefropatia glomerulară cu leziuni minime	65	10
Glomeruloscleroză segmentară focală	10	35
Glomerulonefrită membrano-proliferativă	10	10
Nefropatie cu IgA și altele	10	15
Bolile sistemice cu manifestări renale		
Diabet zaharat		
Amiloidoză		
Lupus eritematos sistemic		
Ingestia de substanțe (compuși cu aur, penicilamină, droguri recreative ["heroină - forma inhalată"])		
Infecții (malaria, sifilis, hepatită B, HIV)		
Tumori maligne (carcinom, melanom)		
Altele (alergie la înțepătura de albină, nefrită ereditară)		

*Prevalența aproximativă a bolii primare este de 95% la copii și 60% la adulți. Prevalența aproximativă a bolii sistemice este de 5% la copii și 40% la adulți. HIV, virusul imunodeficienței umane.

MORFOLOGIE

La microscopia optică glomerulii au aspect aparent normal, ceea ce a dus la denumirea de "nefropatie glomerulară cu leziuni minime" (Fig. 13-6, A). Celulele tubilor contorți proximali sunt încărcate cu picături proteice și lipide, dar această trăsătură este secundară reabsorbției tubulare a lipoproteinelor care traversează glomerulii afectați. Chiar și la microscopia electronică, MBG are un aspect normal. Singura anomalie glomerulară evidentă este **ștergerea uniformă și difuză a pedicelelor podocitelor** (Fig. 13-6, B). Astfel, citoplasma podocitelor pare turtită pe fața externă a MBG, ceea ce obstruează rețeaua de pasaje dintre podocite și MBG. Alte modificări sunt vacuolizarea celulelor epiteliale, formarea de microvilozități și detașări focale ocazionale, ceea ce sugerează o formă de lezare podocitară. Dacă are loc reversibilitatea modificărilor de la nivelul podocitelor (e.g. ca răspuns la tratamentul cu corticosteroizi), proteinuria se remite.

Evoluție clinică

Boala se manifestă prin apariția insidioasă a unui sindrom nefrotic la un copil aparent sănătos. Nu există hipertensiune, iar funcția renală este păstrată în majoritatea cazurilor. De obicei, pierderile proteice sunt limitate la proteine plasmatică mici, îndeosebi albumină (proteinurie selectivă). Prognosticul pentru copiii cu această afecțiune este bun.

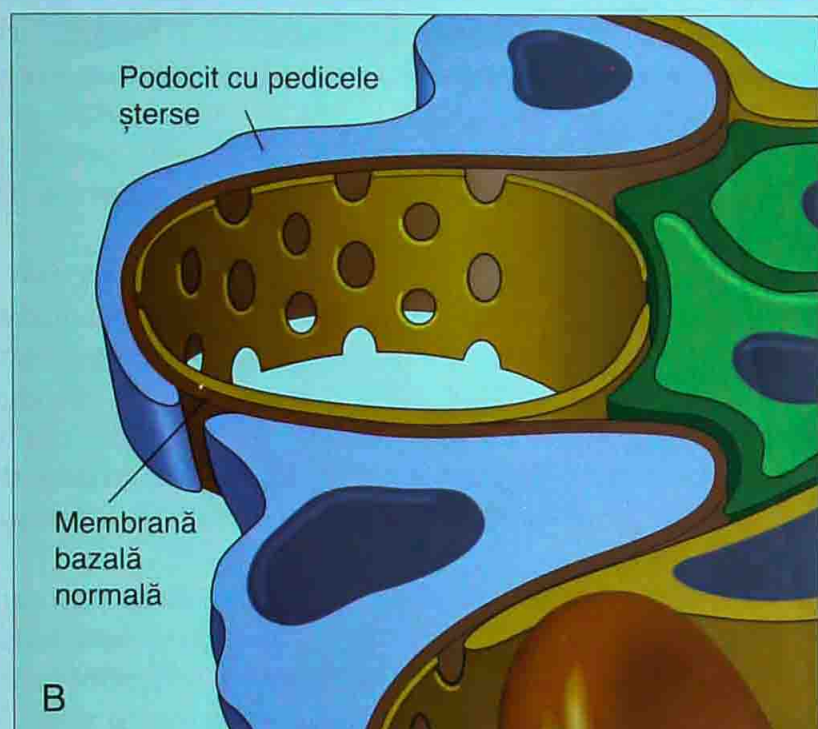
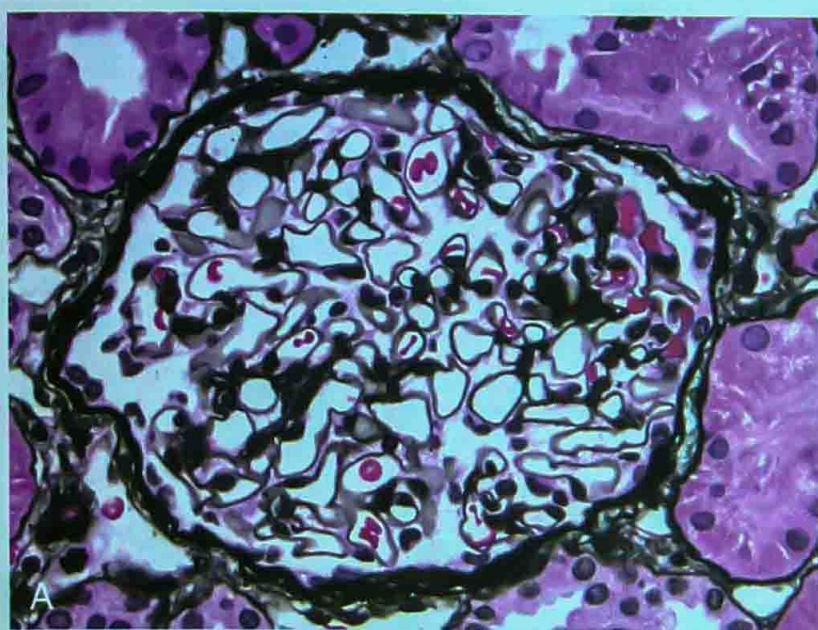


Figura 13-6 Boală cu leziuni minime. **A**, La microscopia optică, glomerulul colorat cu metenamină argentică are aspect normal, cu o membrană bazală fină. **B**, Reprezentare schematică ce ilustrează ștergerea difuză a pedicelelor podocitelor, fără depozite imune.

Peste 90% din copii răspund la o cură scurtă cu corticosteroizi. Totuși, proteinuria reapare la peste două treimi din cei care inițial au răspuns la tratament, iar o parte dintre aceștia devin dependenți de steroizi. Mai puțin de 5% dezvoltă boală renală cronică după vârsta de 25 de ani, și este probabil ca persoanele din acest subgrup să fi avut sindrom nefrotic cauzat de glomeruloscleroză focală sau segmentară nedetectată la biopsie. Deoarece la copii boala răspunde la tratament, nefropatia glomerulară cu leziuni minime trebuie diferențiată de alte cauze de sindrom nefrotic rezistente la terapie. Adulții cu această boală răspund și ei la corticoterapie, dar răspunsul este mai lent și recidivele sunt mai frecvente.

Glomeruloscleroza focală și segmentară

Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS) se caracterizează histologic prin scleroză care afectează câțiva glomeruli, dar nu pe toți (*afectare focală*), și care interesează doar segmente din fiecare glomerul afectat (*afectare segmentară*). Acest tablou histologic este adesea asociat cu

sindrom nefrotic. GSFS poate fi primară (idiopatică) sau secundară uneia din următoarele afecțiuni:

- În asociere cu alte boli, precum infecția HIV (nefropatia HIV) sau consumul de heroină (nefropatia la heroină)
- Ca manifestare secundară în alte forme de GN (e.g. nefropatia cu depozite de IgA)
- Ca răspuns adaptativ neadecvat la reducerea numărului de nefroni (după cum s-a descris mai sus)
- În forme ereditare sau congenitale. Formele autozomal dominante se asociază cu mutații ale proteinelor citoscheletului și ale podocinei, ambele necesare pentru integritatea podocitelor. În plus, se pare că o variantă a genei care codifică apolipoproteina 1 (APOL1) de pe cromozomul 22 este puternic asociată cu un risc crescut de GSFS și insuficiență renală la indivizii cu descendență africană.

GSFS primară determină aproximativ 20-30% din totalul cazurilor de sindrom nefrotic. La adulți este o etiologie tot mai frecventă a sindromului nefrotic, iar la copii rămâne o cauză frecventă.

PATOGENEZĂ

Patogeneza GSFS primare este necunoscută. Unii cercetători au sugerat că GSFS și nefropatia glomerulară cu leziuni minime se succed una pe cealaltă, iar boala cu leziuni minime poate evolua spre GSFS. Alții susțin faptul că încă de la debut cele două sunt entități distincte din punct de vedere clinicopatologic. În orice caz, **se consideră că leziunile podocitare reprezintă evenimentul inițiator al GSFS primare**. Ca și în cazul nefropatiei glomerulare cu leziuni minime, s-a sugerat existența unor factori de creștere a permeabilității produși de limfocite. Depozitele de material hialin din glomeruli reprezintă de fapt proteinele și lipidele plasmatice sechestrate în focarele de leziune unde se dezvoltă scleroza. Se consideră că IgM și proteinele complementului, prezente adesea în leziuni, sunt sechestrate nespecific în glomerulii lezați. Recurența proteinuriei și apariția GSFS consecutive la unii pacienți cu transplant renal care au avut GSFS, uneori în primele 24 de ore după transplant, susțin ideea că un mediator circulant reprezintă cauza distrugerii podocitelor în anumite cazuri.

MORFOLOGIE

În GSFS, boala afectează inițial doar o parte din glomeruli (de aici termenul **focală**), iar în cazul GSFS primare, inițial doar glomerulii juxtamedulari. Pe măsură ce boala avansează, sunt afectate toate nivelurile corticalei. La examinarea histologică, GSFS se caracterizează prin leziuni ale unor ghemuri capilare și crușarea celorlalte (de aici termenul **segmentară**). Astfel, afectarea este atât focală cât și segmentară (Fig. 13-7). Glomerulii afectați prezintă **matrice mezangială în cantitate crescută, lumen capilar obliterat și depozite de material hialin (hialinoză) și picături lipidice**. În glomerulii afectați, microscopia cu imunofluorescență pune în evidență imunoglobuline (de obicei IgM) și complement în zonele cu hialinoză. La microscopia electronică, podocitele

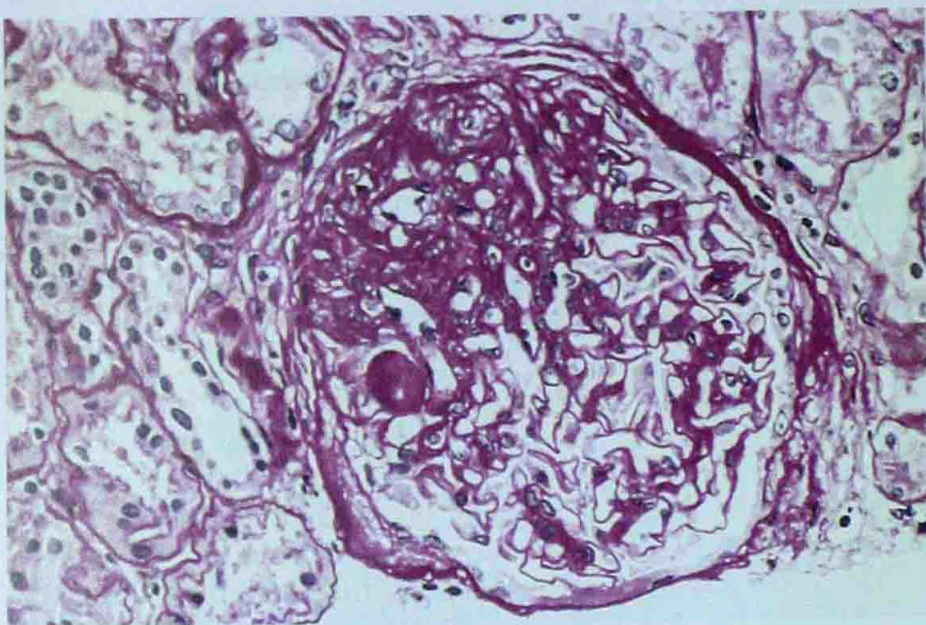


Figura 13-7 Glomeruloscleroză focală și segmentară: imagine de microscopie optică cu obiectiv mare (colorație PAS [acid periodic-Schiff]) care evidențiază lumene capilare obliterate, cicatrizate, cu acumulare de matrice care a înlocuit o porțiune din glomerul.

(Prin amabilitatea Dr. H. Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

prezintă **ștergerea (estomparea) pedicelilor**, ca și în nefropatia glomerulară cu leziuni minime.

Cu timpul, progresia bolii duce la scleroza completă a glomerulilor, cu atrofie tubulară pronunțată și fibroză interstițială. Acest stadiu avansat este dificil de diferențiat de alte forme de boală glomerulară cronică, care vor fi descrise ulterior.

O variantă morfologică numită **glomerulopatia de tip colaps** este întâlnită tot mai frecvent. Se caracterizează prin colapsul ghemului capilar și hiperplazie podocitară. Este o manifestare mai severă a GSFS, care poate fi idiopatică sau asociată cu infecția HIV, intoxicații medicamentoase și unele leziuni microvasculare. Are un prognostic rezervat.

cu antigenele exprimate de podocite. În celelalte cazuri (nefropatia membranoasă secundară) boala apare secundar altor boli, precum:

- Infecții (hepatită cronică B, sifilis, schistosomiază, malarie)
- Tumori maligne, în special carcinoame pulmonare și colonice și melanoame
- Lupus eritematos sistemic și alte boli autoimune
- Expunere la săruri anorganice (aur, mercur)
- Medicamente (penicilamină, captopril, antiinflamatoare nesteroidiene).

PATOGENEZĂ

Nefropatia membranoasă este o formă de glomerulonefrită cronică cu complexe imune, indusă prin anticorpi care reacționează in situ cu antigene endogene native sau fixate la nivel glomerular. Un antigen podocitar endogen, receptorul fosfolipazei A_2 , este antigenul cel mai des recunoscut de către autoanticorpi.

Modelul experimental de nefropatie membranoasă îl reprezintă nefrita Heymann, indusă la animale prin imunizarea cu proteinele marginii în perie a tubilor renali, care sunt prezente și la nivelul podocitelor. Anticorpii produși reacționează cu un antigen prezent în peretele capilar glomerular, și astfel apar depozite granulare (**formare de complexe imune in situ**) și proteinurie, dar fără inflamație severă.

Un aspect controversat al bolii este modalitatea prin care complexe antigen-anticorp produc leziuni capilare, în ciuda absenței celulelor inflamatorii. Cel mai probabil leziunile sunt cauzate prin activarea complementului, care este prezent în leziunile de nefropatie membranoasă. Se presupune că activarea complementului determină asamblarea complexului de atac membranar C5b-C9, care produce leziuni directe ale celulelor mezangiale și podocitelor și declanșează evenimente ce duc la proteinurie și pierderea integrității porilor de filtrare.

Evoluție clinică

La copii este important de stabilit care este cauza sindromului nefrotic, dacă este GSFS sau nefropatia glomerulară cu leziuni minime, deoarece evoluția lor clinică este foarte diferită. Incidența hematuriei și a hipertensiunii este mai mare la persoanele cu GSFS decât la cele cu nefropatie glomerulară cu leziuni minime; proteinuria asociată cu GSFS este neselectivă, iar în general răspunsul la corticoterapie este slab. Cel puțin 50% din pacienții cu GSFS dezvoltă insuficiență renală în următorii 10 ani de la diagnosticare. La adulți prognosticul este mai puțin favorabil decât la copii.

Nefropatia membranoasă

Nefropatia membranoasă este o boală lent progresivă, care apare cel mai frecvent la vârste între 30 și 60 de ani. Din punct de vedere morfologic se caracterizează prin depozite subepiteliale care conțin imunoglobuline, prezente de-a lungul MBG. În faza inițială a bolii glomerulii pot părea normali la microscopia optică, dar în cazurile avansate se observă o **îngroșare difuză a peretelui capilar**.

În aproximativ 85% din cazuri nefropatia membranoasă este cauzată de autoanticorpi care reacționează încrucișat

MORFOLOGIE

Din punct de vedere histologic, principala caracteristică a nefropatiei membranoase este **îngroșarea difuză a peretelui capilar** (Fig. 13-8, A). Microscopia electronică relevă faptul că această îngroșare este cauzată parțial de **depozite subepiteliale**, care se acumulează la nivelul MBG și sunt separate între ele de mici proeminențe ale matricei MBG, cu aspect dințat, care se formează ca reacție la prezența depozitelor (**tipar vârf și dom**) (Fig. 13-8, B). Odată cu evoluția bolii, aceste proeminențe dințate se închid în jurul depozitelor și le încorporează în MBG. În plus, ca și în alte cazuri de sindrom nefrotic, podocitele prezintă **ștergerea pedicelilor**. În faza avansată a bolii, depozitele încorporate se pot scinda și în final pot dispărea, lăsând în locul lor cavități în MBG. Depunerea continuă de matrice determină îngroșarea treptată a membranei bazale. Pe măsură ce boala progresează, se produce scleroza glomerulilor. Microscopia cu imunofluorescență pune în evidență **depozite granulare** tipice de imunoglobuline și complement pe suprafața MBG (Fig. 13-4, A).

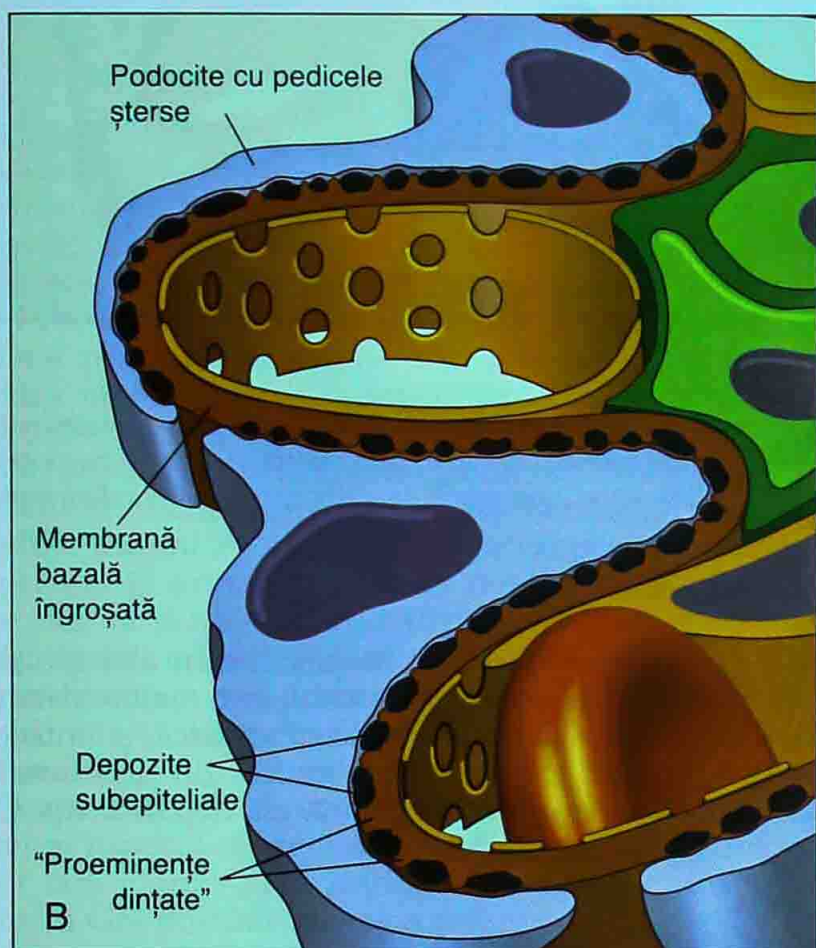
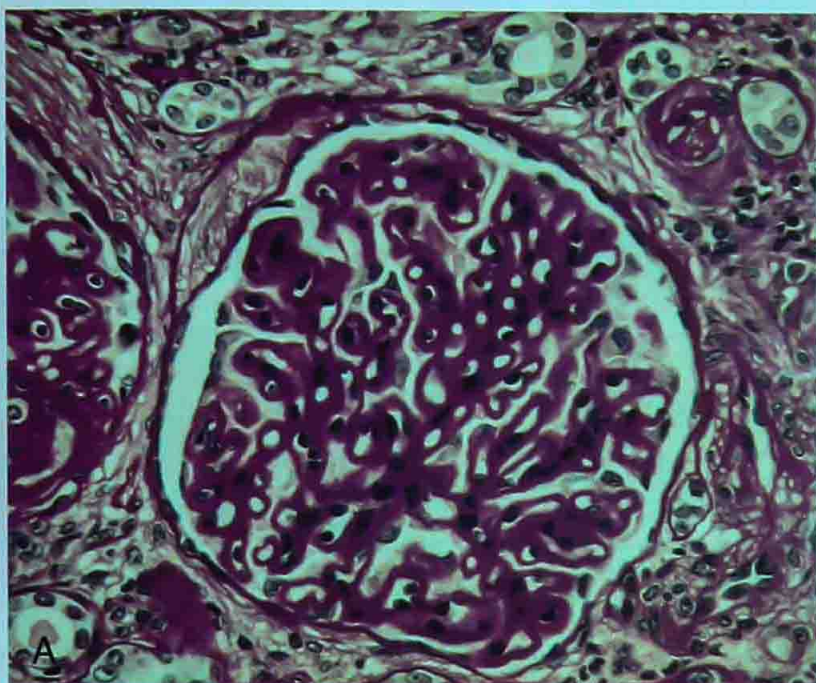


Figura 13-8 Nefropatie membranoasă. **A**, Îngroșare difuză a membranei bazale glomerulare (colorație PAS). **B**, Reprezentare schematică ce ilustrează depozite subepiteliale, estomparea pedicelilor și prezența unor *proeminențe dințate* ale matricei membranei bazale, dispuse între depozitele imune.

Evoluție clinică

Majoritatea cazurilor de nefropatie membranoasă se prezintă inițial sub forma unui sindrom nefrotic, de obicei fără semne de boală în antecedente; în unele cazuri poate exista un grad mai mic de proteinurie. Spre deosebire de nefropatia glomerulară cu leziuni minime, proteinuria este neselectivă și constă în pierderi prin urină a globulinelor și albuminelor (molecule mai mici) și de obicei nu răspunde la corticoterapie. Cauzele secundare de nefropatie membranoasă ar trebui excluse. Nefropatia membranoasă are evoluție extrem de variabilă și de obicei indolentă. În general, deși proteinuria persistă la peste 60% din pacienții cu nefropatie membranoasă, boala este progresivă numai în 40% din cazuri, cu instalarea insuficienței renale după 2 până la 20 de ani. În alte 10-30% din cazuri evoluția este relativ benignă, cu remisiune parțială sau completă a proteinuriei.

Glomerulonefrita membrano-proliferativă și boala depozitelor dense

Din punct de vedere histologic, GN membrano-proliferativă (GNMP) se caracterizează prin leziuni ale MBG și ale mezangiului și prin proliferarea celulelor glomerulare. Este responsabilă de 5-10% din cazurile de sindrom nefrotic idiopatic la copii și adulți. Unii pacienți prezintă doar hematurie sau proteinurie, fără manifestări ale sindromului nefrotic, pe când alții prezintă un tablou clinic combinat nefrotico-nefritic. Pe baza caracteristicilor ultrastructurale, imunofluorescente, microscopice și patogenice se disting două tipuri de GNMP (I și II), dar în prezent acestea sunt considerate entități separate, denumite GNMP de tip I și boala depozitelor dense (în trecut cunoscută ca GNMP de tip II). Dintre cele două tipuri de boală, GNMP de tip I este de departe cea mai frecventă (aproximativ 80% din cazuri).

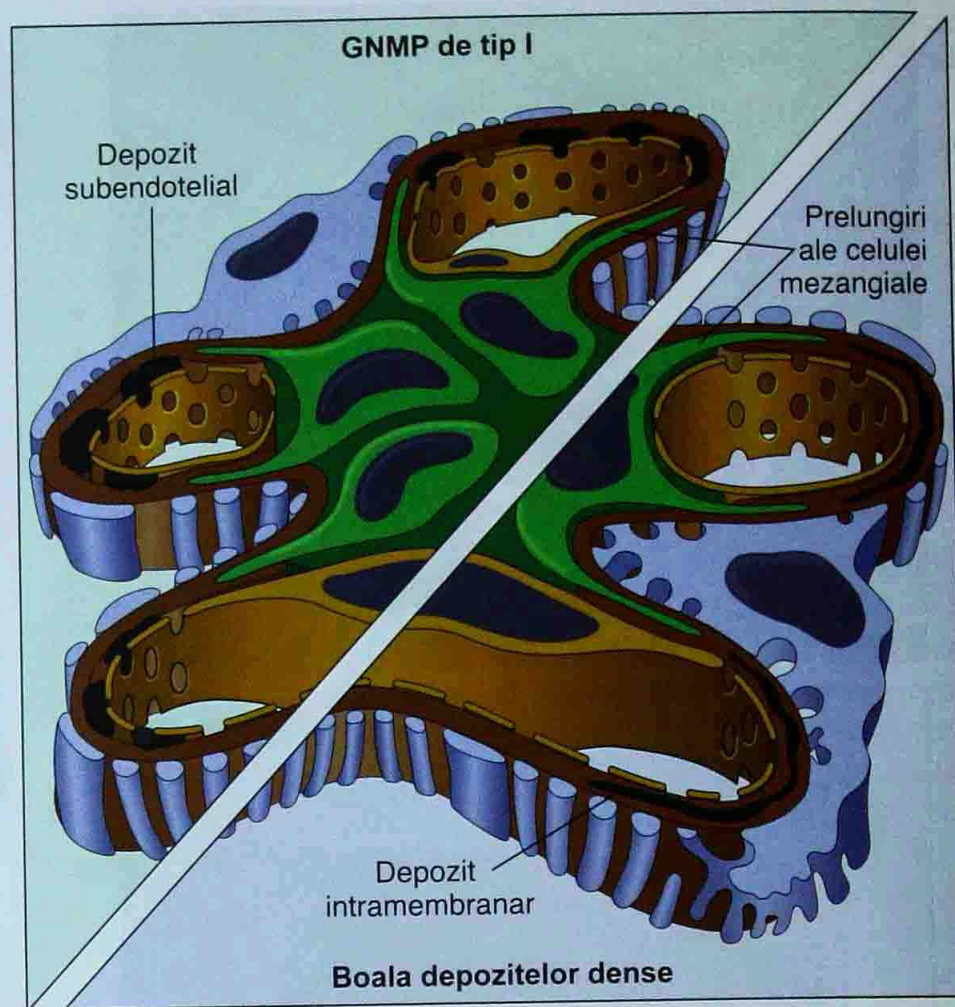
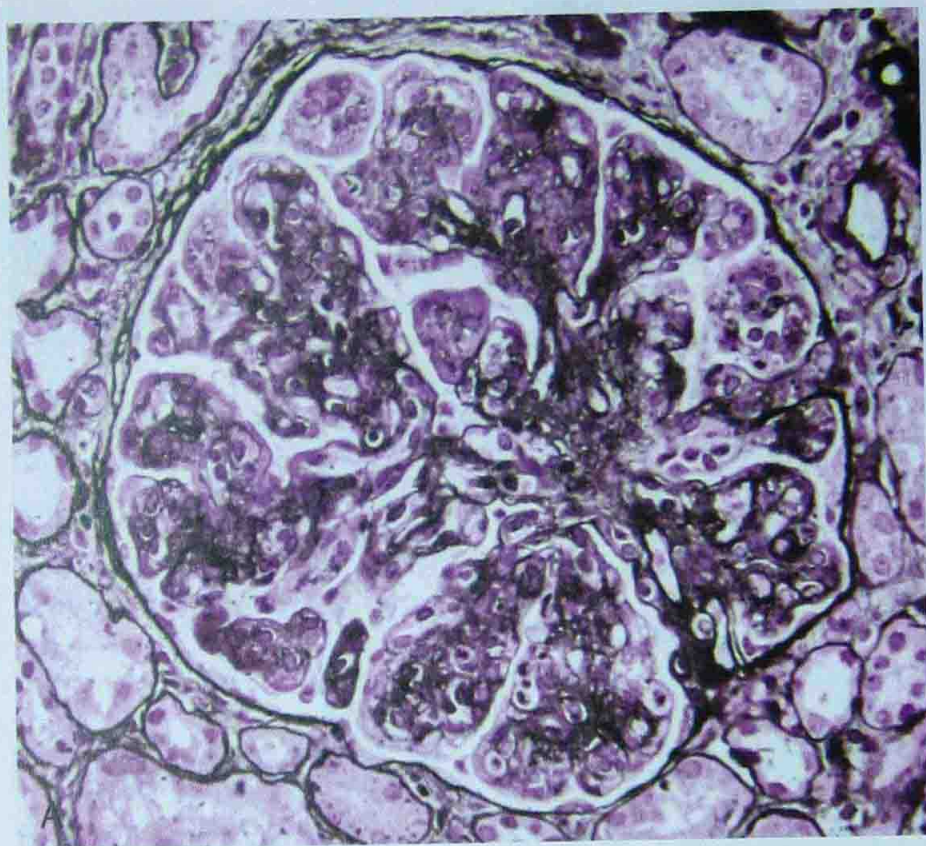
PATOGENEZĂ

GNMP și boala depozitelor dense au la bază mecanisme patogenice diferite.

- **Unele cazuri de GNMP de tip I pot fi cauzate de complexe imune circulante**, asemănătoare celor din boala serului cu evoluție cronică, sau pot apărea din cauza unui antigen fixat, cu formarea complexelor imune *in situ*. În ambele cazuri, antigenul declanșator nu este cunoscut. GNMP de tip I poate fi asociată și cu antigenemia din hepatita tip B și C, cu lupusul eritematos sistemic, șunturile atrioventriculare infectate și infecțiile extrarenale cu antigenemie persistentă sau episodică.
- Patogeneza **bolii cu depozite dense** este mai puțin clară. **Principala anomalie în boala depozitelor dense pare a fi activarea în exces a complementului**. Unii pacienți prezintă un autoanticorp împotriva convertazei C3, numit **factorul nefritic C3**, care stabilizează enzima și determină scindarea necontrolată a C3 și activarea căii alternative a complementului. La unii pacienți s-au descris mutații ale genei care codifică **factorul H** (proteină reglatoare a complementului) sau autoanticorpi împotriva factorului H. Aceste anomalii duc la activarea excesivă a complementului. Hipocomplementemia, mai severă în boala depozitelor dense, este determinată în parte de consumul excesiv de C3 și pe de altă parte de sinteza hepatică redusă a C3. Nu se cunoaște modul în care aceste anomalii ale complementului produc leziuni glomerulare.

MORFOLOGIE

La microscopie optică, GNMP de tip I și multe din cazurile de boală cu depozite dense sunt asemănătoare. Glomerulii au dimensiuni mari, **aspect lobular** accentuat și prezintă **proliferare a celulelor mezangiale și endoteliale**, precum și infiltrat leucocitar (Fig. 13-9, A). **MBG este îngroșată**, iar peretele capilarelor glomerulare prezintă adesea un contur dublu, cu aspect de "șină de tramvai", vizibil în special prin utilizarea colorației argintice sau cu acid periodic-Schiff (PAS). Această "**disociere**" a **MBG** este cauzată de extinderea prelungirilor celulelor mezangiale și inflamatorii în ansele capilare periferice și de depunerile de matrice mezangială (Fig. 13-9, B).



B

Figura 13-9 A, Glomerulonefrită membranoproliferativă (GNMP): se observă proliferarea celulelor mezangiale, îngroșarea membranei bazale, infiltrat leucocitar și accentuarea arhitecturii lobulare. **B**, Reprezentare schematică a modelelor celor două tipuri de GNMP. În tipul I există depozite subendoteliale; în tipul II, numit boala depozitelor dense, se observă depozite dense intramembranare. În ambele tipuri, prelungirile celulelor mezangiale conferă aspectul de membrane bazale disociate, vizibile în microscopie optică.

GNMB de tip I se caracterizează prin **depozite electronodense subendoteliale** (Fig. 13-9, B). La microscopia cu imunofluorescență, depozitele de C3 formează un model granular neregulat, iar IgG și componentele inițiale ale complementului (C1q și C4) sunt adesea prezente, fiind un indicator al patogenezei imune.

Spre deosebire de GNMB, în **boala depozitelor dense** lamina densa și spațiul subendotelial al MBG sunt transformate într-o structură intens electronodensă, neregulată, sub formă de panglică, produsă de depunerea unui material cu compoziție necunoscută. C3 este prezent în focare dense neregulate și liniare segmentare prezente în membrana bazală și în mezangiu. IgG și componentele inițiale ale căii clasice a complementului (C1q și C4) sunt de obicei absente.

Evoluție clinică

Boala se manifestă inițial (în aproximativ 50% din cazuri) prin sindrom nefrotic, deși GNMP sau boala depozitelor dense pot debuta prin nefrită acută sau proteinurie ușoară. Prognosticul GNMP de tip I este de obicei nefavorabil. Într-un studiu, remisiunea completă nu s-a produs la niciunul din cei 60 de pacienți urmăriți pe o perioadă de 1 până la 20 de ani. Patruzeci la sută au dezvoltat insuficiență renală stadiu terminal, 30% au prezentat diferite grade de insuficiență renală, iar restul de 30% au prezentat sindrom nefrotic persistent fără insuficiență renală. Boala depozitelor dense are un prognostic chiar mai nefavorabil și tinde să reapară mai frecvent la primitorii de transplant renal.

GNMP de tip I poate apărea în asociere cu alte afecțiuni (GNMP secundară), precum lupusul eritematos sistemic, hepatita tip B și C, boala hepatică cronică și infecțiile bacteriene cronice. Se crede că multe din așa-numitele cazuri idiopatice apar în legătură cu hepatita tip C și crioglobulinemia asociată.

REZUMAT

Sindromul nefrotic

- Sindromul nefrotic se caracterizează prin proteinurie, care duce la hipoalbuminemie și edeme.
- Lezarea podocitelor este un mecanism primar al proteinuriei și poate fi rezultatul unor cauze non-imune (ca în nefropatia glomerulară cu leziuni minime și în GSFS) sau al unor cauze imune (ca în nefropatia membranoasă).
- **Nefropatia glomerulară cu modificări minime** este cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic la copii. Se manifestă prin proteinurie și ștergerea pedicelilor, fără depozite de anticorpi. Patogeneza este necunoscută. Boala răspunde favorabil la corticoterapie.
- **GSFS** poate fi primară (leziuni podocitare prin mecanisme necunoscute) sau secundară (ca o consecință a unei glomerulonefrite, a hipertensiunii sau a unor infecții [de ex. HIV]). Glomerulii prezintă obliterare focală și segmentară a lumenului capilar și ștergerea pedicelilor. Afecțiunea este adesea rezistentă la tratament și poate progresa până la insuficiență renală de stadiu terminal.

- **Nefropatia membranoasă** este cauzată de o reacție autoimună, cel mai adesea împotriva receptorului fosfolipazei A2 de la nivelul podocitelor. Se caracterizează prin depozite granulare subendoteliale de anticorpi, cu îngroșare a MBG și ștergerea pedicelilor, dar cu reacție inflamatorie redusă sau absentă. Boala este adesea rezistentă la corticoterapie.
- În prezent, GNMP și boala depozitelor dense sunt considerate ca fiind două entități distincte. GNMP este cauzată de depozite ale complexelor imune circulante, iar boala depozitelor dense este o consecință a anomaliilor de reglare a complementului. Ambele pot avea manifestări de tip nefrotic și/sau nefritic.

Sindromul nefritic

Sindromul nefritic este un complex de manifestări clinice, de obicei cu debut acut, caracterizat prin: (1) *hematurie*, cu eritrocite dismorfice și cilindri eritrocitari în urină, (2) un grad variabil de *oligurie* și *azotemie* și (3) *hipertensiune*.

Deși poate exista proteinurie și chiar edem, de obicei acestea nu sunt la fel de severe ca în sindromul nefrotic. Leziunile care produc sindrom nefritic au în comun proliferarea celulară la nivelul glomerulilor, adesea însoțită de infiltrat inflamator leucocitar. Această reacție inflamatorie produce leziuni ale pereților capilari și permite sângelui să traverseze în urină și să inducă modificări hemodinamice care duc la scăderea RFG. Reducerea RFG se manifestă clinic prin oligurie, retenție lichidiană și azotemie. Hipertensiunea este probabil rezultatul atât al retenției de lichid, cât și al creșterii secreției de renină în rinichii ischemici.

Sindromul nefritic acut poate fi indus de boli sistemice precum lupusul eritematos sistemic, sau poate fi secundar unor boli glomerulare primare. Printre cele din urmă se numără GN postinfecțioasă acută.

Glomerulonefrita postinfecțioasă (poststreptococică) acută

GN postinfecțioasă acută, una dintre cele mai frecvente boli glomerulare, este cauzată de depozitele glomerulare de complexe imune care duc la proliferarea și lezarea celulelor glomerulare și apariția unui infiltrat leucocitar, în special cu neutrofile. Antigenul incriminat poate fi exogen sau endogen. Prototipul modelului exogen se întâlnește în GN poststreptococică. Infecțiile cu alte microorganisme decât streptococi pot fi și ele asociate cu GN postinfecțioasă. Printre acestea se numără unele infecții pneumococice și stafilococice, dar și anumite boli virale comune precum oreionul, rujeola, varicela și hepatita tip B și C. Antigenele endogene, cum sunt cele din lupusul eritematos sistemic, de asemenea pot induce GN proliferativă, dar mai frecvent produc o nefropatie membranoasă (vezi mai sus) în care este absent infiltratul neutrofilic, care este caracteristic GN postinfecțioase.

Cazul clasic de GN poststreptococică apare la copilul cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 săptămâni, în perioada de recuperare după o infecție cu streptococ grup A. Numai anumite tulpini "nefritogenice" de streptococi β -hemolitici produc boală glomerulară. În majoritatea cazurilor, infecția inițială este localizată în faringe sau la nivel cutanat.

PATOGENEZĂ

GN poststreptococică este o boală a complexelor imune, în care leziunea tisulară este în primul rând cauzată de activarea complementului prin calea clasică. Sunt prezente elementele tipice ale bolii cu complexe imune, precum hipocomplementemie și depozite granulare de IgG și complement la nivelul MBG. Probabil antigenele declanșatoare sunt proteinele streptococice. Antigenele specifice implicate în patogeneză sunt reprezentate de exotoxina B streptococică (Spe B) și gliceraldehid-fosfat-dehidrogenaza (GAPDH) streptococică. Ambele activează calea alternativă a complementului și au afinitate pentru proteinele glomerulare și plasmină. Nu se cunoaște exact dacă aceste complexe imune se formează în principal în circulație sau in situ (în ultimul caz, prin legarea anticorpilor la antigenele bacteriene "fixate" la nivelul MBG).

MORFOLOGIE

La microscopia optică, modificarea patognomonică în GN postinfecțioasă este **hipercelularitatea** ghemurilor capilare glomerulare, care afectează aproape toți glomerulii – de unde și termenul de **difuză** (Fig. 13-10, A). Creșterea celularității este cauzată atât de proliferarea și edemul celulelor endoteliale și mezangiale, cât și de infiltratul inflamator cu neutrofile și monocite. Uneori se produce și necroza pereților capilari. În puține cazuri se pot observa în spațiul urinar "semilune" (descrise mai târziu), formate ca răspuns la leziunea inflamatorie severă. Microscopia electronică relevă depozite de complexe imune dispuse la nivelul MBG sub forma unor "**depozite**" subendoteliale, intramembranoase, sau cel mai frecvent **subepiteliale** (Fig. 13-10, B). Ocazional sunt prezente și depozite mezangiale. Studiile de imunofluorescență evidențiază **depozite granulare de IgG și complement** dispersate în pereții capilari și în anumite arii mezangiale, care corespund cu depozitele vizualizate prin microscopie electronică. Aceste depozite se estompează de obicei după o perioadă de aproximativ 2 luni.

Evoluție clinică

Debutul bolii renale este de obicei brusc, precedat de stare general alterată, febră ușoară, greață și sindrom nefritic. În cazurile obișnuite, oliguria, azotemia și hipertensiunea sunt doar ușoare până la moderate. În mod caracteristic există hematurie macroscopică, iar urina este mai frecvent de culoare brun-cenușiu, decât roșu strălucitor. Proteinuria este o trăsătură constantă a acestei boli și uneori poate fi suficient de severă pentru a produce sindrom nefrotic. Nivelurile complementului seric sunt scăzute în faza acută a bolii, iar titrurile serice ale anticorpilor antistreptolizină-O cresc în infecțiile streptococice.

În cazurile epidemice, majoritatea copiilor se vindecă. Din cauza leziunilor severe, unii copii dezvoltă GN rapid progresivă, cu formare de semilune, sau boală renală cronică indusă de fibroză. Prognosticul cazurilor sporadice nu este atât de clar. La adulți, între 15% și 50% din persoanele afectate dezvoltă insuficiență renală în următorii câțiva ani sau după 1-2 decade, în funcție de severitatea clinică și histologică. În schimb, la copii, prevalența cronicizării după cazurile sporadice de GN postinfecțioasă acută este mult mai scăzută.

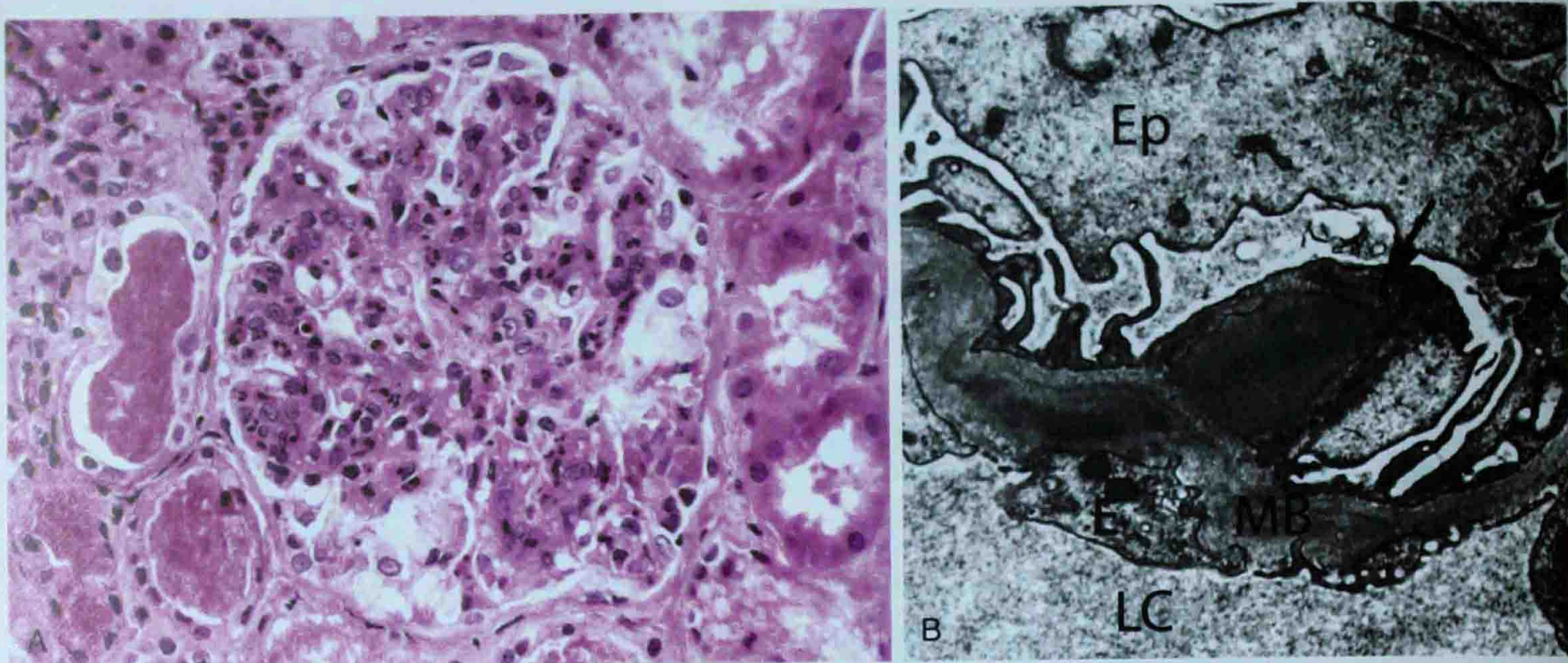


Figura 13-10 Glomerulonefrită poststreptococică. **A**, Hiper celularitatea glomerulară este cauzată de leucocitele intracapilare și de proliferarea celulelor glomerulare intrinseci. Se observă cilindrii eritrocitari în tubii renali. **B**, "Depozite" subepiteliale electronodense tipice (săgeată) și depozite intramembranoase. MB, membrană bazală; LC, lumen capilar; E, celulă endotelială; Ep., celule epiteliale viscereale (podocite).

Nefropatia cu depozite de IgA

Această afecțiune apare de obicei la copii și adulți tineri și debutează sub forma unui episod de hematurie macroscopică în primele 1-2 zile ale unei infecții nespecifice a tractului respirator superior. În mod caracteristic, hematuria durează mai multe zile și apoi se remite, pentru a recidiva la fiecare câteva luni. Poate fi asociată cu durere locală. *Nefropatia cu depozite de IgA este una dintre cele mai comune cauze ale hematuriei recurente microscopice sau macroscopice și este cea mai frecventă boală glomerulară descoperită prin biopsie renală în întreaga lume.*

Semnul patognomonic al bolii îl reprezintă depozitele de IgA la nivelul mezangiului. Unii cercetători sugerează faptul că nefropatia cu depozite de IgA reprezintă varianta localizată a purpurii Henoch-Schönlein, de asemenea caracterizată prin depozite mezangiale de IgA. Spre deosebire de nefropatia cu depozite de IgA, care este o afecțiune pur renală, purpura Henoch-Schönlein reprezintă un sindrom sistemic ce interesează tegumentul (erupție purpurică), tractul gastrointestinal (durere abdominală), articulațiile (artrită) și rinichii.

IgG glican-specifici. depunerile mezangiale de IgA sunt cauzate de sechestrarea complexelor imune de IgA, iar absența la nivel glomerular a C1q și C4 indică activarea căii alternative a complementului. Luate împreună, aceste indicii sugerează că în cazul indivizilor cu susceptibilitate genetică, expunerea respiratorie sau gastrointestinală la microbi sau alte antigene (e.g. virusuri, bacterii, proteine alimentare) poate determina creșterea sintezei de IgA (dintre care unele sunt anormal glicozilate) și formarea unor depozite de IgA și de complexe imune cu IgA în mezangiu, acolo unde acestea activează calea alternativă a complementului și inițiază leziunea glomerulară. Un factor suplimentar care susține această ipoteză este faptul că nefropatia cu depozite de IgA apare mai frecvent la indivizii cu boală celiacă, ce prezintă defecte ale mucoasei intestinale, precum și la cei cu boală hepatică, unde există defecte de clearance hepatobiliar al complexelor IgA (**nefropatia secundară cu depozite de IgA**).

PATOGENEZĂ

Există dovezi care sugerează că nefropatia cu depozite de IgA este asociată cu o anomalie a producției și clearance-ului IgA, precum și cu anticorpi împotriva moleculelor de IgA anormal glicolizate. IgA, principala imunoglobulină din secrețiile mucoase, crește cu până la 50% la pacienții cu nefropatie cu depozite de IgA, din cauza producției crescute a subtipului IgA1 de către celulele plasmatică din măduva osoasă. În plus, în unele cazuri sunt prezente complexe imune circulante care conțin IgA. A fost sugerată și o componentă genetică, datorită incidenței familiale a bolii, a apariției bolii la frații identici HLA, și a creșterii frecvenței anumitor genotipuri HLA în unele populații. Studiile au sugerat și o anomalie a glicolizării imunoglobulinei IgA1, care duce la scăderea clearance-ului plasmatic și favorizează formarea depozitelor mezangiale. Această IgA1 anormală poate stimula formarea anticorpilor

MORFOLOGIE

Din punct de vedere histologic, leziunile din nefropatia cu depozite de IgA variază considerabil. Glomerulii pot fi normali sau pot prezenta dilatare mezangială și inflamație segmentară limitată la unii glomeruli (GN proliferativă focală); proliferare mezangială difuză (GN mezangio-proliferativă); sau (rareori) GN cu semilune evidente. Imunofluorescența pune în evidență aspectul caracteristic de **depozite mezangiale de IgA**, adesea cu C3 și properdină și cantități mai mici de IgG și IgM (Fig. 13-11). Componentele precoce ale căii clasice a complementului sunt de obicei absente. Prin microscopie electronică se confirmă prezența depozitelor electronodense în mezangiu. În unele cazuri de GN proliferativă focală, depozitele se pot extinde și în aria subendotelială a pereților capilarelor adiacente. Probabilitatea răspunsului la tratament și evoluția bolii pot fi prezise pe baza rezultatelor biopsiei.

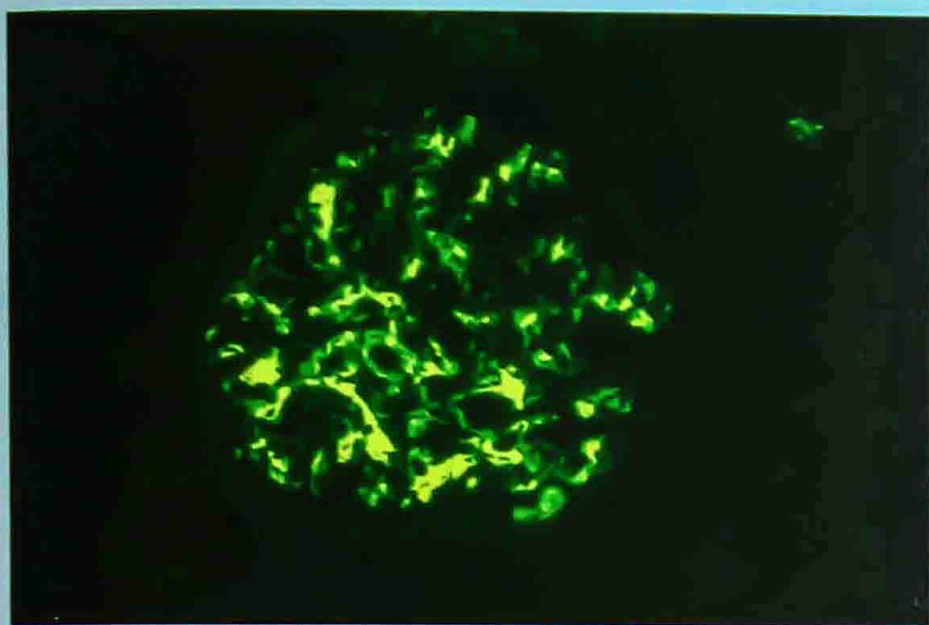


Figura 13-11 Nefropatie cu depozite de IgA. Sunt evidente depozitele imunofluorescente de IgA caracteristice, în special la nivelul mezangiului. IgA, imunoglobulină A.

Evoluție clinică

Această boală afectează cel mai frecvent copiii și adulții tineri. În peste jumătate din cazuri, boala debutează prin hematurie macroscopică, consecutivă unei infecții a tractului respirator, sau mai rar, a tractului gastrointestinal sau urinar. Un procent de 30-40% prezintă doar hematurie microscopică, cu sau fără proteinurie, iar 5-10% dezvoltă un sindrom nefritic acut tipic. Hematuria are o durată tipică de câteva zile și apoi se remite, dar recidivează o dată la câteva luni. Evoluția bolii este extrem de variabilă. La mulți pacienți, funcția renală rămâne normală timp de mai multe decenii. În 25-50% din cazuri boala evoluează lent, pe o perioadă de 20 de ani, cu instalarea insuficienței renale cronice. Biopsia renală poate facilita identificarea acelor pacienți care au un prognostic nefavorabil, indicat de proliferare mezangială difuză, scleroză segmentară, proliferare endocapilară sau fibroză tubulo-interstițială.

Nefrita ereditară

Nefrita ereditară se referă la un grup de boli glomerulare ereditare cauzate de *mutații ale genelor care codifică proteinele MBG*. Dintre aceste boli, cel mai bine studiat a fost *sindromul Alport*, în care nefrita se asociază cu surditate și diferite afecțiuni oculare, precum luxația cristalinului, cataractă posterioară și distrofie corneană.

PATOGENEZĂ

MBG este formată în mare parte din collagen de tip IV, care la rândul lui este alcătuit din heterotrimeri de lanțuri $\alpha 3$, $\alpha 4$ și $\alpha 5$ ai collagenului de tip IV. Această formă a collagenului de tip IV este crucială pentru funcționarea normală a cristalinului, a cohleei și a glomerulului. Mutația oricărui lanț α determină formarea unui heterotrimer anormal, și implicit apariția manifestărilor clinice ale sindromului Alport.

MORFOLOGIE

La examinarea histologică, glomerulii din nefrita ereditară par a fi indemni până într-un stadiu evolutiv tardiv, când apare scleroza secundară. În unele cazuri, celulele interstițiale capătă un aspect spumos datorită acumulării de grăsimi neutre și mucopolizaharide (**celule spumoase**), o reacție la proteinuria marcată. Odată cu progresia bolii, devin tot mai accentuate

modificările tipice, precum glomeruloscleroza, scleroza vasculară, atrofia tubulară și fibroza interstițială. La microscopia electronică, **membrana bazală a glomerulilor este subțire** și se atenuază precoce în cursul bolii. În faza avansată a bolii, MBG prezintă focare neregulate de îngroșare sau atenuare, cu disociere pronunțată în straturi subțiri a laminei densa, care conferă aspectul de **“țesătură”**.

Evoluție clinică

Transmiterea ereditară este heterogenă, de obicei X-linkată, ca rezultat al mutației genei care codifică lanțul $\alpha 5$ al collagenului de tip IV. De aceea, sexul masculin este afectat mai frecvent și manifestă forme mai severe de boală decât sexul feminin, și are predispoziție mai mare pentru a dezvolta insuficiență renală. Rareori, transmiterea este autozomal recesivă sau dominantă, legată de defectele ale genelor care codifică lanțurile $\alpha 3$ sau $\alpha 4$ ale collagenului de tip IV. La persoanele cu nefrită ereditară boala se manifestă la vârste cuprinse între 5-20 de ani prin hematurie macroscopică sau microscopică și proteinurie, iar insuficiența renală apare în intervalul de vârstă cuprins între 20 și 50 de ani.

Purtătorii de sex feminin ai formei X-linkate de sindrom Alport sau purtătorii de orice sex ai formelor autozomale prezintă de obicei hematurie persistentă, care adesea este asimptomatică și se asociază cu o evoluție clinică benignă. La acești pacienți, pe specimenul de biopsie se observă numai subțierea MBG.

REZUMAT

Sindromul nefritic

- Sindromul nefritic se caracterizează prin hematurie, oligurie cu azotemie, proteinurie și hipertensiune.
- Cea mai frecventă cauză este leziunea glomerulară mediată imunologic; leziunile se caracterizează prin modificări proliferative și infiltrat leucocitar.
- *Glomerulonefrita postinfecțioasă acută* apare în mod clasic după o infecție streptococică la copii sau adulții tineri, dar poate apărea și după infecția cu alte microorganisme; este cauzată de depunerile de complexe imune, în special în spațiile subendoteliale, cu neutrofile abundente și proliferarea celulelor glomerulare. La copii, boala se remite în majoritatea cazurilor; prognosticul este mai puțin favorabil în cazul adulților.
- *Nefropatia cu depozite de IgA*, caracterizată prin depozite mezangiale de complexe imune care conțin IgA, este cea mai comună cauză a sindromului nefritic în întreaga lume; de asemenea este și o cauză frecventă de hematurie recurentă; afectează de obicei copiii și adulții tineri și are evoluție variabilă.
- *Nefrita ereditară (sindromul Alport)* este cauzată de mutații ale genei care codifică collagenul din componența MBG; se manifestă prin hematurie, proteinurie și disfuncție renală lent progresivă. La microscopia optică, glomerulii au aspect normal până în faza avansată a bolii.

Glomerulonefrita rapid progresivă

Glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP) este un sindrom clinic și nu o formă etiologică specifică de GN. Se caracterizează prin disfuncție renală progresivă, rezultate ale testelor de

laborator tipice pentru sindromul nefritic și adesea oligurie severă. Dacă nu este tratată, duce la deces prin insuficiență renală în decurs de câteva săptămâni sau luni. *Aspectul histologic caracteristic în GNRP este prezența de semilune (GN cu semilune, sau crescentică).*

PATOGENEZĂ

GN cu semilune poate fi cauzată de diverse boli, unele exclusiv renale iar altele sistemice. Deși nu există un singur mecanism care să explice întregul spectru etiologic, este aproape sigur că în majoritatea situațiilor leziunea glomerulară este mediată imun. GN cu semilune poate fi cauzată de o afecțiune cunoscută sau poate fi idiopatică. Atunci când se cunoaște etiologia, aproximativ 12% din pacienți au GN cu semilune mediată de anticorpi anti-MBG, cu sau fără afectare pulmonară; 44% au GN cu semilune și complexe imune; iar restul de 44% au GN cu semilune pauci-imună. Toți prezintă leziuni glomerulare severe.

Glomerulonefrita cu semilune mediată de anticorpi anti-membrană bazală glomerulară

GN cu semilune mediată de anticorpi anti-MBG se caracterizează prin depozite liniare de IgG la nivelul MBG, la care se asociază frecvent C3. În unele cazuri, anticorpii anti-MBG se leagă și de membranele bazale ale capilarelor alveolelor pulmonare și determină hemoragii pulmonare, asociate cu insuficiență renală. Acest tablou clinic definește *sindromul Goodpasture*, care este diferit de cazurile idiopatice, în care leziunile renale nu sunt asociate cu afectare pulmonară. Anticorpii anti-MBG sunt prezenți în ser și sunt utili pentru stabilirea diagnosticului. Este importantă identificarea GN cu semilune mediată de anticorpi anti-MBG, deoarece boala răspunde la tratamentul cu plasmafereză, care îndepărtează anticorpii patogeni din circulație.

MORFOLOGIE

Rinichii sunt măriți de volum și au aspect palid, adesea cu **hemoragii peteșiale** pe suprafața corticalei. Glomerulii prezintă necroză segmentară și discontinuități ale MBG, cu proliferare consecutivă a celulelor epiteliale parietale, ca răspuns la exsudarea proteinelor plasmatiche și la depunerea de fibrină în spațiul Bowman. Aceste leziuni proliferative distinctive sunt numite **semilune** datorită formei lor pe măsură ce umplu spațiul Bowman. Semilunele se formează atât prin proliferarea celulelor parietale, cât și prin migrarea monocitelor/macrofagelor în spațiul Bowman (Fig. 13-12). Pot fi prezente în număr mic și alte tipuri de leucocite. Porțiunea din glomerul care nu este afectată nu prezintă proliferare. Imunofluorescența pune în evidență depozite liniare de IgG și C3 de-a lungul MBG (Fig. 13-4, B). Acești anticorpi recunosc în mod specific collagenul de tip IV. Din cauza distribuției difuze a collagenului de tip IV în glomerul, densitatea complexelor anticorp-antigen nu este suficient de mare pentru ca aceste complexe să fie observate prin microscopie electronică. Dar microscopia electronică poate evidenția rupturile din MBG. În final, semilunele obliterează spațiul Bowman și comprimă glomerulii. În timp, semilunele se cicatrizează și se produce glomeruloscleroza.

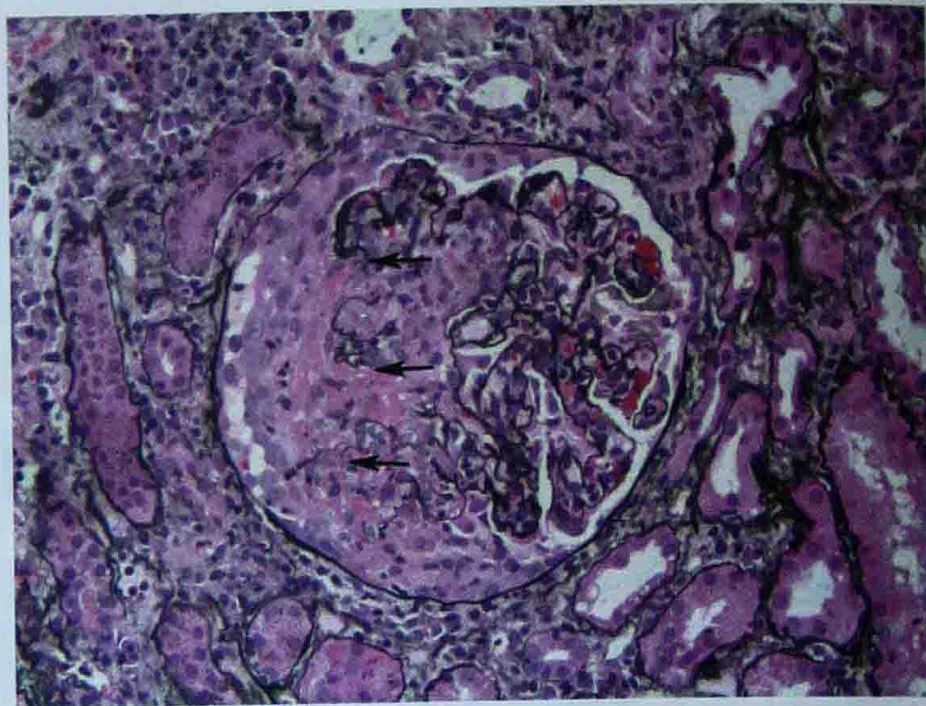


Figura 13-12 Glomerulonefrită (GN) cu semilune (colorație cu metenamină argentică Jones). Se observă zonele de necroză cu rupturi ale anselor capilarelor (săgeți) și distrugerea structurilor glomerulare normale, precum și masa adiacentă, în formă de semilună, alcătuită din celule proliferate și leucocite, care umplu spațiul urinar. Distribuția segmentară a GN necrozantă și cu semilune este tipică pentru GN cu semilune asociată cu ANCA (anticorpi anti-citoplasmă neutrofilică).

Glomerulonefrita cu semilune mediată de complexe imune

Semilunele pot fi o complicație a oricărei nefrite cu complexe imune, de exemplu GN poststreptococică, lupusul eritematos sistemic, nefropatia cu depozite de IgA și purpura Henoch-Schönlein. În unele cazuri, prezența complexelor imune poate fi demonstrată, dar cauza primară rămâne necunoscută. În această formă de GN, indiferent de etiologie, imunofluorescența pune în evidență o trăsătură constantă: aspectul granular al depozitelor de imunoglobuline și/sau complement din MBG sau mezangiu. De obicei, această afecțiune nu răspunde la tratamentul cu plasmafereză.

MORFOLOGIE

Leziunile sunt severe și constau în **necroză segmentară** cu rupturi ale MBG și formare de semilune, conform celor descrise mai sus. Totuși, spre deosebire de GN cu semilune asociată cu anticorpi anti-MBG, porțiunile glomerulare fără necroză prezintă semne de GN primară cu complexe imune (e.g. proliferarea difuză și exsudatul leucocitar din GN postinfecțioasă sau din lupusul eritematos sistemic; proliferarea mezangială din nefropatia cu depozite de IgA sau purpura Henoch-Schönlein). Imunofluorescența relevă **aspectul granular** caracteristic al bolii cu complexe imune, iar microscopia electronică ilustrează prezența depozitelor discrete.

Glomerulonefrita cu semilune de tip pauci-imună

Glomerulonefrita cu semilune de tip pauci-imună este definită prin absența anticorpilor anti-MBG sau a depozitelor de complexe imune evidente, detectabile prin imunofluorescență sau microscopie electronică. Anticorpii anti-citoplasmă neutrofilică (ANCA) sunt prezenți în ser, și așa cum s-a descris în Capitolul 9 au un rol etiopatogenic în unele vasculite. Prin urmare, în unele cazuri, GN cu

semilune este o componentă a vasculitelor sistemice, precum poliangeita microscopică sau granulomatoza Wegener. Totuși, în multe cazuri, GN cu semilune de tip pauci-imună se limitează la rinichi și este numită idiopatică.

MORFOLOGIE

Glomerulii prezintă **necroză segmentară** și rupturi ale MBG, cu formare consecutivă de semilune (vezi mai sus). Segmentele glomerulare care nu sunt afectate au un aspect normal, fără proliferare sau aflux masiv de celule inflamatorii. Totuși, spre deosebire de GN cu anticorpi anti-MBG, imunofluorescența nu pune în evidență imunoglobuline și complement, iar microscopia electronică nu detectează prezența depozitelor.

Evoluție clinică

Debutul GNRP este asemănător cu cel al sindromului nefritic, cu excepția faptului că oliguria și azotemia sunt mult mai pronunțate. Uneori proteinuria poate atinge valori specifice sindromului nefrotic. În unele cazuri apare anuria, iar acești pacienți necesită dializă sau transplant renal. Prognosticul poate fi asociat parțial cu procentul de glomeruli afectați: prognosticul este mai bun atunci când semilunele sunt prezente în mai puțin de 80% din glomeruli. Înlocuirea plamei este benefică la pacienții cu GN cu anticorpi anti-MBG și sindrom Goodpasture, dar și la pacienții cu GN cu semilune pauci-imună asociată cu ANCA.

REZUMAT

Glomerulonefrita rapid progresivă

- GNRP este o entitate clinică caracterizată prin disfuncție renală rapid progresivă și manifestări tipice pentru sindromul nefritic.
- GNRP se asociază de obicei cu afectare glomerulară severă, cu necroză și rupturi ale MBG și proliferare consecutivă a celulelor epiteliale parietale (semilune).
- GNRP poate fi mediată imun, de exemplu GN cu anticorpi anti-MBG, când se formează autoanticorpi împotriva MBG, sau GN cauzată de depozitele de complexe imune. Poate fi și pauci-imună, asociată cu anticorpi anti-citoplasmă neutrofilică (ANCA).

BOLILE CARE AFECTEAZĂ TUBII ȘI INTERSTIȚIUL RENAL

Majoritatea tipurilor de leziuni tubulare interesează și interstițiul renal, motiv pentru care cele două sunt discutate împreună. Sub această încadrare sunt prezentate boli caracterizate prin (1) leziuni inflamatorii ale tubilor și interstițiului (nefrită interstițială) sau (2) leziune tubulară ischemică sau toxică, care determină aspectul morfologic de *leziune tubulară acută* și sindromul clinic de *leziune renală acută*.

Nefrita tubulo-interstițială

Nefrita tubulo-interstițială (NTI) se referă la un grup de boli inflamatorii renale care afectează în primul rând interstițiul și tubii renali. Glomerulii pot fi cruțați în totalitate, sau pot fi afectați numai în faza avansată a bolii. În majoritatea cazurilor de NTI cauzată de infecția bacteriană este implicat în special bazinetul renal (pelvisul renal) – de unde și termenul descriptiv de *pielonefrită* (de la *pyelo*, "pelvis"). Denumirea de *nefrită interstițială* este în general rezervată cazurilor de NTI care nu au etiologie bacteriană. Acestea includ leziunile tubulare cauzate de: medicamente, tulburări metabolice precum hipopotasemia, leziuni fizice precum iradierea, infecții virale și reacții imunologice. Pe baza manifestărilor clinice și a caracteristicilor exsudatului inflamator, boala poate fi clasificată în NTI acută și NTI cronică, indiferent de agentul etiologic. În continuare este discutată pielonefrita acută, care are întotdeauna etiologie bacteriană, urmată apoi de alte forme nebacteriene de nefrită interstițială.

Pielonefrita acută

Pielonefrita acută, o inflamație purulentă comună a rinichiului și a bazinetului renal, este cauzată de o infecție bacteriană. Este o manifestare importantă a infecției tractului urinar (ITU), care poate fi localizată în tractul urinar inferior (cistită, prostatită, uretrită), superior (pielonefrită) sau în ambele. După cum se va vedea, marea majoritate a cazurilor de pielonefrită se asociază cu infecții ale tractului urinar inferior. Totuși, aceste infecții pot rămâne localizate, fără a se extinde ascendent și a afecta rinichii. ITU sunt afecțiuni extrem de frecvente.

PATOGENEZĂ

Microorganismele cauzale principale implicate în pielonefrita acută sunt bacili enterici gram-negativi.

Escherichia coli este de departe cel mai frecvent dintre aceștia. Alte microorganisme importante sunt *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* și *Pseudomonas*. Acestea determină de obicei cu infecții recurente, în special la persoanele la care se efectuează proceduri și intervenții la nivelul tractului urinar sau care prezintă anomalii congenitale sau dobândite ale tractului urinar inferior (a se vedea ulterior). Pielonefrita poate fi cauzată de asemenea de stafilococi și *Streptococcus fecalis*, dar aceștia sunt agenți patogeni neobișnuiți în acest context.

Bacteriile pot ajunge la rinichi de la nivelul tractului urinar inferior (infecție ascendentă) sau pe calea fluxului sanguin (infecție hematogenă) (Fig. 13-13). **Diseminare ascendentă a infecției de la nivelul tractului urinar inferior este cea mai importantă și mai frecventă cale prin care bacteriile ajung în rinichi.** Aderarea bacteriei de suprafața mucoasei este urmată de colonizarea uretrei distale (și a vestibulului vaginal la pacienții de sex feminin). Proprietățile determinate genetic ale uroteliului și ale patogenilor bacterieni pot facilita aderarea la suprafața uroteliului prin intermediul fimbriilor bacteriene (proteine care se atașează de receptori de pe suprafața celulelor uroteliale), ceea ce conferă susceptibilitatea la infecție. Microorganismele ajung apoi în vezica urinară prin colonizare bacteriană și prin ascensionare împotriva fluxului urinar. Această migrare poate avea loc în

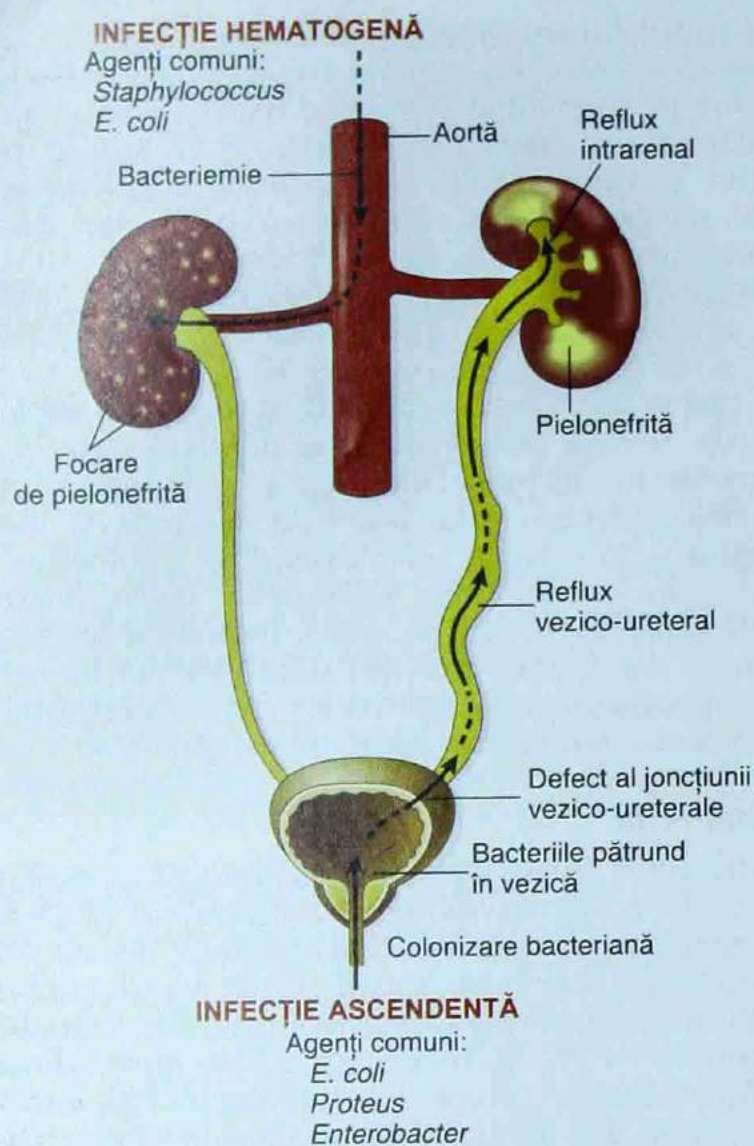


Figura 13-13 Căi de producere a infecției renale. Infecția hematogenă are loc prin diseminare bacteriană. Infecția ascendentă este mult mai frecventă și rezultă dintr-o combinație de mai mulți factori: infecția vezicii urinare, reflux vezico-ureteral și reflux intrarenal.

timpul manevrelor de manipulare instrumentală a uretrei (ex. cateterizare și cistoscopie). **Diseminarea hematogenă** este cea mai puțin frecventă și constă în însămânțarea bacteriană a rinichilor în contextul unei septicemii sau a unei endocardite infecțioase, cu apariția pielonefritei acute.

În afara cazurilor care implică manevre urologice, ITU afectează cel mai frecvent sexul feminin. Deoarece uretra feminină se află în strânsă proximitate cu rectul, este favorizată colonizarea uretrei cu bacterii enterice. În plus, uretra scurtă și traumatismul acesteia în timpul actului sexual facilitează pătrunderea bacteriilor în vezica urinară. În mod obișnuit, urina din vezică este sterilă datorită proprietăților antibacteriene ale mucoasei vezicii urinare și mecanismului de evacuare periodică. Însă, apariția unor obstacole în calea fluxului urinar sau a unei disfuncții vezicale duce la depășirea mecanismelor naturale de apărare ale vezicii urinare și instalarea ITU. În prezența stazei urinare, bacteriile ajunse în vezica urinară se pot multiplica nestingerite, fără a fi eliminate prin micțiune sau distruse de mucoasa peretelui vezical. De la nivelul vezicii urinare, bacteriile ascensionează pe calea ureterelor și infectează bazinetul renal și parenchimul renal. În consecință, ITU este frecventă în special la pacienții cu obstrucție a tractului urinar, cum sunt cei cu hiperplazia benignă de prostată și prolaps uterin. Frecvența ITU este crescută și în diabet, din cauza susceptibilității crescute la infecție și a disfuncției vezicii neurogene, care predispune la stază.

Incompetența orificiului vezico-ureteral, care permite **refluxul vezico-ureteral** (RVU), este o cauză importantă a infecției ascendente. Refluxul permite ascensionarea bacteriilor prin ureter până în bazinetul renal. RVU este prezent la 20-40% din copiii mici cu ITU, de obicei ca o consecință a unui defect congenital al valvei ureterovezicale. În afară de forma congenitală, există și forma dobândită de RVU, care apare după un traumatism al măduvei spinării asociat cu flaciditate a vezicii urinare, sau în diabetul zaharat care produce disfuncție vezicală neurogenă. RVU determină apariția rezidului urinar după evacuarea tractului urinar, care favorizează proliferarea bacteriană. În plus, RVU declanșează un mecanism prin care urina din vezica infectată poate fi propulsată ascendent spre bazinetul renal și mai departe în parenchimul renal prin ductele deschise aflate la vârful papilelor renale (**reflux intrarenal**).

MORFOLOGIE

Boala poate afecta unul sau ambii rinichi. Rinichiul afectat poate fi de dimensiuni normale sau mărit. **Macroscopic, rinichiul prezintă în mod caracteristic abcese discrete, deculoare gălbuie, denivelate, dispuse pe suprafața renală** (Fig. 13-14). Acestea pot fi larg răspândite sau limitate într-o singură regiune a rinichiului, sau pot conflua și forma o arie unică purulentă întinsă.

Trăsătura histologică specifică în pielonefrita acută este necroza de lichefiere, cu formare de abcese în parenchimul renal. În stadiile incipiente, formarea puroiului (supurația) este limitată la țesutul interstițial, dar ulterior abcesele se rup la nivelul tubilor renali. Mase mari de neutrofile intratubulare se extind frecvent în interiorul nefronilor afectați până în ductele colectoare, și formează cilindrii celulari caracteristici prezenți în urină. În mod normal, glomerulii nu sunt afectați.



Figura 13-14 Pielonefrită acută. Suprafața corticală este presărată cu abcese focale palide, mai numeroase la nivelul polului superior și în regiunea mijlocie a rinichiului; polul inferior este relativ neafectat. Între abcese există o congestie întunecată a suprafeței renale.

Atunci când există un grad mare de obstrucție, evacuarea puroiului nu mai poate avea loc împiedicată, iar acesta umple bazinetul renal, calicele și ureterul, cu apariția pionefrozei.

Necroza papilară, care constă în necroza papilelor renale, este o altă formă (și din fericire mai puțin frecventă) de pielonefrită. Există trei afecțiuni predispozante: diabetul, obstrucția tractului urinar și abuzul de analgezice. Leziunea constă dintr-o combinație de necroză ischemică și supurativă a vârfului piramidelor renale (papilele renale). Caracteristica macroscopică patognomonică a necrozei papilare este necroza bine definită, de culoare alb-cenușiu sau galben, a celor două treimi apicale ale piramidelor renale. Necroza poate afecta o singură papilă, mai multe, sau chiar toate. Din punct de vedere microscopic, vârful papilar prezintă necroză de lichefiere caracteristică, precum și un infiltrat neutrofilic înconjurător.

În mod frecvent, ITU afectează și vezica urinară, ceea ce determină **cistită acută** sau **cronică**. În cazurile cu evoluție de lungă durată asociate cu obstrucție, aspectul macroscopic constă în hipertrofie a vezicii urinare cu trabeculație a pereților vezicali, sau distensie marcată a vezicii din cauza retenției urinare, cu subțierea pereților vezicali.

Evoluție clinică

Pielonefrita acută se asociază adesea cu afecțiuni predispozante, așa cum s-a menționat mai sus la mecanismele patogene. Factorii predispozanți includ:

- *Obstrucția urinară*, congenitală sau dobândită
- *Manevrele urologice* la nivelul tractului urinar, cel mai frecvent cateterizarea
- *Refluxul vezicoureteral*
- *Sarcina* – 4-6% din femeile însărcinate dezvoltă bacteriurie la un moment dat în timpul sarcinii, iar la 20-40% din acestea se produce în cele din urmă infecția urinară simptomatică în absența tratamentului.
- *Sexul feminin și vârsta pacientului*. După primul an de viață (o vârstă la care anomaliiile congenitale de obicei devin evidente la sexul masculin) și aproximativ până la vârsta de 40 de ani, infecțiile sunt mai frecvente la femei. La vârste mai avansate, incidența la bărbați crește din cauza hiperplaziei de prostată, care produce obstrucția fluxului urinar.
- *Leziunile renale preexistente*, care produc fibroză și obstrucție intrarenală
- *Diabetul zaharat*, în care factorii predispozanți obișnuiți sunt infecția și disfuncția vezicii urinare
- *Imunosupresia și imunodeficiența*

De obicei, pielonefrita acută necomplicată are debut brusc, cu durere în unghiul costovertebral, semne sistemice de infecție precum frisoane, febră, stare generală alterată, și semne localizate ale tractului urinar - disurie, polakiurie și micțiuni imperioase. Urina are aspect tulbure din cauza prezenței puroiului (piurie). Chiar în lipsa tratamentului antibiotic, boala tinde să fie benignă și autolimitată. Faza simptomatică a bolii are durată tipică de o săptămână, deși bacteriuria poate persista o perioadă mai lungă. Boala este de obicei unilaterală, iar persoanele afectate nu dezvoltă insuficiență renală deoarece au un rinichi indemn. În cazurile în care există factori predispozanți, boala poate fi recurentă sau cronică, în special când afectarea este bilaterală. Apariția necrozei papilare este asociată cu un prognostic mult mai nefavorabil.

Pielonefrita cronică și nefropatia de reflux

Pielonefrita cronică este o entitate morfologică în care predomină inflamația interstițială și fibroza parenchimului renal, asociate cu fibroza și deformarea sistemului pelo-caliceal vizibile macroscopic. Pielonefrita cronică este o cauză importantă a insuficienței renale cronice. Poate fi clasificată în două forme: pielonefrita cronică obstructivă și pielonefrita cronică asociată cu reflux.

Pielonefrita cronică obstructivă

După cum s-a menționat deja, obstrucția favorizează infecția renală. Pe fondul unor leziuni obstructive difuze sau localizate, infecțiile recurente supraadăugate produc inflamație și fibroză renală recurentă, care în final determină pielonefrită cronică. Afecțiunea poate fi bilaterală, ca în cazul anomaliiilor congenitale uretrale (e.g. valve anormale la nivelul uretrei prostatice) care duc la insuficiență renală fatală în absența corectării anomaliei, sau unilaterală, ca în cazul calculilor și al leziunilor obstructive unilaterale ale ureterului.

Pielonefrita cronică asociată cu reflux

(nefropatia de reflux)

Aceasta este forma cea mai frecventă de pielonefrită cronică cu fibroză și este cauzată de supraadăugarea unei ITU pe fondul unui reflux vezico-ureteral și intrarenal congenital. Refluxul poate fi unilateral sau bilateral, și produce leziuni renale cu fibroză și atrofie la nivelul unuia sau ambilor rinichi, cu posibila instalare a insuficienței renale cronice.

MORFOLOGIE

Leziunile pot fi prezente în unul sau ambii rinichi, și au distribuție difuză sau izolată. Chiar dacă afectarea este bilaterală, rinichii nu sunt afectați în mod egal și de aceea gradul lor de atrofie nu este identic. Această **fibroză inegală** permite diferențierea pielonefritei cronice de atrofia renală simetrică din scleroza vasculară (numită și "nefroscleroza benignă") și din GN cronică. Semnul patognomonic în pielonefrita cronică este **fibroza bazinetului renal sau a calicelor**, sau ambele, ceea ce determină aplatizarea papilelor și **deformare caliceală** (Fig. 13-15).

Modificările microscopice sunt nespecifice și pot fi întâlnite și în alte boli tubulo-interstițiale cronice, cum ar fi nefropatia la analgezice. Parenchimul are următoarele caracteristici:

- Fibroză interstițială asimetrică și infiltrat inflamator cu limfocite, plasmocite și ocazional neutrofile
- Dilatarea sau contractia tubilor, cu atrofia epitelului. Numeroși tubi dilatați conțin cilindrii PAS-pozitivi, de culoare roz-albăstrie, cu aspect sticlos, cunoscuți sub denumirea de cilindrii coloizi, care sugerează aspectul unui țesut tiroidian – de unde și termenul descriptiv de tiroidizare. Adesea, în interiorul tubilor se observă și neutrofile.
- Infiltrat celular inflamator cronic și fibroză care interesează mucoasa și peretele calicelor
- Arterioscleroză produsă de hipertensiunea arterială care se asociază frecvent
- Glomeruloscleroză care de obicei este un proces secundar indus de distrugerea nefronilor (o formă anormală de adaptare, după cum s-a discutat anterior).

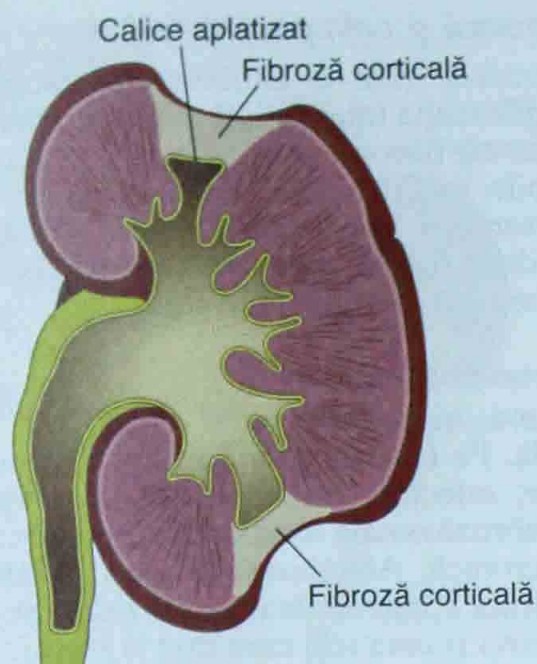


Figura 13-15 Fibroză tipică pentru pielonefrita cronică asociată cu reflux vezico-ureteral. Ariile de fibroză sunt localizate de obicei la nivelul polilor superiori sau inferiori ai rinichilor și se asociază cu aplatizarea calicelor.

Evoluție clinică

Multe cazuri de pielonefrită cronică sunt descoperite destul de târziu în evoluția bolii, și de obicei boala este semnalată de instalarea treptată a insuficienței renale sau de rezultatele anormale la testele de laborator efectuate de rutină. În alte cazuri, afecțiunea renală este indicată de instalarea hipertensiunii arteriale. Imaginea radiologică este caracteristică: rinichiul afectat este contractat asimetric, cu un oarecare grad de aplatizare și deformare a sistemului pielo-caliceal (ectazie a calicelor). Prezența sau absența bacteriuriei semnificative nu are mare utilitate în stabilirea diagnosticului; absența bacteriuriei nu trebuie să excludă pielonefrita cronică. Dacă afecțiunea este bilaterală și progresivă, se instalează disfuncția tubulară renală cu pierderea capacității de concentrare a urinei, manifestată prin poliurie și nicturie.

După cum s-a menționat mai sus, unele persoane cu pielonefrită cronică sau nefropatie de reflux dezvoltă în cele din urmă glomeruloscleroză secundară, asociată cu proteinurie. În final, aceste afecțiuni contribuie împreună la instalarea bolii renale cronice.

Nefrita interstițială indusă medicamentos

În această eră a utilizării pe scară largă a antibioticelor și analgezicelor, medicamentele au devenit o cauză importantă de afectare renală. Nefrita tubulo-interstițială (NTI) acută indusă medicamentos poate apărea ca o reacție adversă la un număr tot mai mare de medicamente. Cel mai frecvent, NTI acută indusă medicamentos se asociază cu peniciline sintetice (metilicilină, ampicilină), alte antibiotice sintetice (rifampicină), diuretice (tiazide), agenți antiinflamatori nesteroidieni și numeroase alte medicamente (fenindionă, cimetidină).

PATOGENEZĂ

Multe trăsături ale bolii sugerează un mecanism imun. Semnele clinice de hipersensibilitate includ perioada de latență, eozinofilia și erupția cutanată, natura idiosincrazică a reacției medicamentoase (lipsa dependenței de doză) și recurența hipersensibilității după reexpunerea la același medicament sau

la altele cu o structură similară. Nivelurile serice de IgE sunt crescute la unele persoane, ceea ce sugerează prezența unei hipersensibilități de tip I. În alte cazuri, natura infiltratului inflamator (discutată mai jos) și prezența rezultatului pozitiv la testele cutanate la medicamente sugerează o reacție de hipersensibilitate mediată de celulele T (de tip IV).

Sucesiunea cea mai probabilă a evenimentelor patologice este următoarea: medicamentele acționează ca haptene, care în procesul de secreție tubulară se leagă de unele componente citoplasmice sau extracelulare ale celulelor tubulare și devin imunogene. Leziunea tubulo-interstițială rezultată este cauzată de reacțiile imune mediate celular și de reacțiile mediate de IgE cu celulele tubulare sau membranele lor bazale.

MORFOLOGIE

Leziunile din nefrita acută indusă medicamentos sunt la nivelul interstițiului, care prezintă edem și infiltrat abundent cu celule mononucleare, în principal limfocite și macrofage (Fig. 13-16). De asemenea, pot fi prezente și eozinofile și neutrofile, adesea în număr mare. În cazul unor medicamente (e.g. metilicilină, tiazide, rifampicină), pot fi observate granuloame interstițiale non-necrozante cu celule gigante. Glomerulii sunt normali, cu excepția unor cazuri induse de antiinflamatoare nesteroidiene, în care reacția de hipersensibilitate determină și ștergerea pedicelilor și sindrom nefrotic.

Evoluție clinică

Boala debutează după aproximativ 15 zile (în medie, intervalul variază între 2 și 40 de zile) de la expunerea la medicament și se caracterizează prin *febră*, *eozinofilie* (care poate fi tranzitorie), *erupție cutanată* (în aproximativ 25% din cazuri) și *anomalii renale*. Examenul sumar de urină decelează hematurie, proteinurie minimă sau absentă și leucociturie (uneori cu eozinofilie). În aproximativ 50% din cazuri, în special la pacienții vârstnici, există un nivel crescut al creatininei serice și afectarea renală acută, cu oligurie. Recunoașterea clinică a nefritei induse medicamentos este imperativă, deoarece întreruperea

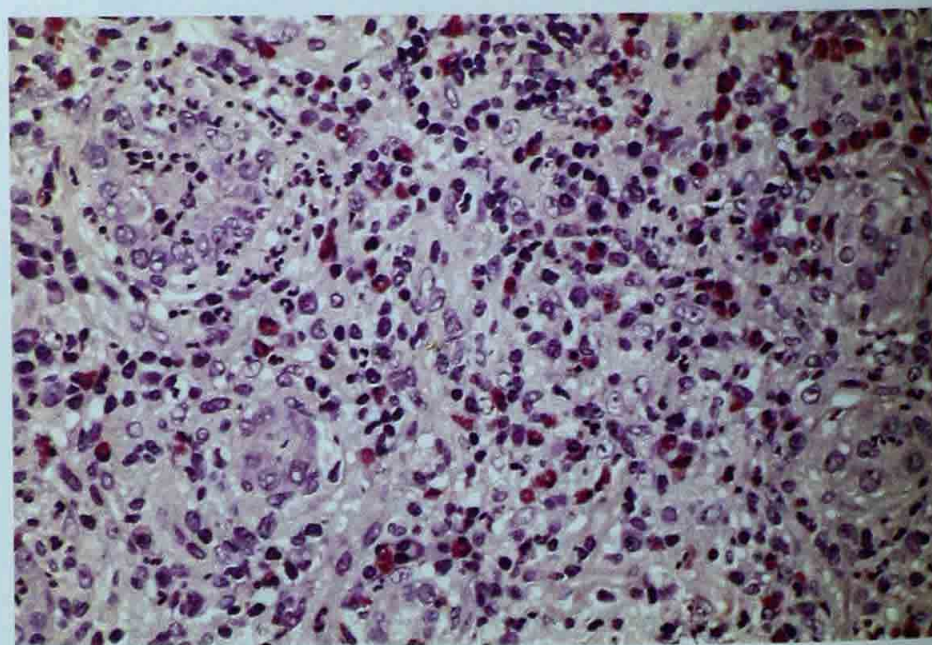


Figura 13-16 Nefrită interstițială indusă medicamentos, cu infiltrat bogat în eozinofile și celule mononucleare.

(Prin amabilitatea Dr. H. Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

administrării medicamentului incriminat este urmată de recuperare, deși pot trece câteva luni până când funcția renală revine la normal.

REZUMAT

Nefrita tubulo-interstițială

- NTI este o boală inflamatorie care afectează inițial tubii și interstițiul renal.
- **Pielonefrita acută** este o infecție bacteriană produsă fie pe cale ascendentă, ca rezultat al refluxului, obstrucției sau altor anomalii ale tractului urinar, fie prin diseminare hematogenă a bacteriilor. Se caracterizează prin formarea de abcese în parenchimul renal, uneori cu necroză papilară.
- **Pielonefrita cronică** se asociază de obicei cu obstrucție urinară sau reflux; în timp duce la scleroză renală și instalarea treptată a insuficienței renale.
- **Nefrita interstițială indusă medicamentos** este o reacție imună, mediată de IgE sau celule T, la un medicament; se caracterizează prin inflamație interstițială, adesea cu eozinofile abundente și edem.

Nefropatia tubulară acută

Nefropatia tubulară acută (NTA) este o entitate clinicopatologică descrisă morfologic prin distrugerea celulelor epiteliale tubulare, și clinic prin declinul acut al funcției renale, cu apariția de cilindrii granulari și celule tubulare în urină. *Această constelație de modificări, denumită afectare renală acută, se manifestă clinic prin scăderea RFG.* Atunci când NTA este produsă prin afectare renală acută, poate apărea oliguria (definită prin excreție urinară sub 400 mL/zi). Alte cauze de afectare renală acută includ (1) bolile glomerulare severe, manifestate clinic prin GNRP; (2) nefropatie tubulară acută cauzată de boli vasculare renale difuze, precum poliangeita microscopică și microangiopatia

trombotică; și (3) nefrita interstițială alergică acută indusă medicamentos, care adesea nu este asociată cu leziune tubulară. Aceste boli care induc afectare renală acută sunt discutate în alte secțiuni ale acestui capitol.

NTA poate apărea în diferite contexte clinice, deci se întâlnește relativ frecvent. Aceste contexte, care variază de la traumatism sever la pancreatită acută și chiar septicemie, au în comun o perioadă de timp în care fluxul sanguin al organelor periferice (deci inclusiv al rinichiului) este scăzut, uneori pe un fond de hipotensiune severă și șoc. NTA asociată cu scăderea generalizată sau localizată a fluxului sanguin se numește *NTA ischemică*. Transfuziile cu sânge de grup incompatibil și alte crize hemolitice, dar și mioglobinuria, produc de asemenea un tablou clinic asemănător celui din NTA ischemică. Un al doilea tip, denumit *NTA nefrotoxică*, este cauzat de diverse substanțe toxice, care includ metale grele (e.g. mercur), solvenți organici (e.g. tetraclorura de carbon) și numeroase medicamente cum ar fi gentamicina și alte antibiotice, precum și de substanțe de contrast folosite în radiologie. NTA este adesea reversibilă, iar recunoașterea și tratarea adecvată pot face diferența între recuperarea completă și deces.

PATOGENEZĂ

Evenimentele majore din NTA ischemică și NTA nefrotoxică sunt:

- **Leziunea tubulară.** Celulele epiteliale tubulare sunt în mod special sensibile la anoxie și vulnerabile la factori toxici (Fig. 13-17). Există mai mulți factori care favorizează leziunile toxice tubulare, printre care creșterea concentrațiilor intracelulare ale unor molecule care se reabsorb sau sunt secretate de-a lungul tubului proximal, precum și expunerea la concentrații crescute de substanțe dizolvate intraluminal, care sunt concentrate prin reabsorbția apei din filtratul glomerular.

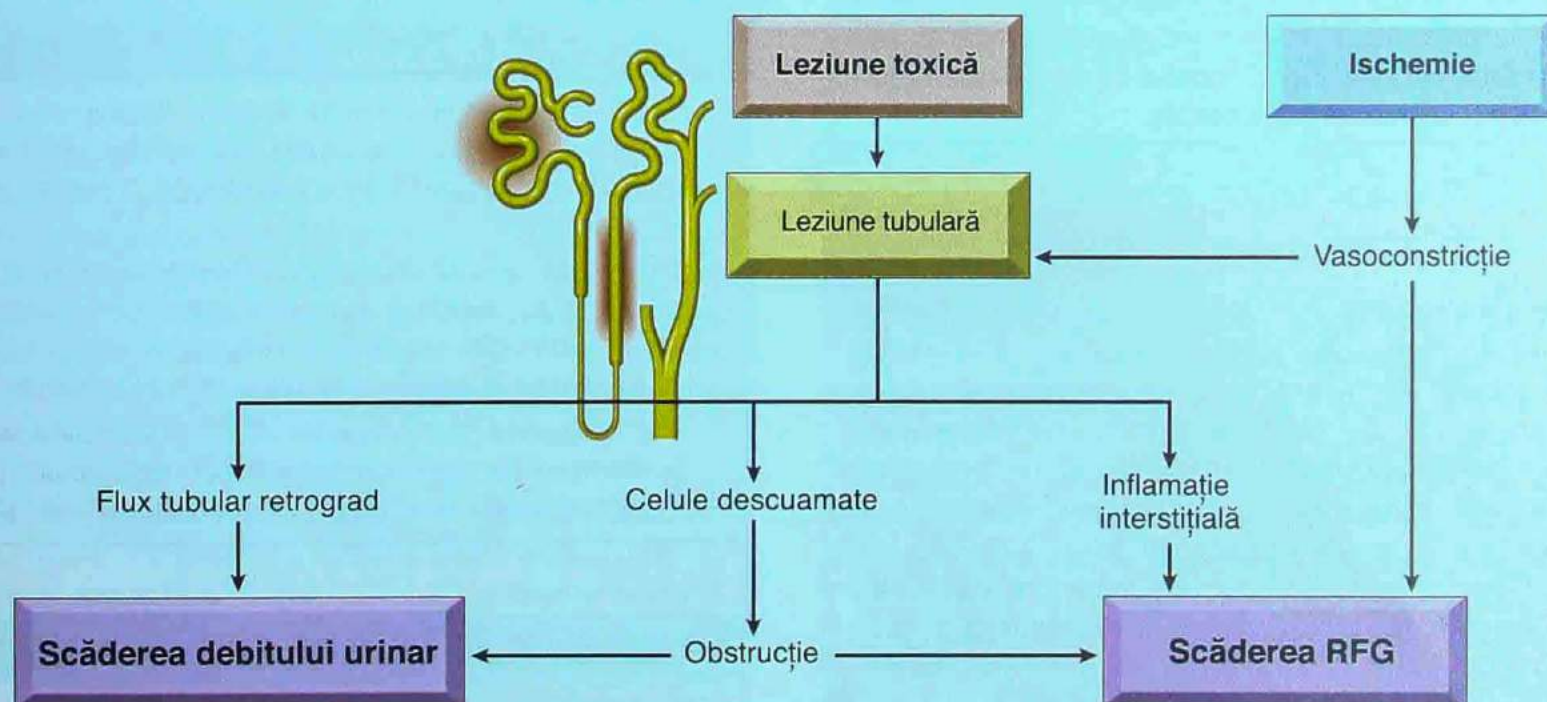


Figura 13-17 Mecanismele fiziopatologice ale afectării renale acute. Diverse leziuni toxice pot afecta în mod direct tubulii renali, ceea ce duce la scăderea RFG și a debitului urinar prin mecanisme multiple. Ischemia și vasoconstricția consecutivă contribuie direct la scăderea RFG și agravează în mod indirect leziunile tubulare. Celulele tubulare care au activitate metabolică intensă și sunt extrem de sensibile la scăderea aportului vascular al rinichiului eliberează câteva substanțe vasoconstrictoare ca parte a răspunsului la hipoxie, ceea ce exacerbează leziunea globală.

- Anomalii persistente și severe ale fluxului sanguin, care duc la scăderea aportului de oxigen și substanțe nutritive la nivelul celulelor tubulare. Ischemia produce numeroase leziuni structurale ale celulelor epiteliale. **Pierderea polarității celulare** este un eveniment precoce reversibil. Determină redistribuția proteinelor membranare (e.g. $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaza}$) de pe suprafața bazolaterală pe cea luminală a celulelor tubulare, urmată de scăderea reabsorbției sodiului în tubii proximali și creșterea concentrației de sodiu în tubii distali. Concentrația crescută de sodiu din tubii distali contribuie la vasoconstricția arteriolară preglomerulară printr-un mecanism de feed-back tubulo-glomerular. Redistribuția sau alterarea integrinelor care ancorează celulele tubulare determină detașarea acestora de pe membrana bazală și eliminarea lor în urină. Formarea unei cantități mari de detritus tubular poate duce la blocarea fluxului urinar (obstrucție prin cilindrii), cu creșterea presiunii intratubulare și scăderea RFG. În plus, la nivelul tubilor lezați poate avea loc extravazarea lichidului în interstițiu (flux retrograd), urmată de creșterea presiunii interstițiale și colabare tubulară. Celulele tubulare ischemice exprimă și chemokine, citokine și molecule de adeziune cum ar fi P-selectina, care recrutează leucocite și pot participa la producerea leziunii tisulare (inflamație interstițială).

Leziunea renală ischemică se caracterizează și prin modificări hemodinamice severe care produc scăderea RFG. Cea mai importantă este **vasoconstricția** intrarenală, care determină atât scăderea fluxului plasmatic glomerular, cât și reducerea aportului de oxigen la nivelul tubilor din medulara externă (segmentul ascendent gros și segmentul drept al tubului proximal) (Fig. 13-17). Deși la baza acestor evenimente se află mai multe mecanisme vasoconstrictoare (e.g. sistemul renină-angiotensină, tromboxanul A_2 , activitatea sistemului nervos simpatic), se consideră că vasoconstricția este mediată de **leziunea endotelială subletală**, care produce creșterea eliberării de **endotelină** (vasoconstrictor endotelial) și scăderea producției de **prostaglandine și monoxid de azot** (vasodilatatoare). Există unele dovezi care sugerează existența unui efect direct al ischemiei sau al toxinelor asupra glomerulilor, care produce scăderea suprafeței de filtrare glomerulară.

Pe lângă vasoconstricție, în patogeneza NTA sunt implicate și apoptoza și necroza celulelor tubulare. Celulele moarte pot declanșa o reacție inflamatorie (Capitolul 2) care exacerbează leziunea tubulară și anomalii funcționale.

MORFOLOGIE

NTA ischemică se caracterizează prin leziuni ale porțiunilor drepte ale tubilor proximali și ale segmentelor ascendente groase, dar poate afecta practic orice segment al tubilor proximali sau distali. De obicei **leziunile tubulare** sunt variate și pot include estomparea marginii în perie a celulelor tubilor proximali, balonarea și descuamarea marginilor în perie, vacuolizarea și detașarea celulelor tubulare de membranele lor bazale, și eliminarea celulelor în urină. Un alt element important este prezența cilindrilor proteici în tubii distali și ductele colectoare, alcătuiți din proteina Tamm-Horsfall (în mod normal secretată de epitelul tubular), din hemoglobină și alte proteine plasmatic. Atunci când NTA este cauzată de traumatisme prin strivire, cilindrii conțin și mioglobină. De obicei, interstițiul prezintă edem generalizat și un infiltrat inflamator ușor alcătuit din leucocite

polimorfonucleare, limfocite și plasmocite. Aspectul histologic al **NTA toxice** este în mare parte similar, doar cu unele diferențe. Necroza afectează predominant tubul proximal, și de obicei membranele bazale tubulare sunt cruțate.

Dacă pacientul supraviețuiește, după o săptămână regenerarea epitelială devine vizibilă prin apariția unui epitelu cubic de acoperire și prezența activității mitotice în celulele epiteliale tubulare care au rămas viabile. Nefropatia acută produsă de leziuni tubulare acute poate determina mai degrabă fibroză decât regenerare, dacă celulele tubulare proximale sunt oprite în stadiul G_2/M al ciclului celular după producerea leziunii, deoarece această oprire amplifică secreția mediatorilor profibrotici.

Evoluție clinică

Evoluția clinică a NTA ischemice este dominată inițial de evenimentul declanșator medical, chirurgical sau obstetrical. Pacienții prezintă manifestări ale leziunii renale acute, precum *oligurie* și *scăderea RFG*. Nu toți pacienții vor prezenta oligurie; la unii NTA se manifestă inițial prin anurie, în timp ce la alții, în special dacă leziunea este mai ușoară, oliguria poate fi absentă. În faza de nefropatie acută, tabloul clinic este dominat de anomalii electrolitice, acidoză și semne și simptome de uremie și supraîncărcare lichidiană. Prognosticul variază în funcție de severitatea și natura leziunii primare, precum și a afecțiunilor comorbide. În lipsa tratamentului de susținere sau a dializei poate surveni decesul. Atunci când cauza leziunii renale acute este NTA, regenerarea tubulară duce la ameliorarea gradată a tabloului clinic. Prin aplicarea măsurilor de susținere, pacienții care nu decedază din cauza problemei inițiale au o șansă mare de recuperare a funcției renale, dacă nu era prezentă o afecțiune renală în momentul leziunii acute. La cei cu boală renală preexistentă, recuperarea completă este mai puțin certă, iar evoluția în timp spre insuficiență renală este frecventă.

REZUMAT

Nefropatia tubulară acută

- NTA este cea mai comună cauză a leziunii renale acute; se manifestă clinic prin anomalii electrolitice, acidoză, uremie și semne de supraîncărcare lichidiană, adesea asociate cu oligurie.
- NTA este cauzată de leziuni ischemice sau toxice ale tubilor renali și se asociază cu vasoconstricție intrarenală, care determină scăderea RFG și reducerea aportului de oxigen și substanțe nutritive la celulele epiteliale tubulare.
- Morfologic NTA se caracterizează prin leziuni sau necroză la nivelul unor segmente tubulare (în special tubii proximali), cilindrii proteici în tubii distali și edem interstițial.

BOLILE VASCULARE ALE RINICHIULUI

Aproape toate bolile rinichiului interesează secundar și vasele sanguine renale. Bolile vasculare sistemice, cum sunt diverse forme de vasculite, afectează și vasele sanguine renale, iar efectele asupra rinichiului sunt importante din punct de vedere clinic (Capitolul 9). Rinichiul este strâns

implicat în patogeneza hipertensiunii esențiale și a hipertensiunii secundare. Această secțiune se referă la leziunile renale asociate cu hipertensiunea benignă și malignă.

Arterionefroscleroza

Arterionefroscleroza este termenul folosit pentru a defini îngroșarea și scleroza pereților arteriali și modificările renale asociate cu hipertensiunea benignă. Anomaliile morfologice caracteristice interesează arteriolele mici și sunt numite *arterioscleroză hialină*. Arterionefroscleroza, deși ușoară, este depistată la autopsia multor persoane cu vârsta peste 60 de ani, în diferite grade. În cazul în care există și hipertensiune, frecvența și severitatea leziunilor sunt crescute, indiferent de vârstă.

PATOGENEZĂ

Multe boli renale produc hipertensiune, care la rândul ei se asociază cu arterionefroscleroză. Astfel, această leziune renală este supraadăugată altor boli renale primare. La indivizii cu microangiopatii trombotice cronice se întâlnesc leziuni asemănătoare la nivelul arterelor și arteriolelor. Nu se cunoaște cu exactitate dacă hipertensiunea produce arterionefroscleroză, sau dacă leziunea renală microvasculară primară subtilă produce hipertensiune, care la rândul ei accelerează scleroza. Studiile recente sugerează faptul că mutația genei care codifică apolipoproteina L1 (aceeași genă implicată în creșterea riscului de GSFS) este strâns legată de incidența crescută a arterionefrosclerozei observată la populația afro-americană. Mecanismele de creștere a riscului de boală renală sunt necunoscute, dar mutația conferă protecție împotriva tripanosomiazei, deci prevalența acesteia poate fi influențată de selecția naturală.

MORFOLOGIE

Macroscopic, rinichii prezintă **atrofie simetrică**, fiecare având o greutate de 110-130 g. În mod tipic, suprafața renală are un aspect granular difuz, fin, similar pielii tăbăcite. Microscopic, modificarea anatomică de bază este îngroșarea pereților arterelor mici și arteriolelor, numită **arterioscleroză hialină**. Este vorba despre o îngroșare hialină omogenă, eozinofilică, ce determină reducerea lumenului vascular și dispariția elementelor celulare subiacente (Fig. 13-18). Îngustarea lumenului determină scăderea drastică a fluxului sanguin prin vasele afectate, cu ischemia consecutivă a organului deservit. Toate structurile rinichiului prezintă atrofie de natură ischemică. În cazurile avansate de arterionefroscleroză, ghemurile capilare glomerulare pot fi sclerozate. Sunt prezente și atrofia tubulară difuză și fibroza interstițială. Frecvent există un infiltrat interstițial limfocitar redus. În vasele sanguine de calibru mai mare (arterele interlobare și arcuate) există o duplicare a laminei elastice interne, cu îngroșarea fibroasă a tunicii medii (**hiperplazie fibroelastică**) și a subintimei.

Evoluție clinică

Arterionefroscleroza produce rareori leziuni renale severe, cu excepția persoanelor care au predispoziție genetică, de exemplu afro-americanii, în cazul cărora poate determina

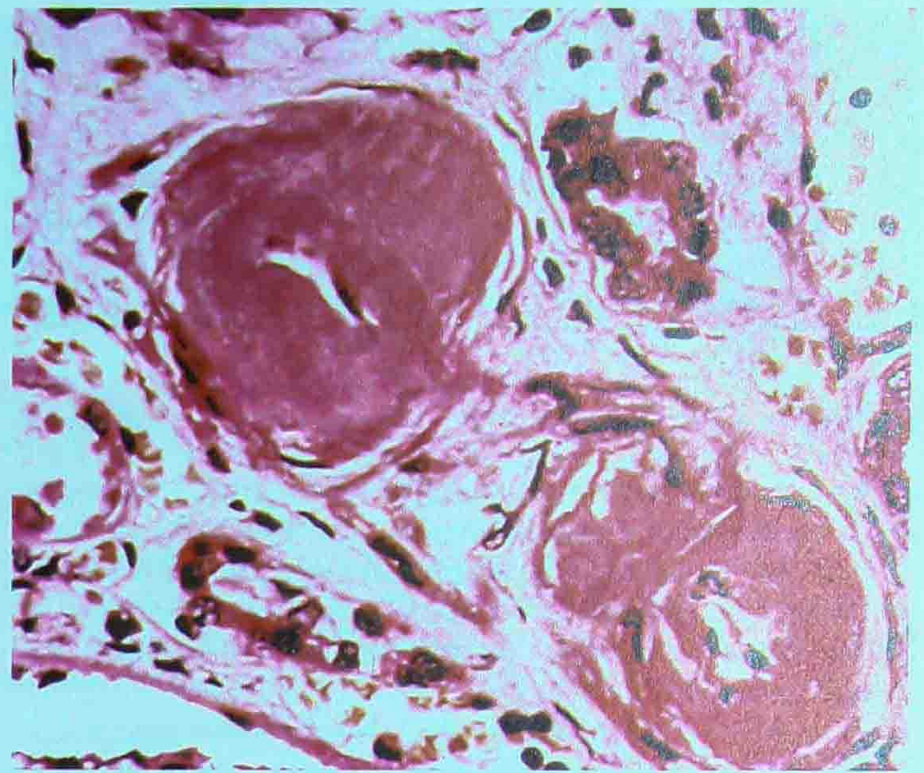


Figura 13-18 Nefroscleroză benignă. Imagine de microscopie optică cu obiectiv mare ce evidențiază două arteriole care prezintă depozite de hialin, îngroșare marcată a pereților și lumen îngustat.

(Prin amabilitatea Dr. M.A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas, Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)

uremie și chiar deces. Totuși, toți pacienții cu arterionefroscleroză au un oarecare grad de disfuncție renală, manifestat prin pierderea capacității de concentrare a urinei sau scăderea RFG. Un grad ușor de proteinurie este frecvent întâlnit.

Hipertensiunea malignă

Hipertensiunea malignă, definită printr-o valoare a presiunii sanguine care depășește 200/120 mmHg, este mult mai puțin frecventă în Statele Unite decât așa-numita hipertensiune "benignă" și afectează numai aproximativ 5% din persoanele cu presiune arterială crescută. Poate apărea de novo (fără hipertensiune preexistentă), sau poate debuta brusc la o persoană care avea hipertensiune ușoară în antecedente. Prevalența hipertensiunii maligne este mai mare în țările mai puțin dezvoltate.

PATOGENEZĂ

Mecanismul prin care hipertensiunea malignă apare la pacienții cu hipertensiune preexistentă nu este clar, dar s-a sugerat următoarea succesiune de factori: evenimentul premergător pare a fi o leziune vasculară la nivelul rinichilor. Această leziune este cauzată cel mai probabil de hipertensiunea persistentă, care în timp produce leziuni ale pereților arteriolarilor, cu creșterea permeabilității vaselor mici pentru fibrinogen și alte proteine plasmatică, apariția leziunilor endoteliale și depuneri plachetare. Consecința este **necroza fibrinoidă** a arteriolelor și arterelor mici și tromboza intravasculară. Factorii mitogeni plachetari (e.g. factorul de creștere derivat din plachete) și plasmatici produc hiperplazia intimei vasculare, care duce la **arterioscleroză hiperplazică**, o leziune tipică pentru hipertensiunea malignă și morfologic similară microangiopatiilor trombotice (vezi mai jos), care produce îngustarea suplimentară a lumenului vascular. Ischemia renală devine marcată. Afectarea severă a

arteriilor renale aferente determină stimularea intensă a sistemului renină-angiotensină. Acesta declanșează un ciclu care se auto-perpetuează, în care angiotensina II produce vasoconstricție intrarenală, iar ischemia renală consecutivă întreține secreția de renină. Nivelul de aldosteron este de asemenea crescut, iar retenția salină amplifică creșterea presiunii sanguine.

MORFOLOGIE

Rinichiul poate avea dimensiuni normale sau ușor reduse, în funcție de durata și severitatea bolii hipertensive. Pe suprafața corticalei pot exista **hemoragii peteșiale punctiforme** ce reflectă ruperea arteriolelor sau a capilarelor glomerulare, și care conferă rinichiului un **aspect de mușcătură de purice**.

Modificările microscopice reflectă evenimentele patogene descrise mai sus. Leziunile vaselor mici se manifestă prin **necroza fibrinoidă** a arteriolelor (Fig. 13-19, A). Pereții vasculari prezintă un aspect eozinofil granular, omogen, care maschează elementele subiacente. La nivelul arterelor interlobulare și al arteriolelor mai mari, proliferarea celulelor intinale după leziuni acute determină un aspect de foi de ceapă (Fig. 13-19, B). Denumirea reflectă dispunerea concentrică a celulelor a căror origine probabilă este musculatura netedă a intimei, deși această concluzie nu a fost stabilită definitiv. Această leziune, denumită **arterioloscleroză hiperplazică**, produce îngustarea marcată a lumenului arteriolelor și arterelor mici, până aproape de obliterare totală. Necroza poate afecta și glomerulii, cu microtromboză intraglomerulară și necroză arteriolară. Leziuni asemănătoare sunt prezente la persoanele cu microangiopatie trombotică acută (descrisă ulterior) și la pacienții cu sclerodermie aflați în criză renală.

Evoluție clinică

Sindromul de hipertensiune malignă se caracterizează prin edem papilar, encefalopatie, tulburări cardiovasculare și insuficiență renală. Cel mai frecvent, simptomele precoce sunt legate de *creșterea presiunii intracraniene* și includ cefalee, greață, vărsături și tulburări vizuale, în special

scotoame (senzația de "pete" în fața ochilor). Inițial, creșterea rapidă a presiunii sanguine este însoțită de proteinurie marcată și hematurie microscopică, sau uneori macroscopică, dar fără disfuncție renală semnificativă. Însă în scurt timp se instalează *afectarea renală acută*. Sindromul reprezintă o adevărată urgență medicală, care necesită terapie antihipertensivă promptă și agresivă, înainte producerii leziunilor renale ireversibile. Aproximativ 50% din pacienți supraviețuiesc cel puțin 5 ani. Nouăzeci la sută din decese sunt cauzate de uremie și restul de 10% de hemoragia cerebrală sau insuficiența cardiacă.

Microangiopatiile trombotice

După cum s-a discutat în Capitolul 11, termenul de *microangiopatie trombotică* se referă la leziuni prezente în diferite sindroame clinice, caracterizate morfologic prin *tromboză extensivă în microcirculație* și clinic prin *anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie* și, în anumite situații, *insuficiență renală*. Cauzele obișnuite ale microangiopatiilor trombotice sunt:

- Sindromul hemolitic-uremic al copilului (SHU)
- Diferite forme de SHU al adultului
- Purpura trombotică trombocitopenică (PTT)
- Diferite medicamente
- Hipertensiunea malignă și sclerodermia

PATOGENEZĂ

Factorii patogeni principali în microangiopatiile trombotice sunt activarea endotelială (principala anomalie din SHU) și activarea și agregarea plachetară (care este dominantă în PTT). Ambele pot fi cauzate de diverși factori nocivi externi și de mutații ereditare, iar împreună produc tromboza excesivă a vaselor mici, semnul patognomonic al acestor afecțiuni.

- Dintre sindroamele renale asociate cu microangiopatie trombotică, **SHU al copilului** a fost cel mai bine descris. Până la 75% din cazuri apar după o infecție intestinală cu

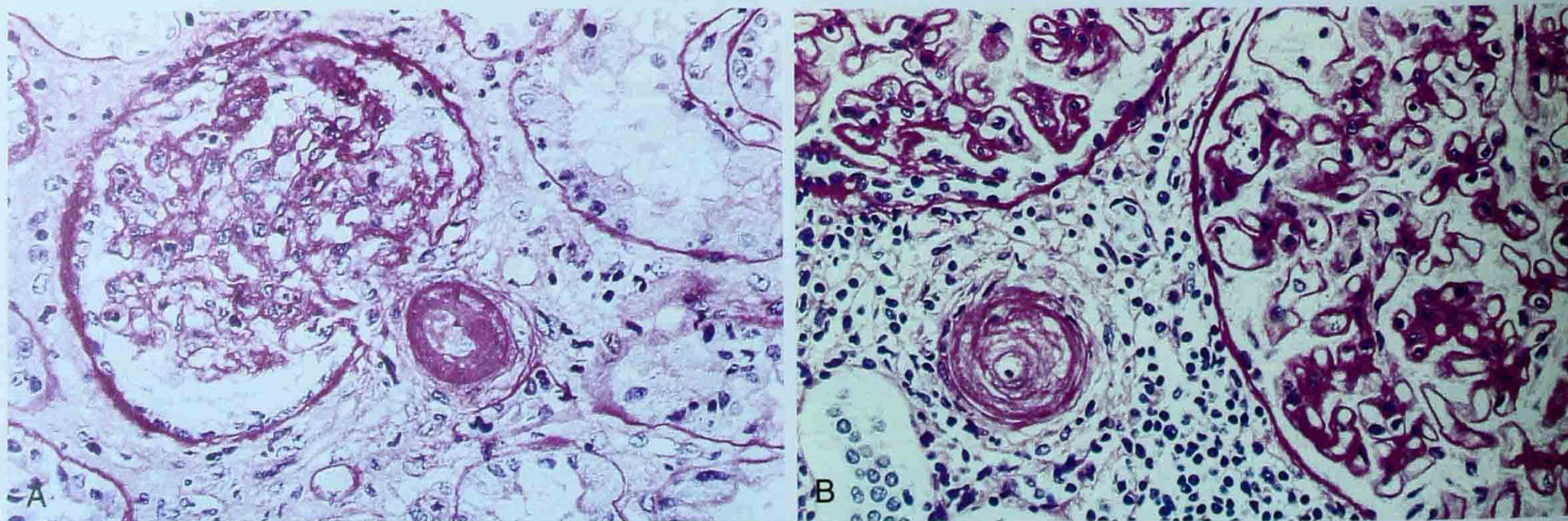


Figura 13-19 Hipertensiune malignă. **A**, Necroza fibrinoidă a arteriolelor aferente (colorație PAS). **B**, Arterioloscleroză hiperplazică (leziune în foi de ceapă).

(Prin amabilitatea Dr. H. Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

E. coli producătoare de toxină Shiga, cum se întâmplă în epidemiile cauzate de ingestia de carne tocată infectată (e.g. hamburgeri) și după infecțiile cu *Shigella dysenteriae* de tip I. Patogeneza acestui sindrom este legată de efectele toxinei Shiga, transportată în circulație de către neutrofile. Celulele edoteliale ale glomerulilor renali sunt ținta principală, deoarece ele exprimă receptori membranari pentru toxina Shiga. Toxina are mai multe efecte asupra endoteliului: stimularea adeziunii leucocitare, creșterea producției de endotelină și pierderea NO endotelial (ambele favorizează vasoconstricția) și (în prezența citokinelor, cum este factorul de necroză tumorală) lezarea endoteliului. Toxina pătrunde și în celule și produce în mod direct moartea acestora. Leziunea endotelială produce tromboză, care este mai accentuată în capilarele glomerulare, în arteriolele aferente și arterele interlobulare, precum și vasoconstricție, cu apariția microangiopatiei trombotice caracteristice.

Aproximativ 10% din cazurile de SHU la copil nu sunt precedate de diareea indusă de bacteriile producătoare de toxină Shiga. La unii dintre acești pacienți, inactivarea mutațională a proteinelor reglatoare ale complementului (e.g. factorul H) permite activarea necontrolată a complementului după leziuni vasculare minore. Aceste afecțiuni favorizează formarea trombilor.

- **SHU al adultului.** În SHU tipic (epidemic, clasic, cu diaree), factorul declanșator al leziunii și activării endoteliale este de obicei o toxină de tip Shiga, în timp ce în formele ereditare de SHU atipic, cauza leziunii endoteliale pare a fi activarea inadecvată și excesivă a complementului. Multe alte forme de expuneri, cum ar fi intoxicațiile medicamentoase, pot precipita ocazional un manifestări specifice SHU, probabil tot prin afectare endotelială.
- **PTT** este adesea indusă de un defect dobândit al clivajului proteolitic al multimerilor factorului von Willebrand (FvW) produs de autoanticorpi, sau mai rar de un defect ereditar, ca în PTT familială (Capitolul 11). Autoanticorpii, indiferent dacă se formează prin mecanism autoimun sau sunt induși medicamentos, sunt îndreptați în mod specific împotriva ADAMTS 13 (o disintegrină și metaloprotează cu trombospondină), o protează plasmatică ce clivează multimerii FvW la dimensiuni mai mici. Legarea autoanticorpilor de ADAMTS 13 determină pierderea funcției proteazei și creșterea nivelurilor circulante de multimeri FvW voluminoși, care la rândul lor produc activarea spontană a trombocitelor, cu apariția agregării plachetare și a trombozei. Defectele genetice ale ADAMTS 13 determină o boală cu un tablou clinic similar.

Evoluție clinică

SHU al copilului se caracterizează prin debut brusc, de obicei după un episod prodromal gastrointestinal sau de tip gripal, cu manifestări hemoragice (în special hematemeză și melenă), oligurie severă, hematurie, anemie hemolitică microangiopatică și (la unele persoane) modificări neurologice evidente. *Această boală este una dintre cele mai importante cauze de afectare renală acută la copii.* Dacă afectarea renală acută este tratată corespunzător prin dializă, vindecarea se produce în majoritatea cazurilor în câteva săptămâni. Totuși, prognosticul pe termen lung (după 15-25 de ani), nu este uniform favorabil, deoarece aproximativ 25% din acești copii dezvoltă în final insuficiență renală, din cauza fibrozei glomerulare. Deși SHU și PTT au unele caracteristici clinice care se suprapun, cum ar fi anemia hemolitică microangiopatică și trombocitopenia, PTT afectează mai frecvent sistemul nervos central și mai rar rinichii în comparație cu SHU.

REZUMAT

Bolile vasculare ale rinichiului

- **Arterionefroscleroza:** afectare renală cronică, progresivă, asociată cu hipertensiunea. Elementele caracteristice sunt arterioscleroza hialină și îngustarea lumenului vascular, cu atrofie corticală consecutivă.
- **Hipertensiunea malignă:** afectare renală acută asociată cu creșterea severă a presiunii sanguine. Arterele și arteriolele prezintă necroză fibrinoidă și hiperplazia musculaturii netede, și hemoragii peteșiale pe suprafața corticalei.
- **Microangiopatii trombotice:** afecțiuni caracterizate prin prezența trombilor de fibrină în glomeruli și vasele mici, care determină afectare renală acută. SHU al copilului este de obicei cauzat de leziuni endoteliale produse de o toxină a *E. coli*; PTT este cauzată de defecte ale factorului von Willebrand, care determină tromboză excesivă și activare plachetară.

BOALA RENALĂ CRONICĂ

Boala renală cronică este rezultatul fibrozei progresive induse de orice leziune sau afecțiune renală. Anomaliile funcționale ale nefronilor rămași inițial indemni sunt modificări adaptative neadecvate care în final contribuie la extinderea fibrozei. În timp se instalează insuficiența renală, caracterizată prin scleroza glomerulilor, tubilor, interstițiului și vaselor renale, indiferent de localizarea inițială a leziunii. Dacă boala nu este tratată prin dializă sau transplant, se produce decesul prin uremie.

MORFOLOGIE

În SHU al copilului există leziuni tipice de **microangiopatie trombotică**, cu trombi de fibrină predominant la nivelul glomerulilor, care în cazurile severe se extind în arteriole și arterele mai mari. Poate fi prezentă și necroza corticală. Modificările morfologice glomerulare cauzate de leziunile endoteliale includ lărgirea spațiului subendotelial în capilarele glomerulare, duplicarea sau despicarea MBG și liza celulelor mezangiale cu dezintegrarea mezangiului. În timp se produce fibroza glomerulară.

MORFOLOGIE

Clasic, rinichii sunt **simetric atrofici**, iar suprafața lor este de culoare roșu-brun și cu aspect **granular difuz** atunci când boala primară afectează vasele de sânge sau glomerulii. În pielonefrita cronică, rinichii sunt inegali și au fibroză profundă. Aspectul microscopic comun în toate cazurile este fibroza glomerulară avansată, uneori până la fibroză completă (Fig. 13-20). **Obliterarea glomerulară** este stadiul terminal

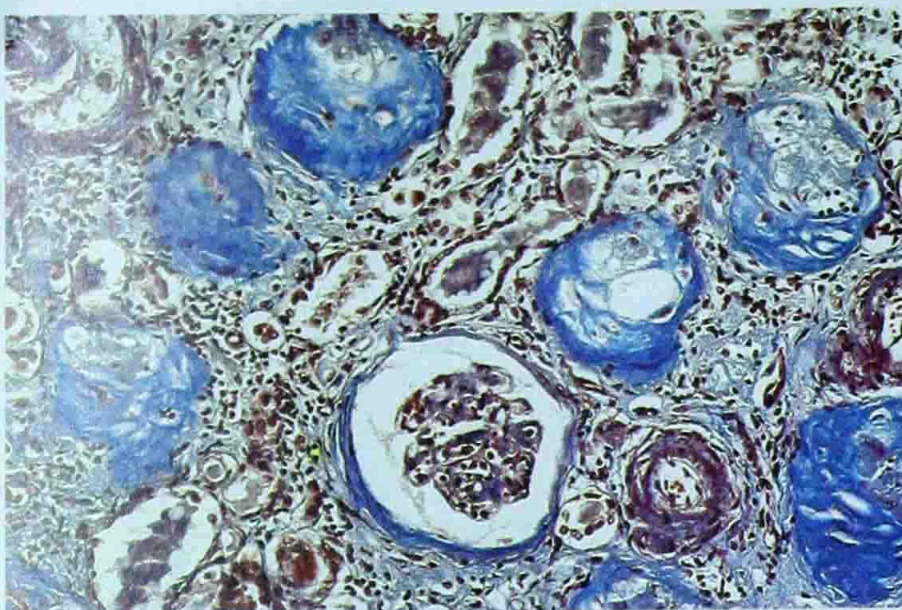


Figura 13-20 Glomerulonefrită cronică. Colorația tricromă Masson pune în evidență înlocuirea tuturor glomerulilor cu collagen, care este colorat în albastru.

(Prin amabilitatea Dr. M.A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)

În multe afecțiuni, iar în aceste cazuri este imposibil de stabilit cu certitudine natura leziunii inițiale. De asemenea există **fibroză interstițială**, asociată cu atrofia și multor tubuli din corticala renală și cu diminuarea și pierderea unor porțiuni din rețeaua de capilare peritubulare. Arterele mici și mijlocii prezintă de obicei un perete îngroșat și lumenul îngustat, secundar hipertensiunii. În țesutul interstițial fibrotic sunt prezente infiltrate inflamatorii cu limfocite (și rareori cu plasmocite). Pe măsură ce leziunile afectează toate structurile renale, devine dificil de stabilit dacă leziunea primară a fost glomerulară, vasculară, tubulară sau interstițială. Aceste leziuni severe și avansate definesc **rinichii de stadiu terminal**.

Evoluție clinică

Uneori, boala renală cronică are evoluție insidioasă și poate fi descoperită numai în faza avansată, după instalarea insuficienței renale. De obicei, boala renală este depistată în momentul în care se descoperă proteinurie, hipertensiune sau azotemie la un examen medical de rutină. Există semne specifice care pot precede dezvoltarea bolii renale cronice. La pacienții cu boală glomerulară care produce sindrom nefrotic, pe măsură ce glomerulii suferă modificări fibrotice, pierderile proteice se reduc progresiv și astfel sindromul nefrotic devine mai puțin sever, deși boala se află în stadiu avansat. Totuși, un anumit grad de proteinurie persistă în aproximativ toate cazurile. Hipertensiunea este foarte comună, iar efectele ei pot domina întregul tablou clinic. Deși hematuria microscopică este frecventă, prezența macroscopică a sângelui în urină este rară în stadiul terminal.

În absența tratamentului, prognosticul este nefavorabil; evoluția este invariabilă către uremie și deces. Rata progresiei bolii este extrem de variabilă.

BOLILE CHISTICE ALE RINICHIULUI

Bolile chistice ale rinichiului reprezintă un grup heterogen alcătuit din boli ereditare, de dezvoltare și dobândite. Aceste afecțiuni sunt importante din mai multe motive:

- Sunt destul de comune și adesea ridică probleme de diagnostic pentru medicii clinicieni, radiologi și patologi.
- Unele forme, precum boala polichistică renală a adultului, constituie cauze importante de insuficiență renală cronică.
- Chisturile simple pot fi confundate uneori cu tumorile maligne.

O ipoteză nouă în ceea ce privește fiziopatologia bolilor chistice ereditare sugerează că defectul primar este situat la nivelul complexului cili-centrozom al celulelor epiteliale tubulare. Astfel de defecte pot interfera cu absorbția lichidiană sau maturarea celulară, ceea ce culminează cu formarea chisturilor. În continuare este redată o scurtă descriere a chisturilor simple, cea mai comună formă, urmată de o discuție mai detaliată despre boala renală polichistică.

Chisturile simple

În general, chisturile simple sunt leziuni asimptomatice, care se prezintă sub forma unor spații chistice unice sau multiple, de dimensiuni variabile. De obicei au diametrul de 1-5 cm; sunt translucide, înconjurate de o membrană netedă, strălucitoare, de culoare cenușie, și sunt pline cu lichid clar. La examinarea microscopică se observă că aceste membrane sunt alcătuite dintr-un singur strat de celule epiteliale cubice sau aplatizate, care adesea poate fi complet atrofiat. De obicei chisturile sunt localizate numai în corticala renală. Rareori se întâlnesc chisturi mari, cu diametrul de peste 10 cm.

În general, chisturile simple sunt descoperite postmortem, fără a avea nicio semnificație clinică. Atunci când se descoperă chisturi, fie accidental, fie în timpul investigațiilor efectuate pentru hemoragie și durere, este important să fie diferențiate de tumorile renale. Studiile radiologice arată că spre deosebire de tumorile renale, chisturile renale au un contur neted, sunt aproape întotdeauna avasculare, iar la examenul ecografic produc semnale sugestive pentru conținut lichidian, nu solid.

Chisturile dobândite, asociate cu dializa, apar în parenchimul renal al pacienților cu insuficiență renală terminală care au fost supuși dializei pentru perioade îndelungate de timp. Aceste chisturi sunt prezente atât în corticală cât și în medulară și pot sângera, cu apariția hematuriei. Ocazional, în peretele acestor chisturi se formează adenoame renale sau chiar adenocarcinoame papilare.

Boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (a adultului)

Boala polichistică renală a adultului se caracterizează prin chisturi multiple extensive, care afectează ambii rinichi și în final distrug parenchimul renal. Are o incidență de aproximativ 1 la 500-1000 de persoane și reprezintă până la 10% din cazurile de boală renală cronică. Această afecțiune este heterogenă din punct de vedere genetic. Poate fi cauzată de transmiterea ereditară a cel puțin uneia din cele două gene autozomal dominante cu penetranță foarte mare. În 85-90% din familii, gena mutantă este PKD1, situată pe brațul scurt al cromozomului 16. Această genă codifică o proteină complexă și cu greutate moleculară mare (460-kDa), asociată membranei celulare, numită policistina-1.

PATOGENEZĂ

Molecula de policistină este în principal extracelulară și prezintă regiuni omoloage cu proteinele implicate în adeziunea

intercelulară sau dintre celulă și matrice (e.g. regiunea unde se leagă collagenul, laminina și fibronectina). Conține și alte regiuni, cum ar fi cele care leagă receptorul tirozin-fosfatazelor. Policistinele au fost localizate la nivelul cilului primar al celulelor tubulare, ca și nefrocistinele legate de boala chistică medulară care vor fi discutate mai târziu, ceea ce sugerează că bolile chistice renale ar reprezenta un tip de **ciliopatie**. Cili sunt organite asemănătoare firului de păr, care se proiectează în lumen de la nivelul suprafeței apicale a celulelor tubulare, unde au rol de senzori mecanici pentru fluxul lichidian. Date recente sugerează că mutațiile policistinei produc defecte ale acestui mecanism mecano-senzorial. Ca urmare, este alterată transmiterea semnalelor în aval pentru influxul de calciu, ducând la anomalii ale polarității celulare, proliferării celulare și adeziunii intercelulare și între celulă și matrice. Interesant este că deși mutațiile genei *PKD1* sunt prezente în toate celulele tubulare renale ale persoanelor afectate, chisturile se dezvoltă doar în anumiți tubi. Motivul probabil este pierderea ambelor alele ale *PKD1*. Astfel, ca și în cazul genelor supresoare tumorale, este nevoie de o a doua "mutație somatică" pentru apariția bolii. Gena *PKD2*, implicată în 10-15% din cazuri, este localizată pe cromozomul 4 și codifică **policistina-2**, o proteină cu greutate moleculară mai mică, de 110-kD. Se crede că policistina-2 funcționează ca un canal membranar permeabil pentru calciu, și de asemenea este exprimată în cili. Deși structural sunt distincte, se pare că policistinele 1 și 2 acționează împreună pentru a forma heterodimeri. Astfel, o mutație a oricărei gene determină teoretic același fenotip, deși pacienții cu mutații ale *PKD2* au o rată mai lentă de progresie a bolii, comparativ cu pacienții cu mutații ale *PKD1*.

MORFOLOGIE

În boala polichistică renală cu transmitere autozomal-dominantă (a adultului), rinichiul poate ajunge la dimensiuni enorme; au fost raportate cazuri în care fiecare rinichi avea greutatea de

până la 4 kg. Acești **rinichi voluminoși** se palpează cu ușurință în abdomen ca formațiuni care se extind în pelvis. La examinarea macroscopică, rinichiul are aspectul unei mase alcătuite numai din chisturi de dimensiuni variabile, care au diametru de până la 3-4 cm, iar între ele parenchimul este absent. Chisturile sunt pline cu lichid, care poate fi clar, tulbure sau hemoragic (Fig. 13-21).

Chisturile se pot forma la orice nivel al nefronului, de la tubi până la ductele colectoare, și de aceea au un înveliș variabil, adesea atrofiat. Uneori, capsulele Bowman sunt implicate în formarea chistului, iar în aceste cazuri ghemurile capilare sunt vizibile în spațiul chistic. Chistul aflat în continuă creștere exercită presiune care duce la atrofia ischemică a țesutului renal. Printre chisturi pot exista zone restrânse de parenchim normal. Adesea există semne de hipertensiune și infecție. La o treime din pacienți există chisturi hepatice asimptomatice.

Evoluție clinică

Deși chisturi mici încep să se formeze încă din adolescență, de obicei boala polichistică renală a adultului este asimptomatică până în decada a patra de vârstă, când dimensiunea rinichilor devine destul de mare. Cel mai frecvent, primul simptom este *durerea în flanc* sau o senzație de presiune în flanc. Distensia acută a unui chist, fie prin hemoragie intrachistică, fie prin obstrucție, poate produce o durere înfiorătoare. Uneori, boala este depistată prin palparea unei mase abdominale. *Hematuria macroscopică tranzitorie* este frecventă. Cele mai importante complicații sunt *hipertensiunea și infecția urinară*. Hipertensiunea arterială, de severitate variabilă, apare în aproximativ 75% din cazuri. Aneurismele saculare ale poligonului arterial Willis (Capitolul 22) sunt prezente în 10-30% din pacienți și se asociază cu o incidență crescută a hemoragiei subarahnoidiene.

Chiar dacă în final afecțiunea este fatală, prognosticul este în general mai bun decât în cazul majorității bolilor renale cronice. Boala are caracter relativ stabil și progresie foarte lentă. Insuficiența renală apare în jurul vârstei de 50



Figura 13-21 Boala polichistică renală autozomal-dominantă a adultului, vedere de la suprafața externă (A) și pe disecție (B). Rinichiul are dimensiuni evident mărite (rigla indică scala), cu numeroase chisturi dilatate.

de ani, dar evoluția acestei afecțiuni este extrem de variabilă, și au fost raportate chiar cazuri cu durată aproape normală de viață. Tratatamentul pacienților cu insuficiență renală constă în transplant renal. Decesul se produce de obicei prin uremie sau complicații hipertensive.

Boala polichistică renală cu transmitere autozomal recesivă (a copilului)

Boala polichistică renală a copilului este o afecțiune autozomal recesivă rară, diferită genetic de boala polichistică renală a adultului. Apare la aproximativ 1 din 20.000 de născuții vii. Există mai multe subcategorii ale bolii - perinatală, neonatală, infantilă și juvenilă - în funcție de vârsta la debutul bolii și prezența leziunilor hepatice asociate. Toate tipurile apar în urma mutației genei *PKHD1*, care codifică o posibilă proteină a receptorului membranal numită *fibrocistină*, localizată pe brațul scurt al cromozomului 6 (6p). Fibrocistina este prezentă în cilii celulelor epiteliale tubulare, dar funcția acesteia este necunoscută.

MORFOLOGIE

În boala polichistică renală cu transmitere autozomal recesivă există **numeroase chisturi mici** în corticală și medulară care conferă rinichiului un aspect spongios. Canale dilatate și alungite, dispuse perpendicular pe suprafața corticalei, înlocuiesc complet medulara și corticala. Chisturile prezintă un înveliș uniform format din celule cubice, care reflectă originea lor în tubii colectori. Această boală este invariabil bilaterală. În aproape toate cazurile, investigațiile descoperă numeroase **chisturi hepatice** cu înveliș epitelial și proliferări ale ductelor biliare portale.

Evoluție clinică

Formele perinatale și neonatale sunt cele mai frecvente; de obicei la naștere sunt prezente manifestări severe, iar sugarii pot deceda rapid din cauza insuficienței hepatice sau renale. Pacienții care supraviețuiesc primului an de viață dezvoltă ciroză hepatică (fibroză congenitală hepatică).

Boli chistice ale medularei renale

Există două tipuri de boli chistice care afectează medulara: *rinichiul spongios medular*, o afecțiune destul de frecventă și asimptomatică, asociată ocazional cu nefrolitiază, care nu va fi discutată în cele ce urmează, și *complexul boală chistică medulară-nefronoftizie*, care se asociază aproape întotdeauna cu disfuncție renală.

Complexul boală chistică medulară-nefronoftizie este o cauză subapreciată de boală cronică renală care debutează de obicei în copilărie. Au fost descrise patru forme ale acestui complex de afecțiuni, pe baza momentului instalării bolii: forma infantilă, forma juvenilă, forma adolescentului și boala medulară chistică ce se dezvoltă mai târziu, la vârsta adultă. Forma juvenilă este cea mai comună. Aproximativ 15-20% din copiii cu nefronoftizie juvenilă prezintă manifestări extrarenale, care apar cel mai des sub

formă de anomalii retiniene, precum retinita pigmentară și chiar cecitate cu debut precoce, în formele severe de boală. Alte anomalii observate sunt apraxia oculomotorie, retardul mental, malformații cerebeloase și fibroza hepatică. În prezent, se consideră că per total diferitele forme de nefronoftizie reprezintă cauza genetică cea mai frecventă de insuficiență renală la copil și adultul tânăr.

S-au identificat cel puțin nouă locusuri genice (NHP1-NHP9) pentru formele autozomal recesive ale complexului nefronoftiziei. Majoritatea acestor gene codifică proteine care sunt componente ale cililor epiteliali, ca și în cazul altor tipuri de boli polichistice. Două forme autozomale produc această afecțiune la adulți, dar sunt mult mai puțin frecvente.

MORFOLOGIE

Elementele morfopatologice ale bolii medulare chistice sunt **rinichii mici, atrofiați**. Sunt prezente numeroase chisturi mici, delimitate de un epiteliu aplatizat sau cubic, de obicei localizate la nivelul joncțiunii corticomedulare. Alte modificări sunt nespecifice, dar cele mai importante includ nefrita tubulointerstițială cronică cu atrofie tubulară, membrane bazale tubulare îngroșate și fibroză interstițială progresivă.

Evoluție clinică

Manifestările inițiale sunt de obicei poliuria și polidipsia, o consecință a reducerii funcției tubulare. Boala evoluează către insuficiență renală pe o perioadă de 5 până la 10 ani. Deoarece nu există markeri serologici, iar chisturile pot fi prea mici pentru a fi descoperite radiologic, boala este dificil de diagnosticat. În plus, chisturile pot să nu fie depistate la biopsia renală, dacă specimenul nu include joncțiunea corticomedulară. Un istoric familial pozitiv și insuficiența renală cronică neexplicată la un pacient tânăr ridică suspiciunea de nefronoftizie.

REZUMAT

Bolile chistice

- **Boala polichistică renală a adultului** este o afecțiune cu transmitere autozomal dominantă, cauzată de mutațiile genelor care codifică policistina-1 sau -2. Determină aproximativ 10% din cazurile de insuficiență renală cronică. Rinichii pot ajunge la dimensiuni impresionante și pot conține multe chisturi.
- **Boala polichistică renală autozomal recesivă (a copilului)** este cauzată de mutațiile genei care codifică fibrocistina. Este mai puțin comună decât forma de boală a adultului și se asociază frecvent cu anomalii hepatice. Rinichii conțin numeroase chisturi mici.
- **Complexul nefronoftizie-boală medulară chistică** este tot mai frecvent identificat drept cauză a bolii cronice renale la copii și adulți tineri. Are transmitere autozomal recesivă și se asociază cu mutații la nivelul mai multor gene ce codifică proteinele celulelor epiteliale numite nefrocistine, implicate în funcția ciliară. Rinichii sunt atrofici și conțin numeroase chisturi mici.

OBSTRUCȚIA FLUXULUI URINAR

Litiază renală

Urolitiază constă în formarea de calculi la orice nivel în sistemul urinar colector, dar cel mai frecvent calculii se formează în rinichi. Urolitiază este o afecțiune frecventă, și se estimează că până la vârsta de 70 de ani, 11% din bărbați și 5,6% din femeile din SUA vor avea un episod de litiază renală simptomatică. Urolitiază simptomatică este mai des întâlnită la bărbați decât la femei. Este un fapt bine stabilit că există o predispoziție familială pentru litiază renală.

PATOGENEZĂ

Există trei tipuri principale de litiază:

- Aproximativ 80% din calculii renali sunt compuși fie din oxalat de calciu, fie din oxalat de calciu combinat cu fosfat de calciu.
- 10% sunt alcătuiți din fosfat amoniaco-magnezian.
- Între 6-9% din calculi sunt alcătuiți din acid uric sau cistină. Indiferent de tipul calculului, acesta conține o matrice din mucoproteine care reprezintă aproximativ 2,5% din masa calcului (Tabelul 13-3).

Cauza apariției litiazei este adesea necunoscută, mai ales în cazul calculilor cu conținut de calciu. Probabil este implicată o combinație de factori predispozanți, care includ creșterea concentrației substanțelor dizolvate, modificările pH-ului urinar și infecțiile bacteriene. **Cea mai importantă cauză este creșterea concentrației urinare a elementelor din compoziția calculilor, peste limita lor de solubilitate în urină (suprasaturație).** După cum se observă în Tabelul 13-3, 50% din pacienții care dezvoltă **calculi calciformi** au hiper calciurie, care nu este asociată cu hiper calcemie. Majoritatea acestor pacienți au absorbție intestinală excesivă a calciului (**hiper calciurie de absorbție**) pe care îl excretă în urină, iar alții au un defect renal primar de reabsorbție a calciului (**hiper calciurie renală**).

Mecanismele care duc la formarea altor tipuri de calculi renali sunt mai bine înțelese. **Calculii din fosfat amoniaco-magnezian (struvit)** apar aproape întotdeauna la persoanele

cu urină persistent alcalină cauzată de prezența unei ITU. În special infecțiile cu bacterii care scindează ureea, precum *Proteus vulgaris* și stafilococii, predispun la urolitiază. În plus, bacteriile pot fi nidusuri (nuclee) pentru formarea oricăror tipuri de calculi. În avitaminoza A, celulele descuamate de la nivelul epiteliului metaplastic al sistemului colector se comportă ca niște nidusuri.

Guta și bolile cu rată rapidă de reînnoire celulară, cum sunt leucemiile, produc creșteri ale nivelului de acid uric urinar și cresc posibilitatea formării **calculilor cu acid uric**. Totuși, aproximativ jumătate din persoanele cu litiază urică nu prezintă nici hiperuricemie, nici creșteri ale nivelului de urat în urină, în schimb au o tendință inexplicabilă de excreție a unei urini acide persistente (cu pH sub 5,5). Acest pH scăzut favorizează formarea calculilor cu acid uric – spre deosebire de pH-ul ridicat care predispune la apariția calculilor cu fosfat calcic.

Litiază cistică este aproape invariabil asociată cu un defect genetic la nivelul transportului renal al anumitor aminoacizi, printre care și cistina. Ca și în cazul litiazei cu acid uric, formarea calculilor cistici este favorizată de urina relativ acidă.

Urolitiază poate fi și consecința lipsei unor substanțe care în mod normal inhibă precipitarea mineralelor. Inhibitorii formării cristalelor urinare includ proteina Tamm-Horsfall, osteopontina, pirofosfatul, mucopolizaharidele, bifosfonații și o glicoproteină numită nefrocalcine, dar nu a fost demonstrată nici o deficiență a uneia dintre aceste substanțe prezentă în mod constant la persoanele cu urolitiază.

MORFOLOGIE

Litiază renală este unilaterală la aproximativ 80% din pacienți. Cel mai frecvent se formează în bazinetul renal, calicele renale și vezica urinară. Adesea, într-un rinichi pot fi prezenți mai mulți calculi. Aceștia sunt de obicei mici (cu diametru mediu de 2-3 mm) și au o suprafață netedă sau neregulată. Ocazional, acumularea progresivă de săruri determină apariția unor structuri ramificate numite **calculi coraliformi**, care iau forma bazinetului renal și a sistemului caliceal. De obicei acești calculi masivi sunt alcătuiți din fosfat amoniaco-magnezian.

Evoluție clinică

Calculii pot fi prezenți fără a produce simptome sau afectare renală semnificativă. Acest fapt este valabil mai ales în cazul calculilor mari, fixați în bazinetul renal. Calculii mai mici pot migra în ureter, unde se pot bloca și produc o durere intensă specifică numită **colică renală sau ureterală**, caracterizată prin durere paroxistică în flanc, ce iradiază în regiunea inghinală. Durerea este însoțită frecvent de **hematurie macroscopică**. Calculii pot produce obstrucția fluxului urinar sau o leziune suficientă pentru a cauza ulceratie și hemoragie. În oricare din cazuri, **litiază predispune la infecție bacteriană**. Din fericire, în cele mai multe cazuri diagnosticul este stabilit cu ușurință prin investigații radiologice.

Hidronefroza

Hidronefroza constă în dilatarea bazinetului renal și a calicelor renale, asociate cu atrofia parenchimului, modificări cauzate de obstrucția fluxului urinar. Obstrucția

Tabelul 13-3 Prevalența tipurilor de calculi renali

Tip de calcul	Distribuție (%)
Oxalat de calciu și/sau fosfat de calciu	80
Hiper calciurie idiopatică (50%)	
Hiper calcemie și hiper calciurie (10%)	
Hiperoxalurie (5%)	
Enterică (4,5%)	
Primară (0,5%)	
Hiperuricozurie (20%)	
Fără anomalii metabolice cunoscute (15-20%)	
Struvit (Mg, NH ₃ , PO ₄)	10
Infecție renală	
Acid uric	6-7
Asociat cu hiperuricemie	
Asociat cu hiperuricozurie	
Idiopatic (50% din calculii cu acid uric)	
Cistină	1-2
Altele sau necunoscute	±1-2

poate fi bruscă sau insidioasă și poate surveni la orice nivel al tractului urinar, de la uretră până la bazinetul renal. Cele mai frecvente cauze sunt:

- *Congenitale*: atrezia uretrei, formare unor valve în ureter sau uretră, arteră renală aberantă care comprimă ureterul, ptoză renală cu torsiune, sau ureter cu traiect cudad
- *Dobândite*:
 - *Corpi străini*: calculi, papile necrotice descumate
 - *Leziuni proliferative*: hiperplazia benignă de prostată, carcinomul de prostată, tumori ale vezicii urinare (papiloame și carcinoame), boli maligne de vecinătate (limfom retroperitoneal, carcinom de col uterin)
 - *Inflamații*: prostatite, ureterite, uretrite, fibroză retroperitoneală
 - *Neurogenice*: leziuni ale măduvei spinării cu paralizia vezicii urinare
 - *Sarcina normală*: ușoară și reversibilă.

Hidronefroza bilaterală se produce doar în cazul în care obstrucția este situată inferior de nivelul ureterelor. Dacă blocajul se află la nivelul ureterelor sau mai sus, hidronefroza este unilaterală. Uneori obstrucția este completă și nu permite pasajul urinei; dar de obicei este doar parțială.

PATOGENEZĂ

Chiar în cazul unei obstrucții complete, filtrarea glomerulară se menține un timp. Ca urmare, filtratul difuzează retrograd în interstițiul renal și spațiile perirenale, de unde se întoarce în final în circulația limfatică și venoasă. Deoarece filtrarea glomerulară continuă, **calicele și bazinetul renal se dilată**, uneori masiv. Presiunea neobișnuit de mare generată în bazinetul renal, precum și cea transmisă retrograd prin ductele colectoare, determină compresia vascularizației renale. Se produce atât insuficiență arterială, cât și stază venoasă, deși cea din urmă este mai importantă. Cele mai severe efecte se observă la nivelul papilelor, unde au loc cele mai mari creșteri presionale. În consecință, **tulburările funcționale inițiale sunt în mare parte tubulare, manifestate în primul rând prin incapacitatea concentrării urinei**. Filtrarea glomerulară începe să scadă mai târziu. Studiile experimentale indică faptul că în obstrucția completă leziunile ireversibile apar după aproximativ 3 săptămâni, iar în obstrucția incompletă după circa 3 luni. În plus, pe lângă modificările funcționale, obstrucția declanșează și o reacție inflamatorie interstițială, care în final produce fibroză interstițială.

MORFOLOGIE

Hidronefroza **bilaterală** (ca și hidronefroza unilaterală, în cazul în care celălalt rinichi este deja afectat sau absent) determină insuficiență renală, iar instalarea uremiei întrerupe evoluția naturală a bolii. În schimb, în hidronefroza **unilaterală** este prezent întregul spectru de modificări morfologice, care variază în funcție de gradul obstrucției și viteza instalării acesteia. În cazul unei obstrucții subtotale sau intermitente, rinichiul poate avea dimensiuni masive (lungime de aproximativ



Figura 13-22 Hidronefroză renală, cu dilatarea marcată a bazinetului renal și a calicelor și subțierea parenchimului renal.

20 cm), iar organul poate fi constituit aproape în întregime din sistemul pielocaliceal dilatat. Parenchimul renal este comprimat și atrofiat, cu obliterarea papilelor și aplatizarea piramidelor (Fig. 13-22). Pe de altă parte, atunci când obstrucția este bruscă și completă, filtrarea glomerulară este compromisă destul de precoce, și ca urmare funcția renală poate înceta, moment în care dilatarea este relativ redusă. În funcție de nivelul obstrucției, poate fi dilatat unul sau ambele uretere (**hidroureter**).

La examinarea microscopică, leziunile precoce sunt reprezentate de dilatare tubulară, urmată de atrofia epiteliului tubular, înlocuit de fibroză, și relativă cruțare a glomerulilor. În final, în cazurile severe atrofia afectează și glomerulii care dispar, iar întregul rinichi este transformat într-o carcasă subțire de țesut fibrotic. Când obstrucția este bruscă și completă poate avea loc necroza de coagulare a papilelor renale, similară modificărilor din necroza papilară. În cazurile necomplicate, reacția inflamatorie asociată este minimă. Totuși este frecventă suprapunerea unei pielonefrite.

Evoluție clinică

Obstrucția completă **bilaterală** produce anurie, iar pacientul ajunge la departamentul de urgență. Atunci când nivelul obstrucției este inferior de vezica urinară, simptomele dominante sunt cele ale distensiei vezicale. În mod paradoxal, obstrucția bilaterală incompletă produce mai frecvent poliurie decât oligurie, din cauza defectelor în mecanismele de concentrare a urinei, ceea ce poate ascunde adevărata natură a problemei. Din păcate, hidronefroza **unilaterală** poate rămâne complet silențioasă și necunoscută pentru perioade lungi de timp, cu excepția cazului în care celălalt rinichi nu este funcțional. Adesea, rinichiul mărit de volum este descoperit la un examen obiectiv efectuat de rutină. Uneori, cauza primară a hidronefrozei, cum ar fi calculii renali sau o tumoră obstructivă, produce simptome care în mod indirect atrag atenția asupra hidronefrozei. Îndepărtarea obstacolului în câteva săptămâni permite de

obicei recuperarea completă a funcției renale; totuși, în timp, modificările devin ireversibile.

TUMORILE

La nivelul tractului urinar se dezvoltă multe tipuri de tumori benigne sau maligne. În general, tumorile benigne precum adenoamele papilare corticale mici (cu diametru sub 0,5 cm) descoperite la 40% din adulți nu prezintă niciun fel de importanță clinică. Cea mai frecventă tumoră malignă a rinichiului este carcinomul renal, urmat ca frecvență de nefroblastom (tumora Wilms) și de tumorile primare ale calicelor și bazinetului renal. Alte tipuri de cancere renale sunt rare și nu este necesară discutarea lor aici. *Tumorile tractului urinar inferior sunt de aproximativ două ori mai frecvente decât carcinoamele renale.* Acestea sunt descrise la sfârșitul secțiunii.

Tumorile rinichiului

Oncocitomul

Oncocitomul, o tumoră benignă cu originea în celulele intercalare ale ductelor colectoare, reprezintă aproximativ 10% din tumorile renale. Aceste tumori se asociază cu anomalii genetice – pierderi ale cromozomilor 1, 14 și Y – care le diferențiază de alte formațiuni tumorale renale. Oncocitoamele se caracterizează printr-o abundență de mitocondrii, care le conferă colorația galben-maronie și citoplasma eozinofilă fin granulară, observate la examenul histologic. O cicatrice centrală în formă de stea, care este altă trăsătură a oncocitomului, determină un aspect caracteristic vizibil prin studii imagistice. Însă, din cauza dimensiunii mari și a asemănărilor clinice și radiologice cu unele adenoacarcinoame renale, oncocitoamele sunt îndepărtate prin nefrectomie, atât pentru a preveni complicațiile precum hemoragia spontană, cât și pentru a stabili un diagnostic de certitudine.

Carcinomul renal

Carcinoamele renale au originea în epiteliul renal tubular și se localizează predominant la nivelul cortexului renal. Aceste tumori reprezintă 80-85% din totalul tumorilor maligne primare ale rinichiului și 2-3% din totalul cancerelor la adulți. Aceste date se traduc în aproximativ 58.000 de cazuri pe an în Statele Unite; în 40% din cazuri boala produce deces. Carcinoamele rinichiului afectează de două ori mai frecvent bărbații decât femeile, și apar cu precădere în decadele a șasea și a șaptea de viață. Riscul de apariție a acestor tumori este mai mare în cazul pacienților fumători, hipertensivi sau obezi și al celor cu expunere ocupațională la cadmiu. Riscul de carcinom renal este de 30 ori mai mare la persoanele cu boală polichistică dobândită ca o complicație a dializei cronice. Rolul factorilor genetici în apariția acestor cancere este discutat mai jos.

Carcinoamele renale se clasifică pe baza aspectului morfologic și a tiparului de creștere. Totuși, descoperirile recente privind baza genetică a carcinoamelor renale au dus la stabilirea unei clasificări noi care ține cont de originile moleculare ale acestor tumori. În cele ce urmează sunt descrise trei din cele mai comune forme: carcinomul cu celule clare, carcinomul papilar renal și carcinomul renal cromofob.

Carcinomul cu celule clare

Carcinoamele cu celule clare reprezintă cel mai frecvent tip și însumează aproximativ 65% din cancerele renale. Histologic sunt compuse din celule cu citoplasmă clară. Deși cele mai multe sunt sporadice, au și o incidență familială sau apar în asociere cu boala von Hippel-Lindau (VHL). Studiul bolii VHL a contribuit la înțelegerea etiologiei carcinoamelor cu celule clare. Boala VHL se transmite autozomal dominant și se caracterizează prin predispoziție pentru diferite neoplasme, dar în special pentru hemangioblastoame cerebeloase și retiniene. La 40-60% din persoanele afectate se dezvoltă sute de chisturi renale bilaterale și carcinoame cu celule clare bilaterale, adesea multiple. Pacienții cu sindrom VHL moștenesc o mutație a genei *VHL* de pe banda cromozomială 3p25 și pierd a doua alelă prin mutație somatică. Astfel, pierderea ambelor copii ale acestei gene supresoare tumorale reprezintă etapa cheie în dezvoltarea carcinoamelor cu celule clare. Gena *VHL* este implicată și în majoritatea cazurilor sporadice de carcinoame cu celule clare. Anomaliile citogenetice care determină pierderea segmentului cromozomial între 3p14 și 3p26 sunt adesea prezente în cazurile sporadice de cancere renale. Această regiune găzduiește gena *VHL* (3p25.3). Cea de-a doua alelă, care nu este ștearsă, este inactivată printr-o mutație somatică sau prin hipermetilare în 60% din cazurile sporadice. Astfel, se pare că pierderea homozigotă a genei *VHL* este anomalia moleculară comună atât în formele sporadice de carcinom cu celule clare, cât și în formele familiale. Proteina VHL produce degradarea factorilor induși de hipoxie (HIF), dar în absența acesteia HIF sunt stabili. HIF sunt factori de transcripție care contribuie la carcinogeneză prin stimularea expresiei factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF), un factor angiogenic important, precum și a unui număr de alte gene care stimulează creșterea celulelor tumorale (Capitolul 5). O formă familială mai puțin comună de carcinom cu celule clare, fără legătură cu boala VHL, este de asemenea asociată cu anomalii citogenetice ale brațului scurt al cromozomului 3 (3p). În plus, tehnicile recente de secvențiere genomică în cazul carcinoamelor cu celule clare au sugerat frecvente mutații cu pierdere de funcție la nivelul genelor *SETD2*, *JARID1C* și *UTX*. Toate aceste gene codifică proteine care reglează metilarea histonelor. Astfel, reiese faptul că modificările de la nivelul "epigenomului" au un rol central în geneza acestui subtip de carcinom renal.

Carcinoamele papilare renale

Carcinoamele papilare renale reprezintă 10-15% din totalitatea cancerelor renale. După cum indică și numele, acestea au un model de creștere papilară. Aceste tumori sunt frecvent multifocale și bilaterale și se manifestă ca tumori în stadiu precoce. Ca și carcinoamele cu celule clare, carcinoamele papilare au forme familiale și forme sporadice, dar nu se asociază cu anomalii ale cromozomului 3. În cele mai multe cazuri de cancere papilare renale este incriminată proto-oncogenă *MET*, localizată la nivelul sub-benzii cromozomiale 7q31. Gena *MET* este un receptor de tirozin-kinază pentru factorul de creștere numit factorul de creștere hepatocitar. Amplificarea genei *MET* din cauza duplicării cromozomului 7 pare a stimula creșterea anormală a precursorilor celulelor epiteliului tubului proximal. În cazurile familiale, analiza genetică a arătat mutații activatoare ale genei *MET* la nivelul liniei celulelor germinale, precum și amplificarea acestei gene. Mutațiile activatoare ale genei *MET* au fost identificate și într-un

subgrup de pacienți cu forme sporadice de carcinoame papilare renale.

Carcinoamele renale cromofobe

Carcinoamele renale cromofobe sunt cele mai rare și reprezintă 5% din totalul carcinoamelor renale. Ele au originea în celulele intercalare ale ductelor colectoare. Numele lor derivă din faptul că celulele tumorale se colorează mai intens (sunt mai puțin clare) decât celulele carcinoamelor cu celule clare. Aceste tumori au o trăsătură unică: prezintă pierderi multiple de cromozomi întregi, printre care cromozomii 1, 2, 6, 10, 13, 17 și 21. Cu alte cuvinte, prezintă hipodiploidie extremă. Din cauza pierderilor multiple, nu s-a putut determina care este "mutația critică". În general, cancerul renal cromofob are un prognostic bun.

MORFOLOGIE

Cancerul cu celule clare (cea mai comună formă de carcinoame renale) sunt de obicei formațiuni unice și mari atunci când devin simptomatice (mase sferice cu diametru de 3-15 cm), dar uneori studiile radiografice cu rezoluție înaltă, utilizate în investigarea altor afecțiuni, detectează incidental formațiuni mai mici. Ele se pot dezvolta oriunde în corticala renală. Pe secțiune (proaspătă sau nu), carcinoamele renale cu celule clare apar **de culoare galbenă, portocalie, până la alb-cenușiu, cu zone evidente de ramolism chistic sau de hemoragie** (Fig. 13-23). Marginile tumorii sunt bine definite. Totuși, uneori în parenchimul înconjurător se extind mici procese și există noduli sateliți, ceea ce reprezintă dovada clară a caracterului agresiv al acestei tumori. Pe măsură ce tumora se mărește, aceasta poate invada pereții sistemului colector, pentru a se extinde prin calice și bazinetul renal, până la ureter. Mai frecvent, **tumora**



Figura 13-23 Carcinom renal: suprafață de secțiune pe care se observă o formațiune tumorală sferică, gălbuie, dispusă la polul unui rinichi. De remarcat tumora din vena renală trombozată, dilatată.

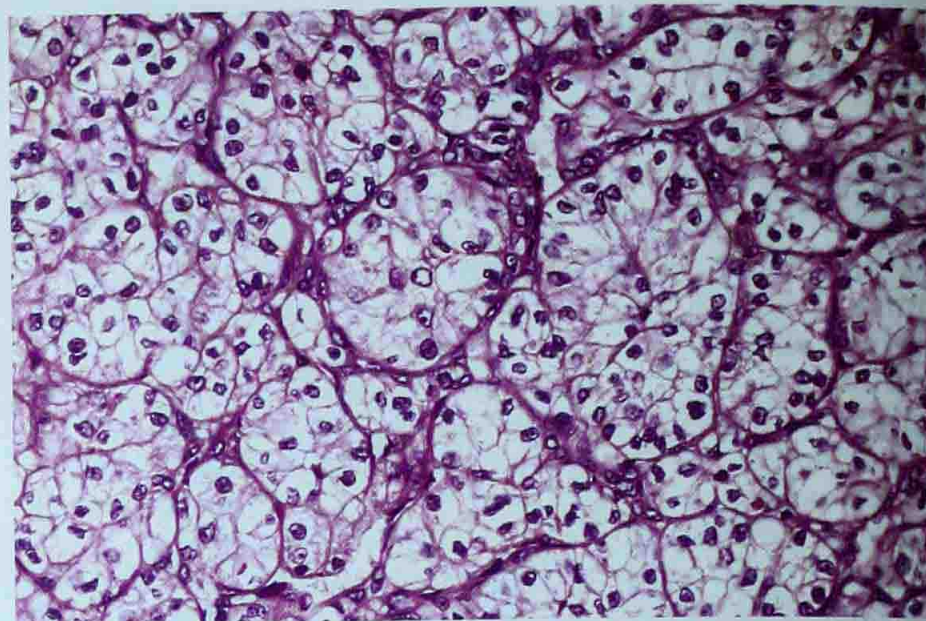


Figura 13-24 Imagine de microscopie optică, cu obiectiv mare, ce evidențiază tiparul cu celule clare din carcinomul renal.

invadează vena renală și crește sub forma unei coloane solide în interiorul acestui vas sanguin, iar uneori se extinde până în vena cavă inferioară și chiar până în jumătatea dreaptă a inimii. Ocazional, tumora invadează direct țesutul adipos perirenal și glanda suprarenală.

În funcție de cantitatea de lipide și glicogen prezentă, **celulele tumorale ale carcinomului renal cu celule clare pot avea un aspect aproape vacuolar sau solid (omogen)**. Celulele clare sau cu aspect vacuolar (încărcate cu lipide) sunt delimitate numai de membranele lor celulare. Nucleii sunt de obicei mici și rotunzi (Fig. 13-24). La cealaltă extremă se află celulele granulare, asemănătoare celulelor epiteliului tubular, care au nucleii mici, rotunzi, regulați, înglobați într-o citoplasmă granulară, eozinofilă. Unele tumori au grad înalt de anaplazie, cu mitoze numeroase și nucleii pleiomorfi, hipercromi, măriți. Între cele două extreme reprezentate de celulele clare și celulele granulare se află celelalte tipuri. Dispunerea celulară este de asemenea variabilă. Celulele pot forma tubi anormali, sau se pot aglomera în cordoane sau mase dezorganizate. Stroma este de obicei redusă, dar intens vascularizată.

Carcinoamele papilare renale prezintă diverse grade de proliferare papilară, cu centru fibrovascular. Aceste canceruri sunt de obicei bilaterale și multiple. Macroscopic pot exista semne de necroză, hemoragie și degenerare chistică, dar culoarea galben-portocalie este mai puțin intensă, din cauza conținutului lipidic scăzut. Celulele pot avea citoplasmă clară, sau mai frecvent eozinofilă. **Carcinoamele renale cromofobe** au culoare brună la examinarea macroscopică. De obicei, celulele au citoplasmă clară, cu flocoane, și membrane celulare proeminente, distincte. Nucleii sunt înconjurați de halouri de citoplasmă clară. Microscopia electronică pune în evidență un număr mare de macrovezicule caracteristice.

Evoluție clinică

Carcinoamele renale au câteva caracteristici clinice aparte care produc dificultăți în stabilirea diagnosticului. Semnele și simptomele variază, dar **cea mai frecventă manifestare este hematuria, prezentă în peste 50% din cazuri**. Hematuria macroscopică este în general intermitentă și tranzitorie, suprapusă unei hematurii microscopice constante. Mai rar,

tumora este depistată atunci când dimensiunea ei a devenit foarte mare, se palpează ca o masă tumorală și produce durere în flanc. Utilizarea pe scară largă a investigațiilor imagistice pentru diverse afecțiuni a făcut posibilă detectarea chiar și a tumorilor mai mici. Manifestările extrarenale sunt febra și policitemia, dar deoarece sunt semne nespecifice, pot fi interpretate eronat pentru o perioadă de timp, până la stabilirea asocierii lor cu tumora renală. Policitemia afectează 5-10% din persoanele cu carcinom renal și este cauzată de secreția de eritropoietină de către celulele canceroase. Rar, aceste tumori produc și alte substanțe asemănătoare hormonilor, care au ca rezultat apariția hipercalcemiei, hipertensiunii, sindromului Cushing, sau a feminizării sau masculinizării. După cum s-a discutat în Capitolul 5, acestea sunt sindroame paraneoplazice. În multe cazuri, tumora primară rămâne silențioasă și este descoperită numai după ce metastazele au determinat apariția simptomelor. Localizările prevalente ale metastazelor sunt plămânii și oasele. În concluzie, deși aceste carcinoame renale se manifestă în multe feluri, unele dintre ele chiar atipice, triada alcătuită din hematurie nedureroasă, prezența unei formațiuni abdominale palpabile și durerea surdă în flanc este caracteristică.

REZUMAT

Carcinomul renal

Carcinoamele renale însumează 2-3% din totalitatea cancerelor la adulți și se clasifică în trei tipuri:

- **Carcinoamele cu celule clare** sunt cele mai comune și se asociază cu pierderea homozigotă a genei *VHL* care codifică proteina supresoare tumorală. Aceste tumori invadează frecvent vena renală.
- **Carcinoamele papilare renale** se asociază frecvent cu creșterea expresiei și mutațiile activatoare ale oncogenei *MET*. Aceste tumori sunt de obicei bilaterale și multiple și prezintă dezvoltare papilară variată.
- **Carcinoamele renale cromofobe** sunt mai puțin comune. Celulele tumorale nu sunt la fel de clare ca în alte tipuri de carcinoame renale.

Tumora Wilms

Deși tumora Wilms are incidență scăzută la adulți, este al treilea cancer de organ ca frecvență la copii cu vârsta mai mică de 10 ani. Aceste tumori conțin o mare varietate de componente celulare și tisulare, toate derivate din mezoderm. Tumora Wilms, ca și retinoblastomul, poate apărea sporadic sau poate avea incidență familială, și este asociată cu susceptibilitatea pentru tumorigeneza transmisă pe cale autozomal dominantă. Această tumoră este discutată în detaliu în Capitolul 6, alături de alte tumori ale copilăriei.

Tumorele și celelalte leziuni ale tractului urinar inferior (uretere, vezică urinară și uretră) sunt descrise în Capitolul 17

BIBLIOGRAFIE

- Barratt J, Feehally J: IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 16:2088, 2005. [A comprehensive update on the pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of this disease.]
- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al: M-type phospholipase A₂ receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 361:11, 2009. [A landmark study describing the discovery of the antigen in idiopathic membranous nephropathy.]
- D'Agati VD: The spectrum of focal segmental glomerulosclerosis: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 17:271, 2008. [A comprehensive review of mechanisms contributing to various forms of FSGS.]
- Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al: Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 329:841, 2010. [A landmark study of natural selection, linking a genetic variant of apolipoprotein L1 in African Americans to protection against sleeping sickness, and risk for kidney disease.]
- Guay-Woodford LM: Renal cystic diseases: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. *Pediatr Nephrol* 21:1369, 2006. [An excellent review on the pathophysiology of renal cystic diseases, with emphasis on the role of ciliary dysfunction in tubular epithelial cells.]
- Gubler MC: Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol* 4:24, 2008. [A superb review of the pathophysiology, clinical presentations and diagnostic testing strategies for Alport syndrome, thin basement membrane disease, and other types of hereditary nephritis.]
- Harris PC: 2008 Homer W. Smith Award: Insights into the pathogenesis of polycystic kidney disease from gene discovery. *J Am Soc Nephrol* 20:1188, 2009. [A review of the discovery of the major genes leading to polycystic kidney disease, along with their phenotypic manifestations.]
- Knowles MA: Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese. *Carcinogenesis* 27:371, 2006. [Comprehensive review of molecular changes in different types of bladder cancer.]
- Lionaki S, Jennette JC, Falk RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) and anti-glomerular basement membrane (GBM) autoantibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Semin Immunopathol* 29:459, 2007. [A good summary of mechanisms of injury and clinical manifestations in ANCA and anti-GBM antibody-mediated disease.]
- Mathieson PW: Minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Immunopathol* 29:415, 2007. [An excellent overview of new insights into the pathogenesis and diagnosis of MCD versus FSGS.]
- Miller O, Hemphill RR: Urinary tract infection and pyelonephritis. *Emerg Med Clin North Am* 19:655, 2001. [An excellent review of acute urinary tract infections.]
- Murray PT, Devarajan P, Levey AS, et al: A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:864, 2008. [An excellent review outlining recent advances in early diagnosis and consequences of acute kidney injury.]
- Nsar SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al: Acute postinfectious glomerulonephritis in modern era: experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine* 87:21, 2008. [A contemporary review of postinfectious glomerulonephritis with an emphasis on clinicopathologic correlations and epidemiologic associations.]
- Ronco P, Debiec H: Membranous glomerulopathy: the evolving story. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19:254, 2010. [An excellent review of recent insights into the etiology of membranous nephropathy.]
- Schrier RW, Wang W, Poole B, et al: Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 114:5, 2004. [An insightful review covering all aspects of acute renal failure.]
- Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J: Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 354:1387, 2006. [An excellent review of the pathophysiology of defects in glomerular permeability.]
- Tsai HM: The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 70:16, 2006. [An excellent review of the pathogenesis of HUS and TTP.]
- Wilson PD, Goilav B: Cystic disease of the kidney. *Annu Rev Pathol* 2:341, 2007. [Pathobiology of a common condition affecting the kidney.]
- Worcester EM, Coe FL: Calcium kidney stones. *N Engl J Med* 363:954, 2010. [A comprehensive review of the pathophysiology and management of the most common types of kidney stones.]

Cavitatea orală și tractul gastrointestinal

CUPRINSUL CAPITOLULUI

CAVITATEA ORALĂ 551

Leziunile inflamatorii ale cavității orale 552

Stomatita aftoasă (aftele) 552

Infecțiile cu virusul herpes simplex 552

Candidoza orală 552

Leziunile proliferative și neoplazice ale cavității orale 552

Leziunile fibroase proliferative 552

Leucoplazia și eritroplazia 553

Carcinomul scuamocelular 554

Patologia glandelor salivare 555

Xerostomia 555

Sialadenita 555

Neoplasmele 555

Chisturile și tumorile odontogene 557

ESOFAGUL 558

Bolile obstructive și vasculare 558

Obstrucția mecanică 558

Obstrucția funcțională 558

Ectopia 558

Varicele esofagiene 559

Esofagita 559

Dilacerarea esofagiană 559

Esofagitele chimice și infecțioase 560

Esofagita de reflux 560

Esofagita eozinofilică 561

Esofagul Barrett 561

Tumorile esofagiene 562

Adenocarcinomul 562

Carcinomul scuamocelular 563

STOMACUL 564

Bolile inflamatorii gastrice 564

Gastrita acută 564

Ulcerul peptic acut 565

Gastrita cronică 566

Boala peptică ulceroasă 568

Neoplaziile gastrice 569

Polipii gastrici 569

Adenocarcinomul gastric 570

Limfomul 571

Tumorile carcinoide 571

Tumora stromală gastrointestinală 572

INTESTINUL SUBȚIRE ȘI

COLONUL 573

Obstrucția intestinală 573

Boala Hirschsprung 573

Herniile abdominale 574

Afecțiunile vasculare intestinale 574

Boala ischemică intestinală 574

Hemoroizii 576

Boala diareică 576

Malabsorbția 576

Enterocolita infecțioasă 580

Bolile inflamatorii intestinale 586

Diverticulita sigmoidiană 586

Boala inflamatorie a intestinului 586

Polipii colonici și boala neoplazică 592

Polipii inflamatori 592

Polipii hamartomatoși 592

Polipii hiperplazici 593

Adenoamele 593

Sindroamele familiale 595

Adenocarcinomul 596

APENDICELE 600

Apendicita acută 600

Tumorile apendicelui 601

Tractul gastrointestinal este un conduct cavităar alcătuit din esofag, stomac, intestin subțire, colon, rect și anus. Fiecare regiune are funcțiile sale unice, complementare și înalt integrate, care împreună reglează aportul, prelucrarea și absorbția substanțelor nutritive ingerate și eliminarea reziduurilor. Intestinele sunt, de asemenea, cea mai importantă zonă în care sistemul imun vine în contact cu diverse antigene prezente în alimente sau care aparțin germenilor intestinali. Astfel, nu este surprinzător faptul că

intestinul subțire și colonul sunt adesea afectate de procese infecțioase și inflamatorii. Nu în ultimul rând, colonul reprezintă organul cel mai afectat de neoplazii digestive în populația occidentală. În acest capitol vor fi discutate bolile care afectează fiecare segment al tractului gastrointestinal. Afecțiunile care interesează în mod caracteristic mai multe segmente, cum ar fi boala Crohn, sunt prezentate în secțiunea dedicată organului care este implicat cel mai frecvent.

CAVITATEA ORALĂ

Patologia cavității orale poate fi împărțită în boli care afectează mucoasa orală, glandele salivare și maxilarele. În continuare sunt discutate cele mai frecvente afecțiuni ale acestor organe. Deși frecvente, bolile dinților și ale structurilor lor de susținere nu sunt discutate aici. Pentru

acestea se recomandă consultarea cărților de specialitate. Chisturile și tumorile odontogene (benigne și maligne), derivate din structurile epiteliale și/sau mezenchimale asociate cu dezvoltarea dinților, sunt discutate pe scurt.

LEZIUNILE INFLAMATORII ALE CAVITĂȚII ORALE

Stomatita aftoasă (afte)

Aceste ulcerări superficiale des întâlnite afectează până la 40% din populație. Sunt mai frecvente în primele două decade de viață, sunt extrem de dureroase și au caracter recurent. Deși cauza stomatitei aftoase nu este cunoscută, aceasta are o frecvență mai mare în anumite familii și poate fi asociată cu boala celiacă, boala inflamatorie a intestinului (IBD) și boala Behçet. Leziunile pot fi unice sau multiple; de obicei, acestea se prezintă ca ulcerări superficiale, hiperemice, acoperite de exsudat minim și înconjurate de o zonă îngustă eritematoasă (Fig. 14-1). În majoritatea cazurilor se vindecă spontan în 7-10 zile, dar pot recidiva.

Infecțiile cu virusul herpes simplex

Cele mai multe infecții herpetice oro-faciale sunt cauzate de virusul herpes simplex tipul 1 (HSV-1), restul fiind determinate de HSV-2 (herpesul genital). Odată cu modificarea obiceiurilor sexuale, infecția orală cu HSV-2 a devenit din ce în ce mai frecventă. În mod tipic, infecția primară apare la copii cu vârsta între 2 și 4 ani și este adesea asimptomatică. Totuși, în 10-20% din cazuri, infecția primară se manifestă sub formă de *gingivostomatită herpetică acută*, cu apariția bruscă de vezicule și ulcerări în toată cavitătea orală. Majoritatea adulților sunt purtători ai HSV-1 în stare latentă, dar virusul poate fi reactivat și determină *stomatită herpetică recurentă*. Factorii care pot produce reactivarea HSV includ traumatismele, alergiile, expunerea la razele ultraviolete, infecțiile căilor respiratorii superioare, sarcina, menstruația, imunosupresia și expunerea la temperaturi extreme. Aceste leziuni recurente, care apar la locul inoculării primare sau pe mucoasa adiacentă deservită de același ganglion nervos, au aspect tipic de grupuri de vezicule mici (1-3 mm). Cele mai frecvente localizări ale leziunilor sunt la nivelul buzelor (herpes labial), orificiilor nazale, mucoasei orale, gingiilor și palatului dur. Deși leziunile se vindecă de obicei în 7-10 zile, ele pot persista la pacienții imunocompromiși care vor avea nevoie de terapie antivirală sistemică. Morfologic,



Figura 14-1 Aftă. Ulcerație unică, cu halou eritematos dispus în jurul unei membrane fibrino-purulente gălbuie.

leziunile seamănă cu cele întâlnite în herpesul esofagian (vezi Fig. 14-8) și herpesul genital (Capitolul 17). Celulele infectate devin balonizate și au incluzii eozinofilice intranucleare mari. Celulele adiacente fuzionează adesea, formând celule gigante multinucleate.

Candidoza orală

Candidoza este cea mai frecventă infecție fungică a cavității orale. *Candida albicans* face parte în mod normal din flora bucală și produce infecții numai în circumstanțe neobișnuite. Factorii favorizanți sunt:

- Imunosupresia
- Tulpina de *C. Albicans*
- Compoziția florei microbiene orale (microflora)

Antibioticele cu spectru larg care modifică microflora normală pot favoriza apariția candidozei orale. Există trei forme majore de candidoză orală: pseudomembranoasă, eritematoasă și hiperplazică. Forma pseudomembranoasă este cea mai frecventă, fiind cunoscută sub numele de *aftă candidozică*. Această afecțiune se caracterizează prin formarea unei membrane inflamatorii superficiale, de aspect brânzos, alb-cenușie, alcătuită din hife miceliene învelite într-un exsudat fibrino-leucocitar, care poate fi îndepărtată cu ușurință lăsând vizibilă o bază eritematoasă. La indivizii cu imunosupresie ușoară sau afecțiuni cronice, cum ar fi diabetul, infecția rămâne superficială, dar poate pătrunde în profunzime atunci când se asociază cu imunosupresie mai severă, de exemplu la primitorii de transplant de organe solide sau de celule stem hematopoietice, ca și la pacienții cu neutropenie, imunosupresie post-chimioterapie sau SIDA.

REZUMAT

Leziunile inflamatorii ale cavității orale

- *Aftele* sunt ulcerări superficiale dureroase, de etiologie necunoscută, care pot fi asociate cu boli sistemice.
- *Virusul herpes simplex* determină o infecție auto-limitată care se manifestă prin apariția de vezicule care se rup și se vindecă fără cicatrici, iar virusul rămâne latent în ganglionii nervoși. În condiții favorabile poate avea loc reactivarea virusului.
- *Candidoza orală* poate apărea când este alterată microflora orală (e.g. după administrarea de antibiotice). Candidoza invazivă se poate instala la indivizii cu imunosupresie.

LEZIUNILE PROLIFERATIVE ȘI NEOPLAZICE ALE CAVITĂȚII ORALE

Leziunile fibroase proliferative

Fibroamele (Fig. 14-2, A) sunt mase tisulare fibroase nodulare submucoase care se formează atunci când iritația cronică duce la hiperplazia reactivă a țesutului conjunctiv. Apar cel



Figura 14-2 Proliferări fibroase. **A**, Fibrom. Nodul neted, exofitic, rozat, situat pe mucoasa orală. **B**, Granulom piogen. Masă exofitică eritematoasă hemoragică pe mucoasa gingivală.

mai frecvent pe mucoasa bucală de-a lungul marginii gingivale și sunt considerate a fi reacții la iritația cronică. Tratamentul este excizia chirurgicală completă și înlăturarea sursei de iritație.

Granulomul piogen (Fig. 14-2, B) este o masă pediculată care apare de obicei la nivelul gingiei la copii, adulți tineri și femei însărcinate. Aceste leziuni sunt bogat vascularizate și de obicei sunt ulcerate, ceea ce le conferă o culoare roșie-purpurie. În unele cazuri creșterea lor poate fi rapidă, ceea ce ridică suspiciunea unui neoplasm malign. Totuși, examenul histopatologic evidențiază o proliferare densă de vase imature, similară cu cea observată în țesutul de granulație. Granuloamele piogene au evoluție variabilă - pot regresa, se pot matura și forma mase fibroase dense, sau se pot transforma în fibroame osificante periferice. Excizia chirurgicală completă este tratamentul curativ.

Leucoplazia și eritroplazia

Leucoplazia este definită de Organizația Mondială a Sănătății ca „o zonă sau o placă albă care nu poate fi desprinsă și nu poate fi încadrată clinic sau histopatologic ca fiind altă afecțiune.” Termenul clinic este rezervat leziunilor care apar în cavitatea orală în absența oricărui factor etiologic cunoscut (Fig. 14-3, A). Prin urmare, plăcile albe determinate de iritație sau de afecțiuni precum lichenul plan sau candidoza nu sunt considerate leucoplazie. Aproximativ 3% din populația mondială are leziuni leucoplazice, 5-25% din ele fiind premaligne, cu potențial de transformare în carcinom scuamocelular. Astfel, până la demonstrarea contrariului prin examen histopatologic, toate leucoplaziile trebuie considerate leziuni premaligne. Eritroplazia, o leziune înrudită dar mai puțin frecventă, este o arie roșie, catifelată, posibil erozivă, plată sau ușor deprimată față de mucoasa înconjurătoare. Eritroplazia se asociază cu un risc mult mai mare de transformare malignă decât leucoplazia. Deși leucoplazia și eritroplazia pot fi întâlnite la adulți de toate vârstele, ele afectează caracteristic persoane cu vârsta între 40 și 70 de ani, cu o preponderență la bărbați de 2:1. Deși etiologia este plurifactorială, consumul de tutun (țigări, pipe, trabucuri și tutun de mestecat) este cel mai frecvent factor de risc pentru leucoplazie și eritroplazie.

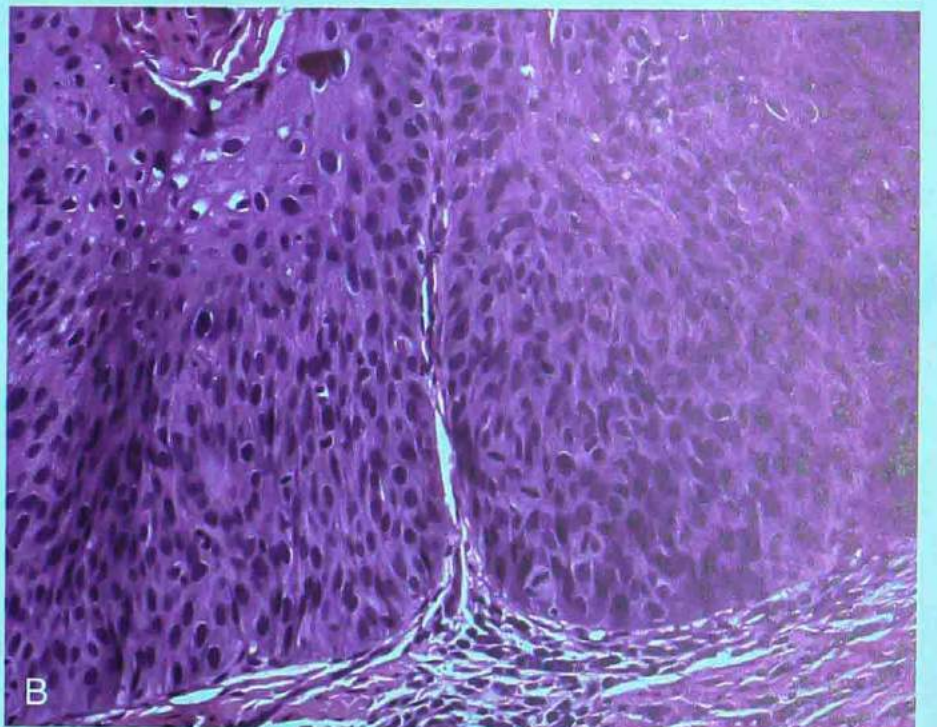


Figura 14-3 Leucoplazie. **A**, Aspectul clinic al leucoplaziei este variabil. În acest exemplu leziunea este netedă, bine delimitată, ușor proeminentă. **B**, Examenul histopatologic al leucoplaziei relevă displazie caracterizată prin pleiomorfism nuclear și celular și absența maturării normale.

MORFOLOGIE

Leucoplazia include un spectru de leziuni histopatologice care variază de la **hipercheratoză** ce acoperă un epiteliu acantotic îngroșat, dar cu arhitectură păstrată, până la leziuni de **displazie** marcată care uneori se asociază cu **carcinom in situ** (Fig. 14-3, B). Cele mai severe modificări displazice se asociază cu eritroplazia și peste 50% din aceste cazuri suferă transformare malignă. În displazia și anaplazia avansată, este prezent adesea un infiltrat inflamator subiacent alcătuit din limfocite și macrofage.

Carcinomul scuamocelular

Aproximativ 95% din cancerele cavității orale sunt carcinoame scuamocelulare, restul fiind reprezentate în mare parte de adenocarcinoame ale glandelor salivare, care vor fi prezentate mai jos. În prezent, această boală malignă epitelială agresivă este pe locul șase între cele mai frecvente neoplasme la nivel mondial. În ciuda numeroaselor progrese în tratament, rata de supraviețuire globală pe termen lung a fost mai mică de 50% în ultimii 50 de ani. La acest prognostic rezervat contribuie mai mulți factori, mai ales faptul că tumorile maligne orale sunt adesea diagnosticate într-un stadiu avansat.

În momentul diagnosticului inițial pot fi prezente mai multe tumori primare, dar cel mai adesea acestea sunt diagnosticate mai târziu, cu o frecvență de 3-7% pe an; pacienții care supraviețuiesc 5 ani după diagnosticul tumorii inițiale au un risc de până la 35% de a dezvolta cel puțin o nouă tumoră în acest interval. Dezvoltarea acestor tumori secundare poate fi în mod special devastatoare pentru persoanele ale căror leziuni inițiale erau de mici dimensiuni. Astfel, în ciuda unei rate de supraviețuire la 5 ani mai mari de 50% pentru pacienții cu tumori mici, decesul acestora este frecvent cauzat de a doua tumoră primară. Așadar, supravegherea și diagnosticul precoce al unor noi leziuni premaligne sunt foarte importante pentru supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu carcinom scuamocelular oral.

Riscul crescut al acestor pacienți de a dezvolta tumori primare suplimentare a dus la conceptul „cancerizării de câmp”. Această ipoteză sugerează că tumorile primare multiple se dezvoltă independent ca rezultat al unei expuneri cronice de mai mulți ani a mucoasei la agenți carcinogeni cum ar fi alcoolul sau tutunul (vezi mai jos).

PATOGENEZĂ

Cancerle scuamocelulare ale orofaringelui iau naștere pe două căi patogenice diferite. Un grup de tumori ale cavității orale apar în special la persoanele care consumă cronic alcool și tutun (atât prin fumat cât și prin mestecat). Secvențializarea țintită a ADN-ului acestor cancerle a relevat mutații frecvente care poartă o semnătură moleculară caracteristică expunerii la carcinogenii din tutun. Aceste mutații implică frecvent gena *TP53* și genele care controlează diferențierea celulelor scuamoase, cum sunt *p63* și *NOTCH1*. Al doilea grup de tumori apare în criptele amigdalene sau la baza limbii și poartă tulpini oncogene ale virusului papilloma uman (HPV), mai ales HPV-16. Aceste tumori au mult mai puține mutații decât cele asociate cu expunerea la tutun și adesea supraexprimă p16, un inhibitor al kinazei dependent de

ciclină. Se prevede că incidența carcinomului scuamocelular orofaringian asociat cu HPV o va depăși pe cea a cancerului de col uterin în următoarea decadă, parțial din cauza faptului că localizările anatomice de origine – criptele tonsilare, baza limbii și orofaringele – nu sunt ușor de evaluat prin screening citologic (spre deosebire de colul uterin). Important este că **prognosticul pacienților cu tumori HPV-pozitive este mai bun decât al celor cu tumori HPV-negative**. Vaccinul anti-HPV, care protejează împotriva cancerului de col uterin, oferă speranțe în limitarea frecvenței crescânde a carcinomului scuamocelular orofaringian asociat cu HPV.

În India și Asia de Sud-Est, mestecarea de betel și paan reprezintă un factor predispozant important. Betelul este un „filtru al vrăjitoarelor” care conține nucleu de areca, var stins și tutun, învelite în frunze de betel. Probabil aceste tumori apar pe o cale similară cu cea descrisă pentru tumorile asociate cu consumul de tutun în țările occidentale.

MORFOLOGIE

Carcinomul scuamocelular poate apărea oriunde în cavitatea orală. Totuși, **cele mai frecvente localizări sunt fața ventrală a limbii, planșeul bucal, buza inferioară, palatul moale și gingiile** (Fig. 14-4, A). În primele stadii, aceste cancerle pot avea aspectul unor plăci supradenivelate, ferme, perlate, sau îngroșări neregulate, rugoase ori verucoase ale mucoasei. Fiecare formă poate apărea pe leziuni de leucoplazie sau eritroplazie. Pe măsură ce aceste leziuni cresc în dimensiuni, formează mase ulcero-vegetante cu margini neregulate, indurate sau rotunjite. Examenul histopatologic demonstrează **existența unor leziuni precursore displazice pe care se dezvoltă carcinomul scuamocelular**. Aspectul histopatologic **variază de la neoplasme cheratinizate bine diferențiate** (Fig. 14-4, B) **la tumori anaplazice, uneori sarcomatoide**. Totuși, gradul de diferențiere histologică, așa cum este determinat de prezența cheratinizării, nu se corelează obligatoriu cu comportamentul biologic. În mod caracteristic, carcinomul scuamocelular oral invadează local înainte de a metastaza. Ganglionii limfatici cervicali reprezintă cea mai frecventă localizare a metastazelor regionale; localizările frecvente ale metastazelor la distanță includ ganglionii limfatici mediastinali, plămânii și ficatul.

REZUMAT

Leziunile cavității orale

- **Fibroamele și granuloamele piogene** sunt leziuni reactive frecvente ale mucoasei orale.
- **Leucoplazia** este reprezentată de plăci ale mucoasei care se pot transforma malign.
- Riscul de transformare malignă este mai mare în cazul **eritroplaziei** (comparativ cu leucoplazia).
- Majoritatea cancerelor cavității orale sunt **carcinoame scuamocelulare**.
- Carcinoamele scuamocelulare orale sunt de obicei legate de consumul de tutun și de alcool, dar incidența leziunilor asociate cu HPV este în creștere.



Figura 14-4 Carcinom scuamocelular oral. **A**, Aspect clinic: ulcerarea și indurarea mucoasei orale. **B**, Aspect histopatologic: numeroase cuiburi și insule de cheratinocite maligne care invadează stroma conjunctivă subiacentă.

PATOLOGIA GLANDELOR SALIVARE

Există trei glande salivare principale (mari, sau majore) – parotide, submandibulare și sublinguale – precum și numeroase glande salivare mici (minore) repartizate în toată mucoasa orală. Acestea pot fi afectate de boli inflamatorii sau neoplazice.

Xerostomia

Xerostomia este definită ca „uscăciunea gurii” ca urmare a scăderii producției de salivă. Incidența ei variază în populație, dar a fost raportată la peste 20% din persoanele cu vârsta peste 70 de ani. Este o caracteristică importantă a sindromului Sjögren, o boală autoimună, în care de obicei este însoțită de uscăciunea mucoasei oculare (Capitolul 4). Lipsa secreției salivare este și o complicație majoră a radioterapiei. Totuși, cel mai frecvent xerostomia apare ca efect al multor clase de medicamente, care includ anticolinergice, antidepressive/antipsihotice, diuretice, antihipertensive, sedative, miorelaxante, analgezice și

antihistaminice. Cavitata orală poate prezenta doar uscăciunea mucoasei și/sau atrofia papilelor linguale cu fisuri și ulceratii, sau în sindromul Sjögren, tumefacția inflamatorie simultană a glandelor salivare. Complicațiile xerostomiei includ creșterea frecvenței cariilor dentare și a candidozei, ca și dificultăți de deglutiție și vorbire.

Sialadenita

Sialadenita, sau inflamația glandelor salivare, poate fi indusă de traumatisme, infecții virale sau bacteriene, sau boli autoimune. Cea mai frecventă formă de *sialadenită virală* este *parotidita epidemică (oreionul)*, care poate determina creșterea de volum a tuturor glandelor salivare, dar predominant a parotidelor. Virusul oreionului este un paramixovirus înrudit cu virusurile gripale și parainfluenza. Oreionul produce inflamație interstițială reprezentată de infiltrat inflamator monocitar. În timp ce la copii oreionul este de obicei o afecțiune benignă auto-limitată, la adulți determină pancreatită și orhita; iar orhita poate determina uneori sterilitate.

Mucocelul este cea mai frecventă leziune inflamatorie a glandelor salivare și este determinată fie de obstrucția, fie de ruptura unui duct al unei glande salivare, cu acumularea consecutivă a salivei în stroma țesutului conjunctiv de vecinătate. Mucocelul apare cel mai adesea la copii mici, adulți tineri și vârstnici și se manifestă caracteristic printr-o tumefacție fluctuantă a buzei inferioare care își poate modifica dimensiunea, mai ales în funcție de mase (Fig. 14-5, A). Examenul histopatologic evidențiază un spațiu chistic tapetat de țesut de granulație inflamator sau de țesut conjunctiv fibros, plin cu mucus și celule inflamatorii, în special macrofage (Fig. 14-5, B). Excizia completă a chistului și a lobulului afectat din glanda salivară reprezintă tratamentul curativ.

Sialadenita bacteriană este o infecție frecventă care implică cel mai adesea glandele salivare majore, în special glandele submandibulare. Agenții etiologici cel mai frecvent implicați sunt *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus viridans*. Obstrucția ductului prin calculi (*sialolitiază*) este un antecedent frecvent al infecției; poate fi de asemenea indusă de resturi alimentare compactate sau de edemul consecutiv unui traumatism. Deshidratarea și scăderea funcției secretorii pot predispuce și la colonizare bacteriană, iar uneori se asociază cu terapia îndelungată cu fenotiazină, care scade secreția salivară. Deshidratarea sistemică, cu scăderea secreției salivare, poate predispuce la parotidită bacteriană supurativă la pacienții vârstnici după intervenții chirurgicale majore toracice sau abdominale. Acest proces obstructiv și colonizarea bacteriană duc la inflamația nespecifică a glandelor afectate, care poate fi predominant localizată interstițial, sau când este indusă de stafilococ sau de alți germeni piogeni, se poate asocia cu necroză supurativă evidentă și formare de abcese.

Sialadenita autoimună, numită și sindromul Sjögren, este discutată în Capitolul 4.

Neoplasmele

În ciuda morfologiei lor relativ simple, glandele salivare dau naștere la cel puțin 30 de tumori diferite histologic. Așa cum este prezentat în Tabelul 14-1, un număr mic de variante reprezintă mai mult de 90% din aceste tumori. În general, tumorile glandelor salivare sunt relativ rare și reprezintă mai puțin de 2% din totalul tumorilor la om. Aproximativ 65-80% din tumorile glandelor salivare își au

originea în parotidă, 10% în glanda submandibulară, iar restul în glandele salivare mici, inclusiv glandele sublinguale. Aproximativ 15-30% din tumorile glandelor parotide sunt maligne. Spre deosebire de acestea, aproximativ 40% din tumorile glandelor submandibulare, 50% din tumorile glandelor salivare minore și 70-90% din tumorile sublinguale sunt maligne. Astfel, probabilitatea ca o tumoră de glandă salivară să fie malignă este aproximativ invers proporțională cu dimensiunea glandei în care apare.

Tumorile glandelor salivare apar de obicei la adulți, cu o ușoară predominanță la sexul feminin, dar aproximativ 5% apar la copii cu vârsta sub 16 ani. Indiferent de tipul histologic, neoplasmele glandelor salivare produc tumefierea regiunii situate anterior și inferior de ureche. În general, la momentul diagnosticului inițial, atât leziunile benigne cât și cele maligne au un diametru de 4-6 milimetri și sunt mobile, cu excepția tumorilor maligne neglijate. Tumorile benigne pot avea o evoluție de luni sau ani înainte ca pacientul să se prezinte la medic, în timp ce cancerul este diagnosticat mai repede, probabil din cauza creșterii lor mai rapide. Totuși, nu există criterii clinice sigure de

Tabelul 14-1 Clasificarea histologică și prevalența celor mai frecvente tumori benigne și maligne ale glandelor salivare

Benigne	Maligne
Adenom pleiomorf (50%)	Carcinom mucoepidermoid (15%)
Tumoră Warthin (5%)	Carcinom cu celule acinare (6%)
Oncocitom (2%)	Adenocarcinom NOS (6%)
Chistadenom (2%)	Carcinom adenoid-chistic (4%)
Adenom bazaloid (2%)	Tumoră malignă mixtă (3%)

NOS, fără alte specificații (engl. not otherwise specified)

Date din Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR: Surgical Pathology of the Salivary Glands, Vol 25: Major Problems in Pathology, Philadelphia, WB Saunders, 1991.

diferențiere a leziunilor benigne de cele maligne, iar examenul histopatologic este esențial.

Adenomul pleiomorf

Adenoamele pleiomorfe sunt formațiuni nedureroase, ușor mobile, care cresc lent. Reprezintă aproximativ 60% din tumorile parotidei, sunt mai rare în glandele submandibulare și sunt relativ rare în glandele salivare minore. Adenomul pleiomorf este o tumoră benignă alcătuită dintr-un amestec de celule ductale (epiteliale) și mioepiteliale, iar ca urmare exprimă și diferențiere epitelială și mezenchimală. Elementele epiteliale sunt dispersate în matricea extracelulară, care poate conține combinații variabile de țesut mixoid, hialin, condroid (cartilaginos) și chiar osos. În unele adenoame pleiomorfe predomină elementele epiteliale; în altele, acestea sunt prezente doar în focare foarte izolate. Această diversitate histologică stă la originea denumirii alternative, dar mai puțin utilizate, de *tumoră mixtă*. Tumorile supraexprimă constant factorul de transcripție PLAG1, adesea din cauza rearanjamentelor cromozomiale ale genei PLAG1, dar nu se cunoaște modul în care PLAG1 contribuie la dezvoltarea tumorii.

Adenoamele pleiomorfe recidivează dacă sunt excizate incomplet: rata de recidivă atinge 25% după enucleerea simplă a tumorii, dar este de numai 4% după rezecție mai largă. În ambele cazuri, recidiva este determinată de incapacitatea de a recunoaște extensia tumorii în țesuturile moi înconjurătoare.

Carcinoamele care iau naștere din adenoamele pleiomorfe sunt numite *carcinom pe adenom pleiomorf* sau *tumoră mixtă malignă*. Incidența transformării maligne crește în timp de la 2% la tumorile prezente de mai puțin de 5 ani, la aproape 10% pentru cele prezente de peste 15 ani. Cancerul îmbracă de obicei forma unui adenocarcinom sau a unui carcinom nediferențiat. Din păcate, acestea fac parte dintre cele mai agresive neoplasme maligne ale glandelor salivare, cu o rată a mortalității de 30-50% la 5 ani.

MORFOLOGIE

Adenomul pleiomorf se prezintă tipic ca o masă rotundă, bine delimitată, care rareori depășește 6 cm în diametru. Deși sunt formațiuni încapsulate, în unele localizări (în special la nivelul palatului) capsula nu este complet dezvoltată și creșterea expansivă produce extensii în țesuturile din jur. Suprafața de secțiune este alb-cenușie și conține în mod caracteristic arii mixoide și zone condroide (cartilaginoase) albastrii, translucide. **Cel mai important aspect histologic este eterogenitatea.** Elementele epiteliale

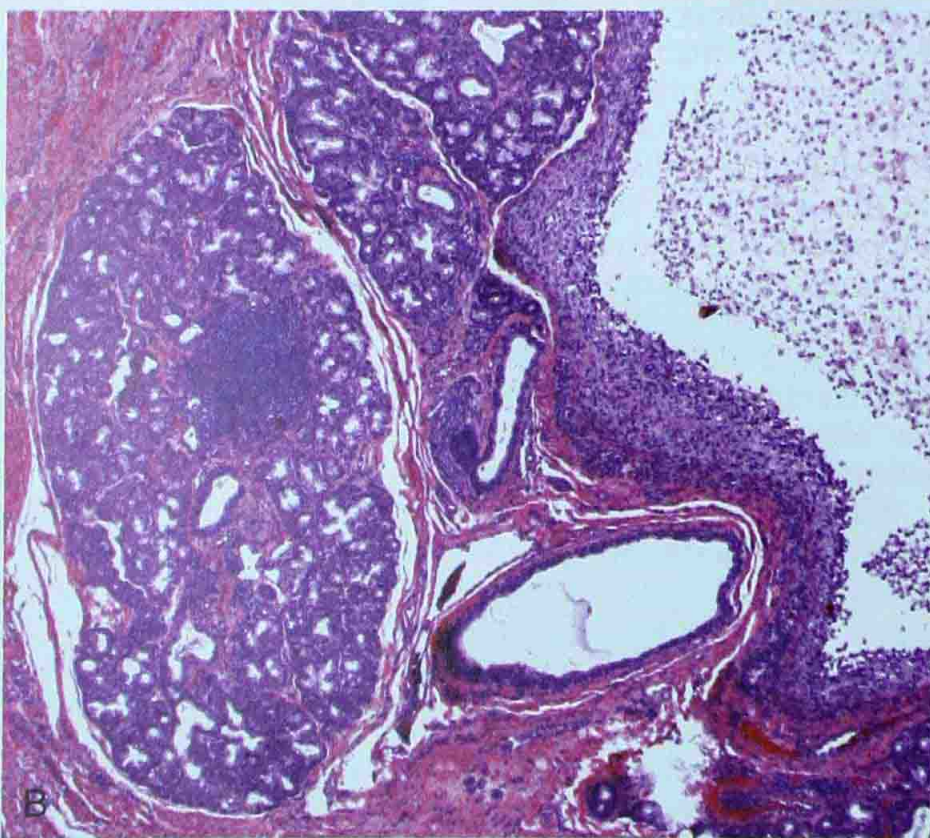


Figura 14-5 Mucocel. **A**, Leziune fluctuantă, plină cu lichid, pe buza inferioară, determinată de un traumatism. **B**, Cavitate chistică (dreaptă) plină cu material mucinos și tapetată de țesut de granulație organizat.

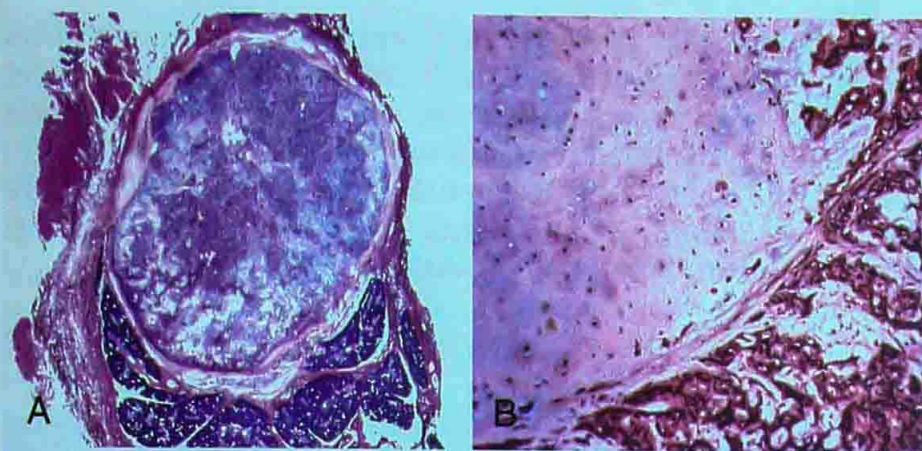


Figura 14-6 Adenom pleiomorf. **A**, Imagine cu obiectiv mic în care se observă o tumoră bine delimitată și, adiacent, parenchimul normal al glandei salivare. **B**, Imagine cu obiectiv mare în care se observă celulele epiteliale și celule mioepiteliale într-o stromă condroidă.

asemănătoare celulelor ductale sau mioepiteliale sunt dispuse sub formă de **ducte, acini, tubi neregulați, trabecule, sau chiar plaje**. Acestea sunt dispersate caracteristic într-o **stromă mezenchimală alcătuită din țesut mixoid lax care conține insule de cartilaj** și rareori focare osoase (Fig. 14-6). Uneori, celulele epiteliale formează ducte bine definite, tapetate de celule cubice sau cilindrice cu un strat bazal de celule mioepiteliale mici, hiperchrome. În alte cazuri, se pot observa trabecule sau plaje de celule mioepiteliale. Pot fi prezente și insule de epiteliu scuamos bine diferențiat. În cele mai multe cazuri, nu sunt vizibile modificări displazice epiteliale sau activitate mitotică. Nu au fost observate diferențe în comportamentul biologic al tumorilor compuse preponderent din elemente epiteliale și cel al tumorilor alcătuite mai ales din elemente mezenchimale.

Carcinomul mucoepidermoid

Carcinoamele mucoepidermoide sunt alcătuite din proliferări în proporții variabile de celule scuamoase, celule mucosecretoare și celule intermediare. Aceste neoplazii reprezintă aproximativ 15% din totalul tumorilor glandelor salivare și, deși apar mai ales în parotide (60-70%), reprezintă o mare parte din neoplasmele apărute în celelalte glande salivare, mai ales în glandele salivare mici. În general, carcinomul mucoepidermoid este cea mai frecventă formă de tumoră *malignă* primară a glandelor salivare. Se asociază adesea cu rearanjamentele cromozomiale ale *MAML2*, o genă care codifică o proteină semnal a căii Notch.

MORFOLOGIE

Carcinomul mucoepidermoid poate ajunge până la un diametru de 8 cm și, deși aparent este bine circumscris, nu are de obicei o capsulă bine definită și este adesea infiltrativ. Suprafața de secțiune este cenușiu pal sau albă și adesea prezintă mici chisturi mucinoase. La examinarea histopatologică, aceste tumori sunt alcătuite din **cordoane, plaje sau chisturi tapetate de celule scuamoase, mucoase sau intermediare**. Celulele intermediare sunt celule hibride cu caracteristici de celule scuamoase și vacuole de mucus, care pot fi ușor identificate prin colorații speciale pentru mucină. Citologic, celulele tumorale pot avea un aspect benign sau înalt anaplastic, clar malign. Pe această bază, carcinoamele mucoepidermoide sunt subclasificate ca având grad de anaplazie scăzut, intermediar și înalt.

Evoluția clinică și prognosticul depind de gradul histologic. Tumorile de grad scăzut pot invada local și recidiva în aproximativ 15% din cazuri, dar metastazează rar și rata de supraviețuire la 5 ani este peste 90%. Spre deosebire de acestea, neoplasmele de grad înalt și, mai puțin, tumorile de grad intermediar sunt invazive și dificil de excizat. Ele recidivează în 25-30% din cazuri, iar aproximativ 30% metastazează la distanță. Rata de supraviețuire la 5 ani este de doar 50%.

REZUMAT

Patologia glandelor salivare

- *Sialadenita* (inflamația glandelor salivare) poate fi determinată de traumatisme, infecții (precum oreionul) sau un proces autoimun.
- *Adenomul pleiomorf* este o tumoră cu creștere lentă alcătuită dintr-un amestec heterogen de celule mezenchimale și epiteliale.
- *Carcinomul mucoepidermoid* este un neoplasm malign cu agresivitate biologică variabilă, alcătuit dintr-un amestec de celule scuamoase și mucoase.

CHISTURILE ȘI TUMORILE ODONTOGENE

Spre deosebire de alte regiuni ale scheletului, chisturile tapetate de epiteliu sunt frecvente în maxilare. Majoritatea acestor chisturi sunt derivate din vestigii de epiteliu odontogen. În general, aceste chisturi sunt clasificate în inflamatorii și reziduale. Doar cele mai frecvente astfel de leziuni sunt descrise aici.

Chistul dentiger se formează în jurul coroanei unui dinte care nu a erupt, și este considerat a fi rezultatul degenerării unui folicul dentar (țesutul primordial din care se formează smalțul de la suprafața dintelui). La examenul radiologic, aceste leziuni uniloculare se asociază cel mai frecvent cu prezența celui de-al treilea molar impactat (măseaua de minte). Sunt tapetate de un epiteliu scuamos stratificat subțire, și se asociază cu un infiltrat inflamator cronic dens în țesutul conjunctiv înconjurător. Excizia completă duce la vindecare.

Cheratochisturile odontogene pot apărea la orice vârstă, dar sunt mai frecvente la persoanele cu vârsta între 10 și 40 de ani, sunt mai des întâlnite la bărbați și sunt localizate de obicei în partea posterioară a mandibulei. Diferențierea *cheratochisturilor odontogene* de alte chisturi odontogene este importantă deoarece primele au comportament local agresiv și rată mare de recidivă. La examenul radiologic, cheratochisturile odontogene sunt bine delimitate, radiotransparente, uniloculare sau multiloculare. La examinarea histopatologică, peretele chistului este tapetat de un strat subțire de epiteliu pavimentos stratificat cu orto- sau para-cheratină, un strat bazal hiperplazic și o suprafață luminală serată. Tratamentul constă în rezecție completă largă; rezecția fără margine de siguranță largă se asociază cu o rată de recidivă de până la 60%. Pot apărea cheratochisturi odontogene multiple, mai ales la pacienții cu sindromul carcinomului bazocelular nevoid (sindromul Gorlin).

Spre deosebire de chisturile reziduale descrise anterior, *chistul periapical* are etiologie inflamatorie. Aceste leziuni extrem de frecvente apar la vârful dintelui ca rezultat al unei pulpite cronice, care poate fi determinată de carii avansate sau de traumatisme. Necroza țesutului pulpar poate interesa toată lungimea rădăcinii și pătrunde prin vârful rădăcinii dintelui în osul alveolar înconjurător, determinând apariția unui abces periapical. În timp se dezvoltă țesut de granulație (tapetat sau nu de epiteliu). Aceste leziuni sunt numite *granuloame periapicale*. Deși leziunea nu prezintă inflamație granulomatoasă, terminologia veche este greu de înlăturat. Leziunile inflamatorii periapicale persistă din cauza bacteriilor sau a altor agenți agresivi locali. Tratamentul curativ constă în îndepărtarea completă a agentului care determină leziunea, urmată de reconstrucția sau extracția dintelui.

Tumorile odontogene sunt un grup complex de leziuni cu aspecte histologice și evoluții clinice diverse. Unele sunt neoplasme adevărate, benigne sau maligne, în timp ce altele sunt considerate hamartomatoase. Tumorile odontogene sunt derivate din epiteliul odontogen, din ectomezenchim, sau din ambele. Clinic, cele mai frecvente și mai importante tumori sunt ameloblastomul și odontomul.

Ameloblastomul ia naștere din epiteliul odontogen și nu prezintă diferențiere condroidă sau osoasă. Aceste leziuni cu aspect chistic caracteristic au creștere lentă, și în ciuda faptului că sunt invazive local au evoluție indolentă.

Odontomul, cea mai frecventă tumoră odontogenă, are origine epitelială, dar prezintă zone întinse de smalț și dentină. Odontoamele se vindecă prin excizie locală.

REZUMAT

Tumorile și chisturile odontogene

- Chisturile tapetate de epiteliu derivat din vestigii odontogene apar frecvent la nivelul maxilarelor.
- *Cheratochistul odontogen* are comportament agresiv local, cu rată mare a recidivelor.
- *Chistul periapical* este o leziune inflamatorie reactivă, asociată cu carii sau traumatisme dentare.
- Cele mai frecvente *tumori odontogene* sunt *ameloblastomul* și *odontomul*.

ESOFAGUL

Esofagul se dezvoltă din porțiunea cranială a intestinului anterior (proenteron). Este un tub muscular gol, cu capacitate mare de destindere, care se întinde de la epiglotă la joncțiunea eso-gastrică, localizată imediat deasupra diafragmului. Bolile dobândite ale esofagului acoperă o gamă largă de afecțiuni, de la cancere letale la „arsuri”, cu manifestări clinice care variază de la suferințe cronice și incapacitante, la vagi neplăceri.

BOLILE OBSTRUCTIVE ȘI VASCULARE

Obstrucția mecanică

Atrezia, fistulele și duplicațiile pot apărea în orice regiune a tractului gastrointestinal. Când afectează esofagul, sunt descoperite la scurt timp după naștere, de obicei din cauza regurgitațiilor în timpul alimentării, și trebuie corectate prompt. Absența sau *agenzia* esofagului este extrem de rară. *Atrezia*, în care un cordon subțire, necanalizat, înlocuiește un segment al esofagului, este mai frecventă. *Atrezia* apare cel mai adesea la bifurcția traheei sau în vecinătatea acesteia și de obicei se asociază cu o *fistulă* care permite comunicarea capătului superior sau a celui inferior al esofagului cu o bronhie sau cu traheea. Această comunicare anormală poate duce la aspirație, asfixiere, pneumonie, sau dezechilibre hidroelectrolitice severe.

Trecerea alimentelor poate fi împiedicată de o *stenoză* esofagiană. Îngustarea lumenului este de obicei cauzată de îngroșarea fibroasă a submucoasei, atrofia musculară proprii și leziuni epiteliale secundare. *Stenoza* este determinată cel mai frecvent de inflamație și cicatrici care pot fi produse de refluxul gastroesofagian cronic, iradiere sau leziuni caustice. Disfagia asociată stenozei este de obicei progresivă, astfel încât dificultățile de înghițire a alimentelor solide apar de obicei cu mult timp înaintea disfagiei pentru lichide.

Obstrucția funcțională

Transportul eficient al alimentelor și al lichidelor în stomac necesită o undă coordonată a contracțiilor peristaltice. Dismotilitatea esofagiană interferează cu acest proces și poate îmbrăca mai multe forme, toate fiind caracterizate prin contracția necoordonată sau spasmul muscular. Din cauza creșterii stresului exercitat asupra peretelui esofagian, spasmul poate determina formarea de mici *diverticuli*.

Creșterea tonusului *sfincterului esofagian inferior* (SEI) este dată de incapacitatea de relaxare a mușchiului neted, cu obstrucție esofagiană funcțională consecutivă. *Acalazia* este caracterizată printr-o triadă care include relaxarea incompletă a SEI, creșterea tonusului SEI și absența peristaltismului esofagian. *Acalazia* primară este determinată de insuficiența neuronilor inhibitori din esofagul distal și prin definiție este idiopatică. Pe de altă parte, pot apărea modificări degenerative ale inervației, care pot fi intrinseci (la nivelul esofagului) sau extraesofagiene (la nivelul nervului vag sau nucleului dorsal motor al nervului vag). *Acalazia* secundară poate apărea în boala Chagas, în care infecția cu *Trypanosoma cruzi* produce distrugerea plexurilor mienterice, insuficiența relaxării SEI și dilatarea esofagului. În boala Chagas pot fi afectate și plexurile mienterice duodenale, colonice și ureterale. Tulburări asemănătoare *acalaziei* pot fi determinate de neuropatia autonomă diabetică, de bolile infiltrative cum ar fi malignitățile, amiloidoza sau sarcoidoza, și de leziunile nucleilor dorsali motori, care pot fi produse de poliomielită sau ablații chirurgicale.

Ectopia

Țesuturile ectopice (*resturile embrionare*) sunt frecvente în tractul gastrointestinal. Cea mai frecventă localizare a *mucoasei gastrice ectopice* este treimea superioară a esofagului. Deși prezența acestui țesut este în general asimptomatică, acidul secretat în esofag de mucoasa gastrică poate duce la

disfagie, esofagită, esofag Barrett, sau rareori la adenocarcinom. *Heterotopia gastrică* (mici zone de mucoasă gastrică ectopică în intestinul subțire sau colon) poate produce sângerări oculte date de ulcerările peptice ale mucoasei adiacente.

Varicele esofagiene

În loc să se întoarcă direct la inimă, sângele venos din tractul gastrointestinal este transportat la ficat pe calea venei porte înainte de a ajunge în vena cavă inferioară. Acest tip de circulație este responsabil pentru *efectul de prim pasaj*, prin care medicamentele și alte substanțe absorbite în intestin sunt metabolizate de ficat înainte de a pătrunde în circulația sistemică. Bolile care îngreunează acest flux determină hipertensiune portală, care poate duce la apariția de varice esofagiene, o sursă importantă de sângerări esofagiene.

PATOGENEZĂ

Una din puținele zone în care circulația splanhnică poate comunica cu cea sistemică este esofagul. Ca urmare, hipertensiunea portală induce formarea unor canale colaterale care permit trecerea sângelui portal în sistemul venos cav. Astfel, aceste vene colaterale dilată plexurile venoase subepiteliale și submucoase din esofagul distal. Aceste vase, numite **varice**, apar la 90% din pacienții cu ciroză, cel mai frecvent în asociere cu boala hepatică de etiologie alcoolică. La nivel mondial, schistosomiaza hepatică este a doua cauză ca frecvență a varicelor esofagiene. O prezentare mai detaliată a hipertensiunii portale se găsește în Capitolul 15.

MORFOLOGIE

Varicele pot fi identificate prin angiografie (Fig. 14-7, A) și apar ca vene tortuoase, dilatate, situate în special în submucoasa esofagului distal și a porțiunii proximale a stomacului. Varicele pot să nu fie evidente la inspecția macroscopică a pieselor chirurgicale sau necrotice, deoarece în absența fluxului sanguin se produce colabarea lor (Fig. 14-7, B). Mucoasa supraiacentă poate fi indemnă (Fig. 14-7, C), dar dacă se produce ruptura varicelor, mucoasa este ulcerată și necrozată.

Manifestări clinice

Varicele sunt adesea asimptomatice, dar ruperea lor poate duce la hematemă masivă și deces. De aceea, ruperea varicelor esofagiene reprezintă o urgență medicală. În ciuda intervenției terapeutice, aproape jumătate din pacienți mor la primul episod de sângerare, fie ca urmare directă a hemoragiei, fie prin comă hepatică determinată de cantitatea crescută de proteine din lumenul tractului digestiv rezultată în urma sângerării și prin șoc hipovolemic. La cei care supraviețuiesc, în peste 50% din cazuri au loc episoade ulterioare de hemoragie, fiecare dintre ele cu potențial fatal. Ca urmare, peste jumătate din decesele asociate cu ciroza avansată se produc prin ruptura varicelor esofagiene.

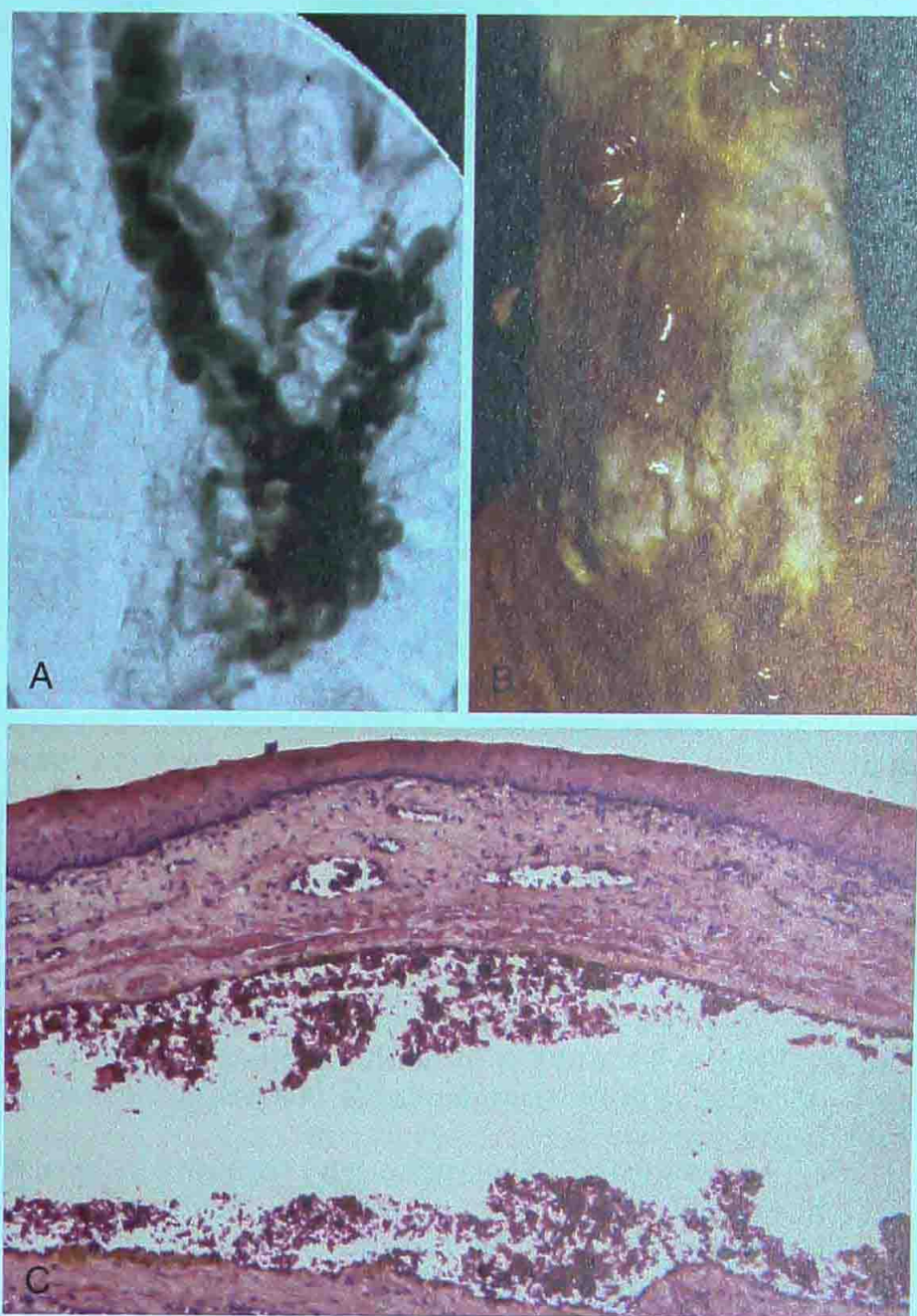


Figura 14-7 Varice esofagiene. **A**, Angiogramă care evidențiază câteva varice esofagiene tortuoase. Deși angiograma este evidentă, cel mai adesea identificarea varicelor se face prin endoscopie. **B**, Varice colabate prezente pe piesa necrotică corespunzătoare angiogramei din imaginea **A**. Ariile polipoide sunt zonele de hemoragie variceală care au fost ligaturate cu benzi. **C**, Varice dilatate sub mucoasa scuamoasă intactă.

ESOFAGITA

Dilacerarea esofagiană

Cea mai frecventă cauză de dilacerare esofagiană este *sindromul Mallory-Weiss*, care se asociază adesea cu regurgitații sau vărsături importante, întâlnite de exemplu în intoxicația alcoolică severă. În mod normal, unda contractilă antiperistaltică asociată cu vărsătura este precedată de o relaxare reflexă a musculaturii gastro-esofagiene. Se consideră că această relaxare nu se produce în timpul vărsăturilor prelungite, iar conținutul gastric refluant depășește cardia și produce întinderea și ruperea peretelui esofagian. Pacienții prezintă adesea hematemă.

Dilacerările aproximativ liniare din *sindromul Mallory-Weiss* sunt orientate longitudinal, au dimensiuni cuprinse între câțiva milimetri și câțiva centimetri și de obicei traversează joncțiunea eso-gastrică. Aceste rupturi sunt superficiale și în general nu necesită intervenție chirurgicală, iar vindecarea lor tinde să fie rapidă și completă. În schimb, *sindromul Boerhaave*, caracterizat prin rupturi esofagiene transmurale și mediastinită, apare rar dar este un eveniment

catastrofal. Factorii care duc la apariția acestui sindrom sunt similari celor din sindromul Mallory-Weiss, dar mai severi.

Esofagitele chimice și infecțioase

Mucoasa scuamoasă stratificată a esofagului poate fi lezată de diverși agenți iritanți, care includ alcoolul, acizii sau bazele corozive, lichidele excesiv de fierbinți și fumatul intens. Medicamentele sub formă de pastile se pot bloca și dizolva în esofag, în loc să ajungă intacte în stomac, ducând la o afecțiune numită *esofagita medicamentoasă*. Esofagita chimică determină în general o durere auto-limitată, în special *odinofagie* (durere la deglutiție). În cazurile grave pot apărea hemoragii, stenoze sau perforație. Leziunile esofagiene iatrogene pot fi cauzate de *chimioterapie citotoxică*, *radioterapie* sau *boala greșă-contra-gazdă*. Modificările morfologice sunt nespecifice, de tip ulceratie și infiltrat cu neutrofile. Iradierea poate determina îngroșarea pereților vaselor de sânge, adăugând și leziuni ischemice.

Esofagita infecțioasă poate apărea la indivizi sănătoși, dar mai frecvent la cei cu afecțiuni debilitante sau imunosupresie. La acești pacienți, infecțiile esofagiene cu *virusul herpes simplex*, *citomegalovirus* (CMV), sau *fungi* sunt frecvente. Dintre fungi, *Candida* este cel mai frecvent agent patogen, deși pot fi întâlnite și *mucormicoza* și *aspergiloza*. Esofagul poate fi afectat și în bolile cutanate buloase cum ar fi *pemfigoidul bulos* și *epidermoliza buloasă*, și rareori în *boala Crohn*.

Infecțiile fungice sau bacteriene pot fi primare sau pot fi complicații ale unui ulcer preexistent. Bacteriile orale nepatogene sunt frecvent identificate în leziunile ulcerate, în timp ce microorganismele patogene, care determină aproximativ 10% din cazurile de esofagită infecțioasă, pot invada lamina propria și determina necroza mucoasei supraiacente. Candidoza, în forma sa cea mai avansată, este caracterizată prin pseudomembrane aderente, cenușii-albicioase, alcătuite din hife micotice compactate și celule inflamatorii care acoperă mucoasa esofagiană,

Aspectul endoscopic oferă adesea un indiciu asupra identității agentului infecțios în esofagita virală. Virusurile herpetice determină în mod caracteristic ulcere regulate (Fig. 14-8, A), iar examenul histopatologic evidențiază incluzii virale nucleare și prezența unui inel de celule epiteliale distrofice pe marginile ulcerului (Fig. 14-8, B). În schimb, CMV determină ulceratii mai superficiale și incluzii nucleare și citoplasmice caracteristice în endoteliul capilarelor și celulele stromale (Fig. 14-8, C). Colorațiile imunohistochimice pentru antigenele virale pot fi folosite ca metode suplimentare de diagnostic.

Esofagita de reflux

Epiteliul scuamos stratificat al esofagului este rezistent la abraziunea exercitată de alimente, dar este sensibil la acid. Glandele submucoase ale esofagului proximal și distal contribuie la protecția mucoasei prin secreția de mucină și de bicarbonat. Mai important, tonusul constant al SEI previne refluxul conținutului acid gastric care se găsește la presiune pozitivă. Refluxul conținutului gastric în esofagul inferior este cea mai frecventă cauză de esofagită și cel mai frecvent diagnostic de afecțiune gastrointestinală în ambulator în Statele Unite. Afecțiunea clinică asociată se numește *boală de reflux gastroesofagian* (BRGE).

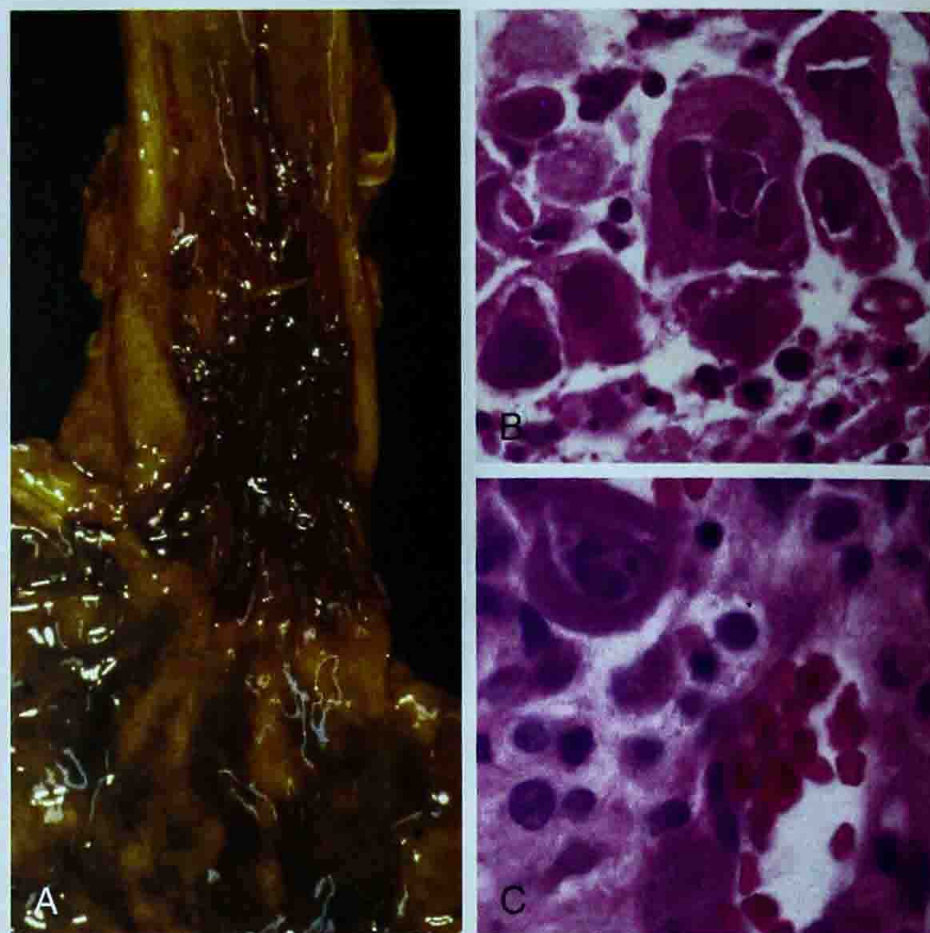


Figura 14-8 Esofagită virală. **A**, Piesă necroptică cu multiple ulcere herpetice în esofagul distal. **B**, Celule scuamoase multinucleate care conțin incluzii nucleare herpetice. **C**, Celule endoteliale infectate cu citomegalovirus cu incluzii nucleare și citoplasmice.

PATOGENEZĂ

Refluxul sucului gastric este factorul determinant al apariției leziunilor mucoasei în BRGE. În formele severe, refluxul biliar duodenal poate agăva leziunile. Condițiile care scad tonusul SEI sau care cresc presiunea abdominală contribuie la BRGE și sunt reprezentate de consumul de alcool și tutun, obezitate, medicamentele care deprimă sistemul nervos central, sarcină, hernia hiatală (descrisă ulterior), evacuarea gastrică întârziată și creșterea volumului gastric. În multe cazuri nu se identifică o cauză certă.

MORFOLOGIE

Hiperemia simplă, vizibilă de către endoscopist ca o zonă eritematoasă, poate fi singura leziune. În BRGE ușoară, aspectul histopatologic al mucoasei este adesea nemodificat. În boala mai severă, în mucoasa scuamoasă apar *eozinofilele*, urmate de neutrofile care se asociază de obicei cu o leziune mai severă (Fig. 14-9, A). *Hiperplazia stratului bazal* care depășește 20% din grosimea totală a epitelului și alungirea papilelor corionului până în treimea superficială a epitelului pot fi de asemenea prezente.

Manifestări clinice

BRGE este mai frecventă la adulții cu vârsta peste 40 de ani, dar apare și la sugari și copii. Cele mai frecvente simptome raportate sunt pirozisul, disfagia, și mai rar regurgitațiile evidente de conținut gastric acid. Rareori, BRGE cronică este marcată de episoade severe de durere

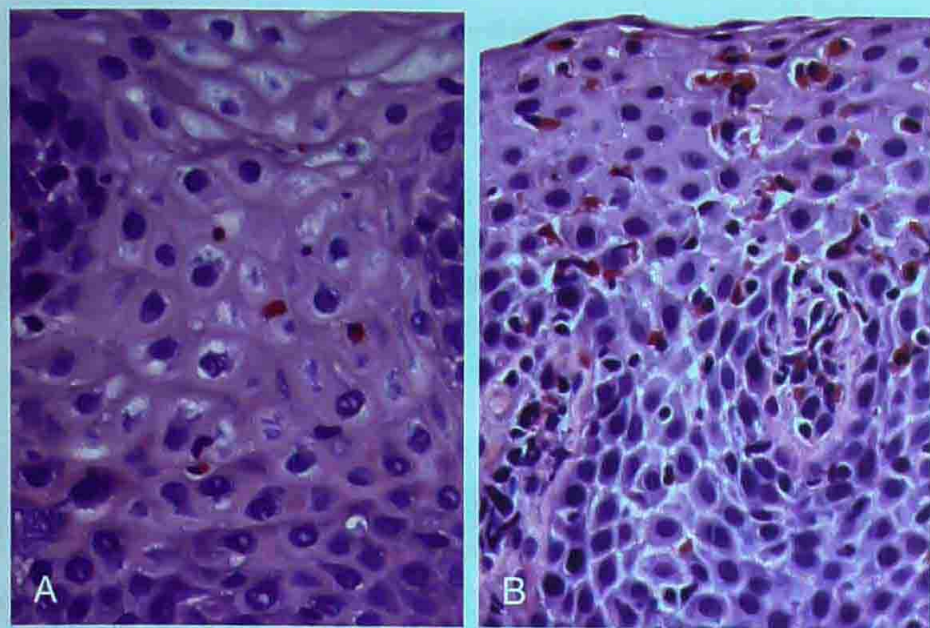


Figura 14-9 Esofagită. **A**, Esofagită de reflux cu rare eozinofile intraepiteliale. **B**, Esofagită cu eozinofile, caracterizată prin numeroase eozinofile intraepiteliale.

toracică ce poate fi confundată cu o durere cardiacă. Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni reduce aciditatea gastrică și determină de obicei ameliorarea simptomelor. În timp ce severitatea simptomelor nu este strict legată de gradul leziunilor histologice, acestea din urmă tind să se agraveze pe măsură ce crește durata bolii. Complicațiile esofagitei de reflux includ ulcerările esofagiene, hematemeza, melena, formarea de stricturi și esofagul Barrett.

Hernia hiatală este caracterizată prin separarea pilierilor diafragmatici și pătrunderea stomacului în torace prin spațiul creat. Herniile hiatale congenitale apar la sugari și copii, dar cele mai multe hernii hiatale sunt dobândite mai târziu în timpul vieții. Herniile hiatale sunt asimptomatice în peste 90% din cazurile care survin la adulți. Astfel, simptomele asemănătoare cu cele din BRGE sunt adesea asociate cu alte cauze de incompetență a SEI.

Esofagita eozinofilică

Incidența esofagitei eozinofilice este în creștere. La adult simptomele includ impactarea alimentelor și disfagia, iar la copii lipsa acceptării alimentelor sau simptome asemănătoare BRGE. Modificarea histopatologică principală este infiltrarea epiteliului cu numeroase eozinofile, în special în epiteliul superficial (Fig. 14-9, B) și la distanță de joncțiunea eso-gastrică. Numărul mare de eozinofile contribuie la diagnosticul diferențial dintre esofagita eozinofilică și BRGE, boala Crohn și alte cauze de esofagită. Unele elemente clinice, în special eșecul terapiei cu doze mari de inhibitori ai pompei de protoni și absența refluxului acid, sunt de asemenea caracteristice. Majoritatea persoanelor cu esofagită eozinofilică au atopie și multe au dermatită atopică, rinită alergică, astm sau eozinofilie periferică moderată. Tratamentul include restricții alimentare pentru a preveni expunerea la alergeni alimentari, cum ar fi laptele de vacă și produsele din soia, dar și administrarea topică sau sistemică de corticosteroizi.

Esofagul Barrett

Esofagul Barrett este o complicație a BRGE cronice care se caracterizează prin *metaplazie intestinală a mucoasei scuamoase*

a esofagului. Incidența esofagului Barrett este în creștere; se estimează că apare la până la 10% din persoanele cu BRGE simptomatică. Bărbații albi sunt afectați cel mai frecvent și de obicei boala devine simptomatică la vârste cuprinse între 40 și 60 de ani. Cea mai mare îngrijorare privind esofagul Barrett este aceea că *poartă un risc crescut de adenocarcinom esofagian*. Studiile moleculare sugerează că epiteliul Barrett este mai asemănător cu adenocarcinomul decât cu epiteliul normal, ceea ce susține ipoteza că esofagul Barrett este o leziune premalignă. În conformitate cu aceasta, *displazia* epitelială, considerată a fi o leziune preinvazivă, are o incidență de 0,2-1% pe an la persoanele cu esofag Barrett; incidența crește cu durata simptomelor și cu vârsta pacientului. Deși marea majoritate a adenocarcinoamelor esofagiene sunt asociate cu leziuni de esofag Barrett, trebuie ținut cont că majoritatea persoanelor cu esofag Barrett nu dezvoltă cancer esofagian.

MORFOLOGIE

Endoscopic, esofagul Barrett este recunoscut ca zone sau plăci de mucoasă roșii, catifelate, care se extind deasupra joncțiunii eso-gastrice. Această mucoasă cu metaplazie alternează cu mucoasă scuamoasă (esofagiană) restantă, palidă, netedă proximal, iar distal se continuă cu mucoasa cilindrică (gastrică) de aspect brun deschis (Fig. 14-10, A și B). Endoscoapele cu rezoluție înaltă au o sensibilitate crescută în detectarea esofagului Barrett.

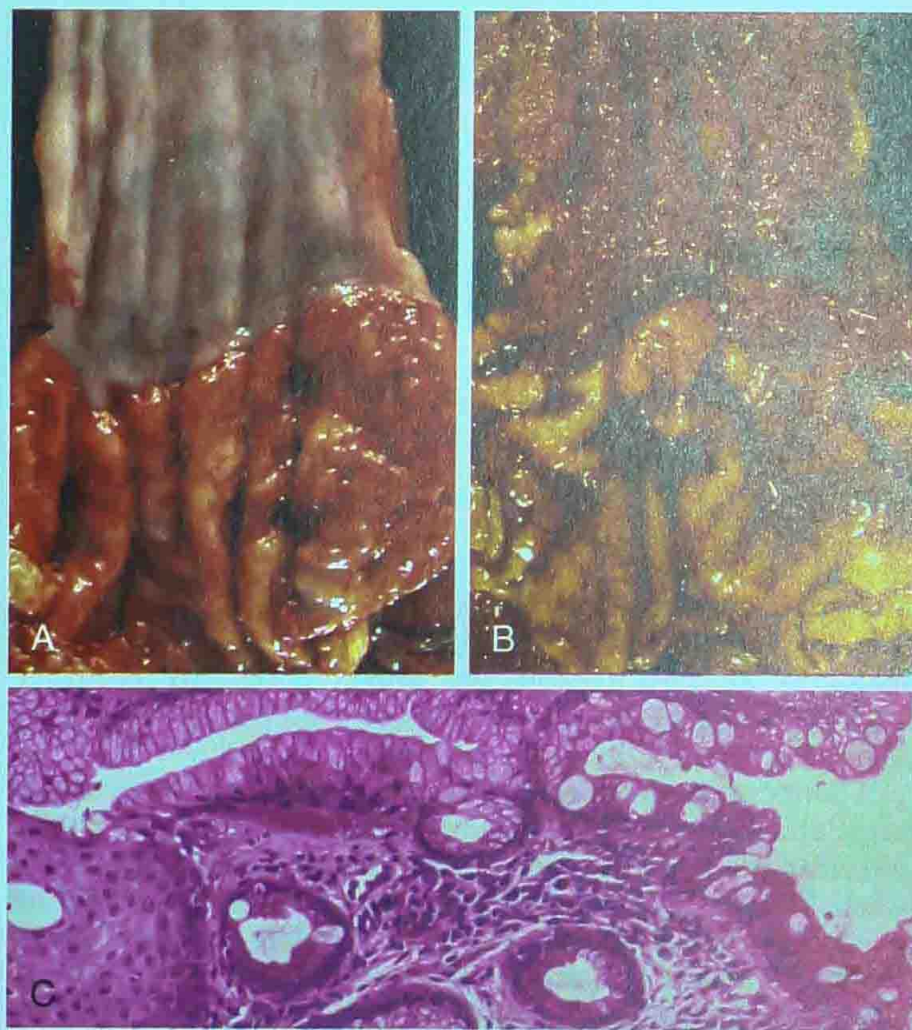


Figura 14-10 Esofagul Barrett. **A**, Joncțiune gastroesofagiană normală. **B**, Esofag Barrett. Se observă insule mici de mucoasă scuamoasă palidă în mucoasa Barrett. **C**, Aspectul histologic al joncțiunii gastroesofagiene în esofagul Barrett. Se observă tranziția de la mucoasa scuamoasă esofagiană (stânga) la mucoasa metaplastică ce conține celule caliciforme (dreapta).

Cei mai mulți autori consideră că pentru diagnosticul de esofag Barrett sunt necesare atât dovezi endoscopice de prezență a mucoasei anormale deasupra joncțiunii esogastrice cât și arii de metaplazie gastrică sau intestinală documentate histopatologic. **Celulele caliciforme**, care au vacuole distincte de mucus care se colorează albastrui palid prin H&E și care dau forma unei cupe de vin citoplasmei restante, definesc metaplazia intestinală și sunt o trăsătură a esofagului Barrett (Fig. 14-10, C). Displazia se împarte în leziuni de grad scăzut și leziuni de grad înalt pe baza unor criterii morfologice. Carcinomul intramucos se caracterizează prin invazia celulelor epiteliale neoplazice în lamina propria.

Manifestări clinice

Diagnosticul de esofag Barrett se stabilește prin endoscopie și biopsie, și de obicei acestea sunt efectuate din cauza prezenței simptomelor de BRGE. Abordarea optimă este încă subiect de dezbatere. În timp ce părerea majoritară este că evaluarea periodică prin endoscopie și biopsie este acceptabilă, există incertitudini privind frecvența apariției displaziei și posibilitatea regresiei spontane, incertitudini care complică decizia clinică. Opțiunile terapeutice includ rezecția chirurgicală (*esofagectomia*) și metode mai noi cum sunt terapia fotodinamică, ablația laser și excizia endoscopică a mucoasei. Displazia multifocală de grad înalt, care are un risc semnificativ de progresie spre carcinom intramucos sau invaziv, poate fi tratată într-un mod asemănător carcinomului intramucos.

TUMORILE ESOFAGIENE

Majoritatea cancerelor esofagiene sunt reprezentate de două variante histopatologice: adenocarcinomul și carcinomul scuamocelular. În întreaga lume, carcinomul scuamocelular este mai frecvent, dar în Statele Unite și în alte țări occidentale incidența adenocarcinomului este în creștere. Există și alte tumori rare, dar acestea nu sunt discutate aici.

Adenocarcinomul

Adenocarcinomul esofagian apare în mod caracteristic pe leziuni de esofag Barrett și de BRGE cronică. Riscul de adenocarcinom este mai mare la pacienții cu displazie documentată și este agravat de consumul de tutun, obezitate și radioterapie în antecedente. În contrast, scăderea riscului de adenocarcinom este asociată cu dieta bogată în fructe și legume proaspete.

Adenocarcinomul esofagian apare cel mai frecvent la populația albă și are o preponderență marcată pentru sexul masculin, fiind de șapte ori mai frecvent la bărbați decât la femei. Totuși, la nivel mondial, incidența maximă întâlnită în țările occidentale, inclusiv în Statele Unite, Marea Britanie, Canada, Australia și Olanda este de 60 de ori mai mare decât cea minimă, întâlnită în Coreea, Thailanda, Japonia și Ecuador. În țările în care adenocarcinomul esofagian este mai frecvent, incidența acestuia a crescut foarte mult începând din 1970, mai rapid decât majoritatea celorlalte cancere. Ca rezultat, adenocarcinomul esofagian, care a reprezentat sub 5% din cancerurile esofagiene înainte de 1970, constituie acum jumătate din totalul cancerelor esofagiene în Statele Unite.

PATOGENEZĂ

Studiile moleculare au sugerat că progresia esofagului Barrett spre adenocarcinom apare într-o perioadă lungă prin acumularea treptată a unor modificări genetice și epigenetice. Acest model este susținut de faptul că au fost observate clone epiteliale în zonele de metaplazie Barrett non-displazice, clone care persistă și acumulează mutații pe parcursul progresiei spre displazie și carcinom invaziv. În stadiile incipiente ale adenocarcinomului esofagian sunt adesea prezente anomalii cromozomiale și mutația *TP53*. La apariția neoplaziei contribuie probabil și alte modificări genetice și inflamația.

MORFOLOGIE

Adenocarcinomul esofagian apare de obicei în treimea distală a esofagului și poate invada orificiul cardia al stomacului (Fig. 14-11, A). În timp ce leziunile incipiente au aspect de placarde aplatizate sau supradenivelate pe o mucoasă intactă, tumorile pot forma mase mari, exofitice, infiltrative difuz sau ulcerate și invazive în profunzime. La examinarea microscopică, în vecinătatea tumorii se observă leziuni de esofag Barrett. Caracteristic, tumora produce mucină și formează glande (Fig. 14-11, B).

Manifestări clinice

Deși ocazional adenocarcinoamele esofagiene sunt descoperite în cursul investigațiilor pentru BRGE sau a monitorizării periodice pentru esofag Barrett, cel mai adesea se manifestă prin durere sau dificultate la deglutiție,

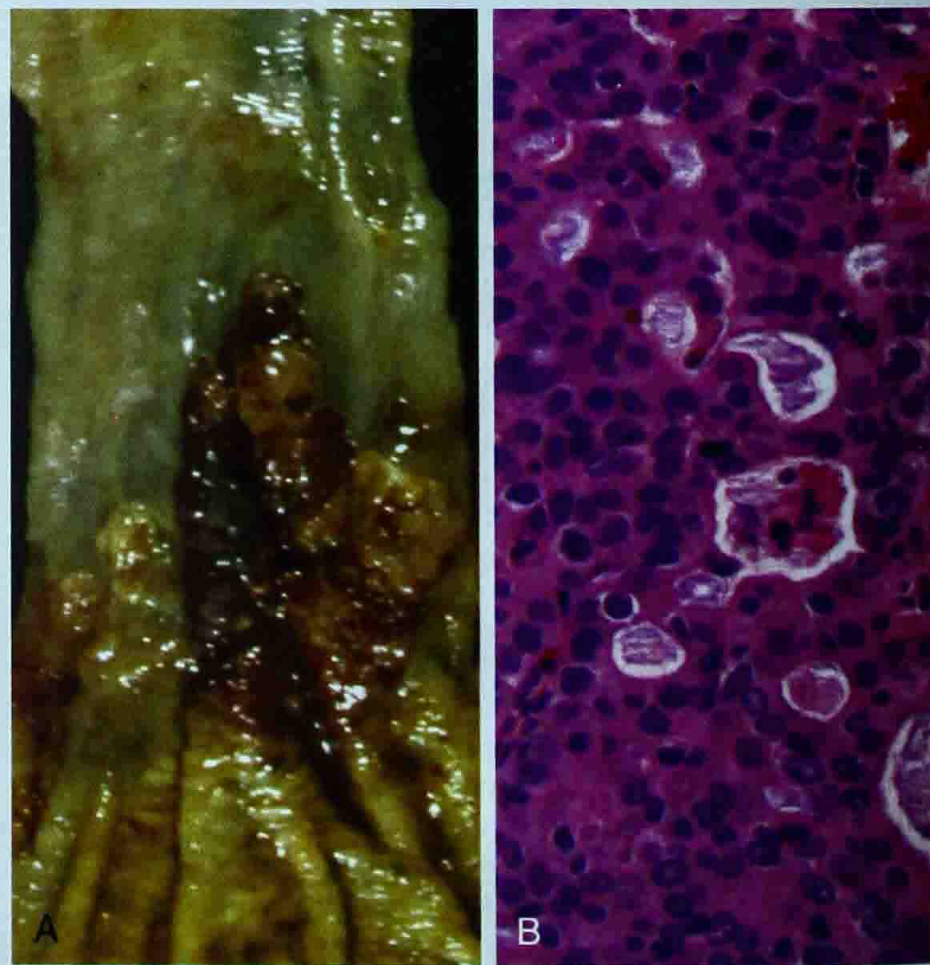


Figura 14-11 Adenocarcinom esofagian. **A**, Adenocarcinomul apare de obicei în porțiunea distală, și frecvent (ca și în acest caz) interesează și cardia. **B**, Adenocarcinom esofagian cu aspect de glande „spate în spate”.

scădere ponderală progresivă, durere toracică sau vărsături. În momentul în care apar semnele și simptomele, tumora a diseminat deja în vasele limfatice din submucoasă. Din cauza stadiului avansat la diagnosticare, rata de supraviețuire globală la 5 ani este mai mică de 25%. În schimb, rata de supraviețuire la 5 ani ajunge la 80% la pacienții (în număr mic) cu adenocarcinom limitat la mucoasă sau submucoasă.

Carcinomul scuamocelular

În Statele Unite, carcinomul scuamocelular esofagian apare în mod tipic la adulți cu vârsta peste 45 de ani și este de 4 ori mai frecvent la bărbați decât la femei. Factorii de risc includ consumul de alcool și tutun, sărăcia, leziunile esofagiene caustice, acalazia, sindromul Plummer-Vinson, consumul frecvent de băuturi foarte fierbinți și radioterapia în antecedente la nivelul mediastinului. Este aproape de 6 ori mai frecvent la afro-americieni decât la populația albă – o disproporție frapantă a riscului care nu poate fi pusă pe seama diferențelor de frecvență a consumului de alcool și tutun. Incidența carcinomului scuamocelular esofagian poate avea variații și de 100 de ori între țări și în cadrul aceleiași țări, acesta fiind mai frecvent în zonele rurale și subdezvoltate. Țările cu cea mai mare incidență sunt Iranul, zona centrală a Chinei, Hong Kong, Argentina, Brazilia și Africa de Sud.

PATOGENEZĂ

Majoritatea carcinoamelor scuamocelulare esofagiene din Europa și Statele Unite pot fi atribuite cel puțin parțial consumului de alcool și tutun, efectele acestora având o acțiune sinergică de creștere a riscului. Totuși, carcinomul scuamocelular esofagian este frecvent în anumite regiuni în care consumul de alcool și tutun este rar. Astfel, carențele nutriționale, ca și expunerea la hidrocarburi aromatice, nitrozamine și alți compuși mutageni, cum ar fi cei din alimentele contaminate cu fungi, sunt considerați factori posibili de risc. Infecția cu HPV a fost de asemenea implicată în carcinomul scuamocelular esofagian în zonele cu risc crescut, dar nu și în cele cu risc scăzut. Patogeneza moleculară a carcinomului scuamocelular esofagian rămâne incomplet elucidată.

MORFOLOGIE

Spre deosebire de localizarea distală a majorității adenocarcinoamelor, jumătate din carcinoamele scuamocelulare apar în treimea medie a esofagului (Fig. 14-12, A). Carcinomul scuamocelular debutează ca o leziune *in situ* numită **displazie scuamoasă**. Leziunile incipiente apar ca îngroșări sub formă de plăci mici, cenușii-albicioase. Pe parcursul mai multor luni sau ani ele cresc formând mase tumorale care pot avea aspect polipoid și proemină în lumen determinând obstrucția acestuia. Alte tumori se prezintă ca leziuni ulcerate sau difuz infiltrative care invadează peretele esofagian și produc îngroșarea și rigiditatea acestuia, precum și îngustarea lumenului. Aceste cancere pot invada structurile de vecinătate, respectiv: tractul respirator, determinând pneumonie, aorta, determinând hemoragii catastrofale; sau mediastinul și pericardul.

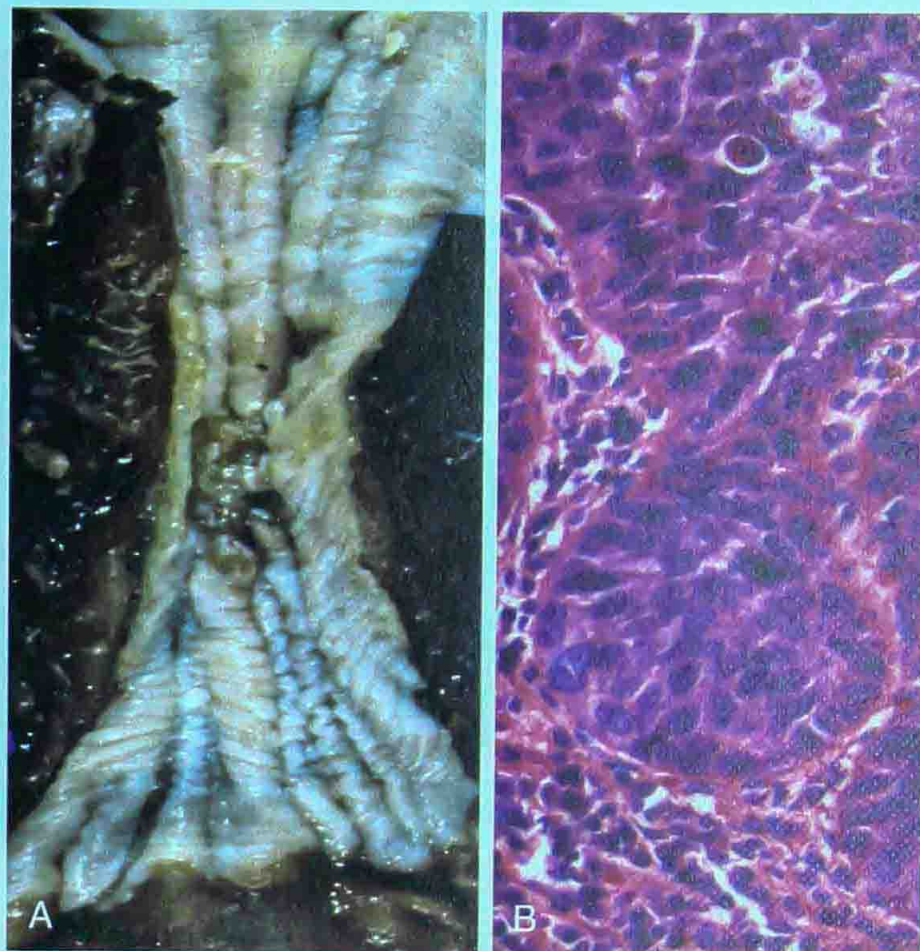


Figura 14-12 Carcinom scuamocelular esofagian. **A**, Carcinomul scuamocelular afectează cel mai frecvent porțiunea medie a esofagului, unde determină de obicei stricturi. **B**, Carcinom scuamocelular alcătuit din cuiburi de celule maligne care reproduc parțial organizarea în straturi a epiteliului scuamos.

Cele mai multe carcinoame scuamocelulare sunt moderat sau bine diferențiate (Fig. 14-12, B). Variantele histologice mai rar întâlnite sunt carcinomul scuamocelular verucos, carcinomul cu celule alungite și carcinomul scuamocelular bazaloid. Indiferent de tipul histologic, tumorile simptomatice sunt în general foarte mari și au invadat deja peretele esofagian. Rețeaua limfatică bogată din submucoasă favorizează diseminarea circumferențială și longitudinală, iar la distanță de câțiva centimetri de masa tumorală principală pot fi prezenți noduli tumorali intramurali. Localizarea ganglionilor limfatici cu metastaze variază în funcție de localizarea tumorii; cancerul din treimea superioară a esofagului afectează mai ales ganglionii limfatici cervicali; cele din treimea medie pe cei mediastinali, paratraheali și traheobronșici; iar tumorile din treimea inferioară produc metastaze în ganglionii gastrici și celiaci.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale carcinomului scuamocelular esofagian încep insidios și includ disfagie, odinofagie (durere la deglutiție) și obstrucție. Ca și în celelalte forme de obstrucție esofagiană, pacienții pot să se adapteze involuntar la agravarea progresivă a obstrucției prin modificarea dietei înlocuind alimentele solide cu lichide. Scăderea ponderală extremă și slăbiciunea rezultă atât din modificarea nutriției cât și din efectele tumorii în sine. Ulcerația tumorii poate fi însoțită de hemoragie și sepsis. Ocazional, primele simptome sunt induse de aspirația alimentelor printr-o fistulă eso-traheală.

Utilizarea pe scară largă a screeningului endoscopic a dus la detecția mai timpurie a carcinomului scuamocelular

esofagian. Momentul detectării este foarte important, deoarece ratele de supraviețuire la 5 ani sunt de 75% pentru pacienții cu carcinom esofagian superficial și mult mai mici pentru pacienții cu tumori în stadiu mai avansat. Metastazele ganglionare, care sunt frecvente, se asociază cu un prognostic rezervat. Rata de supraviețuire globală la 5 ani are o valoare foarte mică, de 9%.

REZUMAT

Bolile esofagului

- **Obstrucția esofagiană** poate fi cauzată de anomalii mecanice sau funcționale. Cauzele mecanice includ defectele de dezvoltare, stricturile fibrotice și tumorile.

- **Acalazia**, caracterizată prin relaxarea incompletă a SEI, creșterea tonusului SEI și lipsa peristalticii esofagiene, este o formă de **obstrucție esofagiană funcțională**.
- **Esofagita** poate apărea în urma agresiunii chimice sau infecțioase asupra mucoasei. Leziunile infecțioase sunt mai frecvente la persoanele imunocompromise.
- Cea mai frecventă cauză de esofagită este **boala de reflux gastroesofagian (BRGE)**, care trebuie diferențiată de **esofagita eozinofilică**.
- **Esofagul Barrett**, care poate apărea la pacienții cu BRGE cronică, este asociat cu un risc crescut de apariție a adenocarcinomului esofagian.
- **Carcinomul scuamocelular esofagian** este asociat cu consumul de alcool și tutun, sărăcia, leziunile esofagiene caustice, acalazia, cheratoza palmo-plantară și sindromul Plummer-Vinson.

STOMACUL

Bolile stomacului sunt foarte des întâlnite în practica medicală, leziunile inflamatorii și neoplazice fiind în mod special frecvente. În Statele Unite, simptomele produse de aciditatea gastrică determină aproape o treime din costurile medicale alocate pentru bolile digestive. În plus, în ciuda unei incidențe în scădere în anumite zone, inclusiv în Statele Unite, cancerul gastric rămâne o cauză importantă de mortalitate la nivel mondial.

Stomacul este împărțit în patru mari regiuni anatomice: regiunea cardială, fundul gastric, corpul gastric și regiunea antrală. Regiunea cardială este tapetată în special de **celule foveolare** mucosecretoare care formează glande situate superficial. Glandele antrale sunt similare, dar conțin și celule endocrine, cum sunt **celulele G**, care eliberează gastrină pentru a stimula secreția intraluminală de acid de către **celulele parietale** din fundul și corpul gastric. Glandele dezvoltate de la nivelul corpului și fundului gastric conțin și **celule principale** care produc și secretă enzime digestive cum ar fi pepsina.

BOLILE INFLAMATORII GASTRICE

Gastrita acută

Gastrita acută este un proces inflamator tranzitor al mucoasei care poate fi asimptomatic sau poate determina grade variabile de durere epigastrică, greață și vărsături. În cazurile mai severe pot apărea eroziuni ale mucoasei, ulceratie, hemoragie, hematemeză, melenă, sau rareori sângerare masivă.

PATOGENEZĂ

Conținutul gastric este foarte acid, cu pH aproape de 1 – de peste un milion de ori mai acid decât sângele. Acest mediu aspru contribuie la digestie, dar are și potențialul de a leza mucoasa. Pentru a proteja mucoasa gastrică s-au dezvoltat mecanisme multiple (Fig. 14-13). Mucina secretată de **celulele foveolare** superficiale formează un înveliș subțire de mucus care previne atingerea directă a epiteliului de către particulele mari de alimente. Învelișul de mucus stimulează și

formarea unui strat de lichid „neamestecat” care acoperă epiteliul, protejează mucoasa și are un pH neutru datorită secreției de ioni de bicarbonat de către celulele epiteliale superficiale. În plus, vascularizația bogată a mucoasei gastrice aduce oxigen, bicarbonat și substanțe nutritive, și îndepărtează acidul care difuzează retrograd în lamina propria. Perturbarea oricăruia dintre aceste mecanisme protectoare poate duce la apariția gastritei acute sau cronice. De exemplu, scăderea sintezei de mucină la persoanele vârstnice pare a fi unul din factorii care explică riscul crescut al acestora de a face gastrită. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) pot interfera cu citoprotecția oferită în mod normal de prostaglandine sau pot reduce secreția de prostaglandine; prin ambele mecanisme cresc sensibilitatea mucoasei gastrice la leziuni. Ingestia de substanțe chimice caustice, în special acizi sau baze, fie accidental, fie ca tentativă de suicid, duce de asemenea la leziuni gastrice severe, în special ca urmare a leziunilor directe ale celulelor epiteliale și stromale din mucoasă. În apariția gastritei sunt implicate și leziunile celulare directe produse de consumul excesiv de alcool, AINS, radioterapie și chimioterapie.

MORFOLOGIE

La examinarea histopatologică, gastrita acută ușoară poate fi dificil de recunoscut, deoarece lamina propria prezintă doar edem moderat și hiperemie ușoară. **Epiteliul superficial este indemn**, deși poate include rare neutrofile. Nu se identifică numeroase limfocite și plasmocite în lamina propria. Prezența neutrofilelor deasupra membranei bazale – mai precis în contact direct cu celulele epiteliale – este anormală în toate regiunile tractului gastrointestinal și semnifică **inflamație activă**. Pot apărea leziuni mai severe ale mucoasei, cum ar fi **eroziunea**, adică distrucția epiteliului superficial, ceea ce duce la apariția de infiltrate neutrofile în mucoasă și exsudate purulente. Pot apărea hemoragii vizibile ca zone punctiforme negricioase pe fondul unei mucoase hiperemice. Prezența concomitentă a eroziunilor și hemoragiilor poartă numele de **gastrită acută erozivă hemoragică**.

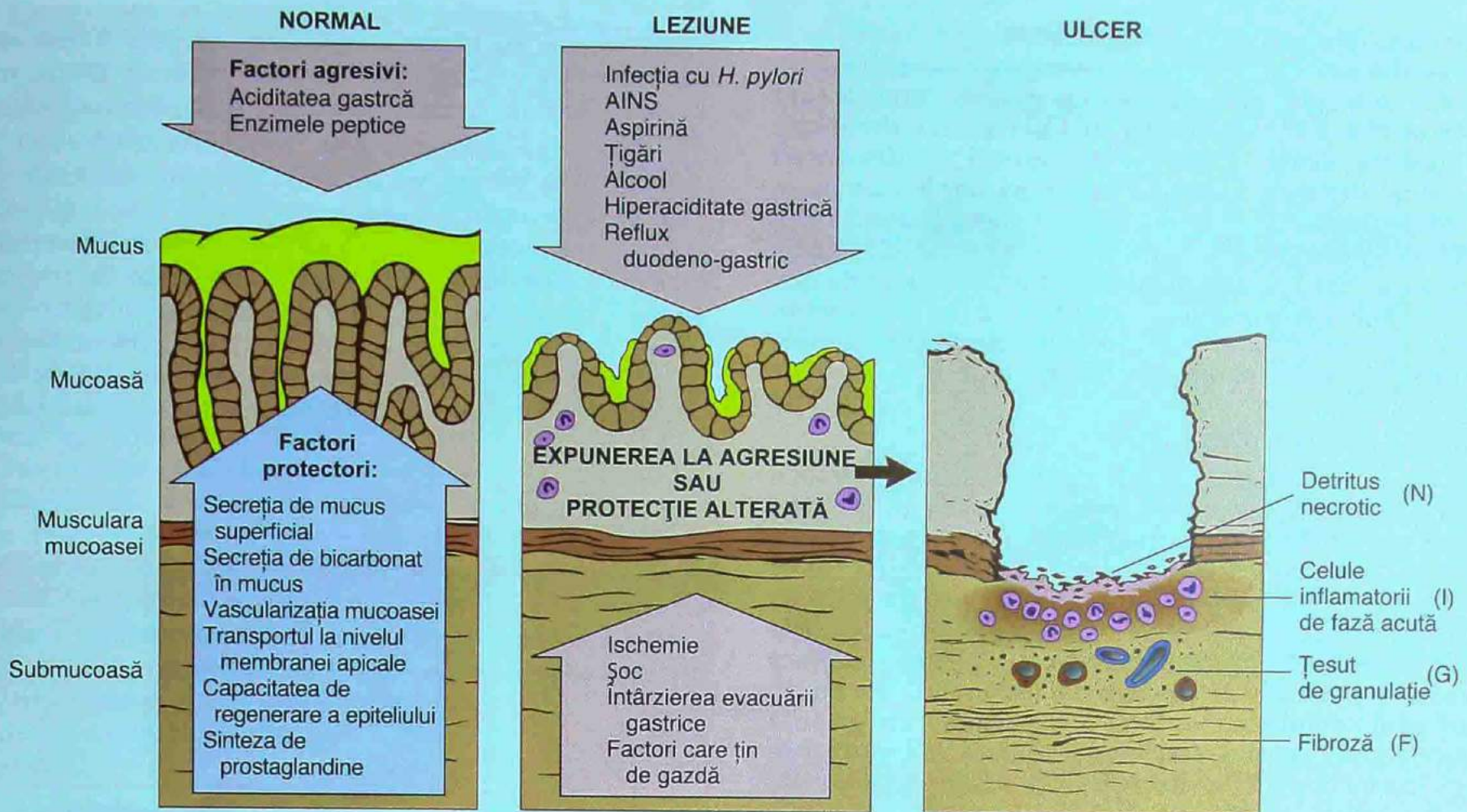


Figura 14-13 Mecanismele de agresiune și de protecție gastrică. Această schemă ilustrează progresia de la forme mai ușoare de leziune la ulcerare, modificări care pot apărea în gastrita acută și cronică. Ulcerele prezintă câte un strat de detritus necrotic (N), inflamație (I) și țesut de granulație (G); cicatricea fibroasă (F), care apare în timp, este prezentă doar în leziunile cronice.

Ulcerul peptic acut

Leziunile peptice acute focale sunt complicații bine-cunoscute ale tratamentului cu AINS (antiinflamatoare nesteroidiene) ca și ale expunerii la condiții de stres psihologic sever. Aceste leziuni includ:

- *Ulcerul de stres* care afectează cel mai frecvent pacienții în stare critică cu șoc, sepsis sau traumatisme severe
- *Ulcerul Curling* apar în duodenul proximal și se asociază cu arsuri întinse sau traumatisme severe
- *Ulcerul Cushing* apar în stomac, duoden sau esofag la persoanele cu leziuni intracraniene și au o incidență crescută a perforației

PATOGENEZĂ

Patogeneza ulcerăției acute este complexă și incomplet înțeleasă. Ulcerele induse de AINS sunt determinate de iritația chimică directă dar și de inhibiția ciclooxygenazei, ceea ce previne sinteza de prostaglandine. Astfel se elimină efectele protectoare ale prostaglandinelor, cum ar fi stimularea secreției de bicarbonat și creșterea perfuziei sanguine. Ulcerele peptice asociate cu leziunile intracraniene sunt considerate ca fiind produse de stimularea directă a nucleilor nervului vag, cu instalarea hipersecreției acide gastrice. Acidoza sistemică, o tulburare metabolică frecventă la pacienții aflați în stare critică, poate contribui la leziunile mucoasei gastrice prin scăderea pH-ului celulelor mucoase. Hipoxia și reducerea fluxului sanguin determinate de vasoconstricția splanhnică indusă de stres contribuie de asemenea la patogeneza ulcerului acut.

MORFOLOGIE

Leziunile descrise ca ulcere gastrice acute au profunzime variabilă, de la eroziuni superficiale determinate de distrugerea epitelului superficial până la leziuni mai profunde care depășesc mucoasa. Ulcerele acute sunt leziuni rotunde, de obicei cu diametrul sub 1 cm. Baza ulcerului este adesea de culoare brun-negricioasă din cauza digestiei acide a hematiilor extravazate, asociată în unele cazuri cu inflamație transmurală și serozită locală. Deși aceste leziuni pot apărea izolat, de obicei sunt prezente ulcere multiple în stomac și duoden. Ulcerele acute de stres sunt bine delimitate, cu mucoasă adiacentă de aspect normal, deși pot exista sufuziuni sanguine în mucoasă și submucoasă și o reacție inflamatorie. Sunt absente fibroza și îngroșarea pereților vaselor de sânge care caracterizează ulcerele peptice cronice. După mai multe zile sau săptămâni de la înlăturarea factorilor agresivi se produce vindecarea cu reepitelizare completă.

Manifestări clinice

Simptomele ulcerului gastric includ greață, vărsături și hematemă cu aspect „în zaț de cafea”. La 1-4% din pacienți, sângerarea din eroziuni gastrice superficiale sau din ulcere poate să impună efectuarea de transfuzii. Pot apărea și alte complicații cum ar fi perforația. Inhibitorii pompei de protoni, sau antagoniștii receptorilor histaminici H_2 (mai puțin utilizați) pot ameliora efectele unui ulcer de stres, dar cel mai important factor care influențează evoluția este severitatea bolii primare.

Gastrita cronică

Semnele și simptomele asociate cu gastrita cronică sunt de obicei mai puțin severe dar mai persistente decât cele din gastrita acută. Poate exista greață și disconfort abdominal superior, uneori cu vărsături, dar hematemeza este rară. *Cea mai frecventă cauză de gastrită cronică este infecția cu bacilul Helicobacter pylori. Gastrita autoimună, cea mai frecventă cauză de gastrită atrofică, reprezintă mai puțin de 10% din cazurile de gastrită cronică la pacienții fără infecție cu H. pylori. Cauzele mai rare includ leziunile produse de radiații și refluxul biliar cronic.*

Gastrita cu *Helicobacter pylori*

Descoperirea asocierii între *H. pylori* și ulcerul peptic a revoluționat înțelegerea patogeniei gastritei cronice. Acești bacili curbați sau spiralați sunt prezenți pe biopsiile gastrice la aproape toți pacienții cu ulcere gastrice și gastrită cronică. În majoritatea cazurilor, infecția acută cu *H. pylori* nu produce suficiente simptome pentru a necesita îngrijiri medicale; însă manifestările gastritei cronice determină pacienții să apeleze la tratament. Bacilii *H. pylori* sunt identificați la 90% din pacienții cu gastrită cronică antrală. În plus, creșterea secreției acide care apare în gastrita cu *H. pylori* poate determina ulcer peptic gastric sau duodenal; infecția cu *H. pylori* conferă și un risc crescut de cancer gastric.

Epidemiologie

În Statele Unite, infecția cu *H. pylori* este asociată cu sărăcia, locuințele aglomerate, accesul redus la educație, apartenența la etniile afro-americană și mexicană, locuitul în zone insalubre și nașterea în afara Statelor Unite. Frecvența infectării depășește 70% în unele grupuri și variază între 10-80% la nivel mondial. În zonele cu prevalență înaltă, infectarea se face adesea în copilărie, iar infecția persistă timp de mai multe decenii. Astfel, incidența infecției cu *H. pylori* se corelează cel mai bine cu condițiile de salubritate și igienă individuală în copilărie.

PATOGENEZĂ

Infecția cu *H. pylori* se manifestă cel mai frecvent ca o **gastrită predominant antrală cu secreție crescută de acid, în ciuda hipogastrinemiei**. Riscul de ulcer duodenal este crescut la acești pacienți, iar în cele mai multe cazuri gastrita este limitată la antrul gastric.

Bacilii *H. pylori* s-au adaptat la microsistemul creat de mucusul gastric. Deși *H. pylori* poate invada mucoasa gastrică, contribuția invaziei la patogenia bolii este necunoscută. Virulența *H. pylori* este legată de patru factori:

- **Cilii** care asigură motilitatea bacteriei în mucusul vâscos
- **Ureaza** care formează amoniac din ureea endogenă, determinând astfel creșterea pH-ului local gastric din jurul bacililor și protejând bacteria de pH-ul acid al stomacului.
- **Adezinele** care favorizează aderența bacteriilor la suprafața celulelor foveolare.

- **Toxinele**, cum este cea codificată de gena A asociată citotoxinelor (*CagA*) care poate fi implicată în apariția ulcerului sau a cancerului prin mecanisme puțin cunoscute.

Datorită acestor factori *H. pylori* crează un dezechilibru între mecanismele de apărare ale mucoasei gastroduodenale și agenții agresivi care depășesc aceste bariere. În timp, gastrita cronică antrală cu *H. pylori* poate evolua spre **pangastrită**, ducând la **gastrită atrofică multifocală**, scăderea secreției acide, metaplazie intestinală și creșterea riscului de adenocarcinom gastric la un subgrup de pacienți. Mecanismele care stau la baza acestei evoluții nu sunt clare, dar interacțiunile dintre sistemul imun al gazdei și bacterie par să fie esențiale.

MORFOLOGIE

Pe fragmentele de biopsie gastrică se poate identifica *H. pylori* la persoanele infectate (Fig. 14-14, A). Microorganismele se

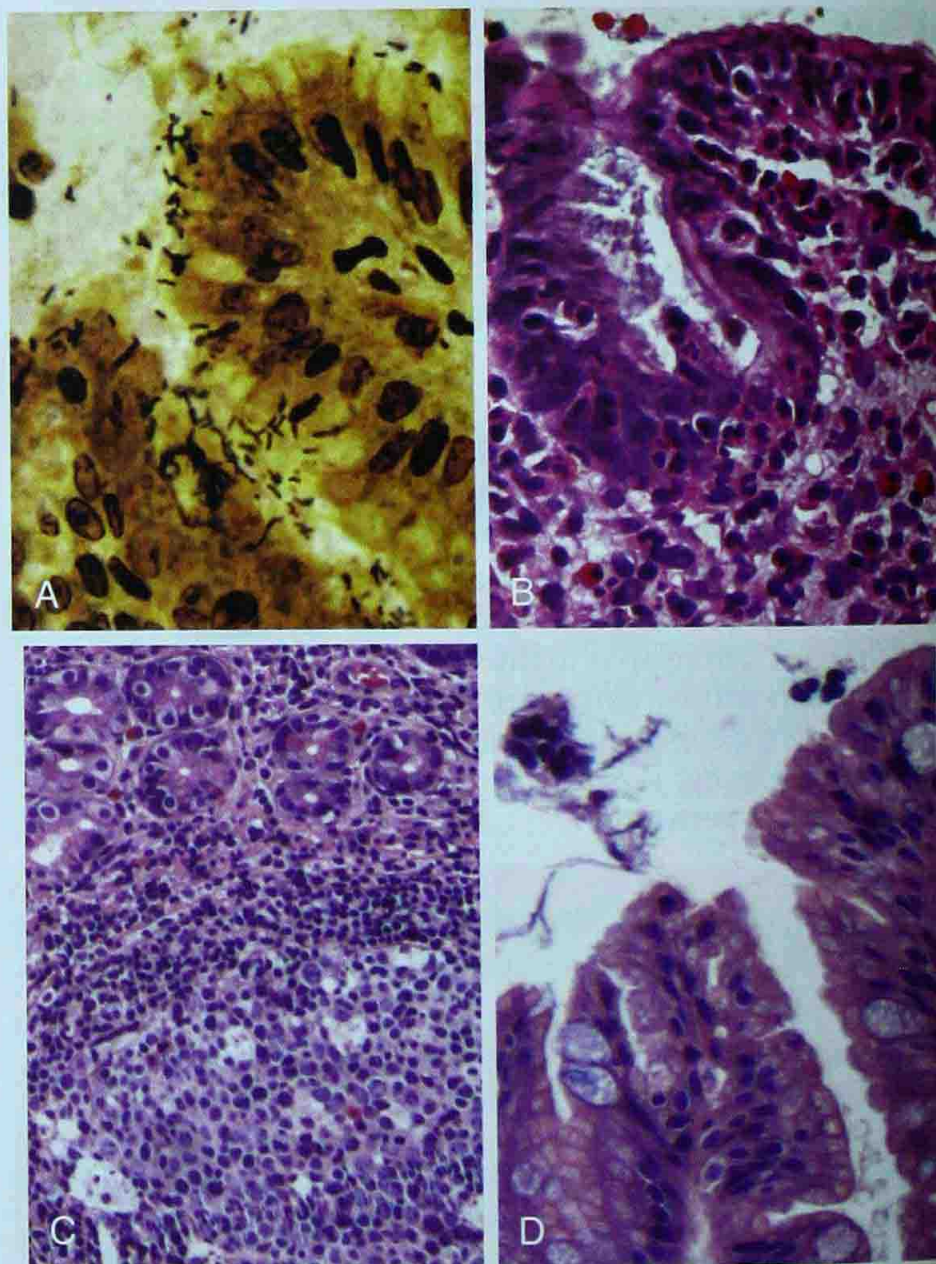


Figura 14-14 Gastrită cronică. **A**, Bacili *Helicobacter pylori* spiralați vizibili în colorația argentică Warthin-Starry. Microorganismele sunt frecvente în mucusul superficial. **B**, Numeroase neutrofile intraepiteliale și în corion. **C**, Infiltrate limfoide nodulare cu centru clar germinativ și numeroase plasmocite subepiteliale în corion caracteristice pentru gastrita cu *H. pylori*. **D**, Poate apărea metaplazia intestinală, caracterizată prin prezența de celule caliciforme diseminate în epiteliul gastric foveolar, și care este un factor de risc pentru dezvoltarea adenocarcinomului gastric.

concentrează în mucusul superficial care acoperă celulele epitelului de acoperire și ale colului glandelor. Infiltratul inflamator include un număr variabil de neutrofile în corion, inclusiv unele care străbat membrana bazală, se localizează intraepitelial (Fig. 14-14, B) și se acumulează în lumenul glandelor formând abcese. Corionul superficial include numeroase plasmocite, adesea în grupuri sau plaje, precum și un număr crescut de limfocite și macrofage. Infiltratul inflamator marcat poate determina îngroșarea pliurilor gastrice, mimând leziuni infiltrative. Sunt frecvente infiltratele inflamatorii limfoide, unele cu centru clar germinativ (Fig. 14-14, C), și reprezintă o formă indusă de **țesut limfoid asociat mucoasei** (MALT) care are potențial de transformare într-un limfom. Poate fi prezentă și **metaplazia intestinală**, caracterizată prin prezența de celule caliciforme și celule cilindrice cu margine în perie (Fig. 14-14, D). Metaplazia intestinală este asociată cu un risc crescut de adenocarcinom gastric. *H. pylori* are tropism pentru epitelul gastric foveolar și în general nu se găsește în zonele de metaplazie intestinală, în mucoasa corpului gastric producătoare de acid, sau în epitelul duodenal. De aceea, pentru evaluarea gastritei cu *H. pylori* se preferă o biopsie antrală.

Manifestări clinice

Pe lângă identificarea histologică a microorganismului, au fost descrise câteva teste diagnostice, inclusiv un test serologic neinvaziv pentru anticorpi anti-*H. pylori*, detectarea bacteriilor fecale și testul respirator pentru uree care se bazează pe generarea de amoniac de către ureaza bacteriană. Probele biopsice gastrice pot fi analizate și prin testul rapid pentru urează, culturi bacteriene, sau reacția de polimerizare în lanț (PCR) pentru ADN-ul bacterian. Tratamentul eficient include combinații de antibiotice și inhibitori ai pompei de protoni. Tratamentul gastritei cu *H. pylori* produce ameliorarea bolii, dar eradicarea incompletă sau reinfectarea poate determina recidive ale bolii.

Gastrita autoimună

Gastrita autoimună reprezintă mai puțin de 10% din cazurile de gastrită cronică. Spre deosebire de cea cauzată de *H. pylori*, gastrita autoimună nu afectează antrul și induce **hipergastrinemie** (Tabelul 14-2). Gastrita autoimună este caracterizată prin:

- Anticorpi detectabili în ser și în secreția gastrică împotriva celulelor parietale și a factorului intrinsec
- Reducerea nivelurilor serice de pepsinogen I

- Hiperplazia celulelor endocrine antrale
- Carență a vitaminei B₁₂
- Deficit de secreție gastrică acidă (*aclorhidrie*)

PATOGENEZĂ

Gastrita autoimună se asociază cu pierderea celulelor parietale care secretă acid și factor intrinsec. Producția deficitară de acid stimulează eliberarea de gastrină, ducând la hipergastrinemie și hiperplazia celulelor G producătoare de gastrină antrale. Lipsa factorului intrinsec împiedică absorbția ileală a vitaminei B₁₂, ducând la carență de vitamina B₁₂ și anemie megaloblastică (**anemie pernicioasă**); reducerea concentrației serice de pepsinogen I reflectă pierderea de celule principale (zimogene). Deși *H. pylori* poate determina hipoclorhidrie, el nu este asociat cu aclorhidrie sau anemie pernicioasă, deoarece leziunile celulelor parietale și principale nu sunt atât de severe ca în gastrita autoimună.

MORFOLOGIE

Gastrita autoimună se caracterizează prin **leziuni difuze ale mucoasei oxintice** (producătoare de acid) de la nivelul corpului și fundului gastric. Leziunile antrale și cardiale sunt de obicei absente sau moderate. În **atrofia difuză**, mucoasa oxintică a corpului și fundului gastric este mult subțiată, iar pliurile mucoasei sunt șterse. Pot apărea neutrofile, dar infiltratul inflamator este cel mai adesea compus din limfocite, macrofage și plasmocite; spre deosebire de **gastrita cu *H. pylori***, infiltratul inflamator este de obicei situat profund în jurul glandelor gastrice. **Pierderea celulelor parietale și principale** poate fi extinsă și poate apărea **metaplazia intestinală**.

Manifestări clinice

Anticorpii împotriva celulelor parietale și a factorului intrinsec sunt prezenți devreme în evoluția bolii, dar anemia pernicioasă apare doar la un număr mic de pacienți. Vârsta medie la diagnostic este 60 de ani și există o ușoară predominanță a sexului feminin. Gastrita autoimună se asociază adesea cu alte boli autoimune, dar nu este legată de anumite alele ale antigenului leucocitar uman (HLA).

Tabelul 14-2 Caracteristicile gastritei asociate cu *Helicobacter pylori* și ale gastritei autoimune

Caracteristică	Localizare	
	Asociată cu <i>H. pylori</i> : antru	Autoimună: corp gastric
Infiltrat inflamator	Neutrofile, plasmocite subepitelial	Limfocite, macrofage
Producție de acid	Crescută sau ușor scăzută	Scăzută
Gastrină	Normală sau scăzută	Crescută
Alte leziuni	Polipi hiperplazici/inflamatori	Hiperplazie neuroendocrină
Serologie	Anticorpi anti- <i>H. pylori</i>	Anticorpi anti-celule parietale (H ⁺ ,K ⁺ -ATP-ază, factor intrinsec)
Sechele	Ulcer peptic, adenocarcinom, limfom	Atrofie, anemie pernicioasă, adenocarcinom, tumoră carcinoidă
Condiții asociate	Status socio-economic precar, sărăcie, mediu de proveniență rural	Boli autoimune; tiroidită, diabet zaharat, boala Graves

Boala peptică ulceroasă

Boala peptică ulceroasă (BPU) este cel mai des asociată cu infecția cu *H. pylori* sau cu utilizarea de AINS. În SUA, AINS au devenit cea mai frecventă cauză de ulcere gastrice, pe măsură ce incidența infecției cu *H. pylori* scade și utilizarea dozelor mici de aspirină crește datorită îmbătrânirii populației. BPU poate apărea în orice zonă a tractului gastrointestinal expusă la suc gastric acid, dar este mai frecventă în antrul gastric și în prima porțiune a duodenului. BPU poate apărea și în esofag din cauza BRGE sau a secreției acide produse de mucoasa gastrică ectopică, precum și în intestinul subțire secundar unei heterotopii gastrice în diverticulul Meckel.

Epidemiologie

BPU este frecventă și este o cauză obișnuită a prezentării la medic în lumea întreagă. În fiecare an, în Statele Unite peste 3 milioane de oameni primesc tratament pentru BPU, în timp ce 190.000 sunt spitalizați și 5000 își pierd viața. Riscul global în timpul vieții de a dezvolta un ulcer este de aproximativ 10% pentru bărbați și 4% pentru femei.

PATOGENEZĂ

Infecția cu *H. pylori* și consumul de AINS sunt principalele cauze ale BPU. **Dezechilibrul agenților protectori și agresori ai mucoasei care determină gastrită cronică (Fig. 14-13) este responsabil și pentru BPU.** Astfel, BPU se dezvoltă în general pe fondul unei gastrite cronice. Deși peste 70% din cazurile de BPU sunt asociate cu infecția cu *H. pylori*, doar 5-10% din persoanele infectate cu *H. pylori* dezvoltă ulcere. Probabil evoluția clinică este determinată de factori specifici gazdei precum și de variațiile diferitelor tulpini de *H. pylori*.

Hiperaciditatea gastrică este fundamentală în patogenезa BPU. Aciditatea care produce BPU poate fi determinată de infecția cu *H. pylori*, hiperplazia celulelor parietale, răspunsul secretor excesiv, sau afectarea inhibiției mecanismelor stimulatorie cum ar fi eliberarea de gastrină. De exemplu, **sindromul Zollinger-Ellison**, caracterizat prin ulceratii peptice multiple în stomac, duoden și chiar în jejun, este determinat de eliberarea necontrolată de gastrină de către o tumoră, urmată de producție masivă de acid. Cofactorii implicați în ulcerogeneza peptică includ consumul cronic de AINS, așa cum a fost descris; fumatul, care afectează aportul sanguin al mucoasei și vindecarea; corticosteroizii în doză mare care reduc sinteza de prostaglandine și inhibă vindecarea. Ulcerele peptice sunt mai frecvente la persoanele cu ciroză alcoolică, bronhopneumonie obstructivă cronică, insuficiență renală cronică și hiperparatiroidism. În ultimele două cazuri, hipercalcemia stimulează producția de gastrină și prin urmare crește secreția acidă. Nu în ultimul rând, stresul psihologic poate crește secreția de acid și exacerba BPU.

MORFOLOGIE

Ulcerule peptice sunt de patru ori mai frecvente în duodenul proximal decât în stomac. Ulcerule duodenale apar de obicei în primii câțiva centimetri distal de valva pilorică și afectează peretele duodenal anterior. Ulcerule gastrice peptice sunt localizate predominant în vecinătatea limitei dintre corp și antru.

Ulcerule peptice sunt solitare la peste 80% din pacienți. Leziunile cu diametrul mai mic de 0,3 cm sunt în general superficiale, în timp ce leziunile de peste 0,6 cm sunt mai probabil profunde. Ulcerul peptic clasic este **o lipsă de substanță bine delimitată** rotundă sau ovală (Fig. 14-15, A). Baza ulcerelor peptice este netedă și curată ca rezultat al digestiei peptice a exsudatului, iar la examinare histologică este alcătuită dintr-un țesut de granulație bogat vascularizat (Fig. 14-15, B). Sângerarea activă din baza ulcerului poate determina o hemoragie cu potențial letal. **Perforația** este o complicație care impune intervenție chirurgicală de urgență.

Manifestări clinice

Ulcerule peptice sunt leziuni cronice recurente care în general apar la adulți de vârstă medie sau mai vârstnici, fără boli favorizante evidente, cu excepția gastritei cronice. Majoritatea ulcerelor peptice sunt diagnosticate atunci când pacientul solicită consult medical pentru *dureri epigastrice cu caracter de arsură, chinuitoare*, deși multe ulcere se manifestă direct prin complicații cum ar fi *anemia feriprivă, hemoragia francă sau perforația*. Durerea apare de obicei la 1-3 ore după mese în cursul zilei, este mai severă noaptea și este



Figura 14-15 Perforație gastrică acută la un pacient care prezenta aer liber sub diafragm. **A**, Defect de substanță al mucoasei, cu margini curate. **B**, Baza necrotică a ulcerului (săgeată) este alcătuită din țesut de granulație.

ameliorată de substanțe alcaline sau de alimente. Pot fi prezente greață, vărsături, meteorism și eructații. Vindecarea se poate produce cu sau fără tratament, dar persistă riscul de a dezvolta alte ulcere mai târziu.

În trecut erau folosite diverse abordări chirurgicale în tratamentul BPU, dar terapiile actuale au ca scop eradicarea *H. pylori* cu antibiotice și neutralizarea acidului gastric prin administrarea inhibitorilor pompei de protoni. Aceste eforturi au redus foarte mult nevoia de tratament chirurgical, care este rezervat în primul rând ulcerelor hemoragice sau perforate. BPU are o morbiditate mult mai mare decât mortalitatea.

REZUMAT

Gastrita acută și cronică

- Spectrul **gastritelor acute** variază de la boli asimptomatice la dureri epigastrice moderate, greață și vărsături. Factorii etiologici includ orice agent sau boală care interferează cu protecția mucoasei gastrice. Gastrita acută poate evolua spre **ulcerație gastrică acută**.
- Cea mai frecventă cauză de gastrită cronică este **infecția cu *H. pylori***; celelalte cazuri sunt în majoritate determinate de **gastrita autoimună**.
- Gastrita cu *H. pylori* afectează tipic antrul și este asociată cu creșterea secreției acide gastrice. Țesutul limfoid asociat mucoasei (MALT) se poate transforma în limfom.
- **Gastrita autoimună** determină atrofia glandelor oxintice ale corpului gastric, ceea ce duce la scăderea producției de acid gastric, hiperplazia celulelor G antrale, aclorhidrie și carență de vitamina B₁₂. În mod caracteristic sunt prezenți anticorpi anti-celulă parietală și anti-factor intrinsec.
- **Metaplazia intestinală** apare în ambele forme de gastrită cronică și reprezintă un factor de risc pentru apariția adenocarcinomului gastric.
- Boala peptică ulceroasă poate fi cauzată de gastrita cronică cu *H. pylori* și hiperclorhidria rezultantă, sau de consumul de AINS. Ulcerele pot apărea în stomac sau în duoden și de obicei se vindecă după reducerea secreției gastrice acide și după eradicarea *H. pylori*, dacă acesta era prezent.

NEOPLAZIILE GASTRICE

Polipii gastrici

Polipii, noduli sau mase care proemină deasupra nivelului mucoasei înconjurătoare, sunt identificați în până la 5% din endoscopiile digestive superioare. Polipii pot apărea ca rezultat al hiperplaziei epiteliale sau stromale, al inflamației, al ectopiei sau al neoplaziei. Deși în stomac pot apărea mai multe tipuri de polipi, aici vor fi discutați numai polipii hiperplazici și inflamatori, polipii glandulari fundici și adenoamele gastrice.

Polipii inflamatori și hiperplazici

Aproximativ 75% din toți polipii gastrici sunt **polipi inflamatori** sau **hiperplazici**. De regulă afectează persoane cu vârsta între 50 și 60 de ani, și de obicei apar pe un fond de gastrită cronică care inițiază leziunea și hiperplazia reactivă

care determină creșterea polipului. Dacă sunt asociați cu gastrita cu *H. pylori*, polipii pot regresa după eradicarea infecției.

MORFOLOGIE

În stomac, polipii inflamatori și hiperplazici reprezintă de fapt aceeași entitate, diferența fiind dată numai de gradul de inflamație. Polipii sunt adesea multipli și în mod caracteristic au formă ovală, diametru sub 1 cm și suprafață netedă. La examinarea microscopică, polipii au glande foveolare neregulate, dilatate chistic și elongate. Corionul este edematos, cu grade variabile de inflamație acută și cronică și eroziuni superficiale.

Frecvența cu care apare **displazia**, o leziune premalignă in situ, în polipii inflamatori sau hiperplazici, se corelează cu dimensiunea acestora; riscul este semnificativ crescut la polipii mai mari de 1,5 cm.

Polipii glandulari fundici

Polipii glandulari fundici apar sporadic și la persoanele cu polipoză adenomatoasă familială (FAP), dar nu au potențial neoplazic. Totuși, trebuie menționați aici deoarece incidența lor a crescut foarte mult ca rezultat al folosirii inhibitorilor pompei de protoni. Ei se formează probabil prin hiperplazia glandulară indusă de gastrină, a cărei secreție este crescută din cauza reducerii acidității. Polipii glandulari fundici pot fi asimptomatici, sau se pot asocia cu greață, vărsături sau durere epigastrică. Acești polipi bine delimitați apar în corpul și fundul gastric, sunt adesea multipli și sunt alcătuiți din glande neregulate, dilatate chistic, tapetate de celule parietale și principale aplatizate.

Adenoamele gastrice

Adenoamele gastrice reprezintă până la 10% din toți polipii gastrici. Incidența lor crește cu vârsta și variază la diferite populații în paralel cu incidența adenocarcinomului gastric. De obicei pacienții au vârsta între 50-60 de ani, iar bărbații sunt de trei ori mai frecvent afectați decât femeile. Similar altor forme de displazie gastrică, adenoamele apar aproape întodeauna pe fondul unei gastrite cronice cu atrofie și metaplazie intestinală. Riscul transformării adenomului gastric în adenocarcinom este proporțional cu dimensiunea leziunii, fiind este în mod special crescut pentru leziunile cu diametrul mai mare de 2 cm. Ca incidență globală, carcinomul poate apărea în până la 30% din cazurile de adenom gastric.

MORFOLOGIE

Cel mai frecvent, adenoamele gastrice sunt localizate în antru și sunt alcătuite din epiteliu cilindric de tip intestinal. Prin definiție, toate adenoamele gastrointestinale prezintă displazie epitelială, care poate fi împărțită în displazie de grad scăzut și de grad înalt. Ambele grade includ hipertrofia, elongarea și hiperchromazia nucleilor celulelor epiteliale, aglomerări și pseudostratificări epiteliale. Displazia de grad înalt se caracterizează prin atipii citologice mai severe și arhitectură neregulată, inclusiv aspecte de glandă înmugurită și de „glandă în glandă” sau structuri cribriforme.

Adenocarcinomul gastric

Adenocarcinomul este cea mai frecventă tumoră malignă a stomacului, și cuprinde peste 90% din toate cancerurile gastrice. Simptomele precoce sunt similare cu cele din gastrita cronică, și includ dispepsie, disfagie și greață. De aceea, în regiunile cu incidență scăzută, cum ar fi Statele Unite, adesea cancerul se află deja în stadii avansate atunci când simptome precum scăderea ponderală, anorexia, modificarea tranzitului intestinal, anemia și hemoragia determină pacientul să solicite consult medical.

Epidemiologie

Frecvența cancerului gastric variază foarte mult în funcție de zona geografică. Are incidență de până la 20 de ori mai mare în Japonia, Chile, Costa Rica și Europa de Est față de America de Nord, nordul Europei, Africa și Asia de Sud-Est. Programele de screening endoscopic în masă pot avea succes în regiuni cu incidență înaltă, cum ar fi Japonia, unde 35% din cazurile nou diagnosticate sunt *cancere gastrice incipiente* sau tumori limitate la mucoasă și submucoasă. Din păcate, programele de screening în masă nu sunt avantajoase din punct de vedere al costurilor în regiunile în care incidența este scăzută, și de aceea sub 20% din cazuri sunt diagnosticate în stadii incipiente în America de Nord și nordul Europei.

Cancerul gastric este mai frecvent în populația cu status socio-economic precar și la persoanele cu *atrofie multifocală a mucoasei și metaplazie intestinală*. BPU nu are un risc crescut de cancer gastric, dar pacienții care au suferit o *gastrectomie parțială* pentru BPU au un risc ușor crescut de a dezvolta cancer pe bontul gastric restant, ca urmare a hipoclorhidriei, refluxului biliar și gastritei cronice.

În SUA, *frecvența cancerului gastric a scăzut cu peste 85% în secolul XX*. Scăderi similare au fost raportate în multe alte țări occidentale, reflectând importanța factorilor de mediu și de dietă. În ciuda scăderii incidenței globale a adenocarcinomului gastric, *incidența cancerului regiunii cardiale este în creștere*. Această tendință este probabil legată de creșterea frecvenței esofagului Barrett și poate reflecta prevalența în creștere a BRGE cronică și a obezității.

PATOGENEZĂ

Cancerurile gastrice sunt eterogene din punct de vedere genetic, dar anumite aberații moleculare sunt comune. În continuare sunt discutate anomalii genetice, rolul inflamației cronice induse de *H. pylori* și asocierea unui subgrup de cancer gastric cu infecția EBV.

- **Mutațiile:** Deși ce majoritatea cancerelor gastrice nu sunt ereditare, mutațiile identificate în cancerurile gastrice familiale au oferit date importante despre mecanismele carcinogenezei în cazurile sporadice. Mutațiile de linie germinală ale *CDH1*, o genă care codifică E-cadherina (proteina care contribuie la adeziunea intercelulară epitelială), se asociază cu cancer gastric familial, de obicei de tip difuz. Mutațiile *CDH1* sunt prezente în aproximativ 50% din tumorile gastrice de tip difuz, în timp ce expresia E-cadherinei este drastic scăzută în restul cazurilor, adesea ca urmare a metilării promotorului *CDH1*. **Astfel, pierderea funcției E-cadherinei pare a fi etapa cheie în dezvoltarea cancerului gastric difuz.**

Spre deosebire de *CDH1*, pacienții cu polipoză adenomatoasă familială (FAP) care au mutații de linie

germinală ale **genelor polipozei adenomatoase colonice (APC)** au un risc crescut de cancer gastric de tip intestinal. Cancerul gastric sporadic de tip intestinal se asociază cu câteva anomalii genetice, care includ: mutațiile β -cateninei, o proteină care se leagă atât de E-cadherină cât și de proteina APC; instabilitatea microsatelitară; și hipermetilarea unor gene cum ar fi *TGF β 2*, *BAX*, *IGF2* și *p16/INK4a*. Mutațiile *TP53* sunt prezente în majoritatea cancerelor gastrice sporadice de ambele tipuri.

- **H. pylori:** Gastrita cronică, cauzată cel mai frecvent de infecția cu *H. pylori*, favorizează dezvoltarea și evoluția cancerelor care pot fi induse de diverse anomalii genetice (Capitolul 5). Așa cum se întâmplă în cazul multor forme de inflamație cronică, gastrita cronică indusă de *H. pylori* se asociază cu producție crescută a proteinelor proinflamatorii, cum ar fi interleukina-1 β (IL-1 β) și factorul de necroză tumorală (TNF). De aceea, nu este surprinzător că polimorfismul asociat cu creșterea producției acestor citokine conferă un risc crescut de cancer gastric de tip intestinal asociat cu gastrita cronică la pacienții care au și infecție cu *H. pylori*.
- **EBV:** În timp ce *H. pylori* este cel mai adesea asociat cu cancerul gastric, aproximativ 10% din adenocarcinoamele gastrice sunt asociate cu infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV). Deși rolul concret al EBV în apariția adenocarcinoamelor gastrice nu este clar, se observă că episomii EBV din aceste tumori sunt clonali, sugerând că infecția precede transformarea neoplazică. Mai mult, mutațiile *TP53* sunt rare în tumorile gastrice pozitive pentru EBV, sugerând că patogenza moleculară a acestor cancer este diferită de cea a altor adenocarcinoame gastrice. Morfologic, tumorile EBV- pozitive tind să apară în porțiunea proximală a stomacului și au mai frecvent morfologie difuză și un infiltrat inflamator limfocitar marcat.

MORFOLOGIE

Adenocarcinoamele gastrice se clasifică în funcție de localizarea lor la nivelul stomacului, dar și în funcție de aspectul lor macroscopic și microscopic. **Clasificarea Lauren** care împarte cancerurile gastrice în tipul **intestinal** și tipul **difuz** se corelează cu anumite variante de aberații moleculare, așa cum s-a discutat mai sus. Cancerurile de tip intestinal au tendința de a fi voluminoase (Fig. 14-16, A) și sunt alcătuite din structuri glandulare asemănătoare cu cele din adenocarcinoamele esofagiene și colonice. Adenocarcinoamele de tip intestinal se dezvoltă de obicei sub formă de proliferări mari, coezive, care formează fie o masă exofitică, fie o tumoră ulcerată. Celulele neoplazice conțin vacuole apicale de mucină, iar cantități mari de mucus pot fi prezente în lumenul glandelor.

Cancerurile gastrice difuze au creștere infiltrativă (Fig. 14-16, B) și sunt alcătuite din celule discoezive cu vacuole mari de mucină care măresc volumul citoplasmei și împing nucleii la periferie, conferind aspectul de **celule în „inel cu pecete”** (Fig. 14-16, C). Aceste celule invadează mucoasa și peretele gastric în mod individual sau în grupuri mici. Masa tumorală poate fi dificil de apreciat în cancerul gastric difuz, dar aceste tumori infiltrative produc frecvent o reacție **desmoplazică** care determină indurarea peretelui gastric și ștergerea difuză a pliurilor mucoasei, conferind peretelui un aspect de „burduf din piele”, rigid, îngroșat, care definește **linita plastică**.

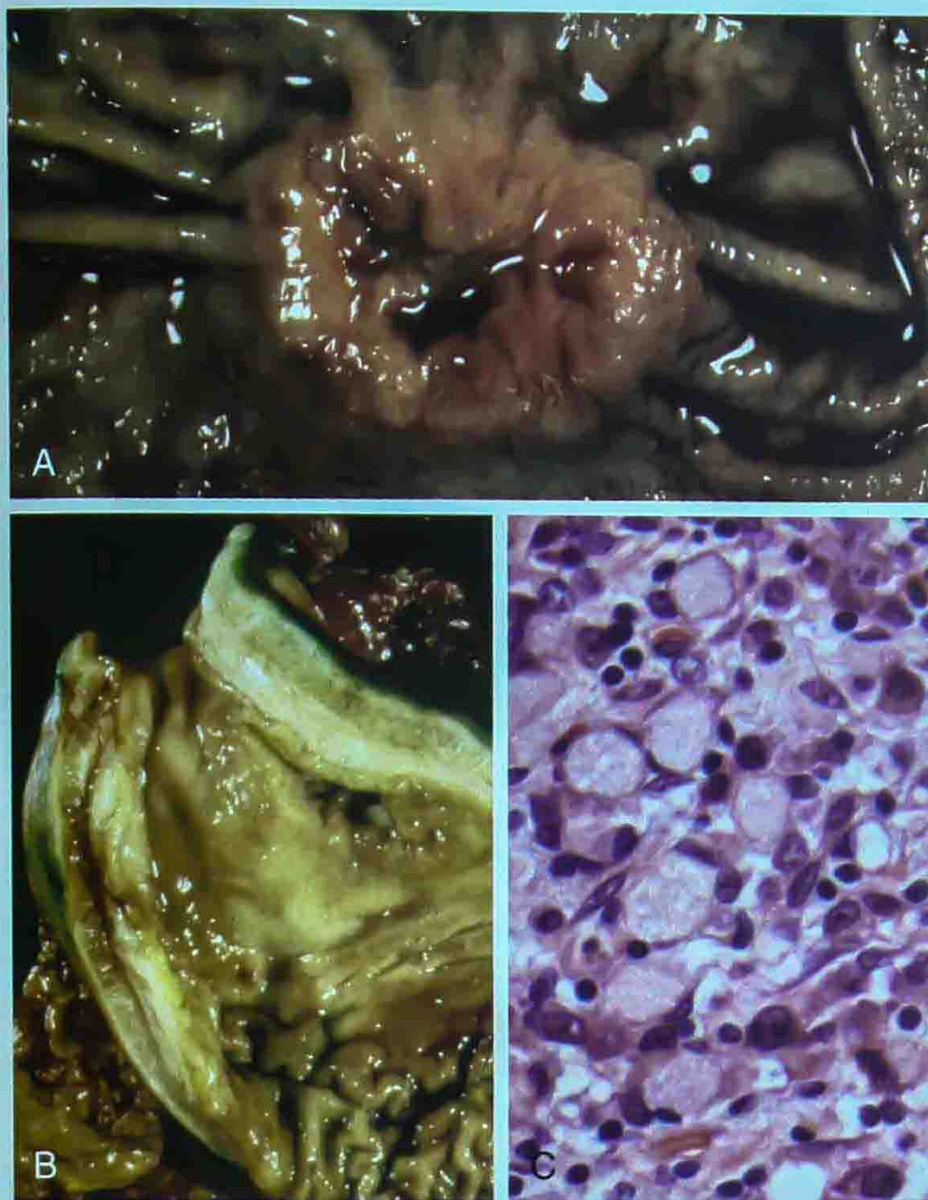


Figura 14-16 Adenocarcinom gastric. **A**, Adenocarcinom tip intestinal cu aspect de tumoră proeminentă cu margini burjonate și ulcerare centrală. Comparați cu ulcerul peptic din Figura 14-15, A. **B**, Linită plastică. Peretele gastric este mult îngroșat, iar pliurile mucoasei sunt parțial șterse. **C**, Celule în „inel cu pecete” cu vacuole mari de mucină intracitoplasmatic și nuclei împinși la periferie, semilunari.

Manifestări clinice

Cancerul gastric de tip intestinal predomină în zonele cu risc crescut și se dezvoltă pe leziuni precursore cum ar fi displazia plană și adenoamele. Vârsta medie la prezentare este de 55 de ani, iar raportul bărbați:femei este de 2:1. În schimb, incidența cancerului gastric difuz este relativ uniformă la nivel mondial, nu s-au identificat leziuni precursore ale acestuia, iar boala apare cu frecvență similară la femei și la bărbați. De notat, *scăderea remarcabilă a incidenței cancerului gastric se aplică doar pentru tipul intestinal*, care este asociat cu gastrita atrofică și metaplazia intestinală. Ca rezultat, incidențele cancerului gastric de tip intestinal, respectiv difuz, sunt acum similare în anumite regiuni.

Profundimea invaziei și extinderea metastazelor ganglionare și la distanță la momentul diagnosticului rămân cei mai puternici indicatori de prognostic pentru cancerul gastric. Invazia locală în duoden, pancreas și retroperitoneu este de asemenea caracteristică. Când este posibilă, rezecția chirurgicală rămâne tratamentul de elecție pentru adenocarcinomul gastric. După rezecția chirurgicală, rata de supraviețuire la 5 ani pentru cancerul gastric incipient poate depăși 90%, chiar dacă sunt prezente metastaze ganglionare limfatice. În schimb, supraviețuirea la 5 ani în cancerul gastric avansat rămâne sub 20%, deoarece curele actuale de chimioterapie au eficacitate minimă. Din cauza stadiului avansat în care

sunt diagnosticate majoritatea cancerelor gastrice în SUA, rata de supraviețuire globală la 5 ani este mai mică de 30%.

Limfomul

Deși limfoamele extraganglionare pot apărea practic în orice țesut, ele apar de obicei în tubul digestiv, în mod special în stomac. La primitorii de transplant de celule stem hematopoietice alogene și de organe solide, intestinul este de asemenea cea mai frecventă localizare a proliferărilor limfoide cu celule B EBV-pozitive. Aproape 5% din malignitățile gastrice sunt limfoame primare, cel mai frecvent dintre ele fiind limfomul extraganglionar cu celule B de zonă marginală indolent. În intestin, aceste tumori sunt denumite limfoame ale *țesutului limfoid asociat mucoasei* (MALT) sau *MALT-oame*. Această entitate și al doilea limfom primar digestiv ca frecvență, limfomul difuz cu celulă mare B, sunt discutate în Capitolul 11.

Tumoriile carcinoide

Tumoriile carcinoide iau naștere din organe neuroendocrine (e.g. pancreasul endocrin) și celulele epiteliale gastrointestinale cu diferențiere neuroendocrină (e.g. celule G). Majoritatea se găsesc în tractul gastrointestinal, iar peste 40% apar în intestinul subțire. Arborele traheobronșic și plămânii sunt a doua localizare în ordinea frecvenței. Carcinoidele gastrice se pot asocia cu hiperplazia celulelor endocrine, gastrita cronică atrofică și sindromul Zollinger-Ellison. Aceste tumori sunt numite „carcinoide” deoarece cresc mai lent decât carcinoamele. Conform clasificării actuale a OMS, acestea sunt tumori neuroendocrine de grad scăzut sau intermediar. Stabilirea gradului unei tumori se bazează pe activitatea mitotică și pe procentul de celule pozitive pentru colorația imunohistochimică Ki67, un indicator mitotic. Totuși, este importantă stabilirea localizării tumorii în tractul gastrointestinal și extinderea invaziei locale, deoarece și aceștia sunt factori importanți de prognostic (vezi mai jos). Tumoriile neuroendocrine de grad înalt, numite *carcinoame neuroendocrine*, prezintă adesea necroză, iar în tractul digestiv sunt cel mai frecvent întâlnite în jejun.

MORFOLOGIE

Tumoriile carcinoide sunt proliferări intramurale sau submucoase care formează leziuni polipoide mici (Fig. 14-17, A). Aceste tumori sunt gălbui sau cafenii și au o reacție desmoplazică marcată care poate determina torsionarea și obstrucția intestinului. La examinare microscopică, tumoriile carcinoide sunt alcătuite din insule, trabecule, travee, glande sau plaje de celule uniforme, cu citoplasmă granulară eozinofilă, redusă, și nuclei rotund-ovalari cu aspect „în sare și piper” (Fig. 14-17, B).

Manifestări clinice

Incidența maximă a tumorilor carcinoide se înregistrează în a șasea decadă de viață, dar acestea pot apărea la orice vârstă. Simptomele sunt induse de hormonii pe care îi produc. De exemplu, *sindromul carcinoid* este determinat de substanțele vasoactive secretate de tumoră care determină înroșirea tegumentului, transpirații, bronhospasm, durere abdominală colicativă, diaree și fibroza valvelor cordului

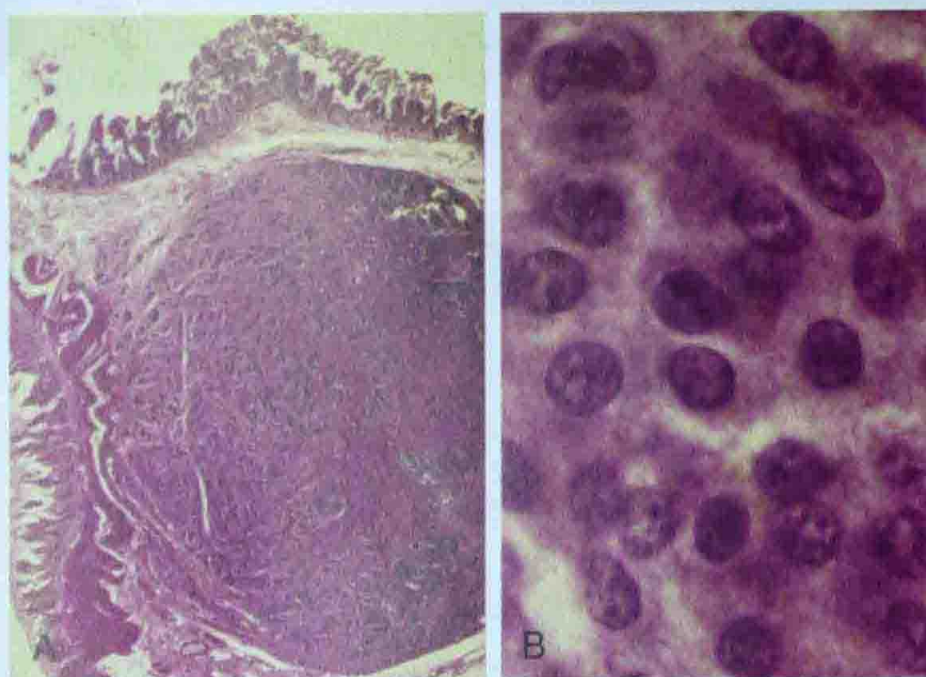


Figura 14-17 Tumoră carcinoidă gastrointestinală (tumoră neuroendocrină). **A**, Tumorile carcinoide formează adesea un nodul submucos alcătuit din celule tumorale dispuse într-o stromă densă fibroasă. **B**, Examinarea cu un obiectiv mare relevă absența atipiilor citologice care este caracteristică tumorilor carcinoide. Distribuția cromatinei în granule fine și mari este similară cu aspectul de „sare și piper”. În ciuda aspectului lor inofensiv, carcinoidele pot fi agresive.

drept. Când tumorile sunt limitate la intestin, substanțele vasoactive eliberate sunt metabolizate în ficat și transformate în forme inactive – un efect de „prim pasaj” similar celui în cazul medicamentelor orale. Așadar, sindromul carcinoid apare la sub 10% din pacienți și este puternic asociat cu boala metastatică.

Cel mai important factor de prognostic pentru tumorile carcinoide gastrointestinale este localizarea:

- *Tumorile carcinoide ale intestinului anterior*, cele care se găsesc în stomac, în duodenul situat proximal de fascia Treitz și în esofag, metastazează rar și în general se vindecă prin rezecție. Deși rare, tumorile carcinoide duodenale producătoare de gastrină numite *gastrinoame* au fost asociate cu terapia cu inhibitori ai pompei de protoni.
- *Tumorile carcinoide ale intestinului mijlociu* care se găsesc în jejun și ileon sunt adesea multiple și tind să fie agresive. Aceste tumori au evoluție nefavorabilă determinată de profunzimea mare a invaziei locale, dimensiunile tumorale crescute și prezența necrozei și a mitozelor.
- *Tumorile carcinoide ale intestinului posterior* care se găsesc în apendice, colon și rect sunt de obicei descoperite întâmplător. Cele apendiculare apar la orice vârstă și sunt aproape în totalitate benigne. Tumorile carcinoide rectale au tendința de a produce hormoni polipeptidici și se pot manifesta prin durere abdominală și scădere ponderală; metastazează doar ocazional.

Tumora stromală gastrointestinală

O mare varietate de neoplasme mezenchimale pot afecta stomacul. Multe sunt denumite în funcție de tipul celular cu care se aseamănă cel mai mult; de exemplu, tumorile de mușchi neted sunt numite *leiomiome* sau *leiomiosarcoame*, tumorile de teacă nervoasă sunt numite *schwannome*, iar cele similare glomusului de la nivelul patului unghial sau cu altă localizare sunt numite *tumori glomice*. Aceste tumori sunt rare și nu sunt abordate aici. *Tumora stromală gastrointestinală* (GIST, engl. gastrointestinal stromal tumor) este cea mai frecventă tumoră mezenchimală abdominală, mai mult de jumătate din aceste tumori afectând stomacul.

Epidemiologie

În general, GIST sunt ușor mai frecvente la bărbați. Incidența maximă a GIST gastrice este în jurul vârstei de 60 de ani, iar mai puțin de 10% din tumori apar la persoane mai tinere de 40 de ani.

PATOGENEZĂ

Aproximativ **75-80% din toate GIST au mutații oncogenice cu câștig de funcție a genei care codifică tirozin-kinaza c-KIT**, ce reprezintă receptorul pentru factorul celulelor stem. Alte 8% din GIST au mutații care activează o tirozin-kinază înrudită, receptorul A al factorului de creștere derivat plachetar (PDGFRA); astfel mutații activatoare ale tirozin-kinazelor se găsesc practic în toate GIST. Însă, oricare dintre mutații este suficientă pentru tumorigeneză, iar mutațiile c-KIT și PDGFRA nu sunt aproape niciodată identificate concomitent în aceeași tumoră. GIST par să ia naștere din celulele interstițiale Cajal sau să aibă o celulă stem comună cu ele. Celulele Cajal, care exprimă c-KIT, sunt localizate în musculara proprie și joacă rol de celule stimulatorie ale peristaltismului tubului digestiv.

MORFOLOGIE

GIST gastrice primare formează de obicei o masă tumorală solitară, bine circumscrisă, solidă, situată în submucoasă. Metastazele pot forma noduli multipli, mici, dispuși pe seroase, sau câțiva noduli mari hepatici; diseminarea în afara abdomenului este rară. GIST pot fi alcătuite din **celule fusiforme** subțiri, elongate, sau **celule epitelioid** mai rotunjite. Cel mai util marker de diagnostic este c-KIT, care demonstrează legătura dintre GIST și celulele interstițiale Cajal, și este detectabil prin imunohistochimie în 95% din aceste tumori.

Manifestări clinice

Simptomele GIST la prezentare pot fi legate de efectul de masă sau de ulcerarea mucoasei. Pentru GIST localizate gastric, tratamentul inițial este rezecția chirurgicală completă. Prognosticul se corelează cu dimensiunea tumorii, indexul mitotic și localizarea tumorii, *GIST gastrice având un grad relativ mai redus de agresivitate decât cele care apar în intestinul subțire*. Recidiva sau metastazele sunt rare în GIST gastrice cu diametrul mai mic de 5 cm, dar sunt frecvente în tumorile mai mari de 10 cm cu activitate mitotică intensă. Pacienții cu tumori nerezecabile, recidivante sau metastatice răspund adesea la *imatinib*, un inhibitor al activității tirozin-kinazice a c-KIT și a PDGFRA, care de asemenea este eficient în supresia activității kinazei BCR-ABL în leucemia mieloidă cronică (Capitolul 11). Din păcate, la un moment dat GIST devin rezistente la imatinib, iar în prezent se încearcă găsirea altor inhibitori ai kinazei pentru tumorile rezistente la imatinib.

REZUMAT

Polipii și tumorile gastrice

- *Polipii gastrici inflamatori și hiperplazici* sunt leziuni reactive asociate cu gastrita cronică. Riscul displaziei crește odată cu dimensiunile polipului.

- **Adenoamele gastrice** se dezvoltă pe un fond de gastrită cronică și sunt în special asociate cu metaplazia intestinală și atrofia mucoasei (glandulară). Adenocarcinoamele se dezvoltă frecvent pe adenoame gastrice, motiv pentru care acestea necesită rezecție completă și supraveghere pentru depistarea recidivelor.
- Incidența adenocarcinomului gastric variază foarte mult în funcție de zona geografică și este mai mare în populația cu nivel socio-economic mai scăzut.
- Adenocarcinoamele gastrice se clasifică în funcție de localizare și aspectul macroscopic și microscopic. Cele care au un aspect microscopic *intestinal* tind să formeze tumori voluminoase și pot fi ulcerate, pe când cele compuse din *celule în „inel cu pecete”* au creștere infiltrativă difuză care poate îngroșa peretele gastric (*linită plastică*) fără a forma o masă tumorală vizibilă.
- Infecția cu *H. pylori* este cel mai frecvent agent etiologic al adenocarcinomului gastric, dar au fost incriminate și alte

asocieri, care includ gastrita cronică atrofică și infecția cu EBV, ce favorizează transformarea neoplazică.

- **Limfoamele gastrice primitive** sunt de obicei derivate din țesutul limfoid asociat mucoasei, a cărui dezvoltare este indusă de gastrita cronică.
- **Tumorile carcinoide** iau naștere din componenta difuză a sistemului endocrin și sunt cel mai frecvent întâlnite în tractul gastrointestinal, în special în intestinul subțire. Sigurul factor de prognostic este localizarea: tumorile intestinului subțire au tendința de a fi cele mai agresive, în timp ce tumorile apendicelui sunt aproape întotdeauna benigne.
- **Tumora stromală gastrointestinală (GIST)** este cea mai frecventă tumoră mezenchimală abdominală, și apare cel mai frecvent în stomac; ia naștere din celulele benigne stimulatorie ale peristaltismului, cunoscute ca celule interstițiale Cajal. Majoritatea tumorilor au mutații activatoare care interesează tirozin-kinazele, fie c-KIT, fie PDGFRA, și răspund la terapia cu inhibitori de kinaze.

INTESTINUL SUBȚIRE ȘI COLONUL

Intestinul subțire și colonul reprezintă cea mai mare parte din lungimea tractului gastrointestinal și sunt situate de localizare pentru numeroase boli, dintre care multe afectează transportul de substanțe nutritive și apă. Aceste tulburări de transport pot cauza malabsorbție și diaree. De asemenea, intestinalele sunt locul principal în care sistemul imunitar vine în contact cu diverse antigene prezente în alimente și cu microbi intestinali. Bacteriile intestinale sunt de zece ori mai numeroase decât celulele eucariote din corpul uman. De aceea nu este surprinzător că intestinul subțire și colonul sunt frecvent implicate în procese infecțioase și inflamatorii. La populațiile din țările occidentale, colonul este cea mai frecventă localizare a neoplaziilor gastrointestinale.

OBSTRUCȚIA INTESTINALĂ

Obstrucția tractului gastrointestinal se poate produce la orice nivel, dar cel mai frecvent are loc în intestinul subțire din cauza lumenului său relativ îngust. *Herniile, aderențele intestinale, invaginația și volvulusul* sunt împreună responsabile de 80% din obstrucțiile mecanice (Fig. 14-18), în timp ce tumorile și infarctul determină restul de 20%. Simptomele clinice de obstrucție intestinală cuprind durere și distensie abdominală, vărsături și constipație. Obstrucția mecanică sau infarctul sever impun intervenție chirurgicală.

Boala Hirschsprung

Boala Hirschsprung apare la aproximativ unul din 5000 de născuți vii și este cauzată de un defect congenital al inervației colonului. Poate fi izolată sau poate apărea în asociere cu alte anomalii de dezvoltare. Este mai frecventă la bărbați, dar tinde să fie mai gravă la femei. Riscul de

boală Hirschsprung este crescut la frații pacienților cu această boală.

Pacientul tipic este un nou-născut care nu elimină meconiul în perioada postnatală imediată, urmată de constipație obstructivă. Riscurile letale majore sunt

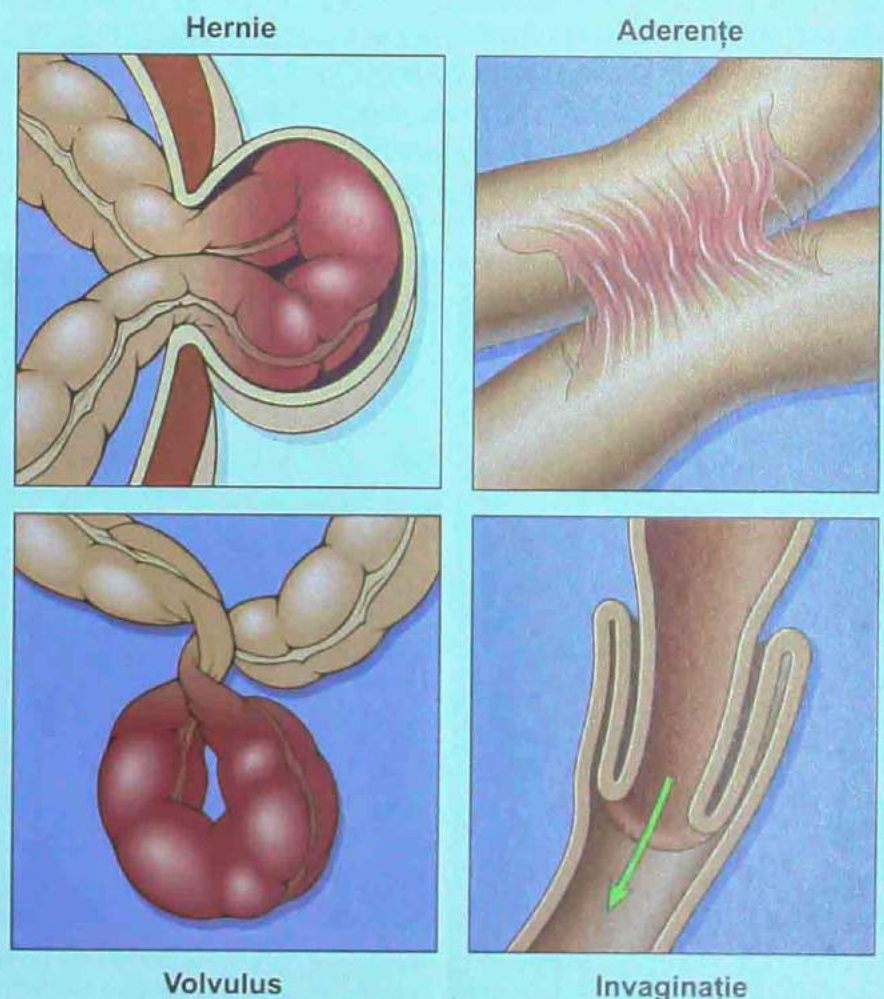


Figura 14-18 Obstrucție intestinală. Cele patru cauze mecanice principale de obstrucție intestinală sunt: (1) hernierea unui segment în regiunea ombilicală sau inghinală, (2) aderența între ansele intestinale, (3) volvulusul și (4) invaginația.

enterocolita, tulburările hidroelectrolitice, perforația și peritonita. Rezecția chirurgicală a segmentului aganglionar și anastomoza colonului normal la rect este eficace, dar pot trece mai mulți ani până când se instalează continența și tranzitul intestinal normal.

PATOGENEZĂ

Plexul nervos enteric se dezvoltă din celulele crestei neurale care migrează în peretele intestinal în timpul embriogenezei. Boala Hirschsprung, cunoscută și ca **megacolon congenital aganglionar**, apare când este întreruptă migrația normală a celulelor din creasta neurală dinspre cec spre rect. Se formează un segment intestinal distal lipsit atât de plexul submucos al lui Meissner cât și de plexul mienteric al lui Auerbach („aganglionoză”). Contracțiile peristaltice coordonate sunt absente, iar obstrucția funcțională duce la dilatarea intestinului proximal de segmentul afectat. Mecanismele care stau la baza acestui defect de migrație a celulelor din creasta neurală nu sunt cunoscute. Dar **mutațiile heterozigote ale receptorului tirozin-kinazic RET cu pierderea funcției sunt responsabile pentru majoritatea cazurilor familiale** și pentru aproximativ 15% din cazurile sporadice. Totuși, mutațiile apar și în alte gene, dintre care numai unele au fost identificate, iar genele modulatorie și factorii de mediu au de asemenea un rol.

MORFOLOGIE

Boala Hirschsprung afectează întotdeauna rectul, dar poate afecta și alte segmente de lungime variabilă. Cele mai multe cazuri sunt limitate la rect și la colonul sigmoid, dar boala în formă gravă poate afecta întregul colon. Macroscopic, regiunea aganglionară poate avea aspect normal sau contractat, în timp ce colonul învecinat cu inervație normală poate suferi dilatare progresivă ca rezultat al obstrucției distale (Fig. 14-19). Diagnosticul bolii Hirschsprung se stabilește prin demonstrarea absenței celulelor ganglionare în segmentul intestinal afectat.

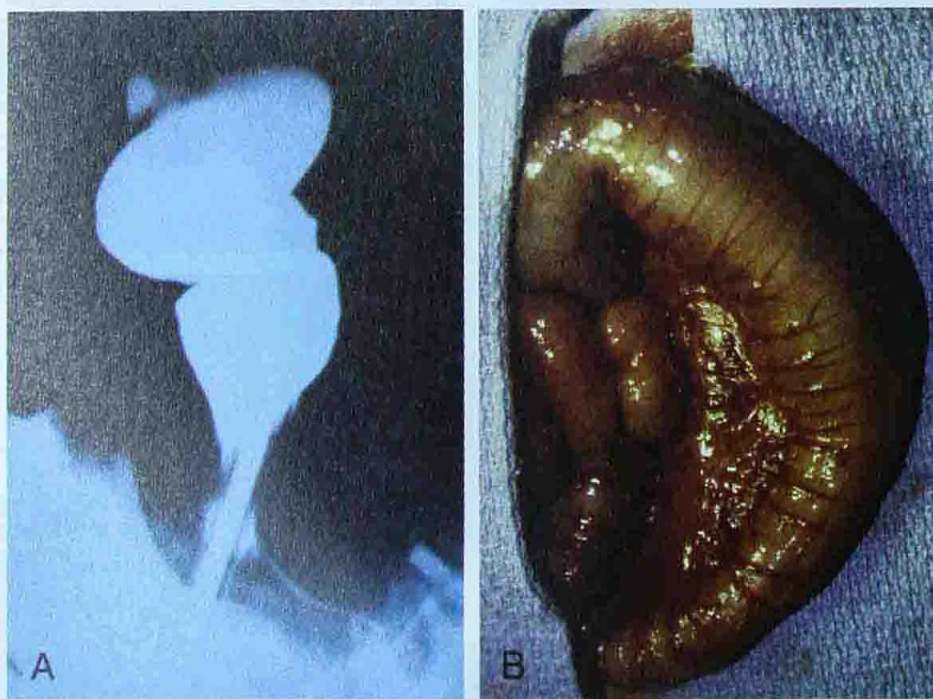


Figura 14-19 Boala Hirschsprung. **A**, Examen preoperator prin clismă baritată care arată un rect strangulat (în partea de jos a imaginii) și un colon sigmoid dilatat. Celulele ganglionare sunt absente în rect, dar prezente în colonul sigmoid. **B**, Aspect intraoperator omolog al colonului sigmoid dilatat.

(Prin amabilitatea Dr. Aliya Husain, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)

Hernia abdominală

Orice slăbiciune sau defect al peretelui cavității peritoneale poate permite protruzia unei burse seroase a peritoneului parietal numită *sac herniar*. Herniile dobândite apar cel mai frecvent anterior, prin canalul inghinal sau femural sau prin ombilic, sau la locul cicatricilor chirurgicale. Acestea sunt periculoase din cauza deplasării organelor viscerale (*hernie externă*). Afecțiunea este în special severă în cazul herniilor inghinale, care au orificiu îngust și sac herniar mare. Cel mai frecvent herniază ansele intestinului subțire, dar pot hernia și părți ale omentului sau ale intestinului gros, și oricare dintre acestea poate fi încarcerat. Presiunea exercitată asupra colului (gâtului) sacului herniar poate afecta drenajul venos, cu apariția stazei și edemului. Aceste modificări măresc volumul ansei herniate, ducând la fixare permanentă sau la *încarcerare*, și în timp la compromiterea circulației arteriale și venoase, sau la *strangulare*, urmată de infarct intestinal.

REZUMAT

Obstrucția intestinală

- *Boala Hirschsprung* este cauzată de un defect de migrație a celulelor crestei neurale din cec în rect. Se manifestă prin obstrucție funcțională.
- *Hernia abdominală* se poate produce prin orice zonă cu rezistență slabă sau defect al peretelui cavității peritoneale, care includ canalele inghinal și femural, ombilicul și cicatricile chirurgicale.

AFECȚIUNILE VASCULARE INTESTINALE

Cea mai mare parte a tractului gastrointestinal este vascularizată de trunchiul arterial celiac, arterele mezenterică superioară și mezenterică inferioară. Pe măsură ce acestea se apropie de peretele intestinal, arterele mezenterice superioară și inferioară se ramifică și formează arcadele mezenterice. Interconexiunile dintre arcade, precum și aportul colateral proximal din trunchiul arterial celiac și distal din arterele rușinoase și iliace, permit intestinului subțire și colonului să tolereze pierderea progresivă lentă a aportului sanguin dintr-o arteră. Însă, obstrucția acută a oricărui vas principal poate duce la infarctul mai multor metri de intestin.

Ischemia intestinală

Leziunea ischemică a peretelui intestinal poate avea mai multe forme: *infarctul mucoasei*, localizat superficial de musculara mucoasei; *infarctul non-transmural* al mucoasei și submucoasei; și *infarctul transmural* care implică toate cele trei straturi ale peretelui. În timp ce infarctul mucoasei și cel non-transmural sunt secundare *hipoperfuziei* acute sau cronice, infarctul transmural este cauzat de obicei de obstrucția vasculară acută. Cauzele importante de obstrucție arterială acută includ *ateroscleroza* severă (placarde masive la emergența vaselor mezenterice), *anevrismul de aortă*, *stările de hipercoagulabilitate*, *folosirea contraceptivelor orale* și *emboliile cu fragmente de vegetații valvulare cardiace sau din ateroamele aortice*. Hipoperfuzia intestinală poate fi asociată cu *insuficiența cardiacă*, *șocul*, *deshidratarea* sau *medicamentele vasoconstrictoare*. Vasculitele sistemice, precum *poliarterita*

nodoasă, purpura Henoch-Schönlein sau granulomatoza Wegener pot afecta de asemenea arterele intestinale. Și tromboza venoasă mezenterică poate duce la ischemie, dar este rară. Alte cauze includ neoplaziile invazive, ciroza, hipertensiunea portală, traumatismele, sau tumorile abdominale care comprimă vena portă.

PATOGENEZĂ

Reacția intestinală la ischemie are loc în două faze. Leziunea hipoxică inițială este cauzată de compromiterea aportului vascular, și deși se produce o oarecare lezare, celulele intestinale epiteliale sunt relativ rezistente la hipoxia tranzitorie. A doua fază, leziunea de reperfuzie, este inițiată de restabilirea aportului sanguin și se asociază cu cele mai mari leziuni. În cazurile grave se poate instala insuficiența multiorganică. Mecanismele de bază ale leziunii de reperfuzie sunt incomplet cunoscute, dar se știe că implică producerea de radicali liberi, un infiltrat inflamator cu neutrofile și eliberarea de mediatori ai inflamației, precum proteinele complementului și citokine (Capitolul 10). **Severitatea leziunii vasculare, durata în care se dezvoltă și vasele afectate sunt variabilele majore care determină gravitatea ischemiei intestinale.** Două aspecte ale anatomiei vasculare intestinale contribuie de asemenea la distribuția leziunilor ischemice:

- Segmentele intestinale vascularizate de ramurile distale ale arterelor sunt cele mai susceptibile la ischemie. Aceste **zone de graniță** includ flexura splenică a colonului, unde se termină arterele mezenterică superioară și inferioară, și într-o mai mică măsură colonul sigmoid și rectul, unde se termină arterele mezenterică inferioară, rușinoasă și iliacă. Hipotensiunea generalizată sau hipoxemia pot produce leziuni localizate, iar ischemia trebuie inclusă în diagnosticul diferențial al colitei focale a flexurii splenice sau a colonului rectosigmoid.
- Capilarele intestinale au traiect de-a lungul glandelor, dinspre cripte către suprafață, iar la suprafață fac o răsucire în ac de păr și se varsă în venulele postcapilare. Această configurație asigură criptelor aportul de sânge oxigenat, dar face epitelul superficial vulnerabil la leziunile ischemice. Această configurație anatomică protejează criptele, care conțin celulele stem epiteliale necesare pentru a repopula epitelul de suprafață. Astfel, atrofia epitelului de suprafață sau necroza urmată de ulcerare și descuamare, cu cripte intestinale normale sau hiperproliferative, este elementul morfologic caracteristic pentru ischemia intestinală.

MORFOLOGIE

În ciuda sensibilității crescute a zonelor de graniță, **infarctul mucoasei și cel non-transmural** pot afecta orice nivel al intestinului de la stomac la anus. Boala este frecvent segmentară și cu distribuție focală, iar mucoasa este hemoragică și adesea ulcerată. Peretele intestinal este îngroșat de edem care poate afecta mucoasa sau se poate extinde în submucoasă și în tunica musculară. În forma gravă a bolii, elementele morfopatologice includ hemoragie și necroză extensivă a mucoasei și submucoasei, dar hemoragia în seroasă și serozita sunt în general absente. Leziunile sunt mai pronunțate în tromboza arterială acută și în **infarctul transmural**. În lumen se acumulează mucus cu

striuri de sânge sau sânge. Necroza de coagulare a tunicii musculare apare în 1-4 zile și poate fi asociată cu serozită purulentă și cu perforație.

În **tromboza venoasă mezenterică**, fluxul sanguin arterial se menține un timp, iar tranziția de la segmentul intestinal afectat la cel normal este mai puțin abruptă. Totuși, propagarea trombului poate produce afectarea secundară a patului vascular splanhnic. Rezultatul final este similar cu cel produs de obstrucția arterială acută, deoarece insuficiența drenajului venos împiedică în cele din urmă aportul de sânge arterial oxigenat.

Examinarea microscopică a intestinului ischemic demonstrează **atrofia sau ulcerarea epitelului superficial** (Fig. 14-20). În schimb, criptele intestinale pot fi hiperproliferative. În ischemia acută infiltratul inflamator este inițial absent, dar neutrofilele sunt recrutate în focar în câteva ore de la reperfuzie. Ischemia cronică este însoțită de fibroza cicatriceală a laminei propria (Fig. 14-20) și rareori de formarea unor stenoze. În faza acută a leziunii ischemice, suprainfectarea bacteriană și eliberarea de enterotoxine poate produce formarea de pseudomembrane similare cu cele din colita pseudomembranoasă cauzată de *Clostridium difficile* (discutată ulterior).

Manifestări clinice

Ischemia intestinală are tendință să apară la persoane în vârstă care au boli cardiace sau vasculare coexistente. Infarctul transmural acut se manifestă de obicei prin durere și sensibilitate abdominală brusc instalate, severe, însoțite uneori de greață, vărsături, diaree sangvinolentă sau scaun melenic (macroscopic). Ca urmare a pierderii de sânge, în câteva ore se poate instala șocul și colapsul vascular. Zgomotele peristaltice se diminuează sau dispar, iar la palpare se constată rigiditate abdominală (așa-numitul "abdomen de lemn") din cauza contracturii musculaturii striate. Deoarece aceste semne clinice se suprapun cu cele ale altor urgențe abdominale, cum sunt apendicita acută, ulcerul perforat și colecistita acută, diagnosticul de infarct intestinal poate fi întârziat sau ratat, ceea ce poate avea consecințe dezastruoase. Pe măsură ce se produc leziuni la barierele mucoase, bacteriile pătrund în circulație și pot determina septicemie, caz în care rata mortalității poate depăși 50%.

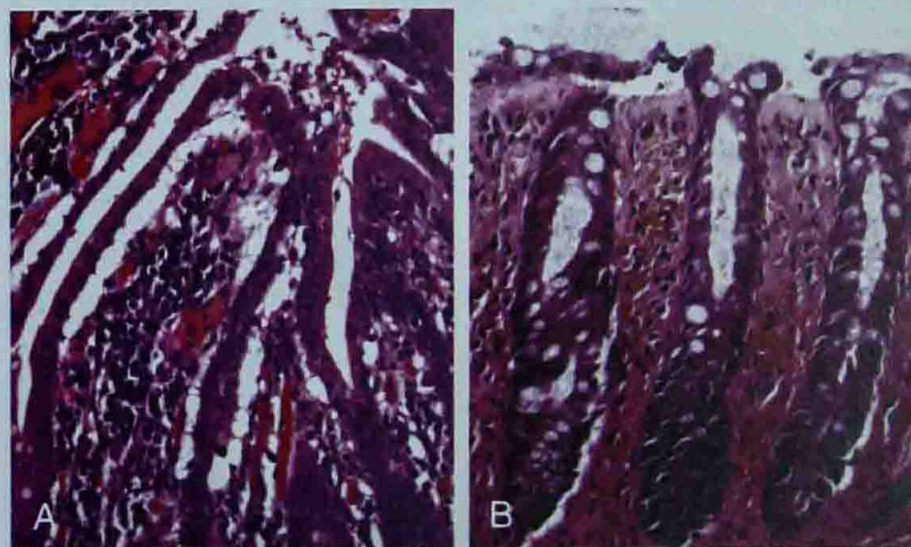


Figura 14-20 Ischemie intestinală. **A**, Epiteliu vilozitar atrofic caracteristic și parțial detașat în ischemia jejunală acută. Se observă nucleii hiperchromici ai celulelor regenerative din cripte. **B**, Ischemie colonică cronică cu atrofia epitelului de suprafață și fibroză în lamina propria.

Evoluția generală a enteritei ischemice depinde de cauza inițială și de gravitatea leziunii:

- *Infarctul mucoasei și infarctul non-transmural* pot să nu fie fatale prin ele însele. Însă, pot evolua către infarctul transmural, mai extins, dacă aportul vascular nu este restabilit prin înlăturarea agresiunii, sau, în boala cronică, prin dezvoltarea anastomozelor colaterale.
- *Ischemia cronică* poate mima o boală inflamatorie intestinală, cu episoade de diaree sangvinolentă alternând cu perioade de vindecare.
- *Infecția cu CMV* produce ischemie gastrointestinală deoarece virusul are tropism pentru celulele endoteliale pe care le infectează. Infecția cu CMV poate fi o complicație a terapiei imunosupresoare (Capitolul 8).
- *Enterocolita de iradiere* apare după iradierea tractului gastrointestinal. În afară de afectarea epiteliului, leziunea vasculară indusă de iradiere poate fi severă și poate produce modificări similare celor ischemice. La identificarea etiologie, pe lângă istoricul medical contribuie și prezența unor „fibroblaste de iradiere” bizare în stromă. Enterita de iradiere acută se manifestă prin anorexie, dureri colicative abdominale și diaree de malabsorbție, în timp ce enterita sau colita de iradiere cronică este mai indolentă și poate fi confundată cu o colită inflamatorie.
- *Enterocolita necrozantă* este o afecțiune acută a intestinului subțire și gros care poate produce necroză transmurală. Este cea mai frecventă urgență gastrointestinală dobândită la nou-născuți, în special la cei prematuri sau cu greutate mică la naștere, și de obicei apare la începerea alimentării orale (Capitolul 6). Se crede că leziunile ischemice contribuie la patogeniza ei.
- *Angiodisplazia* se caracterizează prin malformații ale vaselor sanguine submucoase și mucoase. Afectează cel mai frecvent cecul sau colonul drept și de obicei apare după a șasea decadă de viață. Deși prevalența angiodisplaziei este mai mică de 1% în populația adultă, ea este răspunzătoare de 20% din episoadele majore de sângerare intestinală inferioară; hemoragia intestinală poate fi cronică și intermitentă sau acută și masivă. Patogeneza este necunoscută.

Hemoroizii

Hemoroizii afectează 5% din întreaga populație. În mod simplificat, hemoroizii sunt vase colaterale anale și perianale dilatate care fac legătura între sistemul venos port și sistemul venos cav pentru a reduce presiunea venoasă crescută din plexul hemoroidal. Astfel, deși hemoroizii sunt mai frecvenți dar mai puțin gravi decât varicele esofagiene, patogeniza acestor leziuni este similară. Factorii obișnuiți care predispun la hemoroizi sunt constipația și efortul de defecație asociat (care crește presiunea intraabdominală și pe cea venoasă), staza venoasă din sarcină și hipertensiunea portală.

MORFOLOGIE

Vasele colaterale din plexul hemoroidal inferior sunt localizate sub linia anorectală și sunt denumite **hemoroizi externi**, în timp ce vasele dilatate ale plexului hemoroidal superior din porțiunea distală a rectului sunt numite **hemoroizi interni**. La examinarea histologică, hemoroizii sunt formați din vase submucoase dilatate, cu pereți subțiri, care proemină sub

mucoasa anală sau rectală. În poziția lor expusă sunt supuși traumatismelor care pot determina inflamația, tromboza, și în decursul timpului, recanalizarea hemoroizilor. Aceștia pot avea ulceratii superficiale.

Manifestări clinice

Hemoroizii se manifestă adesea prin durere și sângerare rectală, în special cu sânge proaspăt observat pe hârtia igienică. Cu excepția femeilor însărcinate, hemoroizii sunt rareori întâlniți la persoane mai tinere de 30 de ani. Hemoroizii se pot forma și ca rezultat al hipertensiunii portale, caz în care implicațiile sunt mai grave. În general, sângerarea hemoroidală nu este o urgență medicală; variantele de tratament cuprind scleroterapia, ligaturile cu benzi de cauciuc și coagularea cu infraroșii. În cazurile grave, hemoroizii pot fi îndepărtați chirurgical prin *hemoroidectomie*.

REZUMAT

Afecțiunile vasculare intestinale

- Ischemia intestinală poate fi un rezultat al **obstrucției arteriale**, sau al **obstrucției venoase**.
- *Ischemia intestinală* cauzată de hipoperfuzie este cel mai frecvent întâlnită la flexura splenică a colonului, în colonul sigmoid și în rect, acestea fiind **zone de graniță** unde se capilarizează două circulații arteriale.
- *Vasculitele sistemice și bolile infecțioase* (e.g. infecția cu CMV) pot produce boli vasculare care nu sunt limitate la tractul gastrointestinal.
- *Angiodisplazia* este o cauză frecventă de sângerare gastrointestinală inferioară majoră la vârstnici.
- *Hemoroizii* sunt vase colaterale care se formează pentru a facilita reducerea hipertensiunii venoase.

BOALA DIAREICĂ

Malabsorbția

Diareea este un simptom obișnuit al multor boli intestinale, cum sunt cele cauzate de infecție, inflamație, ischemie, malabsorbție și carențe nutriționale. Această secțiune se concentrează în primul rând pe *malabsorbție*, care se manifestă cel mai frecvent ca *diaree cronică* și este caracterizată prin tulburări de absorbție a grăsimilor, vitaminelor liposolubile și hidrosolubile, proteinelor, carbohidraților, electroliților, mineralelor și apei. Alte afecțiuni care determină diaree *secretorie* și *exsudativă* (e.g. holera și, respectiv, boala inflamatorie a intestinului) sunt abordate în alte secțiuni.

Malabsorbția cronică produce scădere în greutate, anorexie, distensie abdominală, borborigme și atrofie musculară. O trăsătură distinctivă a malabsorbției este *steatoreea*, caracterizată prin excreția unor cantități excesive de grăsimi în materiile fecale și prin scaune voluminoase, spumoase, grase, galbene sau argiloase. În SUA, bolile de *malabsorbție cronică* întâlnite cel mai frecvent sunt *insuficiența pancreatică*, *boala celiacă* și *boala Crohn*. Boala grefă-contra-gazdă este o cauză importantă atât a malabsorbției, cât și a

diareei după transplantul alogen de celule stem hematopoietice. Enteropatia de mediu (cunoscută în trecut ca sprue tropical) este omniprezentă în anumite comunități din țările în curs de dezvoltare.

Diareea se definește prin creșterea masei, frecvenței sau fluidității scaunului, de obicei la volume mai mari de 200 ml pe zi. În cazurile grave, volumul de materii fecale poate depăși 14 litri pe zi, iar în absența reechilibrării hidroelectrolitice provoacă decesul. Diareea dureroasă, sangvinolentă, cu volum mic este cunoscută ca *dizenterie*. Diareea poate fi clasificată în patru mari categorii:

- *Diareea secretorie* se caracterizează prin scaune izotone și persistă în timpul repausului alimentar.
- *Diareea osmotică*, de exemplu cea care apare în deficitul de lactază, este cauzată de forțele osmotice exercitate de solvații intraluminali neabsorbiți. Conținutul diareic intestinal este cu peste 50 mOsm mai concentrat decât plasma, iar diareea se ameliorează prin repaus alimentar.
- *Diareea de malabsorbție* cauzată de tulburări de absorbție a substanțelor nutritive este asociată cu steatoreea și este ameliorată de repausul alimentar.
- *Diareea exsudativă* este cauzată de o boală inflamatorie și se caracterizează prin scaune sangvinolente purulente, care continuă în timpul repausului alimentar.

Absorbția substanțelor nutritive are loc în patru faze, iar malabsorbția apare când este afectată cel puțin una din aceste patru faze: (1) *digestia intraluminală*, în care proteinele, carbohidrații și grăsimile sunt descompuse în forme absorbabile; (2) *digestia terminală*, care constă în hidroliza carbohidraților și a peptidelor prin acțiunea dizaharidazelor și, respectiv, a peptidazelor la nivelul marginii în perie a mucoasei intestinului subțire; (3) *transportul transepitelial*, în care substanțele nutritive, lichidul și electroliții sunt absorbiți și procesați în epiteliul intestinului subțire; și (4) *transportul limfatic* al lipidelor absorbite.

În multe boli de malabsorbție predomină un defect al unuia dintre aceste patru procese, dar de obicei contribuie mai mult de un defect (Tabelul 14-3). De aceea, sindroamele de malabsorbție au mai multe asemănări decât diferențe.

Simptomele și semnele cuprind *diaree* (din cauza malabsorbției nutrienților și a hipersecreției intestinale), *flatulență*, *durere abdominală* și *scădere ponderală*. Deficitul de absorbție a vitaminelor și mineralelor poate provoca anemie și mucozită din cauza carenței de piridoxină, foliați sau vitamina B₁₂; sângerare din cauza carenței vitaminei K; osteopenie și tetanie din cauza carenței de calciu, magneziu sau vitamina D; sau neuropatie din cauza carenței vitaminei A sau B₁₂. De asemenea, pot apărea diferite afecțiuni endocrine și cutanate.

Fibroza chistică

Fibroza chistică este discutată detaliat în Capitolul 6. Aici este abordată doar malabsorbția asociată cu fibroza chistică. Din cauza absenței reglatorului epitelial al conductanței transmembranare a fibrozei chistice (CFTR), persoanele cu fibroză chistică au defecte în secreția ionilor de clor în tractul intestinal și ductele pancreatice. Această anomalie duce la defecte ale secreției de bicarbonați, sodiu și apă, provocând în cele din urmă tulburări de hidratare luminală. Această insuficiență a hidratării poate provoca ileus meconial, care apare la maxim 10% din nou-născuții cu fibroză chistică. În pancreas, concrețiunile intraductale pot începe să se formeze în utero. Ele provoacă obstrucție, autodigestie cronică pancreatică de grad scăzut și în cele din urmă *insuficiență pancreatică exocrină la mai mult de 80% din pacienți*. Consecința este eșecul fazei intraluminală a absorbției substanțelor nutritive, defect care poate fi tratat eficient la majoritatea pacienților prin suplimentare enzimatică pe cale orală.

Boala celiacă

Boala celiacă, cunoscută și ca *sprue celiac* sau *enteropatie indusă de gluten*, este o enteropatie imunomediata declanșată de ingerarea cerealelor care conțin gluten, cum sunt grâul, secara sau orzul, la persoane cu predispoziție genetică. În țările unde populațiile sunt predominant de culoare albă și cu origine europeană, boala celiacă este o afecțiune frecventă, cu o prevalență estimată de 0,5-1%.

Tabelul 14-3 Defecte în bolile de malabsorbție și în boala diareică

Boala	Digestie intraluminală	Digestie terminală	Transport transepitelial	Transport limfatic
Boala celiacă		+	+	
Sprue tropical		+	+	
Pancreatită cronică	+			
Fibroza chistică	+			
Malabsorbția primară a acizilor biliari	+		+	
Sindromul carcinoid			+	
Enteropatia autoimună		+	+	
Deficitul de dizaharidază		+		
Boala Whipple				+
Abetalipoproteinemia			+	
Gastroenterita virală		+	+	
Gastroenterita bacteriană		+	+	
Gastroenterita parazitară		+	+	
Boala inflamatorie a intestinului	+	+	+	

+ arată că procesul este anormal în boala indicată. Celelalte procese nu sunt afectate.

Tratamentul de elecție în boala celiacă este *dieta fără gluten*. În ciuda dificultăților de a respecta o astfel de dietă, complianța determină ameliorarea simptomatică la cei mai mulți dintre pacienți.

PATOGENEZĂ

Boala celiacă este o reacție imunologică intestinală la gluten, cea mai importantă proteină de stocare din grâu și din cerealele asemănătoare. Glutenul este digerat de enzimele din lumen și din marginea în perie în aminoacizi și în peptide, printre care peptidul cu 33 de aminoacizi numit gliadină, care este rezistentă la descompunerea de către proteazele gastrice, pancreatice și ale intestinului subțire (Fig. 14-21). Gliadina este deamidată de transglutaminaza tisulară, după care poate interacționa cu HLA-DQ2 sau HLA-DQ8 din celulele prezentatoare de antigen (CPA) și este prezentată limfocitelor T CD4+. Aceste limfocite T produc citokine care probabil contribuie la leziunile tisulare și la aspectele histopatologice caracteristice ale mucoasei. Urmează un răspuns caracteristic al limfocitelor B, care include producția de anticorpi anti-transglutaminază tisulară, anti-gliadină deamidată și, probabil ca rezultat al epitopilor cu reacție încrucișată, anti-endomisium, care sunt utili pentru diagnostic (vezi mai jos). Totuși, este un subiect controversat dacă acești anticorpi contribuie la patogenеза bolii celiace sau sunt numai markeri ai bolii. În afară de celulele CD4+, există o acumulare de celule CD8+ care nu sunt specifice pentru gliadină. Aceste celule CD8+ pot juca un rol auxiliar în producerea leziunilor tisulare. Se consideră că peptidele deamidate de tip gliadină induc producția de citokină IL-15 în celulele epiteliale. Citokina IL-15 declanșează activarea și proliferarea limfocitelor intraepiteliale CD8+, care pot exprima receptorul NKG2D al MIC-A. Aceste limfocite devin citotoxice și distrug enterocitele care sub acțiunea factorilor de stres au exprimat la suprafață MIC-A, o proteină de tip

HLA-clasa I care este recunoscută de NKG2D și probabil de alte proteine epiteliale. Leziunile cauzate de aceste mecanisme imune amplifică deplasarea prin epiteliu a peptidelor gliadinice, care sunt deamidate de transglutaminaza tisulară, și astfel se perpetuează ciclul bolii.

Aproape toți oamenii consumă cereale și sunt expuși la gluten și la gliadină, dar cei mai mulți dintre ei nu fac boala celiacă. Deci boala se dezvoltă în funcție de factorii legați de gazdă. Dintre aceștia, proteinele HLA par să fie foarte importante, deoarece aproape toate persoanele cu boală celiacă sunt purtătoare ale alelelor HLA-DQ2 sau HLA-DQ8 de clasă II. Totuși, locus-ul HLA explică mai puțin de jumătate din componenta genetică a bolii celiace. Există și alți factori genetici care ar putea contribui, dar nu sunt bine definiți. De asemenea, există o asociere a bolii celiace cu alte boli imune ca diabetul de tip I, tiroidita și sindromul Sjögren.

MORFOLOGIE

Analiza specimenelor biopsice prelevate din a doua porțiune a duodenului sau din jejunul proximal, care sunt expuse la cele mai înalte concentrații de gluten alimentar, este de obicei suficientă pentru diagnosticul bolii celiace. Aspectul histopatologic este caracterizat printr-un număr crescut de limfocite T CD8+ intraepiteliale, cu **limfocitoză intraepitelială, hiperplazia criptelor și atrofia vilozităților** (Fig. 14-22). Această pierdere a zonei de suprafață a mucoasei și a marginii în perie explică malabsorbția. În plus, ratele crescute de regenerare epitelială (turnover), reflectate în creșterea activității mitotice a criptelor, pot limita capacitatea enterocitelor cu funcție de absorbție de a se diferenția complet și pot contribui la defectele de digestie terminală și transport transepitelial. Alte caracteristici ale bolii celiace deplin instalate cuprind un număr crescut de plasmocite, mastocite și eozinofile, în special în corionul superficial. Ca urmare practicării pe scară largă a testelor de

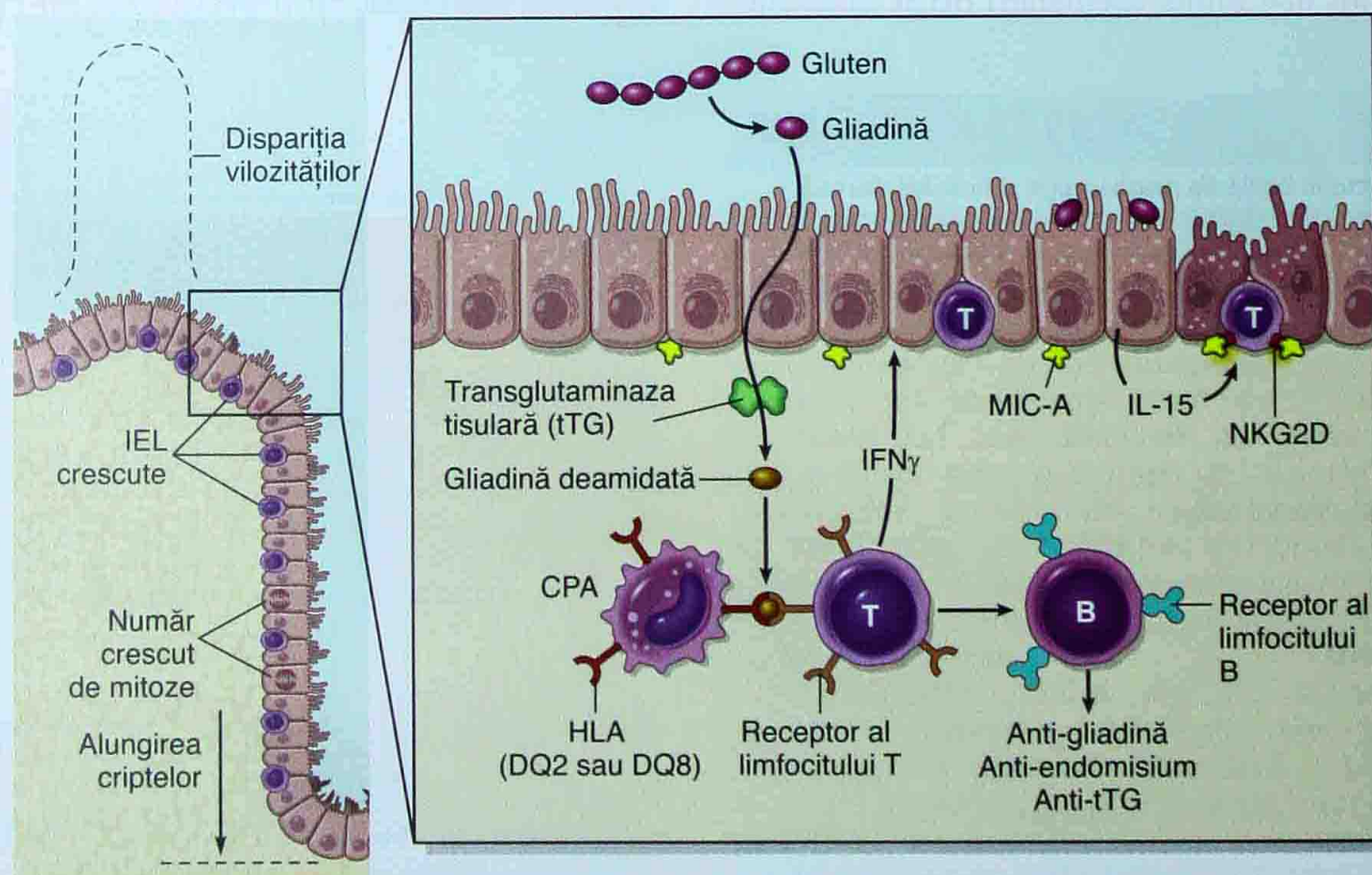


Figura 14-21 Panoul din stânga, Anomaliile morfologice care pot fi prezente în boala celiacă, inclusiv atrofia vilozităților, numărul crescut de limfocite intraepiteliale (IEL) și proliferarea epitelială cu alungirea criptelor. Panoul din dreapta, Un model al patogenеза bolii celiace. Se observă că mecanismele imune înăscut și dobândit sunt deopotrivă implicate în răspunsul tisular la gliadină.

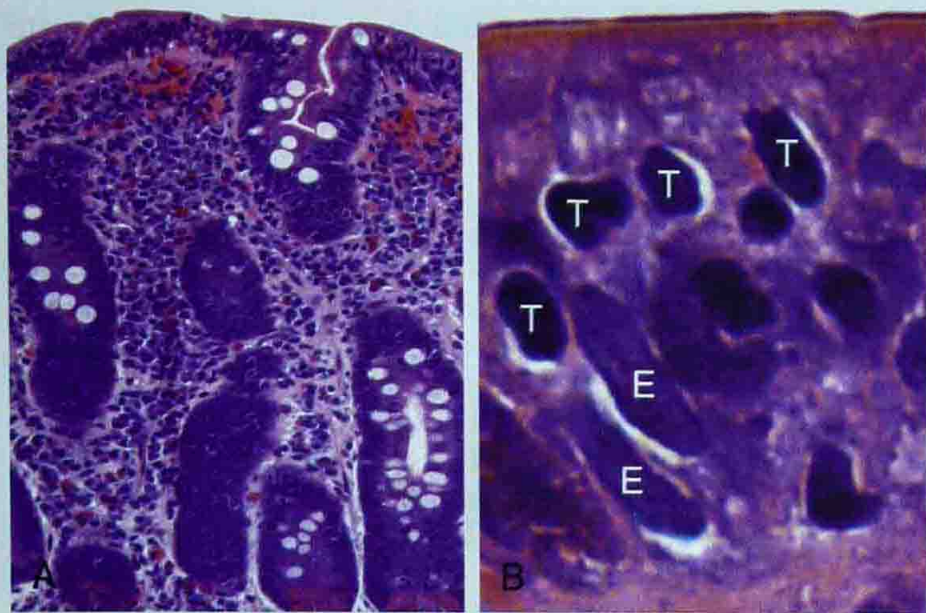


Figura 14-22 Boala celiacă. **A**, În cazurile avansate de boală celiacă există pierdere completă a vilozităților sau atrofie totală a vilozităților. Se observă infiltratele dense de plasmocite din lamina propria. **B**, Infiltrarea epiteliului de suprafață cu limfocite T, care pot fi recunoscute după nucleii lor intens colorați (notați T). A se compara cu nucleii epiteliali alungiți, palid colorați (notați E).

screening serologic și a detectării precoce a anticorpilor asociați bolii, se știe acum că o creștere a numărului de limfocite intraepiteliale, în special în vilozități, este un semn al formelor ușoare de boală celiacă. Limfocitoza intraepitelială și atrofia vilozităților nu sunt totuși specifice numai bolii celiace, deoarece pot fi întâlnite și în alte afecțiuni, precum enterita virală. Pentru diagnosticul bolii celiace este necesar atât examenul histopatologic cât și cel serologic.

Manifestări clinice

La adulți, boala celiacă se manifestă cel mai frecvent la vârste cuprinse între 30-60 de ani. Totuși, multe cazuri scapă atenției clinice pentru un timp îndelungat din cauza simptomatologiei atipice. Unii pacienți au boală celiacă *asimptomatică* (*silențioasă*) caracterizată prin serologie pozitivă și atrofie vilozitară fără simptome, sau boală celiacă *latentă* caracterizată prin serologie pozitivă dar fără atrofia vilozităților. Boala celiacă simptomatică a adulților este adesea asociată cu anemie (din cauza carenței de fier și mai rar, a carenței de vitamină B₁₂ și folati), diaree, meteorism abdominal și fatigabilitate.

Boala celiacă la copil, care afectează ambele sexe în mod egal, apare de obicei la vârste cuprinse între 6-24 luni (după introducerea glutenului în alimentație) și se poate manifesta prin *simptomele clasice*: iritabilitate, distensie abdominală, anorexie, diaree, creștere întârziată, scădere ponderală sau atrofie musculară. Copiii cu *simptome neclasice* sunt diagnosticați la vârste mai mari pe baza manifestărilor precum durere abdominală, greață, vărsături, meteorism abdominal sau constipație. *Dermatita herpetiformă*, o leziune cutanată pruriginoasă, veziculoasă, este de asemenea prezentă la până la 10% din pacienți, iar incidența *gastritei limfocitare* și a *colitei limfocitare* este crescută.

Testele serologice neinvazive sunt de obicei efectuate înainte de biopsie. Cele mai sensibile teste sunt cele care detectează anticorpii IgA împotriva transglutaminazei tisulare sau anticorpii IgA sau IgG împotriva gliadinei deamidate. Anticorpii anti-endomisium au o specificitate mare, dar sunt mai puțin sensibili decât alți anticorpi. Absența HLA-DQ2 sau HLA-DQ8 are valoare predictivă

negativă înaltă, dar prezența acestor alele comune nu este utilă în confirmarea diagnosticului.

Pacienții cu boală celiacă au o incidență a afecțiunilor maligne mai mare decât cea normală. Cancerul cel mai frecvent asociat bolii celiace este *limfomul cu celulă T asociat enteropatiei*, o tumoră agresivă caracterizată prin proliferarea limfocitelor T intraepiteliale. *Adenocarcinomul de intestin subțire* este de asemenea mai frecvent la persoanele cu boală celiacă. Astfel, când apar simptome precum durerea abdominală, diareea și pierderea în greutate în ciuda unei diete stricte fără gluten, trebuie luate în considerare cancerul sau *sprue refractar*, în care dispare răspunsul la dieta fără gluten. Totuși, lipsa complianței la dieta fără gluten este cea mai frecventă cauză a simptomelor recurente. În majoritatea cazurilor, boala celiacă are evoluție favorabilă atunci când pacienții respectă restricțiile din dietă, iar decesul are cauze independente de boala celiacă.

Enteropatia de mediu (tropicală)

Termenul *enteropatie de mediu* se referă la un sindrom de creștere întârziată și disfuncție intestinală, care este frecvent întâlnit în țările în curs de dezvoltare, inclusiv în multe părți ale Africii sub-Sahariene, cum ar fi Gambia; la aborigenii din nordul Australiei și la unele grupuri din America de Sud și din Asia, ca și la locuitorii din comunitățile sărace din Brazilia, Guatemala, India și Pakistan. Impactul enteropatiei de mediu, care în trecut era numită *enteropatie tropicală* sau *sprue tropical*, nu poate fi minimalizat, deoarece se estimează că afectează peste 150 de milioane de copii din toată lumea. Deși malnutriția contribuie în mod obligatoriu la patogeniza acestei afecțiuni numită și *enteropatie tropicală*, nici suplimentarea alimentației, nici aportul de suplimente vitaminice și minerale nu corectează sindromul pe deplin. Episoadele diareice repetate suferite în primii 2-3 ani de viață sunt legate foarte strâns de enteropatia de mediu. Mulți agenți patogeni sunt endemici în aceste comunități, dar niciun agent infecțios nu a fost asociat în mod individual cu aceste episoade diareice. Probele biopsice intestinale au fost examinate doar într-un număr redus de cazuri, iar caracteristicile histologice au fost asemănătoare mai mult cu cele ale bolii celiace severe decât ale enteritei infecțioase. Există o ipoteză conform căreia diareea recurentă determină un ciclu alcătuit din lezarea mucoasei, malnutriție, infecție și inflamație. Totuși, această ipoteză nu a fost confirmată deoarece lipsesc criteriile de diagnostic acceptate pentru enteropatia de mediu, care a fost definită în primul rând prin evaluare epidemiologică a creșterii și a dezvoltării fizice și psihice.

Deficitul de lactază (dizaharidază)

Dizaharidazele, inclusiv lactaza, sunt localizate în membrana apicală a marginii în perie a celulelor epiteliale vilozitare cu rol de absorbție. Deoarece defectul este de natură biochimică, biopsiile sunt în general irelevante. Deficitul de lactază este de două tipuri:

- *Deficitul de lactază congenital* este o tulburare autozomal recesivă cauzată de o mutație în codificarea genetică a lactazei. Boala este rară și se manifestă prin diaree explozivă cu scaune apoase, spumoase, și distensie abdominală după ingestia de lapte. Simptomele se ameliorează după încetarea expunerii la lapte și la produse lactate, adică după îndepărtarea din lumen a lactozei active osmotice, dar neabsorbabile.
- *Deficitul de lactază dobândit* este cauzat de inhibarea expresiei genei lactazei și este frecvent în special în

populațiile de amerindieni, afro-americieni și chinezi. Inhibarea lactazei în intestin are loc după perioada de copilărie, și probabil reflectă că înainte de creșterea animalelor de lapte, lactaza nu era necesară după ce copiii încetau să fie alimentați cu laptele mamei. Debutul deficitului de lactază dobândit este asociat uneori cu infecții enterice, virale sau bacteriene.

Abetalipoproteinemia

Abetalipoproteinemia este o boală autozomal recesivă caracterizată prin incapacitatea de a secreta lipoproteine bogate în trigliceride. Deși este rară, este inclusă aici ca un exemplu de defect al transportului transepitelial care duce la malabsorbție. Mutația *proteinei microzomale de transfer a trigliceridelor* face enterocitele incapabile să exporte lipoproteinele și acizii grași liberi. Ca rezultat, monogliceridele și trigliceridele se acumulează în celulele epiteliale. Vacuolele lipidice din celulele epiteliale ale intestinului subțire sunt vizibile la microscopul optic și pot fi puse în evidență prin colorații speciale, precum Oil Red O, în special după o masă bogată în grăsimi. *Abetalipoproteinemia* se manifestă în perioada de sugar, iar aspectul clinic este dominat de întârzierea creșterii, diaree și steatoree. Incapacitatea de absorbție a acizilor grași esențiali duce la deficit de vitamine liposolubile și la defecte lipidice ale membranelor plasmactice care determină apariția de acantocite (celule spinoase) pe frotiurile de sânge periferic.

Sindromul de intestin iritabil

Sindromul de intestin iritabil (IBS, engl. irritable bowel syndrome) se caracterizează prin dureri abdominale cronice și recidivante, meteorism și modificări ale tranzitului intestinal, precum diaree și constipație. Patogeneza este insuficient cunoscută, dar implică factori de stres psihologic, dieta și anomalii ale motilității gastrointestinale. În ciuda simptomelor, la cei mai mulți dintre pacienții cu IBS nu sunt identificate anomalii macroscopice sau microscopice. Astfel, diagnosticul depinde de simptomele clinice. IBS se manifestă de obicei la vârste cuprinse între 20-40 de ani și afectează predominant femeile. Variațiile în privința criteriilor de diagnostic fac dificil de stabilit incidența, dar *ratele de prevalență raportate în țările dezvoltate sunt de obicei între 5-10%*. La pacienții cu diaree trebuie excluse colita microscopică, boala celiacă, giardioza, intoleranța la lactoză, proliferarea bacteriană în intestinul subțire, malabsorbția sărurilor biliare, cancerul de colon și boala inflamatorie a intestinului (deși IBS este frecvent la pacienții cu boală inflamatorie intestinală). Prognosticul pentru IBS este foarte strâns legat de durata simptomelor, o durată mai mare fiind corelată cu o probabilitate redusă de ameliorare.

Colita microscopică

Colita microscopică cuprinde două forme, *colita colagenică* și *colita limfocitară*. Ambele boli, care sunt idiopatice, se manifestă prin diaree cronică, nesangvinolentă, apoasă, fără scădere în greutate. Rezultatele examenelor radiologice și endoscopice sunt de obicei normale. *Colita colagenică*, care apare în primul rând la femei de vârstă mijlocie și vârstnice, se caracterizează printr-un strat dens de collagen subepitelial, număr crescut de limfocite intraepiteliale și infiltrat inflamator mixt în lamina propria. *Colita limfocitară* este asemănătoare histologic, dar stratul de collagen subepitelial are o grosime normală, iar numărul de limfocite intraepiteliale poate fi mai mare, depășind frecvent un

limfocit T la cinci celule epiteliale. *Colita limfocitară* este asociată cu boala celiacă și bolile autoimune, cum ar fi tiroidita, artrita și gastrita autoimună sau limfocitară.

Boala grefă-contra-gazdă

Boala grefă-contra-gazdă apare după transplantul alogen de celule stem hematopoietice. În cele mai multe cazuri este afectat intestinul subțire și colonul. Deși boala grefă-contra-gazdă apare deoarece antigenele de pe celulele epiteliale ale primitorului devin ținte pentru celulele T ale donatorului, infiltratul limfocitar din lamina propria este de obicei rar. Apoptoza epitelială, în special a celulelor din cripte, este cea mai frecventă constatare histologică. Boala grefă-contra-gazdă se manifestă adesea sub formă de diaree apoasă.

REZUMAT

Diareea de malabsorbție

- Diareea poate fi clasificată ca *secretorie, osmotică, de malabsorbție sau exsudativă*.
- Malabsorbția asociată cu fibroza chistică este rezultatul *insuficienței pancreatice* (defecte ale enzimelor pancreatice) și *anomaliilor de digestie luminală* a substanțelor nutritive.
- *Boala celiacă* este o enteropatie mediată imun, declanșată de consumul de cereale care conțin gluten. Diareea de malabsorbție din boala celiacă este cauzată de *distrugerea zonei superficiale a marginii în perie* și, probabil, de maturarea insuficientă a enterocitelor ca rezultat al leziunilor epiteliale mediate imun.
- *Deficitul de lactază* determină *diaree osmotică* din cauza incapacității de a digera sau absorbi lactoza.
- *Sindromul de intestin iritabil* (IBS) se caracterizează prin durere abdominală cronică și recidivantă, meteorism abdominal și modificări ale tranzitului intestinal. Patogeneza bolii este insuficient cunoscută.
- Ambele două forme de colită microscopică, *colita colagenică* și *colita limfocitară*, determină diaree apoasă cronică. Intestinul are aspect macroscopic normal, iar diagnosticul se stabilește pe baza trăsăturilor histologice caracteristice.

Enterocolita infecțioasă

Enterocolita se poate manifesta printr-un gamă largă de semne și de simptome, care includ diaree, durere abdominală, senzație stringentă de defecație, disconfort perianal, incontinență și hemoragie. Această afecțiune întâlnită pe plan mondial este responsabilă pentru mai mult de 12.000 de decese pe zi la copiii din țările în curs de dezvoltare, și de jumătate din decesele înainte de vârsta de 5 ani în toată lumea. Infecțiile bacteriene, de exemplu cu *Escherichia coli* enterotoxigenă, sunt adesea responsabile, dar agenții patogeni cei mai frecvenți diferă în funcție de vârstă, status nutrițional și imunitar al gazdei, precum și de influențele de mediu (Tabelul 14-4). De exemplu, epidemiile de holeră sunt frecvente în zonele cu condiții de igienă precare, unde nu există măsuri de sănătate publică adecvate, sau ca o consecință a dezastrelor naturale (e.g. cutremurul din Haiti din 2010) sau a războiului. Diareea infecțioasă la copii, care poate duce la deshidratare severă și acidoză metabolică, este de obicei cauzată de virusuri enterice. Tabelul 14-4 prezintă în rezumat epidemiologia și caracteristicile clinice ale unor tipuri de enterocolită

Tabelul 14-4 Caracteristici ale enterocolitei bacteriene

Tipul infecției	Distribuție geografică	Purtător (rezervor)	Transmitere	Epidemiologie	Regiuni GI afectate	Simptome	Complicații
Holeră	India, Africa	Crustacee	Fecal-orală, apă	Sporadică, endemică, epidemică	Intestin subțire	Diaree apoasă severă	Dehidratare, dezechilibre electrolitice
Specii de <i>Campylobacter</i>	Țări dezvoltate	Pui, oi, porci, vite	Păsări de curte, lapte, alte alimente	Sporadică, copii, călători	Colon	Diaree apoasă sau sangvinolentă	Artrită, sindrom Guillain-Barré
Shigelloză	Țări în curs de dezvoltare	Oameni	Fecal-orală, alimente, apă	Copii	Colon stâng, ileon	Diaree sangvinolentă	Artrită reactivă, sindrom hemolitic uremic
Salmoneloză	În toată lumea	Păsări de curte, animale de fermă, reptile	Carne, păsări de curte, ouă, lapte	Copii, vârstnici	Colon și intestin subțire	Diareea apoasă sau sangvinolentă	Septicemie
Febră enterică (tifoidă)	India, Mexic, Filipine	Oameni	Fecal-orală, apă	Copii, adolescenți, călători	Intestin subțire	Diaree sangvinolentă, febră	Infecție cronică, stare de purtător, encefalopatie, miocardită
Specii de <i>Yersinia</i>	Europa centrală și de nord	Porci	Carne de porc, lapte, apă	Cazuri în focare	Ileon, apendice, colon drept	Durere abdominală, febră, diaree	Autoimune, e.g., artrită reactivă
<i>Escherichia coli</i> Enterotoxigenă (ETEC)	Țări în curs de dezvoltare	Necunoscut	Alimente, fecal-orală	Sugari, adolescenți, călători	Intestin subțire	Diaree apoasă severă	Dehidratare, dezechilibre electrolitice
Enterohemoragică (EHEC)	În toată lumea	Larg răspândită, inclusiv vite	Carne de vită, lapte, produse proaspete	Sporadică și epidemică	Colon	Diaree sangvinolentă	Sindrom hemolitic uremic
Enteroinvazivă (EIEC)	Țări în curs de dezvoltare	Necunoscut	Brânză, alte alimente, apă	Copii mici	Colon	Diaree sangvinolentă	Necunoscute
Enterogregantă (EAEC)	În toată lumea	Necunoscut	Necunoscută	Copii, adulți, călători	Colon	Diaree nesangvinolentă, afebril	Insuficient identificate
Colită pseudomembranoasă (<i>C. difficile</i>)	În toată lumea	Oameni, spitale	Antibiotice favorizează apariția	Imunodeprimați, tratați cu antibiotice	Colon	Diaree apoasă, febră	Recidive, megacolon toxic
Boala Whipple	Rural > urban	Necunoscut	Necunoscută	Rară	Intestin subțire	Malabsorbție	Artrită, boli ale SNC
Infecție micobacteriană	În toată lumea	Necunoscut	Necunoscută	Imunodeprimați	Intestin subțire	Malabsorbție, diaree, febră	Pneumonie, infecție cu alte localizări

SNC, sistem nervos central, GI, gastrointestinal

bacteriană. Enterocolitele bacteriene, virale și parazitare reprezentative sunt discutate mai jos.

Holera

Microorganismele *Vibrio cholerae* sunt bacterii Gram-negative în formă de virgulă care determină holera, o boală care a fost endemică în Valea Gangelui din India și din Bangladesh de-a lungul întregii istorii. *V. cholerae* se transmite în principal prin apa de băut contaminată. Totuși, poate fi prezent și în alimente și poate determina cazuri rare de boală asociată consumului fructelor de mare. Există o variație sezonieră semnificativă în cele mai multe climate cauzată de înmulțirea rapidă a bacteriilor *Vibrio* în condiții de vreme caldă; dintre animale, singurele purtătoare sunt crustaceele și planctonul. Relativ puține dintre serotipurile de *V. cholerae* sunt patogene, dar și alte specii de *Vibrio* pot provoca boala.

PATOGENEZĂ

În ciuda diareei severe, microorganismele *Vibrio* sunt neinvazive și rămân în lumenul intestinal. Proteinele flagelate, care sunt implicate în motilitate și fixare, sunt necesare pentru o colonizare bacteriană eficientă, iar o metaloproteină secretată, care are și activitate de hemaglutină, este importantă pentru desprinderea și eliminarea bacteriei în materiile fecale. Totuși, **enterotoxina preformată**, toxina holerică, este cea care determină boala. Toxina holerică, alcătuită din cinci subunități B care controlează endocitoza și o singură subunitate A activă, este transportată în reticulul endoplasmic prin **transport retrograd**. Un fragment din subunitatea A este transportat din lumenul reticulului endoplasmic în citosol, unde reacționează cu factorii citosolici de ribozilare ai ADP pentru a ribozila și a activa proteina $G_{s\alpha}$. Aceasta stimulează adenilat-ciclaza, iar creșterea consecutivă a adenozin-monofosfatului ciclic (AMPc) intracelular deschide regulatorul conductanței transmembranare a fibrozei chistice (CFTR), care eliberează ioni de clor în lumen. Absorbția ionilor de sodiu și bicarbonat este de asemenea redusă. Acumularea acestor ioni creează un gradient osmotic ce atrage apa în lumen, ducând la **diaree secretorie** abundentă. În mod surprinzător, probele biopsice de mucoasă prezintă numai modificări morfologice minime.

Manifestări clinice

Cele mai multe dintre persoanele expuse sunt asimptomatice sau manifestă doar diaree ușoară. În forma severă de boală debutul este brusc cu diaree apoasă și vărsături după o perioadă de incubație de 1-5 zile. Rata producției de scaune diareice poate ajunge la 1 litru pe oră, ducând la deshidratare, hipotensiune, dezechilibre electrolitice, crampe musculare, anurie, șoc, pierderea cunoștinței și moarte. Cele mai multe decese apar în primele 24 de ore de la debut. Deși rata mortalității pentru holera severă este de 50-70% fără tratament, reechilibrarea hidroelectrolitică poate salva mai mult de 99% din pacienți.

Enterocolita cu *Campylobacter*

Campylobacter jejuni este cel mai frecvent agent patogen bacterian enteric în țările dezvoltate și este o cauză importantă a diareei călătorului. Cele mai multe infecții sunt asociate cu consumul de carne de pui insuficient preparat termic, dar unele îmbolnăviri pot fi cauzate și de laptele nepasteurizat sau de apa contaminată.

PATOGENEZĂ

Patogeneza infecției cu *Campylobacter* este insuficient cunoscută, dar contribuie patru factori majori de virulență: motilitatea, aderența, producția de toxine și invazivitatea bacteriei. Motilitatea microorganismului *Campylobacter* este asigurată de flageli, ceea ce facilitează aderența și colonizarea, etape necesare pentru invazia mucoasei. Unele tulpini de *C. jejuni* eliberează citotoxine care produc leziuni epiteliale și o enterotoxină asemănătoare cu toxina holerică. **Dizenteria** este asociată cu invazia și apare numai în infecția cu câteva tulpini de *Campylobacter*. **Febra enterică** apare când bacteriile proliferază în lamina propria și în ganglionii limfatici mezenterici.

Infecția cu *Campylobacter* poate duce la artrită reactivă, mai ales la pacienții cu HLA-B27. Alte complicații extraintestinale, ca eritemul nodos și sindromul Guillain-Barré (o paralizie flască produsă de inflamația de cauză autoimună a nervilor periferici), nu sunt legate de HLA. Din fericire, sindromul Guillain-Barré apare la 0,1% sau mai puțin dintre persoanele infectate cu *Campylobacter*.

MORFOLOGIE

Campylobacter, *Shigella*, *Salmonella* și multe alte infecții bacteriene, inclusiv *Yersinia* și *E. coli*, produc toate leziuni histopatologice asemănătoare, reunite sub denumirea de **colită acută auto-limitată**, iar acești agenți patogeni nu pot fi identificați prin biopsie tisulară. Diagnosticul de certitudine se stabilește prin coprocultură. Aspectul histologic al colitei acute auto-limitate include o lamina propria proeminentă și infiltrate intraepiteliale cu neutrofile (Fig. 14-23, A); de asemenea pot fi prezente **criptita** (prezența de neutrofile în epiteliul criptelor) și **abcese criptice** (cripte cu acumulări de neutrofile în lumen). În cele mai multe cazuri de colită acută auto-limitată, păstrarea arhitecturii criptelor ajută la diferențierea acestor infecții de boala inflamatorie intestinală (Fig. 14-23, B).

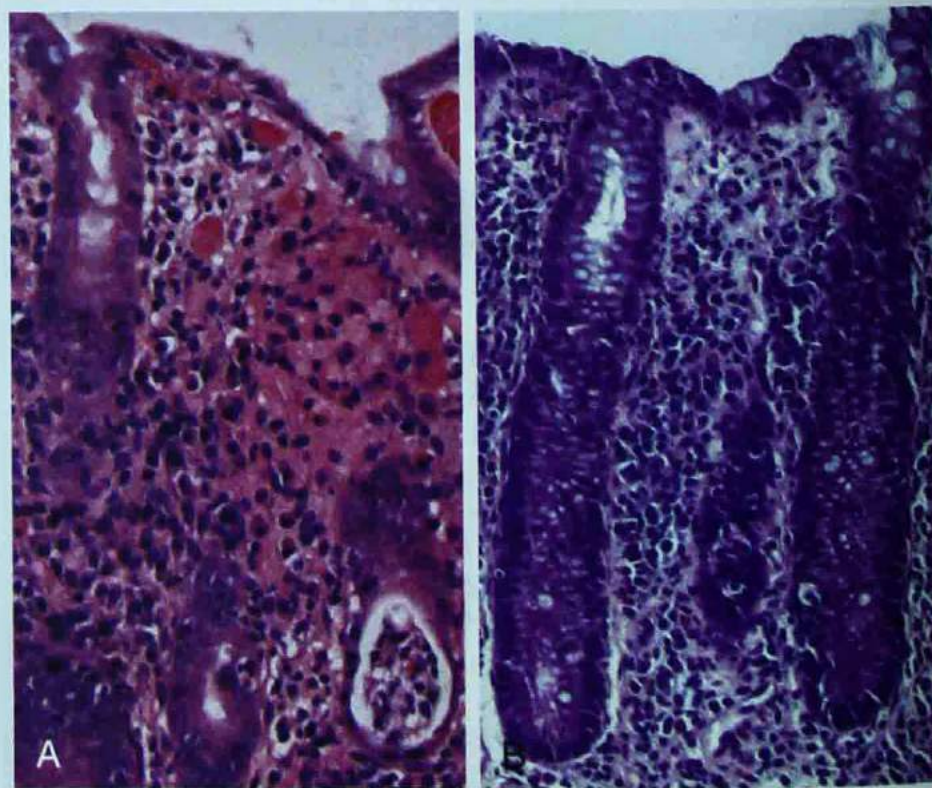


Figura 14-23 Enterocolită bacteriană. **A**, Infecția cu *Campylobacter jejuni* determină colită acută auto-limitată. Se observă neutrofile în epiteliul de suprafață și în cel al criptelor, iar în dreapta jos un abces criptic. **B**, Infecția cu *Escherichia coli* enteroinvazivă este asemănătoare cu alte enterocolite acute auto-limitate. Se observă menținerea arhitecturii și a spațiilor normale a criptelor, în ciuda abundenței de neutrofile intraepiteliale.

Manifestări clinice

Ingerarea a cel puțin 500 de microorganisme de *C. jejuni* poate provoca boala după o perioadă de incubație de până la 8 zile. Diareea apoasă, acută sau cu debut după un prodrom similar gripei, este principala manifestare, iar dizenteria apare la 15-50% din pacienți. Pacienții pot continua să elimine bacterii timp de o lună sau mai mult după vindecarea clinică. Boala este auto-limitată și de aceea antibioterapia nu este în general necesară. Diagnosticul se stabilește prin coprocultură, deoarece modificările histologice nu sunt specifice pentru colita cu *Campylobacter*.

Shigelloza

Microorganismele *Shigella* sunt bacili Gram-negativi neîncapsulați, imobili, facultativ anaerobi. Deși omul este unicul purtător cunoscut, *Shigella* rămâne una dintre cele mai frecvente cauze de diaree sangvinolentă. S-a estimat că 165 de milioane de cazuri apar la nivel mondial în fiecare an. Shigellele sunt extrem de transmisibile pe cale fecal-orală sau prin consumul de apă și alimente contaminate; doza infectantă constă în mai puțin de 100 microorganisme, iar fiecare gram de materii fecale conține până la 10^9 microorganisme în timpul fazei acute a bolii.

În SUA și în Europa, cel mai frecvent afectați sunt copiii din creșe, muncitorii sezonieri, călătorii în țări în curs de dezvoltare și persoanele care trăiesc în aziluri. Cele mai multe infecții și decese cauzate de *Shigella* apar la copii cu vârsta sub 5 ani; în țările în care *Shigella* este endemică, ea este responsabilă pentru aproximativ 10% din toate cazurile de boală diareică la copii și pentru până la 75% din decesele cauzate de diaree.

PATOGENEZĂ

Microorganismele de *Shigella* sunt rezistente la mediul acid din stomac, ceea ce explică parțial doza infectantă foarte mică. Odată ajunse în intestin, microorganismele sunt preluate de celulele epiteliale M care sunt specializate în reținerea și captarea antigenelor din lumen. După proliferare intracelulară, bacteriile pătrund în lamina proprie. Aceste bacterii infectează apoi celulele epiteliale ale intestinului subțire și ale colonului prin membranele bazolaterale, care exprimă receptori bacterieni. Alternativ, shigellele din lumen pot modula direct joncțiunile epiteliale strânse pentru a expune receptori bacterieni bazolaterali. Fenomenul acesta este parțial mediat de proteinele de virulență ale bacteriei, dintre care unele sunt injectate direct în citoplasma gazdei printr-un sistem de secreție de tip III. Unele serotipuri de *Shigella dysenteriae* eliberează și toxina Shiga Stx, care inhibă sinteza proteică la eucariote și provoacă moartea celulei gazdă.

MORFOLOGIE

Infecțiile cu *Shigella* sunt mai frecvente în colonul stâng, dar pot afecta și ileonul, ceea ce reflectă abundența de celule M din epiteliul care acoperă plăcile Peyer. Aspectul histologic în stadiile inițiale este asemănător cu cel din alte colite acute auto-limitate. În cazurile mai severe, mucoasa este hemoragică și ulcerată și pot fi prezente pseudomembrane. Posibil din

cauza tropismului pentru celulele M, pot apărea ulcere aftoase asemănătoare cu cele din boala Crohn. Există un risc substanțial de a confunda afecțiunea cu boala inflamatorie intestinală cronică, în special dacă arhitectura criptelor este distorsionată. Infecția cu *Shigella* este confirmată prin coprocultură.

Caracteristici clinice

După o perioadă de incubație de 1-7 zile, *Shigella* produce o boală auto-limitată caracterizată printr-un episod de circa 6 zile de diaree, febră și durere abdominală. Diareea apoasă inițială evoluează către o fază de dizenterie la aproximativ 50% din pacienți, iar simptomele generale pot persista până la o lună. Într-un număr mic de cazuri la adulți, boala poate avea un debut subacut. Tratamentul cu antibiotice scurtează evoluția clinică și reduce timpul în care microorganismele sunt eliminate prin materiile fecale, dar medicamentele antidiareice sunt contraindicate deoarece pot prelungi simptomele prin întârzierea eliminării bacteriilor.

Complicațiile infecției cu *Shigella* sunt rare și cuprind artrita reactivă, o triadă formată din artrită sterilă, uretrită și conjunctivită, care afectează cu predilecție bărbați între 20-40 de ani, cu HLA-B27 pozitiv. Sindromul hemolitic-uremic, care de obicei este asociat cu *Escherichia coli* enterohemoragică (EHEC), poate fi cauzat și de infecția cu shigelle care secretă toxina Shiga.

Escherichia coli

Escherichia coli sunt bacili Gram-negativi care colonizează tractul GI sănătos; cei mai mulți sunt nepatogeni, dar un subgrup provoacă îmbolnăvirea la oameni. Aceste tipuri patogene sunt clasificate în funcție de morfologie, de mecanismul patogen și de comportamentul in vitro (Tabelul 14-4). Pe scurt, mecanismele lor patogene sunt:

- **Microorganismele *E. coli* enterotoxigene (ETEC)** sunt principala cauză de diaree a călătorului și sunt răspândite pe cale fecal-orală. Ele eliberează o toxină termo-labilă (TL) care este similară cu toxina holerei, și o toxină termo-stabilă (TS) care crește GMPc intracelular cu efecte similare creșterilor AMPc cauzate de TL.
- **Microorganismele *E. coli* enterohemoragice (EHEC)** sunt clasificate ca serotipuri O157:H7 și non-O157:H7. În țările dezvoltate, îmbolnăvirile cu *E. coli* O157:H7 au fost asociate cu consumul de carne tocată de vită gătită necorespunzător, lapte și legume. Ambele serotipuri, O157:H7 și non-O157:H7, produc toxine tip Shiga și pot provoca dizenterie. De asemenea, pot cauza sindromul hemolitic-uremic (Capitolul 13).
- **Microorganismele *E. coli* enteroinvazive (EIEC)** se aseamănă bacteriologic cu *Shigella*, dar nu produc toxine. Ele invadează celulele epiteliale intestinale și produc diaree sangvinolentă.
- **Microorganismele *E. coli* enteroagregante (EAEC)** se fixează de enterocite prin fimbrii de aderență. Deși produc toxine TL și toxine tip Shiga, leziunile histologice sunt minime.

Salmoneloză

Speciile de *Salmonella*, care fac parte din familia Enterobacteriaceae de bacili Gram-negativi, sunt împărțite în *Salmonella typhi*, agentul etiologic al febrei tifoide (discutată în secțiunea următoare) și în tulpini netifoide de

Salmonella care produc gastroenterită. De obicei, infecția netifoidă cu *Salmonella* este cauzată de *Salmonella enteritidis*; mai mult de un milion de cazuri apar în fiecare an în SUA, ceea ce duce la 2000 de decese; prevalența este chiar mai mare în multe alte țări. Infecția este foarte frecventă la copiii mici și la persoanele vârstnice, cu vârf de incidență vara și toamna. Transmiterea se face de obicei prin alimente contaminate, în special carne crudă sau insuficient preparată termic, păsări de fermă, ouă și lapte.

PATOGENEZĂ

Sunt necesare foarte puține microorganisme de *Salmonella* viabile pentru a produce infecția, iar absența acidului gastric, cum este cazul persoanelor cu gastrită atrofică sau cele care primesc terapie antiacidă, reduce și mai mult inoculul necesar. Salmonellele posedă **gene de virulență care codifică un sistem de secreție tip III** capabil să transfere proteinele bacteriene în celulele M și în enterocite. Proteinele transferate activează Rho GTP-azele celulei gazdă, declanșând astfel rearanjarea actinei și includerea bacteriilor în fagozomi în care acestea pot crește. De asemenea, salmonellele secretă o moleculă care determină eliberarea epitelială a unui eicosanoid chemoatractant ce atrage neutrofilele în lumen și agravează leziunile mucoasei. Coproculturile sunt esențiale pentru diagnostic.

Febra tifoidă

Febra tifoidă, numită și febră enterică, este cauzată de *Salmonella typhi* și de *Salmonella paratyphi*. Afectează până la 30 de milioane de persoane din întreaga lume în fiecare an. Infecția cu *S. typhi* este mai frecventă în zonele endemice, unde afectează predominant copiii și adolescenții. În schimb, *S. paratyphi* predomină la călători și la locuitorii din țările dezvoltate. Omul este singurul purtător al *S. typhi* și al *S. paratyphi*, iar transmiterea are loc de la un individ la altul sau prin intermediul alimentelor sau al apei contaminate. Colonizarea vezicii biliare poate fi asociată cu calculii biliari și o stare de purtător cronic. Infecția acută se manifestă prin anorexie, dureri abdominale, meteorism abdominal, greață, vărsături și diaree sangvinolentă urmată de o scurtă fază asimptomatică care lasă locul bacteriemiei și febrei cu simptome pseudogripale. În această fază, identificarea microorganismelor prin hemocultură impune antibioterapie care poate preveni continuarea evoluției bolii. În absența tratamentului, faza febrilă este urmată de o perioadă de până la 2 săptămâni de febră înaltă persistentă și sensibilitate abdominală care poate sugera apendicita. Pe torace și abdomen apar *rozeole*, mici leziuni eritematoase maculo-papuloase. Diseminarea sistemică poate cauza *complicații extraintestinale*, care includ encefalopatie, meningită, convulsii, endocardită, miocardită, pneumonie și colecistită. Pacienții cu anemie falciformă au susceptibilitate crescută pentru osteomieliita cu *Salmonella*.

Ca și *S. enteritidis*, *S. typhi* și *S. paratyphi* sunt preluate de celulele M și apoi înglobate de celulele mononucleare din țesutul limfoid subiacent. Ca urmare, infecția determină creșterea în dimensiuni a plăcilor Peyer din ileonul terminal, care formează proeminențe de tip platou cu diametru de până la 8 cm. Prin descuamarea mucoasei apar ulcere ovale orientate în lungul axului lung al ileonului. Însă, spre deosebire de *S. enteritidis*, *S. typhi* și *S. paratyphi*

se pot răspândi prin vasele limfatice și sanguine. Ca urmare se produce hiperplazia ganglionilor limfatici de drenaj, în care se acumulează fagocitele care conțin bacterii. În plus, splina este mărită și moale, cu pulpa roșie palidă, structuri foliculare șterse și hiperplazie proeminentă a fagocitelor. De asemenea, în ficat, măduva hematogenă și ganglionii limfatici sunt prezente focare mici de necroză parenchimatousă, răspândite aleator, cu agregate de macrofage, numite *noduli tifici*.

Colita pseudomembranoasă

Colita pseudomembranoasă, determinată de obicei de *Clostridium difficile*, este cunoscută și drept colita asociată administrării de antibiotice, sau diareea asociată administrării de antibiotice. Ultimii doi termeni se aplică atunci când diareea apare în timpul sau după cura antibiotică și poate fi determinată atât de *C. difficile*, cât și de *Salmonella*, *C. perfringens* tip A, sau *S. aureus*. Totuși, ultimele două microorganisme produc enterotoxine și sunt agenți obișnuiți ai toxiinfecțiilor alimentare. Ele nu induc formarea de pseudomembrane. Distrugerea de către antibiotice a microflorei normale a colonului permite proliferarea lui *C. difficile*. Toxinele eliberate de *C. difficile* determină ribozilarea GTP-azelor mici, precum Rho, și produc distrugerea citoscheletului epitelial, dispariția barierei joncțiunilor intercelulare, eliberarea de citokine și apoptoză.

MORFOLOGIE

Colita cu *C. difficile* complet dezvoltată este însoțită de formarea unor **pseudomembrane** (Fig. 14-12, A) alcătuite dintr-un strat aderent de celule inflamatorii și detritus la nivelul leziunilor mucoasei colonice. Epiteliul de suprafață este denudat, iar lamina propria superficială conține un infiltrat cu neutrofile dens și uneori trombi de fibrină în capilare. La nivelul leziunilor colonice, criptele sunt dilatate de un exsudat mucopurulent care „erupe” la suprafață într-o manieră ce amintește de un vulcan (Fig. 14-24, B).

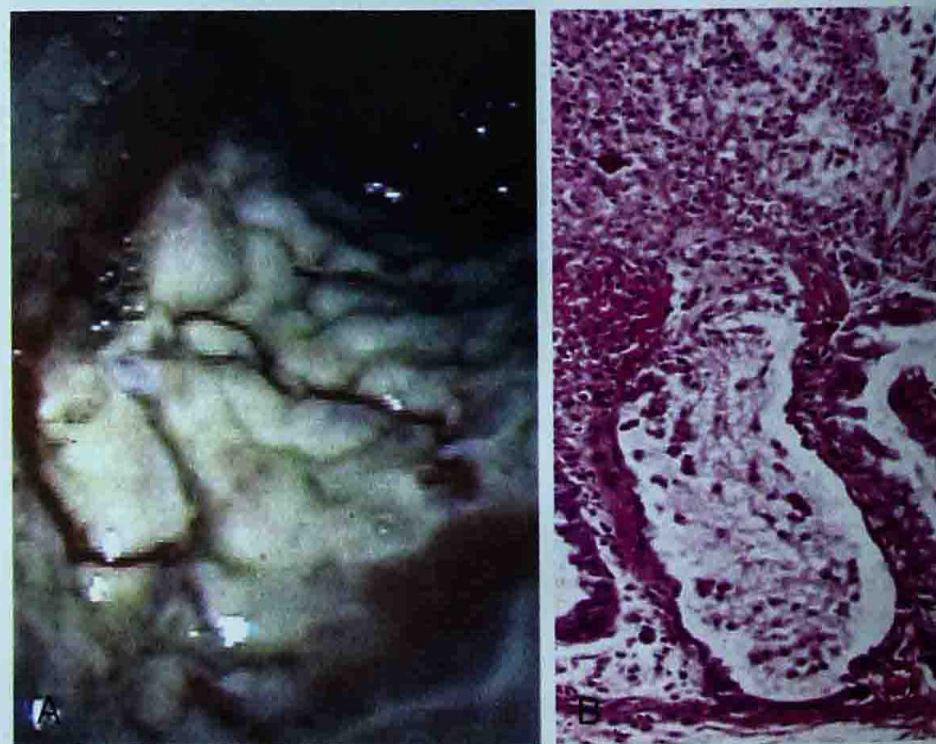


Figura 14-24 Colita cu *Clostridium difficile*. **A**, Colonul este acoperit de pseudomembrane brune alcătuite din neutrofile, celule epiteliale moarte și detritus inflamator (vedere endoscopică). **B**, Aspectul tipic al neutrofilelor emanate dintr-o criptă amintește de o erupție vulcanică.

Manifestări clinice

În afară de expunerea la antibiotice, factorii de risc pentru colita cu *C. difficile* cuprind vârsta înaintată, spitalizarea și imunosupresia. Microorganismul este prevalent în special în spitale; până la 20% din adulții spitalizați sunt infectați cu *C. difficile* (un procent de 10 ori mai mare decât în populația generală), dar cei mai mulți dintre pacienții infectați nu dezvoltă boala. Colita cu *C. difficile* se manifestă prin febră, leucocitoză, dureri abdominale, crampe, hipoalbuminemie, diaree apoasă și deshidratare. În materiile fecale pot fi prezente leucocite și sângerări oculte, dar diareea sangvinolentă vizibilă macroscopic este rară. Diagnosticul de colită cu *C. difficile* se stabilește mai degrabă prin identificarea toxinei *C. difficile* decât prin cultură, și este susținut de rezultatele histopatologice caracteristice. Terapia cu metronidazol sau cu vancomicina este în general eficientă, dar tulpinile de *C. difficile* antibioretizente și hipervirulente sunt din ce în ce mai frecvente, iar infecția poate reapărea la pacienții cu risc.

Norovirusul

Norovirusul, cunoscut în trecut ca virusul tip Norwalk, este un agent patogen frecvent în gastroenterita infecțioasă nonbacteriană. Norovirusul produce aproximativ jumătate din epidemiile de gastroenterită în întreaga lume și este o cauză sporadică frecventă de gastroenterită în țările dezvoltate. Epidemiile localizate sunt de obicei legate de alimentele sau de apa contaminate, dar majoritatea cazurilor sporadice apar prin transmitere directă de la un individ la altul. Infecțiile se răspândesc cu ușurință în școli, spitale și azile, iar în ultima vreme, pe navele de croazieră. După o scurtă perioadă de incubatie, persoanele infectate prezintă greață, vărsături, diaree apoasă și dureri abdominale. Aspectul biopsic este nespecific. Boala este auto-limitată.

Rotavirusul

Rotavirusul, un microorganism încapsulat, infectează 140 de milioane de persoane și provoacă un milion de decese în fiecare an, statistici care fac din rotavirus cea mai frecventă cauză de diaree severă la copii și de decese legate de boala diareică din întreaga lume. Copiii cu vârste între 6 și 24 de luni sunt cei mai vulnerabili. Protecția din primele 6 luni de viață este probabil asigurată de anticorpii împotriva rotavirusului prezenți în laptele matern, în timp ce protecția după vârsta de 2 ani este datorată imunității dezvoltate după prima infecție. Îmbolnăvirile sunt frecvente în spitale și în creșe, iar infecția se răspândește cu ușurință; inoculul infectant minim estimat este de numai 10 particule virale. Rotavirusul infectează și distruge selectiv enterocitele mature (absorbante) din intestinul subțire, iar suprafața vilozităților este repopulată de celule secretoare imature. Această modificare a capacității funcționale duce la pierderea funcției de absorbție și secreția netă de apă și electroliți, asociată cu o diaree osmotică indusă de absorbția incompletă a substanțelor nutritive. Ca și norovirusul, rotavirusul produce o infecție aparentă clinic după o scurtă perioadă de incubatie manifestată prin vărsături și diaree apoasă timp de câteva zile. În prezent sunt disponibile vaccinuri a căror administrare a început să modifice epidemiologia infecției cu rotavirus. Din motive necunoscute, vaccinurile orale anti-rotavirus au fost mai puțin eficiente în țările în curs de dezvoltare, unde sunt cele mai necesare.

Boala parazitară

Deși virusurile și bacteriile sunt principalii agenți patogeni enterici în SUA, bolile parazitare și infecțiile cu protozoare afectează mai multe de jumătate din populația lumii, având o evoluție cronică sau recurentă. Intestinul subțire poate adăposti până la 20 de specii de paraziți, care includ nematode, precum viermii cilindrici *Ascaris* și *Strongyloides*; viermi cu cârlig și oxiuri; cestode, inclusiv viermi plăți și tenii; trematode sau viermii de gălbează; și protozoare.

- *Ascaris lumbricoides*. Acest nematod infectează mai mult de un miliard de persoane în întreaga lume ca rezultat al contaminării fecal-orale umane. Ouăle ingerate eclozează în intestin și larvele penetrează mucoasa intestinală. De aici, larvele migrează prin circulația splanhnică până în ficat, unde produc abcese hepatice, și apoi prin circulația sistemică ajung în plămâni, unde pot cauza pneumonită cu *Ascaris*. În ultimul caz, larvele migrează ascendent prin trahee, sunt înghițite și ajung din nou în intestin unde se maturează în viermi adulți.
- *Strongyloides*. Larvele de *Strongyloides* trăiesc în solul contaminat cu fecale și pot penetra tegumentul indemn. Migrează prin plămâni către trahee, de unde sunt înghițite și apoi se maturează în viermi adulți în intestin. Spre deosebire de alți viermi intestinali, care au nevoie de un stadiu de ou sau de larvă în afara organismului uman, ouăle de *Strongyloides* pot ecloza în intestin și pot elibera larvele care penetrează mucoasa, creând un cerc vicios numit auto-infectare. Deci, infecția cu *Strongyloides* poate persista pe toată durata vieții, iar la indivizii imunodeprimați infecțiile pot fi masive.
- *Necator americanus* și *Ancylostoma duodenale*. Acești viermi cu cârlig infectează un miliard de persoane în întreaga lume și determină o morbiditate semnificativă. Infecția este inițiată de pătrunderea larvei prin tegument. După dezvoltarea în plămâni, larvele ascensionează în trahee și sunt înghițite. În duoden, larvele se maturează, iar viermii adulți se atașează la mucoasă, se hrănesc cu sânge și se reproduc. Viermii cu cârlig sunt cea mai importantă cauză de anemie feriprivă în țările în curs de dezvoltare.
- *Giardia lamblia*. Acest protozoar flagelat, numit și *Giardia duodenalis* sau *Giardia intestinalis*, produce cea mai frecventă infecție parazitară patogenă la om și se răspândește prin apă sau alimente contaminate cu fecale. Infecția poate apărea după ingerarea a numai 10 chisturi. Deoarece chisturile sunt rezistente la clor, microorganismele de *Giardia* sunt endemice în instalațiile de alimentare cu apă nefiltrată publice din mediul urban și rural. În mediul acid din stomac are loc eliberarea trofozoitilor din chisturi. IgA secretorii și secreția de IL-6 a mucoasei sunt importante pentru vindecarea infecțiilor cu *Giardia*, iar persoanele imunodeprimate, cu agamaglobulinemie sau malnutriție dezvoltă adesea infecție severă. *Giardia* evită mecanismele imune modificându-și în mod continuu antigenele majore de suprafață (proteine de suprafață) și poate persista timp de luni sau de ani, determinând simptome intermitente. Infecția cu *Giardia* scade expresia enzimelor marginii în perie, inclusiv a lactazei, și determină leziuni ale microvililor și apoptoza celulelor epiteliale ale intestinului subțire. Trofozoizii de *Giardia* sunt neinvazivi și pot fi identificați pe fragmentele biopsice duodenale datorită formei lor caracteristice de pară. Clinic, giardioza se caracterizează prin diaree acută sau cronică și poate duce la malabsorbție.

REZUMAT

Enterocolita infecțioasă

- *Vibrio cholerae* secretă o toxină preformată care determină secreția masivă a ionilor de clor. Apa pătrunde în lumenul intestinal ca urmare a gradientului osmotic rezultat, și astfel se instalează **diareea secretorie**.
- *Campylobacter jejuni* este cea mai frecventă bacterie patogenă enterică în țările dezvoltate, fiind și agentul etiologic al diareei călătorului. Cele mai multe tulpini sunt neinvazive. Speciile de *Salmonella* și de *Shigella* sunt invazive și se asociază cu diaree sangvinolentă exsudativă (dizenteria). Infecția cu *Salmonella* este o cauză frecventă de toxiinfecție alimentară. *S. typhi* poate determina boala sistemică (febra tifoidă).
- Colita pseudomembranoasă este declanșată frecvent de antibioterapie care produce dezechilibrul microflorei normale și permite colonizarea și creșterea *C. difficile*. Microorganismul eliberează toxine care interferă cu funcțiile epitelului. Reacția inflamatorie asociată include aspectul caracteristic în erupție de vulcan al neutrofilelor din criptele colonice, care formează pseudomembrane mucopurulente.
- *Rotavirusul* este cea mai frecventă cauză de diaree severă în copilărie și de mortalitate prin diaree la nivel mondial. Diareea este secundară distrugerii enterocitelor mature, ceea ce duce la malabsorbție și secreție.
- Infecțiile parazitare și cu protozoare afectează mai mult de jumătate din populația lumii, având o evoluție cronică sau recurentă.

BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Diverticulita sigmoidiană

În general, boala diverticulară se referă la invaginări pseudo-diverticulare dobândite ale mucoasei și ale submucoasei colonice. Astfel de *diverticuli colonici* sunt rari la persoanele cu vârsta sub 30 de ani, dar prevalența lor atinge 50% la populațiile occidentale după vârsta de 60 de ani. Diverticuli sunt de obicei multipli, iar afecțiunea este numită **diverticuloză**. Această boală este mult mai rară în Japonia și în țările neindustrializate, probabil din cauza diferențelor alimentare.

PATOGENEZĂ

Diverticuli colonici tind să se dezvolte în condiții de presiune intraluminală crescută în colonul sigmoid. Acest proces este facilitat de structura unică a muscularei proprii colonice, în care nervii, vasele arteriale drepte și învelișurile lor conjunctive pătrund în stratul muscular intern circular, determinând discontinuități în peretele muscular. În alte părți ale intestinului, aceste spații sunt consolidate de stratul extern, longitudinal, al muscularei proprii, dar în colon acest strat este discontinuu, fiind împărțit în trei benzi numite **teniile colonului**. Presiunea intraluminală mare poate fi generată de contracții peristaltice exagerate cu sechestrarea spastică a unor segmente de intestin, contracții care pot fi exacerbate de dietele sărace în fibre, care reduc cantitatea de materii fecale.

MORFOLOGIE

Anatomic, diverticuli colonici sunt invaginări mici, ca niște baloane, de obicei cu diametrul de 0,5-1 cm, care apar distribuite regulat între teniile colonului (Fig. 14-25, A). Cel mai frecvent sunt întâlniți în colonul sigmoid, dar în cazurile severe pot afecta și alte regiuni ale colonului. Deoarece diverticuli sunt compresibili, evacuează ușor conținutul fecal și adeseori sunt înconjurați la suprafața colonului de **apendici epiploici** alcătuiți din grăsime, ei pot trece neobservați la o inspecție simplă. Diverticuli colonici au un perete subțire, alcătuit din mucoasă aplatizată sau atrofică, din submucoasă comprimată și din musculară proprie atenuată – această ultimă componentă este adeseori complet absentă (Fig. 14-30, B și C). Hipertrofia stratului circular al muscularei proprii în segmentul intestinal afectat este frecventă. Obstrucția diverticulilor duce la modificări inflamatorii, respectiv **diverticulită** și peridiverticulită. Deoarece peretele diverticulului este susținut doar de musculara mucoasei și de un strat subțire de țesut adipos subseros, inflamația și creșterea presiunii într-un diverticul obstruat pot duce la **perforație**. Cu sau fără perforație, diverticulita recurentă poate determina colită segmentară, îngroșarea fibroasă a peretelui colonic și a țesutului adiacent, sau formarea de stenoze. Perforația poate determina formarea de abcese pericolonice, dezvoltarea de traiecte fistuloase și ocazional peritonită.

Manifestări clinice

Majoritatea persoanelor cu boală diverticulară rămân asimptomatice toată viața. Aproximativ 20% din cei afectați prezintă simptome care includ colici intermitente, disconfort abdominal inferior permanent, constipație și diaree.

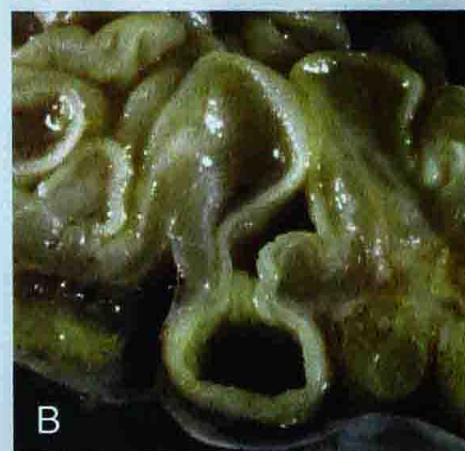


Figura 14-25 Boală diverticulară sigmoidiană. **A**, Diverticuli plini cu materii fecale distribuiți regulat. **B**, Secțiune transversală pe care se observă invaginări ale mucoasei în musculara proprie. **C**, Imagine de microscopie optică cu obiectiv mic a unui diverticul sigmoidian, ce evidențiază invaginarea mucoasei și a submucoasei în musculara proprie.

Studiile longitudinale au arătat că, deși diverticuli pot regresa în perioada lor incipientă de dezvoltare, de obicei în timp devin mai numeroși și mai mari. Este neclar dacă dieta bogată în fibre previne această evoluție sau protejează împotriva diverticulitei. Cel mai frecvent, diverticulita se remite spontan sau după tratament antibiotic și doar câțiva pacienți necesită intervenție chirurgicală.

REZUMAT

Diverticulita sigmoidiană

- **Boala diverticulară** a colonului sigmoid este frecventă la populațiile occidentale după vârsta de 60 de ani. Factorii etiologici care contribuie la această boală includ dieta săracă în fibre, spasmul colonic și configurația anatomică a colonului. Inflamația diverticulilor, numită *diverticulită*, afectează o mică parte din persoanele cu *diverticuloză*, dar poate determina perforație în cazurile cele mai severe.

Boala inflamatorie a intestinului

Boala inflamatorie a intestinului (IBD, engl. inflammatory bowel disease) este o afecțiune cronică determinată de activarea inadecvată a imunității mucoasei. IBD cuprinde două entități majore, *boala Crohn* și *colita ulcerativă*. Cele două boli se deosebesc prin distribuția zonelor afectate și prin aspectul morfologic al leziunilor la nivelul acestor zone (Fig. 14-26, Tabelul 14-5). *Colita ulcerativă* este limitată la colon și rect și afectează doar mucoasa și submucoasa. În

Tabelul 14-5 Elemente caracteristice care diferențiază boala Crohn de colita ulcerativă

Caracteristică	Boala Crohn	Colita ulcerativă
Aspect macroscopic		
Regiunea din intestin afectată	Ileon ± colon	Doar colon
Afectare rectală	Uneori	Întotdeauna
Distribuție	Leziuni discontinue	Difuză
Stricturi	Da	Rare
Aspectul peretelui intestinal	Îngroșat	Subțire
Inflamație	Transmurală	Limitată la mucoasă și submucoasă
Formare de pseudopolipi	Moderată	Marcată
Ulcere	Profunde, în formă de lamă de cuțit	Superficiale, cu bază largă
Reacție limfoidă	Marcată	Moderată
Fibroză	Marcată	Moderată spre absentă
Serozită	Marcată	Absentă
Granuloame	Da (~35%)	Absente
Fistule/sinusuri	Da	Absente
Aspect clinic		
Fistulă perianală	Da (în boala colonică)	Nu
Malabsorbția lipidelor/vitaminelor	Da	Nu
Potențial malign	În afectarea colonică	Da
Recidive după intervenție chirurgicală	Frecvente	Nu
Megacolon toxic	Nu	Da

NOTĂ: Nu toate caracteristicile sunt obligatoriu prezente în fiecare caz.

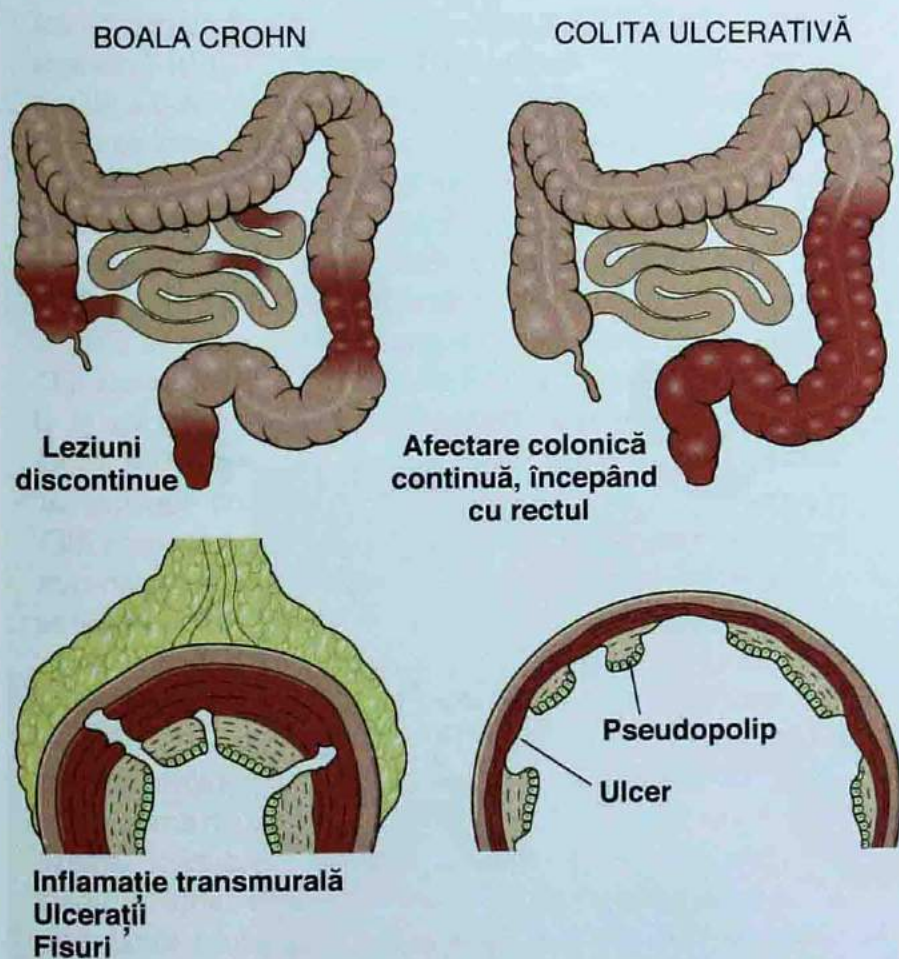


Figura 14-26 Distribuția leziunilor în boala inflamatorie a intestinului. Diferențierea între boala Crohn și colita ulcerativă se bazează în special pe morfologie.

schimb, *boala Crohn*, care este numită și *ileită terminală* (din cauza afectării frecvente a ileonului), poate afecta orice zonă a tractului gastrointestinal și este adesea transmurală.

Epidemiologie

Atât boala Crohn cât și colita ulcerativă sunt mai frecvente la femei și adesea se manifestă în adolescență sau la adulții tineri. În țările occidentale industrializate, IBD este mai frecventă la populația albă, în timp ce în SUA este de 3-5 ori mai frecventă la evreii Ashkenazi originari din estul Europei. Această predilecție este cel puțin parțial datorată factorilor genetici care vor fi discutați în secțiunea „Patogeneza”. Distribuția geografică a IBD este foarte variabilă, dar boala este mai frecventă în America de Nord, nordul Europei și Australia. Incidența mondială a IBD este în creștere, iar boala devine mai frecventă în zone în care în trecut prevalența ei era redusă. *Ipoteza igienei* sugerează că aceste modificări ale incidenței sunt legate de îmbunătățirea condițiilor de depozitare a hranei și de scăderea contaminării alimentelor. Concret, se presupune că scăderea frecvenței infecțiilor enterale ca urmare a condițiilor mai bune de igienă a dus la dezvoltarea inadecvată a proceselor reglatoare care limitează răspunsul imun al mucoasei timpuriu în timpul vieții. Ca rezultat, expunerea indivizilor susceptibili la microbi în mod obișnuit inofensivi mai târziu în cursul vieții determină răspunsuri imune inadecvate care pot fi auto-întreținute din cauza pierderii funcției de barieră a epitelului intestinal.

Deși lipsesc multe detalii, anumite date, inclusiv cele obținute de la modele animale, precum și observația că la oameni un episod de gastroenterită acută infecțioasă crește riscul de a dezvolta IBD, sunt concordante cu ipoteza igienei.

PATOGENEZĂ

Cauza (sau cauzele) IBD rămân necunoscute. Însă, **majoritatea cercetătorilor cred că IBD apare ca urmare a unei asocieri între interacțiunile anormale ale gazdei cu microflora intestinală, disfuncția epitelială intestinală și răspunsul imun aberant al mucoasei.** Această părere este susținută de studii epidemiologice, genetice și clinice, dar și de date obținute de la modelele experimentale în laborator (Fig. 14-27).

- **Genetică.** Riscul de boală crește atunci când există un membru al familiei afectat, iar în boala Crohn, rata de concordanță pentru gemeni monoziгоți este de aproximativ 50%. În schimb, rata de concordanță pentru colita ulcerativă a gemenilor monoziгоți este de numai 16%, sugerând faptul că factorii genetici sunt mai puțin importanți în această formă de IBD.

Analizele de linkage molecular în familiile afectate a identificat gena *NOD2* (domeniul 2 de legare pentru oligomerizarea nucleotidelor) ca fiind implicată în boala Crohn. *NOD2* codifică o proteină care se leagă de peptidoglicanii bacterieni intracelulari și activează NF- κ B. S-a afirmat că variantele de *NOD2* asociate cu boala Crohn sunt mai puțin eficiente în recunoașterea și combaterea bacteriilor din lumen, care vor pătrunde în lamina propria

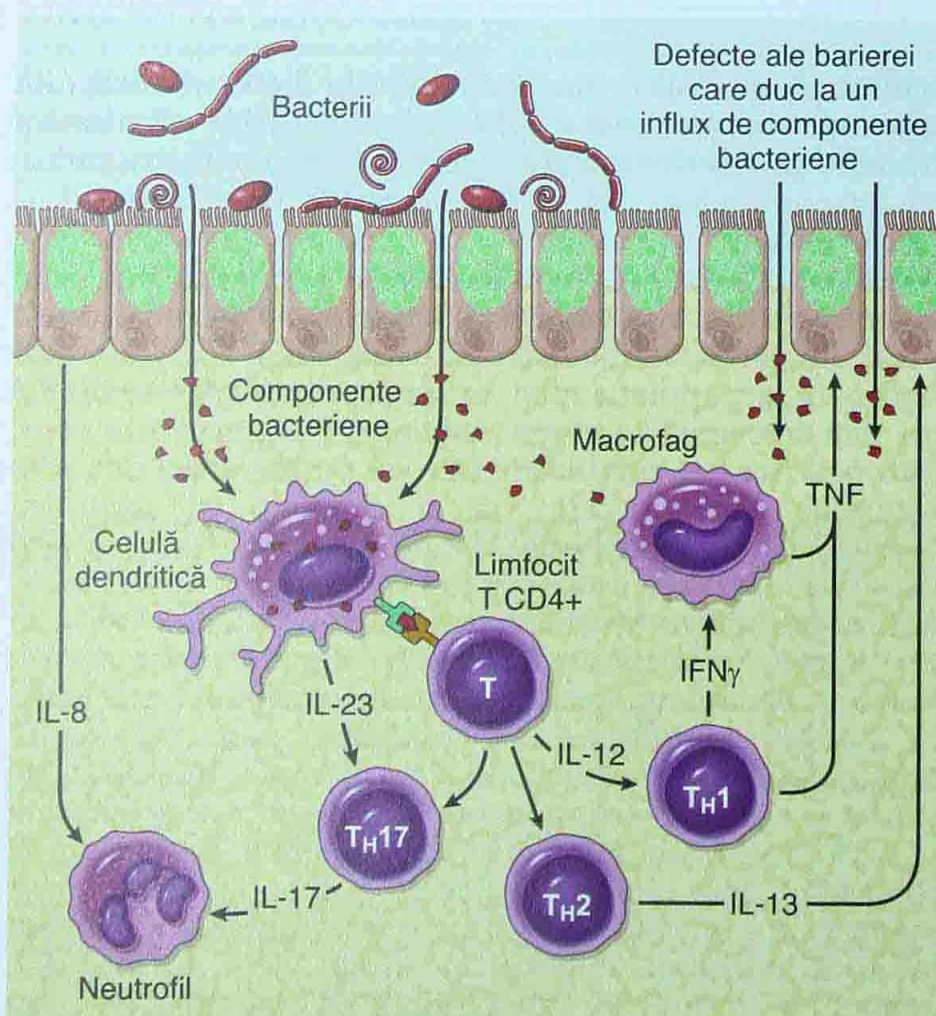


Figura 14-27 Reprezentarea schematică a patogenezei bolii inflamatorii a intestinului (IBD). Sunt prezentate atât aspectele din boala Crohn cât și cele din colita ulcerativă.

și vor declanșa o reacție inflamatorie. Alte date sugerează că *NOD2* poate regla răspunsul imun pentru a preveni activarea excesivă de către microbi luminale. Indiferent de mecanismul prin care polimorfismul *NOD2* contribuie la patogeneza bolii Crohn, trebuie știut că boala apare la mai puțin de 10% din persoanele purtătoare ale mutațiilor *NOD2*, iar mutațiile *NOD2* sunt rare la pacienții cu boală Crohn din Africa și Asia.

În ultimii ani au fost folosite studii de asociere la nivelul întregului genom (GWAS) care evaluează polimorfismul mononucleotidic pentru a lărgi căutarea genelor asociate cu IBD. Numărul de gene identificate prin GWAS crește rapid (deja sunt peste 30), dar alături de *NOD2* există două gene legate de boala Crohn care prezintă o importanță mai mare: *ATG16L1* (gena asociată autofagiei), parte din calea autofagozomilor care este esențială pentru răspunsul celulelor gazdă la bacteriile intracelulare, și *IRGM* (GTP-aza M implicată în imunitate) care este de asemenea implicată în autofagie și în eliminarea bacteriilor intracelulare. *NOD2*, *ATG16L1* și *IRGM* sunt exprimate în mai multe tipuri de celule, iar rolurile lor precise în patogeneza bolii Crohn nu au fost încă definite. Ca și *NOD2*, *ATG16L1* și *IRGM* sunt legate de recunoașterea și răspunsul la patogeni intracelulari, susținând ipoteza că reacțiile imune inadecvate la bacterii intraluminale sunt importante în patogeneza IBD. Nici una dintre aceste gene nu este asociată cu colita ulcerativă.

- **Răspunsul imun al mucoasei.** Deși mecanismele prin care imunitatea mucoasei contribuie la patogeneza colitei ulcerative și a bolii Crohn nu au fost încă descifrate, agenții imunosupresori și imunomodulatori rămân pilonii tratamentului IBD. Polarizarea limfocitelor T helper în tipul T_H1 este bine-cunoscută în boala Crohn, iar date mai noi sugerează că și limfocitele T_H17 contribuie la patogeneza bolii. Această idee este susținută de faptul că un anumit polimorfism al receptorului pentru IL-23 conferă protecție pentru boala Crohn și colita ulcerativă (IL-23 este implicată în dezvoltarea și menținerea limfocitelor T_H17). Protecția conferită de polimorfismul receptorului pentru IL-23, alături de eficiența terapiei anti-TNF la unii dintre pacienții cu colită ulcerativă, pare a susține rolurile limfocitelor T_H1 și T_H17 .

Unele date sugerează că răspunsul imun patogen în colita ulcerativă include o componentă T_H2 semnificativă. De exemplu, producția de IL-3 de către mucoasă este crescută în colita ulcerativă, și într-un grad mai mic în boala Crohn. Totuși, rolul patogen al limfocitelor T_H2 în patogeneza IBD rămâne controversat. Polimorfismul genei *IL-10* ca și al *IL-10R*, gena receptorului IL10, au fost legate de colita ulcerativă dar nu de boala Crohn, subliniind suplimentar importanța semnalelor imunoreglatoare în patogeneza IBD.

În general, se crede că unele combinații de dereglări care activează imunitatea mucoasei și inhibă imunoreglarea contribuie la apariția colitei ulcerative și a bolii Crohn. Rolurile relative ale imunității înăscute și dobândite sunt subiectul unor cercetări aflate în desfășurare.

- **Defecte epiteliale.** Mai multe defecte epiteliale au fost descrise în boala Crohn, colita ulcerativă, sau în ambele. De exemplu, defectele funcției de barieră a joncțiunilor strânse din mucoasa intestinală sunt prezente la pacienții cu boală Crohn și la o parte din rudele lor de gradul I sănătoase. Această disfuncție a barierei prezintă cosegregare cu anumite boli asociate cu polimorfismul *NOD2*, iar modelele experimentale demonstrează că disfuncția barierei poate

activa imunitatea înăscută și dobândită a mucoasei și sensibiliza subiecții la boală. Interesant este că granulele celulelor Paneth, care conțin peptide antimicrobiene ce pot afecta compoziția microflorei luminale, sunt anormale la pacienții cu boală Crohn purtători ai mutațiilor *ATG16L1*, oferind astfel un mecanism potențial în care o deficiență a buclei de feedback între epiteliu și microfloră poate contribui la patogeneza bolii.

- **Microflora.** Cantitatea de microorganisme din lumenul gastrointestinal este enormă, ajungând până la 10^{12} microorganisme/ml de materii fecale din colon (50% din masa de fecale). Această abundență înseamnă că la nivel celular, organismul uman conține numai un procent de aproximativ 10% de celule umane. Există variații semnificative între indivizi privind compoziția acestei populații microbiene, care se modifică prin dietă sau în stările de boală. În ciuda unui număr tot mai mare de informații care sugerează că microflora intestinală contribuie la patogeneza IBD, rolul ei precis nu a fost stabilit. Acesta este susținut și de faptul că unele antibiotice cum ar fi metronidazolul, pot fi utile în menținerea remisiunii în boala Crohn. Studii aflate în desfășurare sugerează că o combinație incomplet elucidată de bacterii probiotice (benefice) poate combate boala la modele experimentale, ca și la unii pacienți cu IBD, deși mecanismele implicate nu sunt bine înțelese.

Un model care unifică rolurile microflorei intestinale, ale funcției barierei epiteliale și ale imunității mucoasei sugerează un ciclu prin care fluxul transepitelial de componente bacteriene din lumen activează răspunsul imun înăscut și pe cel dobândit. La o gazdă cu susceptibilitate genetică, eliberarea consecutivă de TNF și alte semnale mediate imun determină la nivelul epitelului creșterea permeabilității joncțiunilor strânse, ceea ce facilitează creșterea fluxului de material din lumen. Aceste evenimente pot stabili un ciclu care se auto-amplifică, în care un stimul cu orice localizare poate fi suficient pentru a iniția IBD. Deși acest model este util în înțelegerea patogenezei IBD, mai mulți factori se asociază cu boala din motive necunoscute. De exemplu, un singur episod de apendicită este asociat cu un risc redus de a dezvolta colită ulcerativă. Consumul de tutun modifică de asemenea riscul de IBD. Oarecum surprinzător, riscul de boală Crohn crește la fumători, în timp ce riscul de colită ulcerativă scade.

Boala Crohn

Boala Crohn, cunoscută și sub numele de enterită regională sau ileită terminală, poate apărea în orice segment al tractului gastrointestinal.

MORFOLOGIE

Segmentele cel mai frecvent afectate de boala Crohn sunt **ileonul terminal**, **valva ileocecală** și **cecul**. Boala este limitată doar la intestinul subțire în aproximativ 40% din cazuri; în 30% din cazuri afectează atât intestinul subțire cât și colonul; iar în restul cazurilor este afectat numai colonul. Prezența leziunilor multiple, separate, bine delimitate, **discontinue** este caracteristică pentru boala Crohn și poate ajuta în diagnosticul diferențial de colita ulcerativă. Stenozele sunt frecvente (Fig. 14-28, A).

Leziunea cea mai precoce, **ulcerația aftoidă**, poate evolua, iar leziunile multiple adesea confluează formând ulcere alungite, serpiginoase, orientate în axul intestinului. Edemul și ștergerea pliurilor normale ale mucoasei sunt frecvente. Între zonele lezate este intercalată mucoasă cu aspect normal, ceea ce conferă un aspect **în piatră de pavaj**, în care țesutul afectat este subdenivelat față de nivelul mucoasei normale (Fig. 14-28, B). Între pliurile mucoasei se formează adesea **fisuri**, care se pot extinde în profunzime și deveni zone de perforație sau traiecte fistuloase. Peretele intestinal este îngroșat din cauza edemului, inflamației transmurale, fibrozei din submucoasă și hipertrofiei musculare proprii, toate acestea contribuind la formarea de stenoze. În cazurile cu afectare transmurală extinsă, grăsimea mezenterică aderă de-a lungul suprafeței seroase (**grăsime infiltrată**) (Fig. 14-28, C).

Aspectele microscopice din boala Crohn activă includ infiltrat inflamator bogat în neutrofile care interesează criptele și lezează epitelul criptic. Prezența unor grupuri de neutrofile în lumenul criptei poartă numele de **abcès criptic**, care este adesea asociat cu distrucția criptei. Ulcerațiile sunt frecvente în boala Crohn și poate exista o tranziție bruscă între mucoasa ulcerată și cea normală. Ciclurile repetate de distrucție a criptelor și regenerare duc la **distorsionarea arhitecturii mucoasei**; criptele, care în mod normal sunt drepte și

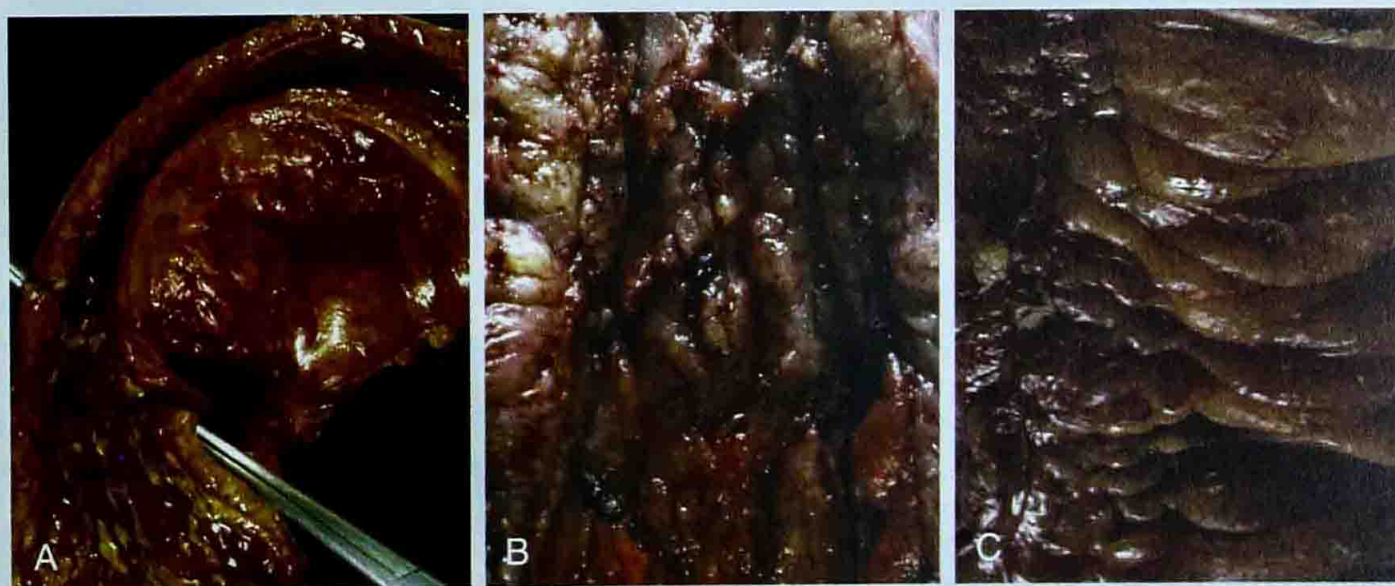


Figura 14-28 Aspecte macroscopice în boala Crohn. **A**, Stenoză de intestin subțire. **B**, Ulcere liniare ale mucoasei și îngroșarea peretelui intestinal. **C**, Grăsime infiltrată.

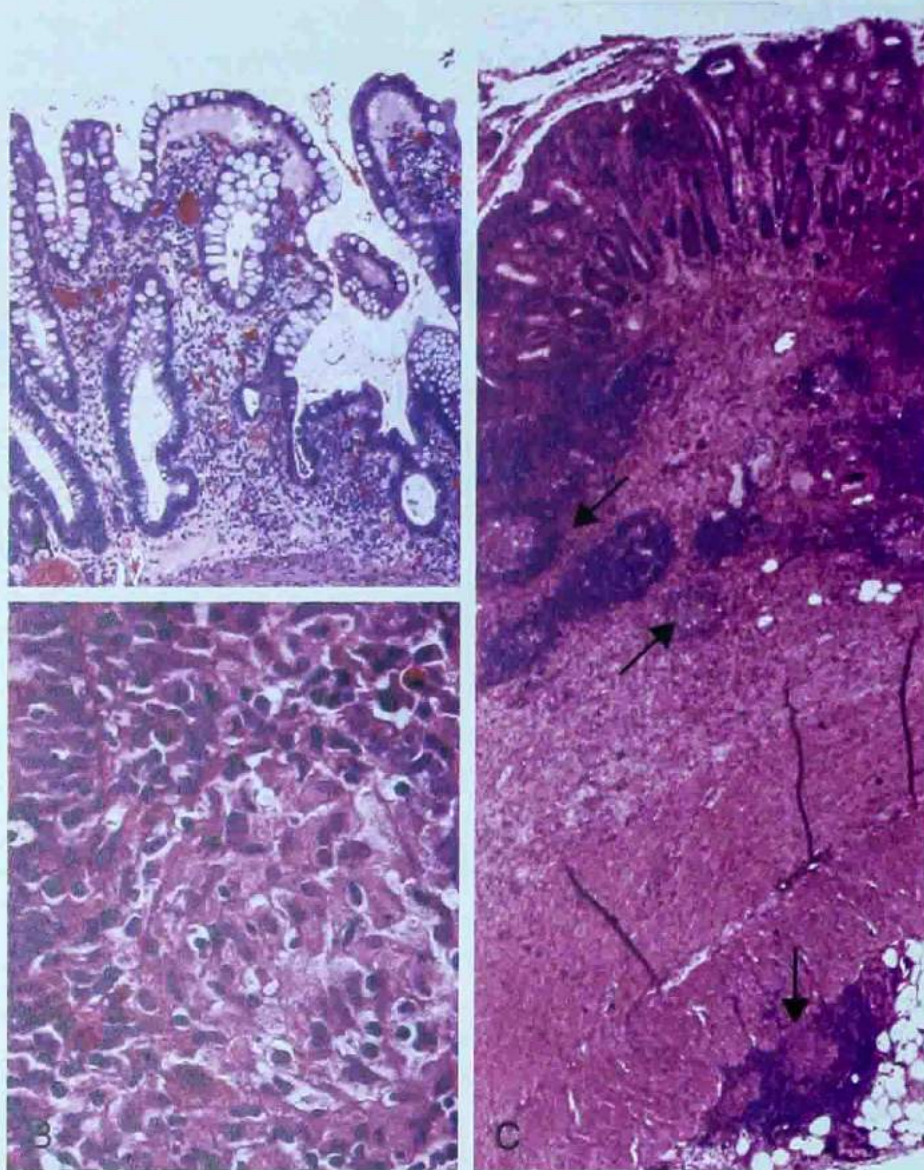


Figura 14-29 Aspecte microscopice în boala Crohn. **A**, Dezorganizarea arhitecturii criptice ca urmare a leziunilor repetate și a regenerării. **B**, Granulom non-cazeos. **C**, Boală Crohn transmurală cu granuloame în submucoasă și seroasă (săgeți).

dispuse paralel între ele, capătă un aspect bizar ramificat și o orientare neobișnuită (Fig 14-29, A). Metaplazia epitelială, o altă consecință a leziunilor recidivante, se prezintă adesea sub formă de glande cu aspect antral (metaplazie pseudopilorică).

Metaplazia cu celule Paneth poate apărea în colonul stâng, unde în mod normal celulele Paneth sunt absente. Aceste modificări arhitecturale și metaplazice pot persista chiar după vindecarea inflamației active. Atrofia mucoasei, cu pierderea criptelor, poate apărea după ani de evoluție a bolii.

Granuloamele non-cazeoase (Fig. 14-29, B), patognomonice pentru boala Crohn, se observă în aproximativ 35% din cazuri și pot apărea în zone cu leziuni active sau în regiuni neafectate, în orice strat al peretelui intestinal (Fig. 14-29, C). Granuloame pot fi prezente și în ganglionii limfatici mezenterici. Granuloamele cutanate formează noduli care sunt numiți (eronat) **boală Crohn metastatică**. **Absența granuloamelor nu exclude diagnosticul de boală Crohn.**

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale bolii Crohn sunt extrem de variabile. *La majoritatea pacienților, boala începe cu atacuri intermitente de diaree relativ moderată, febră și durere abdominală.* În aproximativ 20% din cazuri debutul este acut cu durere în cadranul abdominal inferior drept, febră și diaree sangvinolentă care pot mima apendicita acută sau perforația intestinală. Perioadele de activitate ale bolii sunt în mod caracteristic întrerupte de intervale asimptomatice

care durează săptămâni sau mai multe luni. Reactivarea bolii poate fi asociată cu diverși factori declanșatori externi, care includ stres fizic și emoțional, anumiți factori din dietă și fumatul.

Când boala Crohn afectează numai colonul poate determina anemie feriprivă, în timp ce afectarea extensivă a intestinului subțire poate duce la pierderea de proteine serice și hipoalbuminemie, malabsorbție generalizată a substanțelor nutritive sau malabsorbție a vitaminei B₁₂ și a sărurilor biliare. Stenozele fibroase, în special ale ileonului terminal, sunt frecvente și necesită rezecție chirurgicală. Boala recidivează adesea la nivelul anastomozelor și până la 40% din pacienți necesită reintervenție pentru rezecție în interval de 10 ani. Între ansele intestinale se pot forma fistule, multe dintre ele implicând vezica urinară, vaginul sau tegumentul abdominal sau perianal. Perforațiile și abcesele peritoneale sunt frecvente.

Manifestările extraintestinale ale bolii Crohn includ uveita, poliartrita migratorie, sacroileita, spondilita anchilozantă, eritemul nodos și degetele hipocratice, oricare dintre acestea putând apărea înainte ca boala intestinală să fie diagnosticată. În boala Crohn pot apărea și pericolangită și colangită sclerozantă primară, dar acestea sunt mai frecvente în colita ulcerativă. Așa cum va fi discutat mai jos, riscul de adenocarcinom colonic este crescut la pacienții cu boală Crohn colonică cu evoluție îndelungată.

Colita ulcerativă

Colita ulcerativă este strâns înrudită de boala Crohn. Totuși, colita ulcerativă este limitată la colon și rect. Unele manifestări extraintestinale ale colitei ulcerative se suprapun cu cele din boala Crohn, inclusiv poliartrita migratorie, sacroileita, spondilita anchilozantă, uveita, leziunile cutanate, pericolangita și colangita sclerozantă primară.

MORFOLOGIE

Colita ulcerativă afectează întotdeauna rectul și se extinde proximal în mod continuu, afectând colonul parțial sau în întregime. Nu sunt observate leziuni discontinue (deși inflamația focală a apendicelui sau a colonului poate fi prezentă uneori). Afectarea întregului colon este numită **pancolită** (Fig. 14-30, A). Boala limitată la rect sau rectosigmoid poate fi denumită descriptiv **proctită ulcerativă** sau **proctosigmoidită ulcerativă**. Intestinul subțire este normal, deși în cazurile severe de pancolită poate fi prezentă o inflamație ușoară a mucoasei ileonului distal, numită **ileită de reflux**.

Macroscopic, mucoasa colonică afectată poate fi ușor eritematoasă, cu aspect granular, sau poate avea **ulcerații cu bază largă** extinse. Trecerea de la mucoasa lezată la cea sănătoasă poate fi abruptă (Fig. 14-20, B). Ulcerele sunt dispuse de-a lungul axului longitudinal al colonului, dar de obicei nu seamănă cu ulceralele serpiginose din boala Crohn. Insule izolate de mucoasă regenerată proemină adesea în lumen determinând mici zone supradenivelate numite **pseudopolipi**. Boala cronică poate duce la **atrofia mucoasei** care are aspect plat, neted, fără pliuri. Spre deosebire de boala Crohn, **îngroșarea peretelui lipsește, suprafața seroasei este normală și nu apar stenoze**. Totuși, inflamația și mediatorii inflamației pot leza musculara proprie și pot afecta funcția neuromusculară ducând la dilatație colonică și **megacolon toxic**, care prezintă un risc semnificativ de perforație.

Aspectul histologic al afectării mucoasei în colita ulcerativă este similar cu cel din boala Crohn colonică și include infiltrat inflamator, abcese criptice, distorsionarea criptelor și metaplazia epitelului. Totuși, **leziunile discontinue sunt absente, iar inflamația este în general limitată la mucoasă și submucoasa superficială** (Fig. 14-30, C). În cazurile severe, leziunea mucoasei poate fi asociată cu ulceratii care se extind mai profund în submucoasă, dar musculara proprie este rareori afectată. Fibroza submucoasei, atrofia mucoasei și distorsionarea arhitecturii mucoasei persistă după vindecarea bolii, dar aspectul histopatologic poate reveni aproape la normal după remisiuni prelungite. **Granuloamele sunt absente.**

Manifestări clinice

Colita ulcerativă este o boală recidivantă caracterizată prin episoade de diaree sangvinolentă cu eliminarea unor scaune care conțin material mucoid fibrilar, dureri și colici abdominale inferioare temporar ameliorate de defecație. Aceste simptome pot persista timp de zile, săptămâni sau luni apoi se diminuează, și doar ocazional criza inițială poate fi suficient de severă pentru a constitui o urgență medicală sau chirurgicală. Peste jumătate din pacienți au o formă ușoară de boală și aproape toți au cel puțin o recădere într-un interval de 10 ani. Colectomia este tratamentul curativ pentru afectarea intestinală, dar manifestările extraintestinale pot persista.

Factorii care declanșează colita ulcerativă nu sunt cunoscuți, dar așa cum s-a discutat, în unele cazuri debutul bolii este precedat de o enterită infecțioasă. În alte cazuri, prima criză este precedată de expunerea la stres psihologic, care poate fi și cauza recăderii în perioada de remisiune. La unii pacienți, debutul inițial al simptomelor a fost la scurt timp după renunțarea la fumat, iar fumatul poate ameliora parțial simptomele. Din păcate, studiile privind nicotina ca agent terapeutic au avut rezultate dezamăgitoare.

Colita nedeterminată

Suprapunerea histopatologică și clinică între colita ulcerativă și boala Crohn este frecventă, iar în până la 10% din cazurile de IBD diagnosticul diferențial este imposibil. În aceste cazuri, numite *colită nedeterminată*, intestinul subțire nu este afectat, iar aspectul continuu al leziunilor colonice ar indica o colită ulcerativă. Totuși, afectarea segmentară, fisurile și istoricul familial de boală Crohn, leziunile perianale, debutul după începerea fumatului sau caracteristici care nu sunt tipice pentru colita ulcerativă pot crea incertitudini. Datorită suprapunerii marcate privind tratamentul medical al colitei ulcerative și al bolii Crohn, pacienții cu diagnostic de colită nedeterminată pot fi tratați eficient. Cu toate acestea, dacă este posibil, este de preferat stabilirea unui diagnostic specific, deoarece terapiile medicale și abordarea chirurgicală sunt diferite în colita ulcerativă și în boala Crohn.

Neoplazia asociată colitei

Una dintre complicațiile cele mai temute pe termen lung ale colitei ulcerative și ale bolii Crohn colonice este apariția neoplaziei. Acest proces începe cu displazia, care, ca și în esofagul Barrett și în gastrita cronică, este o etapă în calea către carcinom. Riscul de displazie este legat de anumiți factori:

- Riscul crește brusc la 8-10 ani după debutul bolii.
- Pacienții cu pancolită au un risc mai mare decât cei cu afectare doar a colonului stâng.
- Frecvența și severitatea mai mare a episoadelor de inflamație activă (caracterizate prin prezența neutrofilelor) poate crește riscul. Acesta este alt exemplu al efectului favorizant al inflamației asupra carcinogenezei (Capitolul 5).

Pentru a facilita diagnosticarea precoce a neoplaziei, pacienții sunt înrolați în programe de supraveghere după aproximativ 8 ani de la diagnosticarea IBD. Excepție fac pacienții cu colangită sclerozantă primară, care au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta displazie și sunt monitorizați încă de la momentul diagnosticului IBD. Supravegherea necesită biopsii regulate și extinse ale

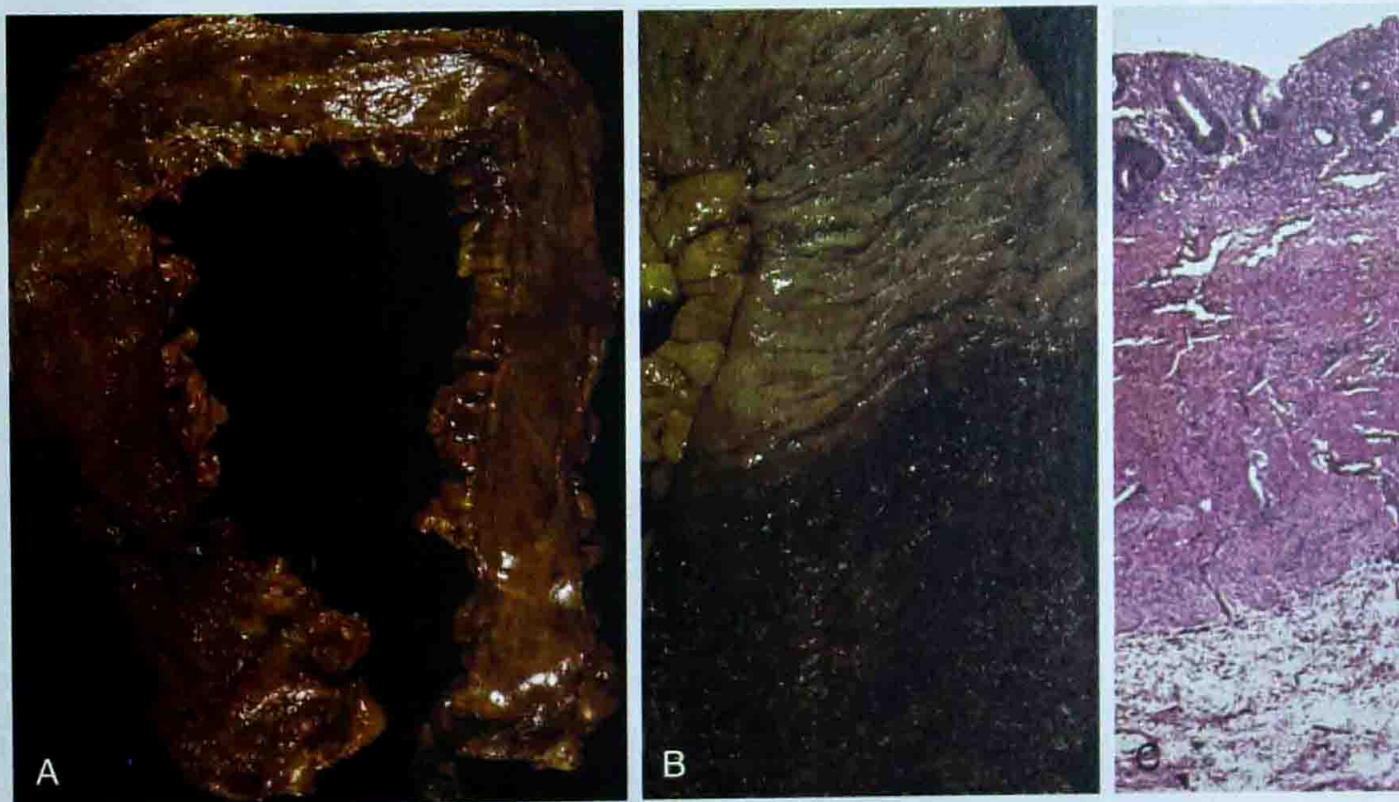


Figura 14-30 Aspecte patologice în colita ulcerativă. **A**, Piesă de colectomie totală cu pancolită prezentând boală activă cu mucoasă eritematoasă, granulară a cecului (*stânga*) și mucoasă netedă, atrofică distal (*dreapta*). **B**, Demarcație netă între leziunile de colită ulcerativă activă (*jos*) și mucoasa normală (*sus*). **C**, Această secțiune histopatologică prin întreaga grosime a peretelui colonic indică faptul că boala este limitată la mucoasă. Comparați cu Figura 14-28, C.

mucoasei, fiind o manevră costisitoare. În multe cazuri, displazia apare sub formă de zone plate ale mucoasei care nu au aspect macroscopic anormal. De aceea, tehnicile de imagistică endoscopică avansată încep să fie folosite experimental pentru a crește sensibilitatea detectării leziunilor cu aspect macroscopic nemodificat.

Displazia asociată cu IBD se clasifică histopatologic ca având grad scăzut sau grad înalt. Displazia de grad înalt poate fi asociată cu un carcinom invaziv cu aceeași localizare sau la alt nivel în colon, și de aceea impune adeseori colectomie, mai ales dacă leziunile sunt multifocale. Displazia de grad scăzut poate fi tratată prin colectomie sau monitorizată atent, în funcție de diverși factori clinici. La pacienții cu IBD pot apărea și adenoame colonice (discutate mai jos), iar în unele cazuri poate fi dificil de diferențiat o zonă polipoidă de displazia asociată IBD.

REZUMAT

Boala inflamatorie a intestinului

- Boala inflamatorie a intestinului (IBD) este un termen general pentru boala Crohn și colita ulcerativă.
- Boala Crohn afectează cel mai frecvent ileonul terminal și cecul, dar poate fi implicat orice segment al tractului gastrointestinal; leziunile discontinue și granuloamele fără cazeificare sunt frecvente.
- Colita ulcerativă este limitată la colon, leziunile sunt continue începând de la rect și au extensie variabilă de la boală rectală izolată la pancolită; nu sunt prezente nici leziuni discontinue, nici granuloame.
- Atât boala Crohn cât și colita ulcerativă pot avea manifestări extraintestinale.
- Riscul de displazie epitelială colonică și adenocarcinom este crescut la pacienții care au IBD cu evoluție de peste 8-10 ani.

POLIPII COLONICI ȘI BOALA NEOPLAZICĂ

Polipii sunt cel mai frecvent întâlniți în colon, dar pot apărea și în esofag, stomac sau intestinul subțire. Cei fără pedicul sunt numiți *sesili*. Pe măsură ce polipii cresc în dimensiuni, proliferarea celulelor adiacente polipului și efectul de tracțiune al protruziei lumenale pot determina împreună formarea unui pedicul. Polipii cu pedicul se numesc *pediculați*. În general, polipii intestinali pot fi clasificați în polipi neoplazici și non-neoplazici. Cel mai frecvent polip neoplazic este adenomul, care are potențial de evoluție spre cancer. Polipii colonici non-neoplazici pot fi clasificați în polipi inflamatori, hamartomatoși și hiperplazici.

Polipii inflamatori

Un exemplu de leziune inflamatorie pură este polipul care apare ca parte a *sindromului de ulcer rectal solitar*. Pacienții prezintă triada clinică: sângerare rectală, scaune cu mucus

și leziuni inflamatorii ale peretelui rectal anterior. Cauza leziunilor este afectarea relaxării sfincterului ano-rectal ceea ce determină formarea unui unghi ascuțit la nivelul marginii rectale anterioare. Astfel apare abraziune repetată și ulcerarea mucoasei rectale supraiacente. Cicluri cronice de lezare și vindecarea produc o masă polipoidă alcătuită din mucoasă inflamată cu modificări reactive.

Polipii hamartomatoși

Polipii hamartomatoși apar sporadic sau ca parte din diferite sindroame genetice sau dobândite (Tabelul 14-6). Așa cum a fost descris mai sus, hamartomatoamele sunt proliferări pseudo-tumorale dezorganizate alcătuite din celule mature care se găsesc în mod normal în zona în care se dezvoltă polipul. Sindroamele de polipoză hamartomatoasă sunt rare, dar sunt importante de recunoscut din cauza manifestărilor intestinale și extraintestinale și a necesității de a testa membrii familiei.

Polipii juvenili

Polipii juvenili reprezintă cea mai frecventă formă de polipi hamartomatoși. Pot fi *sporadici* sau *sindromici*. La adulți, polipii sporadici sunt numiți uneori *polipi inflamatori*, mai ales atunci când prezintă infiltrat inflamator marcat. Marea majoritate a polipilor juvenili apar la copii cu vârsta sub 5 ani. *Polipii juvenili sunt localizați caracteristic în rect*, iar majoritatea se manifestă prin sângerare rectală. În unele cazuri apare prolapsul, iar polipul proemină prin sfincterul anal. Polipii juvenili sporadici sunt de obicei solitari, dar la persoanele cu sindrom autozomal dominant de polipoză juvenilă, numărul acestora variază între 3 și 100. Colectomia poate fi necesară pentru a limita hemoragia asociată cu ulcerarea polipilor în polipoza juvenilă. Displazia apare la o mică parte din polipii juvenili (de obicei în formele sindromice), iar sindromul polipozei juvenile este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a adenocarcinomului colonic.

MORFOLOGIE

Polipii juvenili individuali sporadici sau sindromici sunt adesea identici. De obicei sunt leziuni pediculate, cu suprafață eritematoasă netedă, cu diametru sub 3 cm, și care pe secțiune prezintă spații chistice caracteristice. La examinarea microscopică, aceste spații se dovedesc a fi glande dilatate pline cu mucus și detritus leucocitar (Fig. 14-31, A). Unele date sugerează că hiperplazia mucoasei este evenimentul inițial în dezvoltarea polipului, iar mecanismul este susținut de descoperirea unor mutații ale factorilor-semnal ai căilor de reglare a creșterii celulare, cum ar fi factorul de creștere și transformare β (TGF- β), mutații care sunt asociate cu polipoza juvenilă autozomal dominantă.

Sindromul Peutz-Jeghers

Sindromul Peutz-Jeghers este o afecțiune rară autozomal dominantă caracterizată prin prezența de polipi hamartomatoși gastrointestinali multipli și hiperpigmentare cutaneo-mucoasă, asociată cu risc crescut de malignități, inclusiv cancer de colon, pancreas, sân, plămân, ovare, uter și testicule, precum și alte neoplasme rare. Aproximativ o

Tabelul 14-6 Sindroame de polipoză gastrointestinală

Sindrom	Vârsta medie la prezentare (ani)	Gena(e) mutantă(e)	Leziuni GI	Manifestări extra-intestinale semnificative
Sindromul Peutz-Jeghers	10-15	<i>LKB1/STK11</i>	Polipi arborizați – intestin subțire > colon > stomac; adenocarcinom colonic	Pigmentare cutaneo-mucoasă, risc crescut de cancer de tiroidă, sân, plămân, pancreas, gonade și vezică urinară
Polipoza juvenilă	<5	<i>SMAD4, BMPRIA</i>	Polipi juvenili; risc crescut de adenocarcinom gastric, de intestin subțire, colonic și pancreatic	Malformații arteriovenoase pulmonare, degete hipocratice
Sindromul Cowden, sindromul Bannayan-Ruvalcaba-Riley	<15	<i>PTEN</i>	Polipi hamartomatoși, lipoame, ganglioneuroame, polipi inflamatori; risc crescut de cancer colonic	Tumori cutanate benigne, leziuni tiroidiene și mamare benigne și maligne
Sindromul Cronkhite-Canada	>50	Non-ereditar	Polipi hamartomatoși colonici, dilatarea criptelor și edemul mucoasei non-polipoide	Atrofia unghiilor, pierderea părului, pigmentare cutanată anormală, cașexie, anemie
Scleroza tuberoasă	Din perioada de sugar până la vârsta adultă	<i>TSC1, TSC2</i>	Polipi hamartomatoși (rectali)	Angiofibroame faciale, tumori corticale, angiomiolipom renal
Polipoza adenomatoasă familială (FAP)				
FAP clasică	10-15	<i>APC, MUTYH</i>	Adenoame multiple	Hipertrofia congenitală a EPR
FAP atenuată	40-50	<i>APC, MUTYH</i>	Adenoame multiple	
Sindromul Gardner	10-15	<i>APC, MUTYH</i>	Adenoame multiple	Osteoame, tumori desmoide, chisturi cutanate
Sindromul Turcot	10-15	<i>APC, MUTYH</i>	Adenoame multiple	Tumori ale SNC, meduloblastom

GI, gastrointestinal, SNC, sistem nervos central, EPR, epiteliul pigmentar retinian.

jumătate din pacienții cu formă familială de sindrom Peutz-Jeghers, precum și pacienții cu boală sporadică, prezintă mutații cu pierdere de funcție, heterozigote, de linie germinală, ale genei *LKB1/STK11*. Polipii intestinali sunt cel mai frecvent întâlniți în intestinul subțire, deși pot apărea și în stomac și colon, și rareori în vezica urinară și plămâni. La examinarea macroscopică, polipii sunt mari, pediculați, cu contur polilobat. Examenul histopatologic pune în evidență o rețea arborizată caracteristică formată din țesut conjunctiv, țesut muscular neted, corion și glande tapetate de epiteliu intestinal cu aspect normal (Fig. 14-31, B).

Polipii hiperplazici

Polipii hiperplazici colonici sunt proliferări epiteliale des întâlnite, care de obicei sunt diagnosticați în decadele a șasea și a șaptea de viață. Patogeneza polipilor hiperplazici este incomplet elucidată, dar se crede că aceste leziuni sunt rezultatul scăderii regenerării celulelor epiteliale și întârzierii descuamării celulelor epiteliale superficiale, ceea ce duce la acumularea celulelor caliciforme.

Deși aceste leziuni nu au potențial malign, ele trebuie deosebite de adenoamele serate sesile, leziuni similare histologic, dar cu potențial malign, care sunt descrise mai jos.

MORFOLOGIE

Polipii hiperplazici sunt cel mai frecvent localizați în colonul stâng și în mod caracteristic au diametru mai mic de 5 mm. Au aspect de proeminente nodulare ale mucoasei, netede, adesea situate pe marginea pliurilor mucoasei. Polipii pot fi unic, dar de obicei sunt multipli, mai ales în colonul sigmoid și în rect. Histologic, polipii hiperplazici sunt alcătuiți din celule caliciforme și enterocite mature. Descuamarea întârziată a acestor celule duce la aglomerarea lor, determinând aspectul seriat al suprafeței lumenale, acesta fiind elementul morfologic patognomonic al acestor leziuni (Fig. 14-32).

Adenoamele

Orice leziune neoplazică a tractului gastrointestinal poate determina apariția unei formațiuni proeminente a mucoasei, sau a unui polip. Polipii neoplazici cu cea mai mare frecvență și semnificație clinică sunt *adenoamele colonice, polipi benigni care dau naștere majorității adenocarcinoamelor colorectale*. Totuși, majoritatea adenoamelor nu evoluează spre adenocarcinom.

Adenoamele colorectale se caracterizează prin prezența displaziei epiteliale. Aspectul acestor proliferări este variabil, de la polipi mici, adesea pediculați, la leziuni sesile mari. Nu există o predispoziție legată de sex, iar acești polipi sunt prezenți la aproape 50% din adulții cu vârsta peste 50 de ani în țările occidentale. Deoarece acești polipi sunt precursorii cancerului colorectal, recomandările actuale în SUA indică supravegherea prin colonoscopie a tuturor adulților începând cu vârsta de 50 de ani. Deoarece persoanele cu istoric familial au risc crescut de a dezvolta

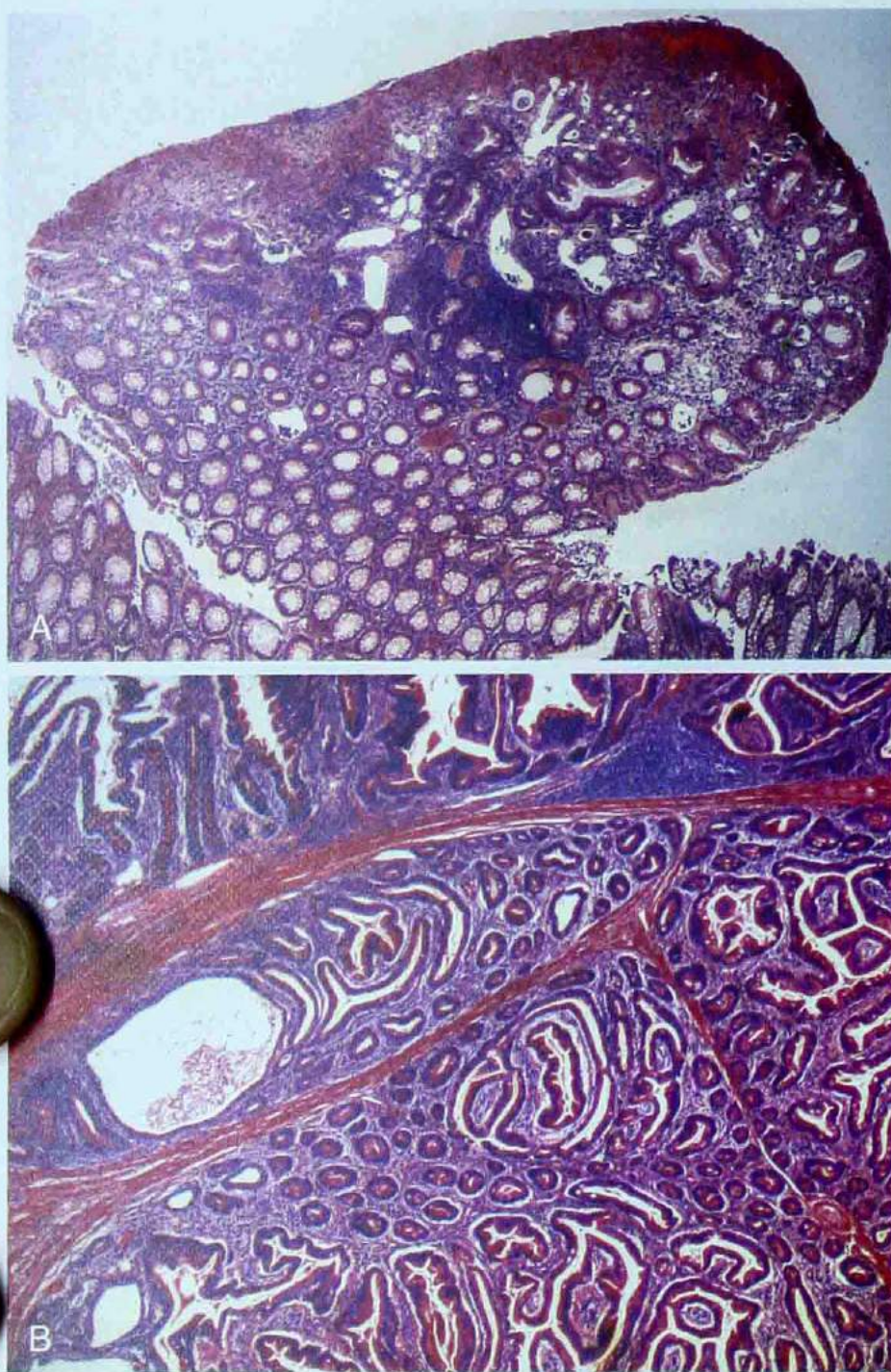


Figura 14-31 Polipi hamartomatoși. **A.** Polip juvenil. Se observă eroziunile superficiale și cripte dilatate chistic, pline cu mucus, neutrofile și detritus. **B.** Polip Peutz-Jeghers. Arhitectura glandulară complexă și fasciculele de fibre musculare netede ajută la diferențierea polipilor Peutz-Jeghers de polipii juvenili.

cancer colonic mai devreme, monitorizarea lor începe de obicei de la o vârstă cu 10 ani mai mică decât vârsta la momentul diagnosticului a celei mai tinere rude cu cancer colonic. Deși adenoamele sunt mai rare în Asia, frecvența lor a început să crească (în paralel cu incidența în creștere a adenocarcinoamelor colorectale) pe măsură ce obiceiurile de viață și dieta occidentală devin mai frecvente în această zonă.

MORFOLOGIE

Adenoamele au în general diametru cuprins între 0,3 și 10 cm și pot fi **pediculate** (Fig. 14-33, A) sau **sesile**, ambele forme având textură catifelată (Fig. 14-33, B) sau de zmeură, din cauza modelului de creștere a epitelului anormal. Microscopic, elementele caracteristice ale **displaziei epiteliale** (Fig. 14-34, C) sunt hiperchromazia, alungirea și stratificarea nucleilor. Aceste modificări sunt cel mai ușor observate la suprafața adenoamelor, deoarece epiteliul nu se maturează pe măsură ce celulele migrează în afara criptelor. Adenoamele pediculate au pediculi musculo-fibroși subțiri (Fig. 14-33, C) ce conțin vase sanguine

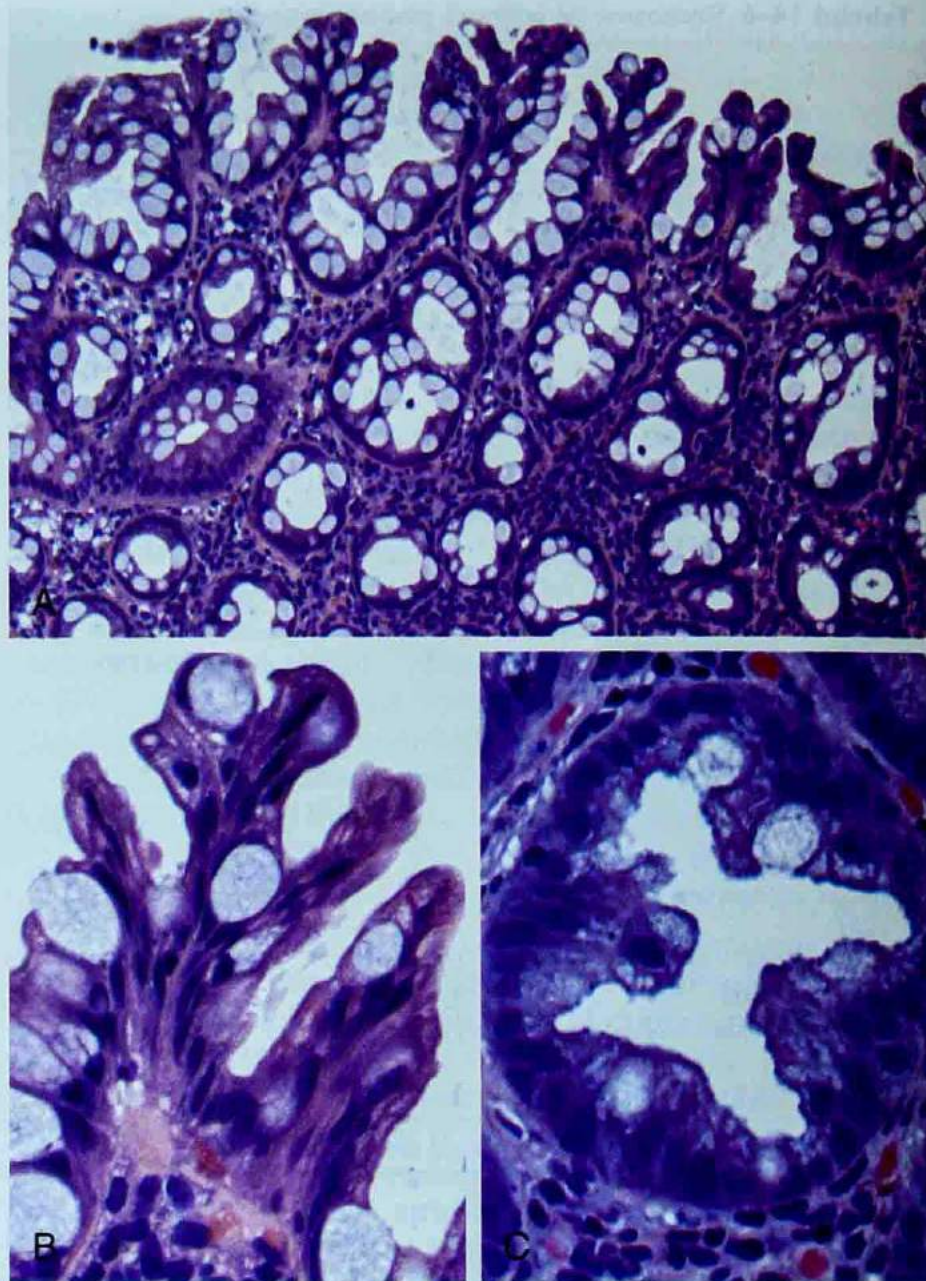


Figura 14-32 Polip hiperplazic. **A.** Suprafața polipului cu proeminențe neregulate reprezentate de celulele epiteliale. **B.** Proeminențe determinate de aglomerarea celulelor epiteliale. **C.** Aglomerarea epitelială determină un aspect serat al glandelor secționate transversal.

proeminente provenite din submucoasă. Pediculul este de obicei acoperit de epiteliu normal, dar uneori poate avea epiteliu displazic.

Adenoamele pot fi clasificate pe baza arhitecturii lor în trei tipuri: **tubular, tubulo-vilos și vilos**. Aceste categorii au o semnificație clinică redusă prin ele însele. Adenoamele tubulare sunt de obicei polipi mici, pediculați, alcătuiți din glande mici, rotunde sau tubulare (Fig. 14-34, A). În schimb, adenoamele vilozice, care sunt adesea mari și sesile, sunt acoperite de vili subțiri (Fig. 14-34, B). Adenoamele tubulo-vilozice prezintă un amestec de elemente tubulare și vilozice. Deși focarele de carcinom invaziv sunt mai frecvente în adenoamele vilozice decât în cele tubulare, arhitectura vilozică considerată individual nu crește riscul de cancer pentru o anumită dimensiune a polipului.

Caracteristicile histologice ale **adenoamelor serate sesile** sunt asemănătoare cu cele ale polipilor hiperplazici, iar aspectele citologice tipice pentru displazie lipsesc (Fig. 14-34, D). Totuși, aceste leziuni, care sunt cel mai frecvent întâlnite în colonul drept, au un potențial malign similar cu cel al adenoamelor clasice. Trăsătura histologică ce face diferența între adenoamele serate sesile și polipii hiperplazici este prezența aspectului serat pe toată lungimea glandelor, inclusiv la baza criptelor, asociată cu dilatarea criptelor și creșterea laterală la nivelul bazei acestora (Fig. 14-34, D). În schimb, aspectul serat este în mod caracteristic prezent doar la suprafața polipilor hiperplazici.

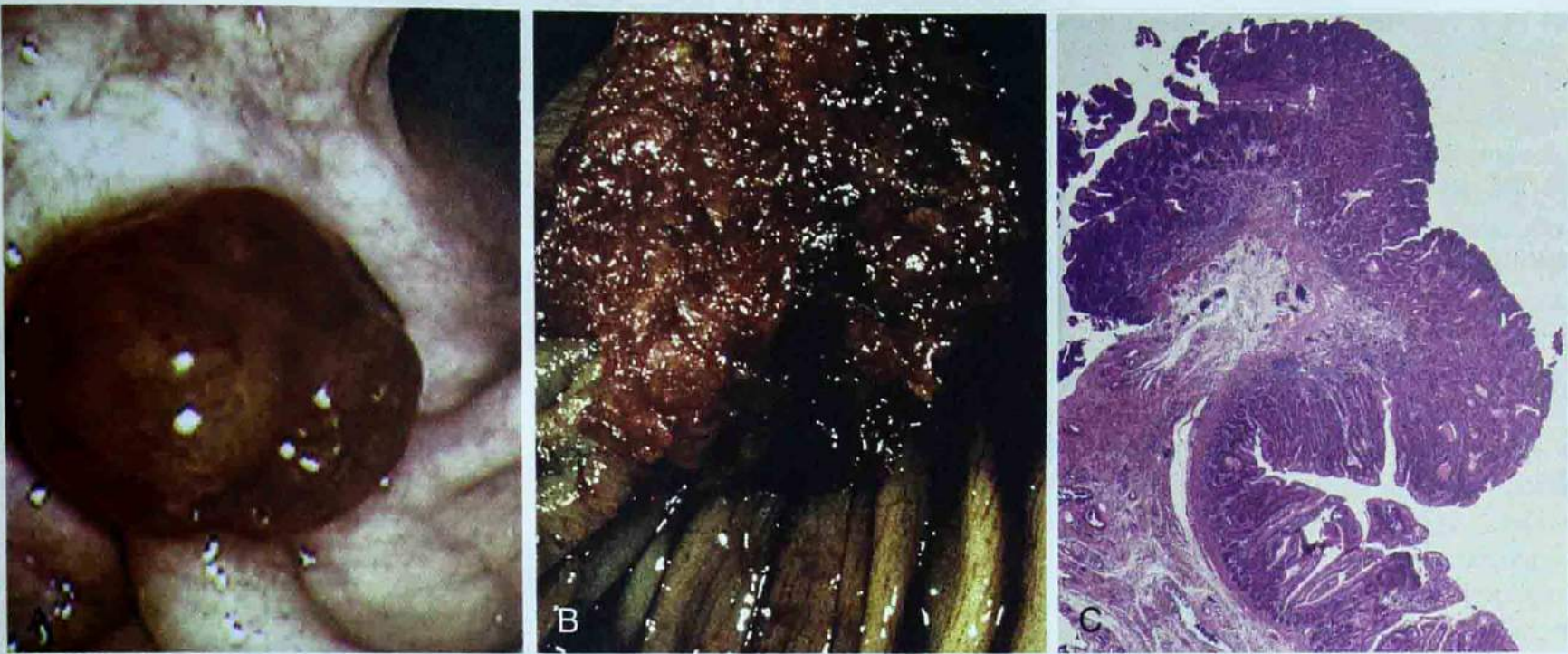


Figura 14-33 Adenom colonic. **A**, Adenom pediculat (imagine endoscopică). **B**, Adenom cu suprafață catifelată. **C**, Imagine de microscopie optică cu obiectiv mic a unui adenom tubular pediculat.

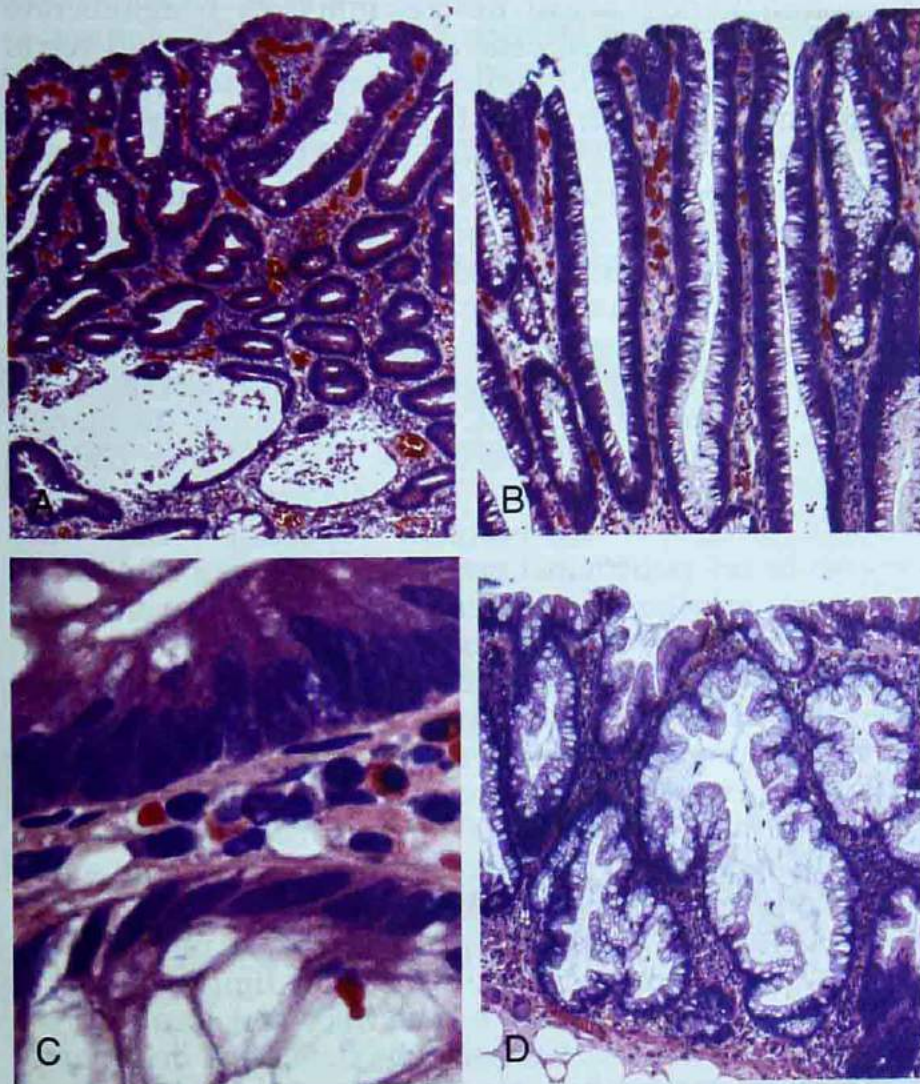


Figura 14-34 Aspectul histopatologic al adenoamelor colonice. **A**, Adenom tubular cu suprafață netedă și glande rotunde. În acest caz, dilatarea și ruperea criptelor, în asocierie cu reacția inflamatorie, pot fi observate în partea de jos a imaginii. **B**, Adenom vilos cu proiecții lungi și subțiri care amintesc de vilozități intestinale. **C**, Celule epiteliale displazice (sus) cu raport nucleu-citoplasmatic crescut, nuclei alungiți și hiperchromici și pseudostratificare nucleară. Comparați cu epiteliul nedisplazic din imaginea de dedesubt. **D**, Adenom seriat sesil tapetat de celule caliciforme fără caracteristici citologice de displazie. Această leziune se deosebește de un polip hiperplazic prin afectarea criptelor. Comparați cu polipul hiperplazic din Figura 14-32.

Deși majoritatea adenoamelor colorectale sunt benigne, o mică parte din ele pot avea focare de cancer invaziv la momentul diagnosticului. **Dimensiunea este cel mai important element care se corelează cu riscul de malignitate.** De exemplu, în timp ce cancerul este extrem de rar în adenoamele cu diametrul mai mic de 1 cm, unele studii sugerează că aproape 40% din leziunile cu diametrul mai mare de 4 cm conțin focare neoplazice. Pe lângă dimensiune, displazia de grad înalt este un alt factor de risc pentru cancer pentru polipul în care este identificată (dar nu pentru alți polipi ai aceluiași pacient).

Sindroame familiale

Au fost descrise mai multe sindroame asociate cu polipi colonici și risc crescut de cancer de colon. Substratul genetic al acestor afecțiuni este cunoscut și a contribuit substanțial la înțelegerea cancerului colonic sporadic (Tabelul 14-7).

Polipoza adenomatoasă familială

Polipoza adenomatoasă familială (FAP, engl. familial adenomatous polyposis) este o afecțiune autozomal dominantă caracterizată prin apariția a numeroase adenoame colorectale înainte de adolescență. Este determinată de mutații ale genei *polipozei adenomatoase colonice* (APC, engl. adenomatous polyposis coli). Pentru diagnosticul de FAP clasică este necesară identificarea a cel puțin 100 de polipi, deși pot fi prezenți câteva mii (Fig. 14-35). În afară de numărul extrem de mare, aceste proliferații sunt identice morfologic cu adenoamele sporadice. Adenocarcinomul colorectal apare la 100% din pacienți cu FAP netratată, adesea înainte de vârsta de 30 de ani. Prin urmare, colectomia profilactică este terapia standard pentru persoanele purtătoare de mutații ale APC. Totuși, în pofida intervenției chirurgicale, pacienții continuă să prezinte risc de manifestări extraintestinale, inclusiv alte neoplazii. Anumite mutații ale APC sunt de asemenea asociate cu apariția altor manifestări de FAP și explică anumite variante cum ar fi sindroamele Gardner și Turcot. Pe lângă polipii intestinali, manifestările clinice ale sindromului Gardner, o variantă de FAP, pot include osteoame ale mandibulei, ale

Tabelul 14-7 Tipuri frecvente de neoplazie colorectală sporadică și familială

Etiologie	Defect molecular	Genă(e) țintă	Transmitere	Localizare predominantă	Histologie
Polipoză adenomatoasă familială (70% din FAP)	Calea APC/WNT	APC	Autozomal dominantă	Nici una	Tubular, vilos; adenocarcinom tipic
Polipoză adenomatoasă familială (<10% din FAP)	Erori de împerechere în molecula ADN	MUTYH	Nici una, recesivă	Nici una	Adenom serat sesil, adenocarcinom mucinos
Cancer colorectal ereditar non-polipozic	Erori de împerechere în molecula ADN	MSH2, MLH1	Autozomal dominantă	Colonul drept	Adenom serat sesil; adenocarcinom mucinos
Cancer colonic sporadic (80%)	Calea APC/WNT	APC	Nici una	Colonul stâng	Tubular, vilos; adenocarcinom tipic
Cancer colonic sporadic (10-15%)	Erori de împerechere în molecula ADN	MSH2, MLH1	Nici una	Colonul drept	Adenom serat sesil; adenocarcinom mucinos

craniului și ale oaselor lungi, chisturi epidermoide, tumori desmoide și tiroidiene, și anomalii dentare, inclusiv dinți care nu erup sau supranumerari. *Sindromul Turcot* este mai rar și se caracterizează prin adenoame intestinale și tumori ale sistemului nervos central. Două treimi din pacienții cu sindrom Turcot au mutații ale genei *APC* și dezvoltă meduloblastoame. Restul de o treime au o mutație a unei gene implicate în repararea ADN-ului și dezvoltă glioblastoame. Unii pacienți care au FAP fără anomalii *APC* au mutații ale genei *MUTYH* responsabilă de repararea ADN-ului prin excizia de baze. Rolul acestor gene în apariția tumorilor este discutat mai jos.



Figura 14-35 Polipoză adenomatoasă familială. **A**, Sute de polipi colonici mici alături de un polip dominant (*dreapta*). **B**, Trei adenoame tubulare într-un singur câmp microscopic.

Cancerul colorectal ereditar nonpolipozic

Cancerul colorectal ereditar nonpolipozic (HNPCC, engl. hereditary nonpolyposis colorectal cancer), cunoscut și ca sindromul Lynch, a fost descris inițial ca o aglomerare familială de cancere cu câteva localizări, incluzând rectul și colonul, endometrul, stomacul, ovarul, ureterele, creierul, intestinul subțire, tractul hepatobiliar și tegumentul. Cancerele colonice la pacienții cu HNPCC apar cu precădere la *vârste mai tinere* decât cancerele colonice sporadice și sunt adesea localizate în *colonul drept* (Tabelul 14-7).

Așa cum identificarea mutațiilor *APC* în FAP a oferit informații moleculare despre patogeneza majorității cancerelor colonice sporadice, studiul defectelor din HNPCC a clarificat mecanismele responsabile de restul cazurilor sporadice. HNPCC este determinat de mutații ereditare, de linie germinală, ale genelor care codifică proteinele responsabile pentru detecția, excizia și repararea erorilor care apar în procesul replicării ADN. Sunt cunoscute cel puțin cinci astfel de gene care intervin în repararea erorilor de împerechere, dar în majoritatea cazurilor de HNPCC sunt implicate fie *MSH2* fie *MLH1*. Pacienții cu HNPCC moștenesc o genă mutantă și o alelă normală. Când cea de-a doua copie se pierde printr-o mutație sau prin inactivare epigenetică, defectele de reparare a erorilor de împerechere duc la acumularea de mutații cu o frecvență de 1000 de ori mai mare decât cea normală, mai ales în regiunile care conțin secvențe scurte repetitive de ADN, numite ADN microsatelitar. Genomul uman conține aproximativ 50.000-100.000 de microsateliți, care sunt predispuși la expansiune în timpul replicării ADN-ului și reprezintă cele mai frecvente localizări ale mutațiilor în HNPCC. Consecințele defectelor de reparare a erorilor de împerechere și *instabilitatea microsatelitară* care rezultă sunt discutate mai jos, la adenocarcinomul colonic.

Adenocarcinomul

Adenocarcinomul colonic este cea mai frecventă boală malignă a tractului gastrointestinal și este un contribuitor major la morbiditatea și mortalitatea din toată lumea. În schimb, intestinul subțire, care reprezintă 75% din lungimea totală a tractului gastrointestinal, este o zonă rar afectată de tumori benigne și maligne. Dintre tumorile maligne ale intestinului subțire, adenocarcinoamele și tumorile carcinoide au rate de apariție aproximativ egale, urmate de limfoame și sarcoame.

Epidemiologie

În fiecare an, în SUA se înregistrează peste 130.000 de cazuri noi și 55.000 de decese din cauza adenocarcinomului colorectal. Acestea reprezintă aproape 15% din totalitatea deceselor prin cancer, fiind depășite doar de cancerul pulmonar. Incidența cancerului colorectal este maximă la vârsta de 60-70 de ani, iar sub 20% din cazuri apar înaintea vârstei de 50 de ani. Bărbații sunt afectați ușor mai frecvent decât femeile. Carcinomul colorectal are cea mai mare prevalență în Statele Unite ale Americii, Canada, Australia, Noua Zeelandă, Danemarca, Suedia și în alte țări dezvoltate. Incidența acestui cancer este de 30 de ori mai mică în India, America de Sud și Africa. În Japonia, unde în trecut incidența era foarte mică, aceasta a crescut până la un nivel intermediar (similar celui din Marea Britanie), posibil ca rezultat al modificărilor stilului de viață și ale dietei.

Factorii alimentari cel mai strâns legați de creșterea frecvenței cancerului colorectal sunt aportul redus de fibre vegetale care nu se absorb și aportul mare de carbohidrați rafinați și grăsimi.

Pe lângă modificările dietei, profilaxia medicamentoasă a devenit un domeniu de mare interes. Câteva studii epidemiologice au sugerat că aspirina sau alte AINS au un efect protector. Acest lucru este susținut de studii care arată că anumite AINS determină regresia polipilor la pacienții cu FAP la care rectul a fost păstrat după colectomie. Se suspectează că acest efect este mediat prin inhibiția activității enzimatică a ciclooxigenazei (COX-2), care este intens exprimată în 90% din carcinoamele colorectale și în 40-90% din adenoame și care stimulează proliferarea epitelială, mai ales ca răspuns la leziune.

aparitiei cancerului. Asocierea de evenimente moleculare care duc la adenocarcinom colonic este heterogenă și include anomalii genetice și epigenetice. Au fost descrise cel puțin două căi genetice distincte: calea APC/ β -catenină a cărei dereglare, în termenii cei mai simpli, duce la creșterea semnalului WNT, și calea instabilității microsatelitare care se asociază cu defecte ale reparării erorilor de împerechere ale ADN-ului (vezi Tabelul 14-7). Ambele căi includ acumularea pas cu pas a mai multor mutații, dar genele implicate și mecanismele acumulării de mutații sunt diferite. Evenimentele epigenetice, cel mai frecvent dintre ele fiind inactivarea genică prin metilare, pot favoriza progresia pe ambele căi.

• **Calea APC/ β -catenină. Secvența clasică adenom-carcinom**, care este incriminată în până la 80% din tumorile colonice sporadice, se caracterizează prin mutația genei supresoare tumorale APC precoce în procesul neoplazic (Fig. 14-36). Pentru ca adenoamele să apară, trebuie ca ambele copii ale genei APC să fie inactivate funcțional, fie prin mutație, fie prin evenimente epigenetice. **APC este reglatorul negativ cheie al β -cateninei, o componentă a căii de semnalizare WNT** (Capitolul 5). Proteina APC în mod normal se leagă de β -catenină și promovează degradarea acesteia. Prin pierderea funcției APC, β -catenina se acumulează și este translocată în nucleu, unde activează transcripția unor gene, cum ar fi cele care codifică MYC și ciclina D1, care stimulează proliferarea. Ulterior au loc mutații suplimentare, inclusiv mutații activatoare ale KRAS, care de asemenea favorizează creșterea și previn apoptoza. Concluzia că mutația KRAS este un eveniment tardiv este susținută de observația că mutațiile sunt prezente în sub 10% din adenoamele cu diametrul sub 1 cm, în 50% din adenoamele cu diametrul mai mare de 1 cm și în 50% din adenocarcinoamele invazive. Progresia neoplazică este asociată și cu mutații ale altor gene supresoare tumorale,

PATOGENEZĂ

Studierea carcinogenezei colorectale a contribuit la obținerea unor date fundamentale despre mecanismele generale ale

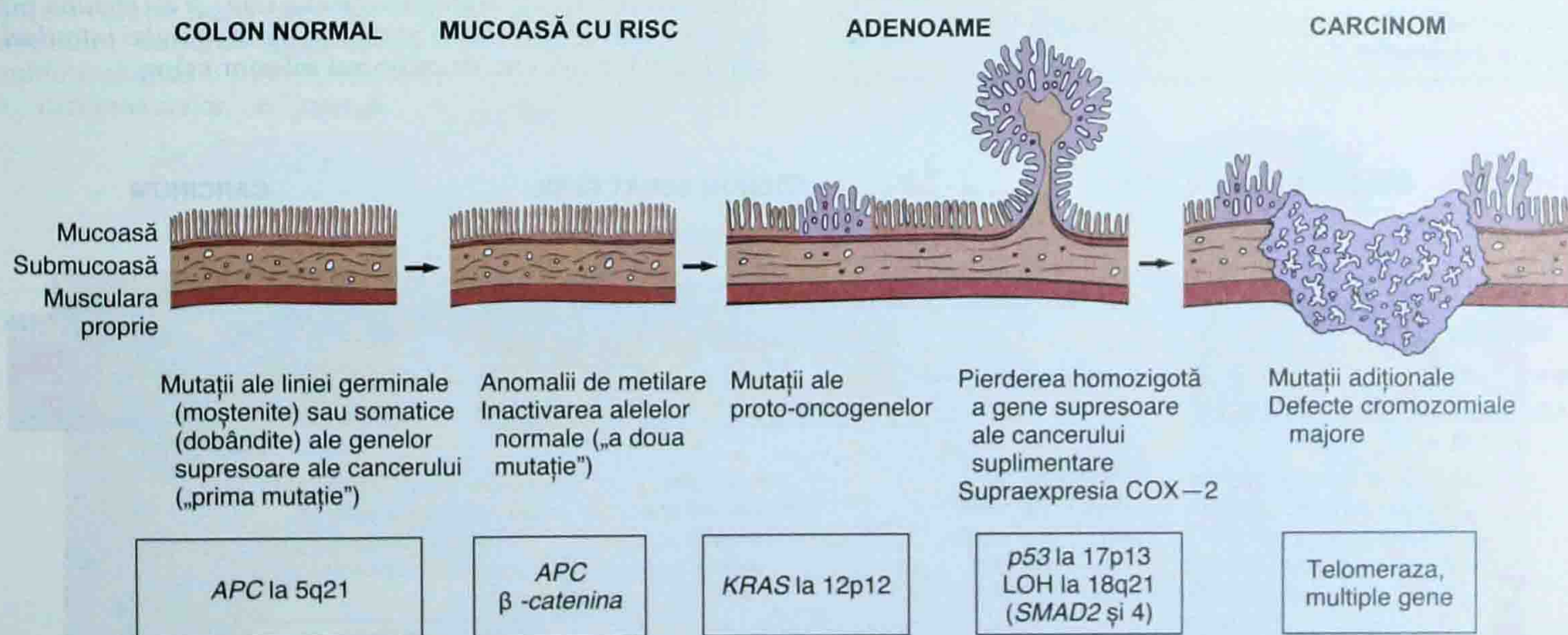


Figura 14-36 Modificări morfologice și moleculare în secvența adenom-carcinom. Se postulează că pierderea unei copii normale a genei supresoare tumorale APC apare devreme. Indivizii se pot naște cu o alelă mutantă, ceea ce îi face foarte susceptibili să dezvolte cancer de colon, sau inactivarea APC poate surveni mai târziu în cursul vieții. Aceasta este „prima mutație”, conform ipotezei lui Knudson. Urmează pierderea copiei normale a APC („a doua mutație”). Alte mutații care interesează KRAS, SMAD2 și SMAD4 și gena supresoare tumorală TP53, duc la apariția unui carcinom, în care se produc mutații suplimentare. Deși aceste modificări pot urma o anumită secvență temporală, de importanță critică este efectul global al acestor mutații și nu ordinea lor de apariție.

cum ar fi cele care codifică SMAD2 și SMAD4, care sunt efectorii semnalului TGF- β . Deoarece semnalul TGF- β inhibă în mod normal ciclul celular, pierderea acestor gene este urmată de creștere celulară nelimitată. Gena supresoare tumorală TP53 are mutații în 70-80% din cazurile de cancer de colon, dar este rareori afectată în adenoame, sugerând că mutația TP53 apare în stadiile avansate ale progresiei tumorale. „Pierderea funcției” TP53 și a altor gene supresoare tumorale este adesea determinată de deleții cromozomiale, evidențiind instabilitatea cromozomilor ca semn distinctiv al căii APC/ β -catenină. Alternativ, genele supresoare tumorale pot fi inactivate prin metilarea insulelor CpG, o regiune 5' a unor gene care include frecvent un promotor și o zonă de începere a transcripției. Expresia telomerazei crește de asemenea pe măsură ce leziunile avansează.

- **Calea instabilității microsatelitare.** La pacienții cu defecte de reparare a erorilor de împerechere ale ADN-ului (determinate de pierderea genelor de reparare, cum a fost prezentat mai sus), se acumulează mutații ale secvențelor repetitive microsatelite, situație numită **instabilitate microsatelitară**. Aceste mutații sunt în general silențioase, deoarece microsateliții sunt localizați în regiuni care nu codifică, dar alte secvențe microsatelite sunt localizate în regiuni care codifică sau care au rol de promotor al genelor implicate în reglarea creșterii celulare, cum ar fi cele care codifică receptorul TGF- β tip II și proteina pro-apoptotică BAX (Fig. 14-37). Deoarece TGF- β inhibă proliferarea celulelor epiteliale colonice, mutațiile receptorului TGF- β tip II pot contribui la creșterea celulară necontrolată, în timp ce pierderea BAX poate favoriza supraviețuirea clonelor cu anomalii genetice. Mutațiile oncogenei BRAF și inactivarea unor grupuri diferite de gene indusă de hipermetilarea insulelor CpG sunt de asemenea frecvente în cancerul care se dezvoltă ca urmare a defectelor de reparare a erorilor de împerechere ale ADN-ului. În schimb, KRAS și TP53 nu conțin de obicei mutații. Astfel, combinația între instabilitatea microsatelitară, mutația BRAF și metilarea unor ținte specifice, cum este MLH1, reprezintă caracteristica acestei căi a carcinogenezei.

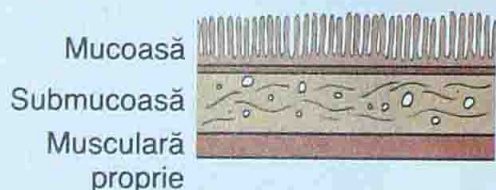
MORFOLOGIE

În general, adenocarcinoamele sunt distribuite aproximativ egal pe toată lungimea colonului. **Tumorile colonului proximal cresc adesea ca mase polipoide, exofitice** care se extind de-a lungul unui perete al cecului sau al colonului ascendent (structuri cu calibru mare); aceste tumori produc rareori obstrucție. În schimb, **carcinoamele colonului distal sunt leziuni circumferențiale care determină stenoze în „inel de șervețel”** și îngustarea lumenului (Fig. 14-38), uneori până la instalarea obstrucției. Ambele forme se dezvoltă în peretele intestinal în timp și pot fi palpate ca mase tumorale ferme. Caracteristicile microscopice generale ale adenocarcinoamelor de colon drept și stâng sunt similare. Majoritatea tumorilor sunt alcătuite din celule cilindrice înalte care seamănă cu epiteliul displazic din adenoame (Fig. 14-39, A). Componenta invazivă a acestor tumori provoacă o reacție desmoplazică stromală importantă, care explică consistența lor fermă caracteristică. Unele tumori slab diferențiate formează puține glande (Fig. 14-39, B). Altele pot produce multă mucină care se acumulează în peretele intestinal, iar acestea au un prognostic rezervat. Tumorile mai pot fi alcătuite din celule în inel cu pecete care sunt similare cu cele din cancerul gastric (Fig. 14-39, C).

Manifestări clinice

Disponibilitatea screeningului endoscopic, alături de recunoașterea faptului că majoritatea carcinoamelor apar pe adenoame, favorizează oportunitatea unică a profilaxiei cancerului. Din păcate, cancerul colorectal se dezvoltă insidios și de aceea pot rămâne nedetectate perioade lungi de timp. *Cancerul colonului drept și cancerul cecului determină cel mai adesea prezentarea la medic deoarece produc fatigabilitate și slăbiciune din cauza anemiei prin deficit de fier.* Astfel, se consideră că o anemie feriprivă la un bărbat vârstnic sau la o femeie aflată după menopauză are drept cauză un cancer gastrointestinal, până la proba contrarie. *Adenocarcinoamele colonului stâng și ale rectului pot determina sângerări oculte, modificări ale tranzitului intestinal, sau disconfort colicativ în cadranul inferior stâng.*

COLON NORMAL

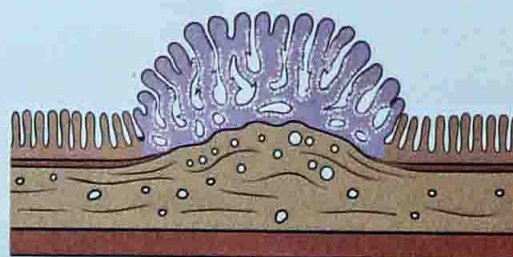


Mutații ale liniei germinale (moștenite) sau somatice (dobândite) ale genelor de reparare a erorilor de împerechere ale ADN-ului

MLH1, MSH2
(MSH6, PMS1, PMS2)

Alterarea celei de-a doua alele prin LOH, mutație sau metilarea promotorului

ADENOM SERAT SESIL



Instabilitate microsatelitară/ „fenotip mutant”

Acumulare de mutații în gene care reglează creșterea, diferențierea și/sau apoptoza

TGF β RII, BAX, BRAF, TCF-4, IGF2R, altele

CARCINOM

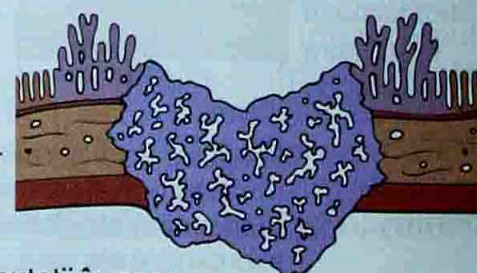


Figura 14-37 Modificări morfologice și moleculare în calea de reparare a erorilor de împerechere ale ADN-ului în carcinogeneza colonică. Defectele genelor implicate în repararea erorilor de împerechere ale ADN-ului duc la instabilitate microsatelitară și permit acumularea de mutații în numeroase gene. Dacă aceste mutații afectează gene implicate în supraviețuirea și proliferarea celulelor, poate apărea cancerul. LOH, pierderea caracterului heterozigot.

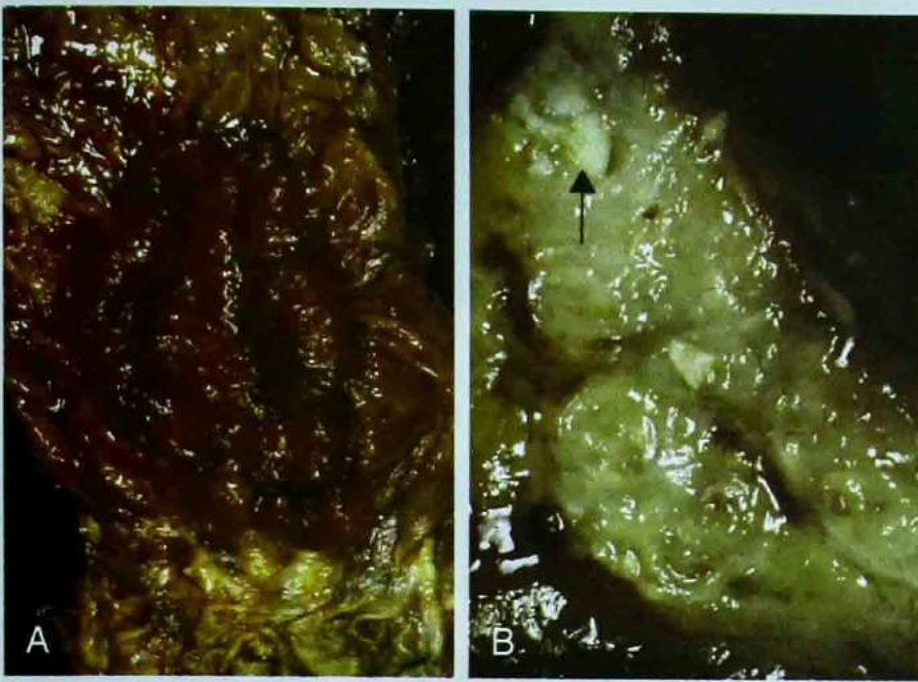


Figura 14-38 Carcinom colorectal. **A**, Cancer rectal circumferențial, ulcerat. Se observă mucoasa anală în partea de jos a imaginii. **B**, Cancer al colonului sigmoid care a invadat musculara proprie și țesutul adipos subseros (stânga). Aree de necroză cu aspect cretos sunt prezente în peretele colonic (săgeată).

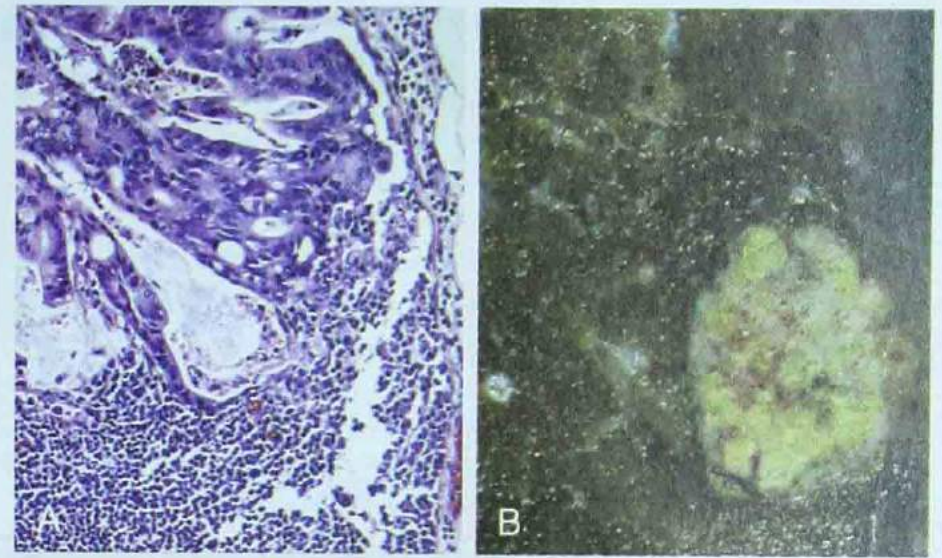


Figura 14-40 Carcinom colorectal metastatic. **A**, Metastaze ganglionare limfatice. Se observă structuri glandulare în sinusul subcapsular. **B**, Nodul subpleural solitar într-un carcinom colorectal cu metastaze pleurale. **C**, Ficat cu două metastaze mari și multe metastaze mai mici. Se observă necroza centrală a metastazelor.

Deși tipurile histopatologice de carcinom slab diferențiat și mucinos se asociază cu un prognostic rezervat, cei mai importanți factori de prognostic sunt profunzimea invaziei și prezența sau absența metastazelor ganglionare. Invazia în musculara proprie se asociază cu o supraviețuire mult mai scăzută, aceasta fiind redusă suplimentar de prezența metastazelor ganglionare (Fig. 14-40, A). Acești factori au fost inițial recunoscuți de Dukes și Kirklin și formează baza clasificării TNM (tumoră - nodul limfatic - metastază) (Tabelul 14-8) și a sistemului de stadializare (Tabelul 14-9) al American Joint Committee on Cancer. Totuși, indiferent de stadiu, unii din pacienții cu un număr mic de metastaze au o evoluție bună timp de mai mulți ani după rezecția nodulilor tumorali aflați la distanță. Această observație subliniază încă o dată eterogenitatea clinică și moleculară a carcinoamelor colorectale. Metastazele pot afecta

ganglionii limfatici regionali, plămânii (Fig. 14-40, B) și oasele, dar, din cauza circulației portale, ficatul reprezintă cea mai frecventă localizare a leziunilor metastatice (Fig. 14-40, C). Rectul nu drenează pe calea circulației portale, iar metastazele carcinoamelor din regiunea anală ocolesc adesea ficatul.

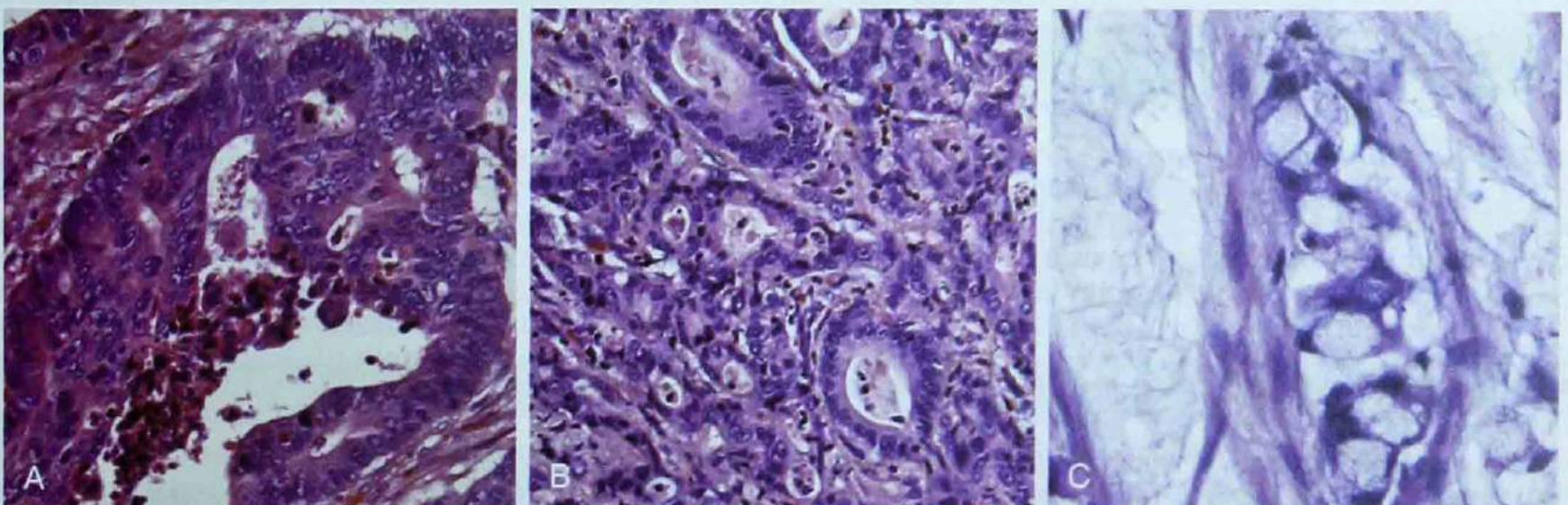


Figura 14-39 Aspectul histopatologic al carcinomului colorectal. **A**, Adenocarcinom bine diferențiat. Se observă nucleei alungiți, hiperchromici. Detritusul necrotic prezent în lumenul glandular este caracteristic. **B**, Adenocarcinom slab diferențiat formează puține glande, fiind alcătuit în mare parte din grupuri infiltrative de celule tumorale. **C**, Adenocarcinom mucinos cu celule în inel cu pecete și lacuri extracelulare de mucus.

Tabelul 14-8 Clasificarea AJCC Tumoră - Nodul limfatic - Metastază (TNM) a carcinomului colorectal

Simbol	Descriere
Tumoră	
Tis	Displazie in situ sau carcinom intramucos
T1	Tumora invadează submucoasa
T2	Tumora invadează în musculara proprie, dar nu în toată grosimea ei
T3	Tumora invadează în toată grosimea musculareii proprii
T4	Tumora invadează organele adiacente sau peritoneul visceral
Ganglioni limfatici regionali	
NX	Ganglionii limfatici nu pot fi evaluați
N0	Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1	Metastaze în 1-3 ganglioni limfatici regionali
N2	Metastaze în 4 sau mai mulți ganglioni limfatici regionali
Metastaze la distanță	
MX	Metastazele la distanță nu pot fi evaluate
M0	Fără metastaze la distanță
M1	Metastaze la distanță sau însămânțări în organele abdominale

AJCC, American Joint Committee on Cancer

Tabelul 14-9 Stadializarea AJCC și supraviețuirea în cancerul colorectal

Stadiu*	Criterii Tumoră - Nodul limfatic - Metastază (TNM)			Supraviețuire la 5 ani (%)
	T	N	M	
I	T1, T2	N0	M0	74
II	IIA T3	N0	M0	67
	IIB T4	N0	M0	59
III	IIIA T1, T2	N1	M0	73
	IIIB T3, T4	N1	M0	46
	IIIC Orice T	N2	M0	28
IV	Orice T	Orice N	M1	6

*Stadializarea cancerului colorectal se bazează pe clasificarea TNM (Tabelul 14-8). De exemplu, o tumoră T3 fără metastaze ganglionare sau la distanță este clasificată în stadiul IIA și se asociază cu o supraviețuire la 5 ani de 67%.

AJCC, American Joint Committee on Cancer

REZUMAT

Polipii, adenoamele și adenocarcinoamele colonice

- **Polipii intestinali** pot fi împărțiți în polipi non-neoplazici și neoplazici. Polipii non-neoplazici pot fi subclasați în polipi inflamatori, hamartomatoși sau hiperplazici.
- **Polipii inflamatori** se formează ca rezultat al unor cicluri cronice de lezare și vindecare.
- **Polipii hamartomatoși** apar sporadic sau în cadrul unor boli genetice. În al doilea caz, se asociază adesea cu un risc crescut de malignizare.
- **Polipii hiperplazici** sunt proliferări epiteliale benigne localizate de obicei în colonul stâng și în rect. Nu au origine reactivă, spre deosebire de polipii hiperplazici gastrici; nu au potențial malign; trebuie deosebiți de *adenoamele serate sesile*.
- Polipii epiteliali neoplazici benigni ai intestinelor sunt numiți *adenoame*. Trăsătura caracteristică a acestor leziuni, care sunt precursorii adenocarcinoamelor colonice, este displazia citologică.
- Spre deosebire de adenoamele clasice, *adenoamele serate sesile* nu au displazie citologică și prezintă aceleași aspecte morfologice ca polipii hiperplazici.
- **Polipoza adenomatoasă familială (FAP)** și **cancerul colorectal ereditar nonpolipozic (HNPCC)** sunt cele mai frecvente forme de cancer colonic familial. FAP este determinată de mutațiile APC, iar pacienții au de obicei peste 100 de adenoame și dezvoltă cancer de colon înaintea vârstei de 30 de ani.
- HNPCC este determinat de mutații ale genelor de reparare a erorilor de împerechere ale ADN-ului. Pacienții cu HNPCC au mult mai puțini polipi și dezvoltă cancer la o vârstă mai avansată decât pacienții cu FAP, dar la o vârstă mai tânără decât pacienții cu cancer colonic sporadic.
- FAP și HNPCC sunt exemple pentru două căi distincte de transformare neoplazică, ambele contribuind la cancerul colonic sporadic.
- Marea majoritate a cancerelor colonice sunt adenocarcinoame. Cei mai importanți factori de prognostic sunt **profundimea invaziei** și prezența sau absența **metastazelor ganglionare limfatice**.

APENDICELE

Apendicele este un diverticul normal al cecului. Ca orice diverticul, acesta este predispus la inflamație acută sau cronică, iar apendicita acută este o afecțiune relativ frecvent întâlnită. Apendicele poate fi și sediul altor leziuni, inclusiv tumori, dar acestea sunt mult mai puțin frecvente.

APENDICITA ACUTĂ

Apendicita acută este cel mai frecvent întâlnită la adolescenți și adulți tineri, dar poate apărea la orice grupă de vârstă. Riscul de a face apendicită în cursul vieții este de 7%; boala apare relativ mai frecvent la bărbați decât la femei. În ciuda prevalenței apendicitei acute, diagnosticul poate fi dificil de confirmat preoperator, iar boala poate fi confundată cu

limfadenita mezenterică (secundară unei infecții nediagnosticate cu *Yersinia* sau unei enterocolite virale), salpingita acută, sarcina ectopică, sindromul intermenstrual (durerea asociată cu ovulația, mittelschmerz) și diverticulita Meckel.

PATOGENEZĂ

Se presupune că apendicita acută este inițiată de creșterea progresivă a presiunii intraluminală care compromite întoarcerea venoasă. În 50-80% din cazuri, apendicita acută este asociată cu obstrucție luminală evidentă, de obicei cauzată de **coproliți**, formațiuni mici, de consistență dură, alcătuite din fecale, sau mai rar de un calcul biliar, o tumoră

sau un grup de paraziți. Leziunile ischemice și staza conținutului intestinal, care favorizează proliferarea bacteriană, declanșează răspunsul inflamator care include edem tisular și infiltrat inflamator cu neutrofile în lumen, tunica musculară și țesuturile moi periapendiculare.

MORFOLOGIE

În faza incipientă a apendicitei acute, vasele subseroase sunt dilatate, și în toate straturile peretelui apendicular se observă un moderat infiltrat perivascular cu neutrofile. Reacția inflamatorie transformă seroasa (care în mod normal este lucioasă) într-o suprafață mată, cu aspect granular, eritematoasă. Deși adesea sunt prezente neutrofile în mucoasă și ulceratii superficiale focale, acestea nu sunt specifice, iar pentru diagnosticul de apendicită acută trebuie să existe infiltrat inflamator cu neutrofile în musculara proprie. În cazurile mai severe se formează abcese focale în grosimea peretelui (**apendicită acută flegmonoasă**), iar acestea pot evolua spre zone întinse de ulceratie hemoragică și necroză gangrenoasă care se extind în seroasă, determinând **apendicită acută gangrenoasă**, care adesea este urmată de perforație și peritonită purulentă.

Manifestări clinice

Caracteristic, apendicita acută în fază incipientă produce durere periombilicală care se localizează ulterior în cadranul inferior drept, urmată de greață, vărsături, febră ușoară și leucocitoză moderată în sângele periferic. Un semn clinic clasic este *semnul McBurney*, care constă în sensibilitate la palparea profundă în punctul situat la joncțiunea treimii mijlocii cu treimea externă a unei linii ce unește ombilicul cu spina iliacă antero-superioară (punctul McBurney). Totuși, aceste semne și simptome sunt deseori absente, ceea ce poate crea dificultăți în stabilirea diagnosticului clinic.

TUMORILE APENDICELUI

Cea mai frecventă tumoră a apendicelui este *carcinoidul*. De obicei este descoperit întâmplător în timpul intervenției chirurgicale sau la examinarea piesei de apendicectomie. Acest neoplasm afectează frecvent capătul distal al apendicelui, unde produce o tumefacție nodulară solidă cu un diametru de până la 2-3 cm. Deși extensia intramurală și transmurală a tumorii poate fi evidentă, metastazele ganglionare sunt foarte rare, iar metastazele la distanță sunt excepționale. De asemenea, în apendice pot apărea *adenoame* obișnuite sau *adenocarcinoame non-mucosecretore*, care pot determina obstrucția și dilatarea apendicelui, mimând modificările din apendicita acută. *Mucocelul*, o dilatare a apendicelui plină cu mucus, poate fi determinat de obstrucția lumenului apendicular care conține mucus compactat, sau poate fi consecința unui *chistadenom* sau *chistadenocarcinom mucinos*. În ultimul caz, invazia peretelui apendicular poate duce la înșămânțări și diseminare în peritoneu. La femei, implanturile peritoneale pot fi confundate cu tumori mucinoase ovariene. În formele cele mai avansate de boală, abdomenul se umple cu mucus aderent, semisolid, afectiune numită *pseudomyxoma peritonei*. Această afectare peritoneală diseminată poate fi ținută sub control timp de mai mulți ani prin debridări repetate, dar în cele mai multe cazuri este în cele din urmă fatală.

REZUMAT

Apendicele

- *Apendicita acută* este cel mai frecvent întâlnită la copii și adolescenți. Se consideră că este inițiată de creșterea presiunii intraluminală consecutivă obstrucției lumenului apendicular, care compromite întoarcerea venoasă.
- Cea mai frecventă tumoră a apendicelui este *carcinoidul*.
- Manifestările clinice ale *adenocarcinomului apendicular* pot fi imposibil de diferențiat de o apendicită acută.

BIBLIOGRAFIE

CAVITATEA ORALĂ

- Hennessey PT, Westra WH, Califano JA: Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. *J Dent Res* 88:300, 2009. [Discussion of head and neck cancers associated with HPV.]
- Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH: The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 11:9, 2011. [An up to date discussion of the molecular biology of head and neck cancer.]
- Leivo I: Insights into a complex group of neoplastic disease: advances in histopathologic classification and molecular pathology of salivary gland cancer. *Acta Oncol* 45:662, 2006. [A good review of the histologic spectrum of salivary gland tumors.]

ESOFAGUL

- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al: Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 128:3, 2011. [The most current diagnostic definition of and therapeutic recommendations for eosinophilic esophagitis.]
- Sharma P: Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 361:2548, 2009. [A comprehensive discussion of Barrett esophagus.]

BOLILE INFLAMATORII GASTRICE

- Malfetheriner P, Chan FK, McColl KE: Peptic ulcer disease. *Lancet* 374:1449, 2009. [Summary of current understanding of peptic ulcer disease.]
- Mills JC, Shivdasani RA: Gastric epithelial stem cells. *Gastroenterology* 140:412, 2011. [A good discussion of cell lineages and differentiation pathways in the gastric epithelium.]
- Polk DB, Peek RM, Jr: *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer* 10:403, 2010. [A good review of H. pylori and mechanisms by which it is linked to gastric cancer.]

NEOPLAZIILE GASTRICE

- Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS: Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 137:824, 2009. [A meta-analysis of over 15,000 gastric cancer cases tested for EBV RNA.]
- Polk DB, Peek RM Jr: *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer* 10:403, 2010. [A good review of H. pylori and mechanisms by which it is linked to gastric cancer.]
- Sagaert X, Van Cutsem E, De Hertogh G, et al: Gastric MALT lymphoma: a model of chronic inflammation-induced tumor development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:336, 2010. [A discussion of gastric MALT lymphoma pathogenesis.]

OBSTRUCȚIA INTESTINALĂ

- Kapur RP: Practical pathology and genetics of Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg* 18:212, 2009. [A review of Hirschsprung disease etiology and diagnosis.]

Muysoms FE, Miserez M, Berrevoet F, et al: Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. *Hernia* 13:407, 2009. [An explanation of abdominal hernia classification.]

BOLILE VASCULARE INTESTINALE

Barnert J, Messmann H: Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6:637, 2009. [A good discussion of clinical approaches to lower GI bleeding.]

Colgan SP, Taylor CT: Hypoxia: an alarm signal during intestinal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:281, 2010. [A review of signaling events activated by intestinal hypoxia.]

Sneider EB, Maykel JA: Diagnosis and management of symptomatic hemorrhoids. *Surg Clin North Am* 90:17, 2010. [A clinically oriented review of hemorrhoids.]

MALABSORBȚIA

Khan S, Chang L: Diagnosis and management of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:565, 2010. [A recent review of IBS.]

Moore SR, Lima NL, Soares AM, et al: Prolonged episodes of acute diarrhea reduce growth and increase risk of persistent diarrhea in children. *Gastroenterology* 139:1156, 2010. [A detailed study of environmental enteropathy.]

Pardi DS, Kelly CP: Microscopic colitis. *Gastroenterology* 140:1155, 2011. [A review of collagenous and lymphocytic colitis.]

Schuppan D, Junker Y, Barisani D: Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 137:1912, 2009. [A recent review of celiac disease.]

Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, et al: National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. *Ann Intern Med* 152:792, 2010. [A consensus conference on lactose intolerance.]

ENTEROCOLITA INFECȚIOASĂ

Barton Behravesh C, Mody RK, Jungk J, et al: 2008 outbreak of *Salmonella* Saintpaul infections associated with raw produce. *N Engl J Med* 364:918, 2011. [Analysis of a *Salmonella* epidemic.]

John TJ, Dandona L, Sharma VP, Kakkar M: Continuing challenge of infectious diseases in India. *Lancet* 377:252, 2011. [Review of enteric infections in India.]

Kirkpatrick BD, Tribble DR: Update on human *Campylobacter jejuni* infections. *Curr Opin Gastroenterol* 27:1, 2011. [Recent overview of *Campylobacter gastroenteritis*.]

Kuehne SA, Cartman ST, Heap JT, et al: The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection. *Nature* 467:711, 2010. [A detailed analysis of toxin function in *C. difficile* pathogenesis.]

Navaneethan U, Giannella RA: Infectious colitis. *Curr Opin Gastroenterol* 27:66, 2011. [Good overview of infectious colitis.]

Prince Christopher RH, David KV, John SM, Sankarapandian V: Antibiotic therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD006784, 2010. [A meta-analysis of antibiotic effectiveness in dysentery.]

van Lieshout L, Verweij JJ: Newer diagnostic approaches to intestinal protozoa. *Curr Opin Infect Dis* 23:488, 2010. [Recent review of evolving diagnostic tools.]

DIVERTICULITA SIGMOIDIANĂ

Eglinton T, Nguyen T, Raniga S, et al: Patterns of recurrence in patients with acute diverticulitis. *Br J Surg* 97:952, 2010. [Evaluation of outcome following acute episodes of diverticulitis.]

Hall J, Hammerich K, Roberts P: New paradigms in the management of diverticular disease. *Curr Probl Surg* 47:680, 2010. [A recent review of approaches to diverticulosis and diverticulitis management.]

BOALA INFLAMATORIE A INTESTINULUI

Abraham C, Cho JH: Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 361:2066, 2009. [A complete review of IBD mechanisms and genomics.]

Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al: Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 361:2033, 2009. [Identification of IL-10 receptor mutations in a subset of ulcerative colitis patients.]

Goel GA, Kandiel A, Achkar JP, Lashner B: Molecular pathways underlying IBD-associated colorectal neoplasia: therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 106:719, 2011. [A good review of colitis-associated cancer.]

Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS: Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 28:573, 2010. [A review of immune mechanisms in IBD.]

Marchiando AM, Graham WV, Turner JR: Epithelial barriers in homeostasis and disease. *Annu Rev Pathol* 5:119, 2010. [A review of intestinal epithelial barrier function and its implications in IBD and other disorders.]

Molodecky NA, Panaccione R, Ghosh S, et al: Challenges associated with identifying the environmental determinants of the inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 17:1792, 2011. [A good discussion of environmental IBD triggers.]

Turner JR: Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 9:799, 2009. [An analysis of epithelial-immune interactions in gastrointestinal disease.]

POLIPII COLONICI ȘI BOALA NEOPLAZICĂ

Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al: Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 59:975, 2010. [A review of Peutz-Jeghers disease etiology and management.]

Boland CR, Goel A: Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 138:2073, 2010. [A discussion of the microsatellite instability pathway of colon cancer.]

Hardwick JC, Kodach LL, Offerhaus GJ, van den Brink GR: Bone morphogenetic protein signalling in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 8:806, 2008. [A good review of signaling pathways in colon cancer.]

Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW: Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 138:2044, 2010. [A comprehensive review of colon cancer syndromes.]

Jass JR: Colorectal polyposis: from phenotype to diagnosis. *Pathol Res Pract* 204:431, 2008. [A morphology-focused review of polyposis syndromes.]

Noffsinger AE: Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol* 4:343, 2009. [A detailed review of sessile serrated adenomas and the mechanisms by which they develop and progress.]

Pino MS, Chung DC: The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 138:2059, 2010. [A review of colon cancer genetics.]

APENDICELE

Cartwright SL, Knudson MP: Evaluation of acute abdominal pain in adults. *Am Fam Physician* 77:971, 2008. [A clinically oriented approach to the acute abdomen.]

Deschamps L, Couvelard A: Endocrine tumors of the appendix: a pathologic review. *Arch Pathol Lab Med* 134:871, 2010. [A pathology-focused review of appendiceal carcinoid tumors.]

Tang LH: Epithelial neoplasms of the appendix. *Arch Pathol Lab Med* 134:1612, 2010. [A review of appendiceal cancers.]

Ficatul, vezica biliară și căile biliare

CUPRINSUL CAPITOLULUI

FICATUL 603

Sindroame clinice 604

Insuficiența hepatică 604

Icterul și colestaza 605

Encefalopatia hepatică 606

Ciroza 607

Hipertensiunea portală 608

Șuntul portosistemic 609

Bolile hepatice induse de medicamente sau toxine 611

Hepatitele acute și cronice 611

Hepatita virală 614

Alte infecții virale hepatice 620

Hepatita autoimună 620

Leziunile hepatice similare hepatitei induse de medicamente/toxine 621

Steatoza hepatică alcoolică și non-alcoolică 621

Boala hepatică alcoolică 623

Boala hepatică steatozică non-alcoolică (NAFLD) 625

Steatoza hepatică indusă de medicamente/toxine 625

Boli hepatice colestatice 626

Colestaza neonatală 626

Colestaza din sepsis 626

Ciroza biliară primitivă 627

Colangita sclerozantă primitivă 628

Colestaza indusă de medicamente/toxine 629

Boli metabolice ereditare 629

Hemocromatoza 629

Boala Wilson 630

Deficitul de α 1-antitripsină 631

Tulburări circulatorii 632

Tulburări circulatorii prehepatice 632

Tulburări circulatorii intrahepatice 633

Obstrucția venei hepatice 634

Alte boli inflamatorii și infecțioase 635

Abcese hepatice 635

Boala granulomatoasă 635

Tumori și noduli hepatici 635

Tumorile benigne 635

Leziunile precursore ale carcinomului hepatocelular 636

Carcinomul hepatocelular 637

AFECȚIUNI ALE VEZICII BILIARE ȘI ALE CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE 639

Bolile vezicii biliare 639

Litiază biliară (calculii biliari) 639

Colecistita 641

Afecțiuni ale căilor biliare extrahepatice 642

Litiază coledociană șiolangita 642

Ciroza biliară secundară 642

Atrezia căilor biliare 642

Tumori 643

Carcinomul vezicii biliare 643

Colangiocarcinomul 643

FICATUL

Ficatul, arborele biliar și vezica biliară sunt discutate împreună din cauza proximității lor anatomice, a funcțiilor lor interdependente și a caracteristicilor comune pe care le au unele din bolile care afectează aceste organe. Acest capitol se concentrează în primul rând pe afecțiunile hepatice, deoarece ficatul are de departe cel mai important rol în fiziologia organismului și este afectat de numeroase boli.

Situat la răscrucea dintre tractul digestiv și restul organismului, ficatul are sarcina enormă de a menține homeostazia metabolică a organismului. Această sarcină implică procesarea aminoacizilor, carbohidraților, lipidelor și vitaminelor alimentare, sinteza proteinelor serice și detoxifierea și eliminarea biliară a produșilor de catabolism endogen și a agenților xenobiotici. De aceea nu este surprinzător că ficatul este vulnerabil în fața a numeroase agresiuni metabolice, toxice, microbiene și circulatorii. În

unele cazuri, boala afectează primar ficatul. În altele, afectarea hepatică este secundară, adesea unor boli foarte comune, cum sunt insuficiența cardiacă, diabetul zaharat și infecțiile extrahepatice.

Ficatul are rezerve funcționale enorme, de aceea regenerarea se produce în toate bolile hepatice, cu excepția formelor fulminante. Rezekția chirurgicală a 60% din masa ficatului la o persoană sănătoasă determină numai afectare hepatică minimă și tranzitorie, urmată de refacerea celei mai mari părți a masei hepatice prin regenerare în 4-6 săptămâni. După un episod de necroză hepatică masivă se poate produce o regenerare aproape completă dacă pacientul supraviețuiește agresiunii metabolice determinate de insuficiența hepatică. Rezerva funcțională și capacitatea regenerativă ale ficatului maschează într-o anumită măsură importanța impactului clinic al leziunilor hepatice incipiente. Totuși, pe măsură ce progresează leziunile difuze sau tulburările circulatorii ori ale fluxului biliar, consecințele afectării funcției hepatice devin severe și pot pune viața pacientului în pericol.

Mulțumiri pentru contribuțiile aduse de Dr. Jim Crawford și Dr. Nelson Fausto la acest capitol din edițiile precedente.

Tabelul 15-1 Efectele clinice ale bolii hepatice

Semne clinice caracteristice disfuncției hepatice severe

Icter și colestază
 Hipoalbuminemie
 Hiperamoniemie
 Hipoglicemie
 Eritem palmar
 Angioame stelate
 Hipogonadism
 Ginecomastie
 Scădere în greutate
 Pierderea masei musculare

Hipertensiunea portală asociată cirozei

Ascită cu sau fără peritonită bacteriană spontană
 Splenomegalie
 Varice esofagiene
 Hemoroizi
 Cap de meduză (vene cutanate periombilicale dilatate)

Complicații ale insuficienței hepatice

Coagulopatie
 Encefalopatie hepatică
 Sindrom hepatorenal
 Hipertensiune porto-pulmonară
 Sindrom hepato-pulmonar

SINDROAME CLINICE

Sindroamele clinice majore din boala hepatică sunt insuficiența hepatică, ciroza, hipertensiunea portală și colestaza. Aceste afecțiuni au manifestări clinice caracteristice (Tabelul 15-1), iar pentru evaluarea lor există o baterie de teste de laborator (Tabelul 15-2), dintre care biopsia hepatică reprezintă metoda de elecție pentru diagnostic.

Tabelul 15-2 Evaluarea paraclinică a bolii hepatice

Tipul de test	Dozări serice*
Integritatea hepatocitelor	Enzime hepatocelulare din citosol † <i>Aspartat-aminotransferaza serică (AST)</i> <i>Alanin-aminotransferaza serică (ALT)</i> <i>Lactat-dehidrogenaza serică (LDH)</i>
Funcția de excreție biliară	Substanțe secretate în bilă † <i>Bilirubina serică</i> <i>Totală: neconjugată plus conjugată</i> <i>Directă: doar conjugată</i> <i>Delta: legată covalent de albumină</i> <i>Bilirubină urinară</i> <i>Acizi biliari serici</i> Enzime membranare plasmatică † (în leziunile canaliculelor biliare) <i>Fosfataza alcalină serică</i> <i>γ-glutamil transpeptidaza serică</i> <i>5'-nucleotidaza serică</i>
Funcția hepatocitară	Proteine secretate în sânge <i>Albumină serică ‡</i> <i>Timpul de protrombină † (factorii V, VII, X, protrombină, fibrinogen)</i> Metabolismul hepatocitar <i>Amoniacul seric †</i> Testul respirator pentru aminopirină (demetilare hepatică) Eliminarea galactozei (injectare intravenoasă)

*Testele efectuate cel mai frecvent sunt scrise cu caracter *italic*.

† Un nivel crescut indică boală hepatică.

‡ Un nivel scăzut indică boală hepatică.

Insuficiența hepatică

Cea mai severă consecință clinică a bolii hepatice este insuficiența hepatică. De obicei apare în stadiul final al bolii hepatice progresive, fie prin distrugere insidioasă a hepatocitelor prin hepatită de interfață (necroză de tip piecemeal), fie prin episoade repetate de lezare parenchimotoasă simptomatică. Mai rar, insuficiența hepatică este rezultatul unor leziuni acute masive. Indiferent de succesiunea leziunilor, este necesară pierderea a 80-90% din funcția hepatică pentru ca insuficiența hepatică să se instaleze. În multe cazuri, decompensarea hepatică este declanșată de afecțiuni sau evenimente intercurrente care solicită ficatul. Acestea includ infecții sistemice, dezechilibre electrolitice, intervenții chirurgicale majore, insuficiență cardiacă și sângerări gastrointestinale.

Există trei tipuri de leziuni care determină insuficiența hepatică:

- *Insuficiența hepatică acută cu necroză hepatocitară masivă.* Cel mai frecvent determinată de *medicamente* sau *virusuri hepatice*, insuficiența hepatică acută definește incapacitatea funcției ficatului. Aceasta progresează de la debutul simptomelor până la insuficiență hepatică în 2-3 săptămâni. Dacă această progresie durează până la 3 luni se numește insuficiență subacută. *Aspectul histopatologic prezent în insuficiența hepatică acută este necroza hepatocitară masivă*, indiferent de cauza determinantă. Este o leziune rară, potențial fatală, care adesea necesită transplant hepatic.
- *Boala hepatică cronică.* Aceasta este cea mai frecventă cale de instalare a insuficienței hepatice și este stadiul terminal al afecțiunilor hepatice cronice persistente. Deși toate componentele structurale hepatice sunt afectate în stadiul final al bolilor cronice hepatice, procesele care inițiază și determină leziunile cronice ale ficatului pot fi clasificate în trei categorii: primare hepatocitare (sau parenchimotoase), biliare sau vasculare. Indiferent de factorii inițiatori, leziunile cronice ale ficatului duc adesea la ciroză, așa cum va fi descris mai jos.
- *Disfuncția hepatică fără necroză evidentă.* Mai rară decât formele descrise mai sus, se caracterizează prin faptul că hepatocitele pot fi viabile, dar incapabile să-și îndeplinească funcțiile metabolice normale. Cel mai adesea, acest tip de disfuncție este întâlnit în leziunile mitocondriale din sindromul Reye, în steatoza acută de sarcină și în unele leziuni induse de medicamente sau toxine.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale insuficienței hepatice din boala hepatică cronică sunt în general aceleași, indiferent de cauza bolii. *Icterul* este prezent aproape întotdeauna. Afectarea sintezei și a secreției de albumină duce la *hipoalbuminemie*, care favorizează apariția de edeme periferice. *Hiperamoniemia* este determinată de un defect al funcției hepatice în metabolismul ureei. Semnele și simptomele hepatopatiei cronice includ *eritemul palmar* (reflectă vasodilatația locală) și *angioamele stelate cutanate*. Fiecare angiom este alcătuit dintr-o arteriolă centrală pulsatilă, dilatată, din care pornesc radial vase mici. Pot exista și tulburări ale metabolismului estrogenului care duc la hiperestrogenism manifestat prin *hipogonadism* și *ginecomastie* la bărbați. Insuficiența hepatică acută se poate manifesta prin icter sau encefalopatie, dar fără alte semne de suferință hepatică cronică la examenul obiectiv.

Insuficiența hepatică este potențial fatală din mai multe motive. Acumularea de metaboliți toxici poate avea efecte

extinse, iar pacienții au un risc crescut de insuficiență organică multiplă. Astfel, insuficiența pulmonară cu pneumonie și sepsis poate duce la insuficiență renală, aceasta fiind cauză de deces la multe persoane cu insuficiență hepatică. Poate apărea *coagulopatie*, din cauza afectării sintezei hepatice de factori ai coagulării. Tendința la sângerare rezultată poate duce la hemoragie gastrointestinală masivă sau la sângerări cu altă localizare. Absorbția intestinală a sângelui determină o suprasolicitare metabolică a ficatului care agravează severitatea insuficienței hepatice.

Prezența insuficienței hepatice este deosebit de gravă la persoanele cu boală cronică hepatică. Deteriorarea rapidă este frecventă, iar decesul survine într-un interval de câteva săptămâni sau luni la 80% din pacienți. Recuperarea spontană este posibilă la aproximativ 40% din pacienții cu insuficiență hepatică acută. Transplantul hepatic în insuficiența hepatică acută sau cronică poate fi, totuși, curativ. Condițiile care contribuie la morbiditatea severă și eventuala mortalitate asociată cu afectarea hepatică severă sunt discutate mai jos.

Icterul și colestaza

Icterul este cauzat de retenția bilei. Sinteza hepatică a bilei are două funcții majore. În primul rând, bila constituie calea primară de eliminare a bilirubinei, a excesului de colesterol și a agenților xenobiotici care nu sunt suficient de hidrosolubili pentru a fi excretați în urină. În al doilea rând, sărurile biliare și moleculele fosfolipidice secretate favorizează emulsianarea grăsimilor alimentare în lumenul intestinal. Formarea bilei este un proces complex și poate fi afectat de diverse leziuni hepatice. Astfel, *icterul*, o pigmentare galbenă a tegumentului și a sclerelor (*icterus*), apare când retenția sistemică de bilirubină determină niveluri serice mai mari de 2,0 mg/dl (nivelul normal la adulți este sub 1,2 mg/dl). *Colestaza* se definește prin retenția sistemică a bilirubinei și a altor elemente solubile care se elimină prin bilă (în special săruri biliare și colesterol).

Bilirubina și acizii biliari

Bilirubina este produsul degradării hemului (Fig. 15-1). Cea mai mare parte a producției zilnice (0,2-0,3 g) este rezultată din degradarea hematiilor senescente de către fagocitele mononucleare, restul fiind provenită în principal din metabolismul hemoproteinelor hepatice. Distrugerea excesivă în măduva hematogenă a precursorilor eritroizi determinată de apoptoza intramedulară (eritropoieză inefficientă) este o cauză importantă de icter în bolile hematologice (Capitolul 11). Indiferent de sursă, hem-oxygenaza oxidează hemul la biliverdină, care este redusă până la bilirubină sub acțiunea biliverdin-reductazei. Bilirubina astfel formată în afara ficatului în celulele sistemului monocito-macrofag (inclusiv în splină) este eliberată și se leagă de albumina serică. Metabolizarea hepatică a bilirubinei are loc în cadrul următoarei succesiuni de procese:

1. Transportul activ intracelular prin membrana sinusoidală
2. Legarea de o proteină din citosol și transportul în reticulul endoplasmic
3. Conjugarea cu una sau două molecule de acid glucuronic sub acțiunea bilirubin uridin difosfat glucuronil transferazei
4. Excreția bilirubinei glucurono-conjugate, hidrosolubile, netoxice, în bilă. Cea mai mare parte a bilirubinei

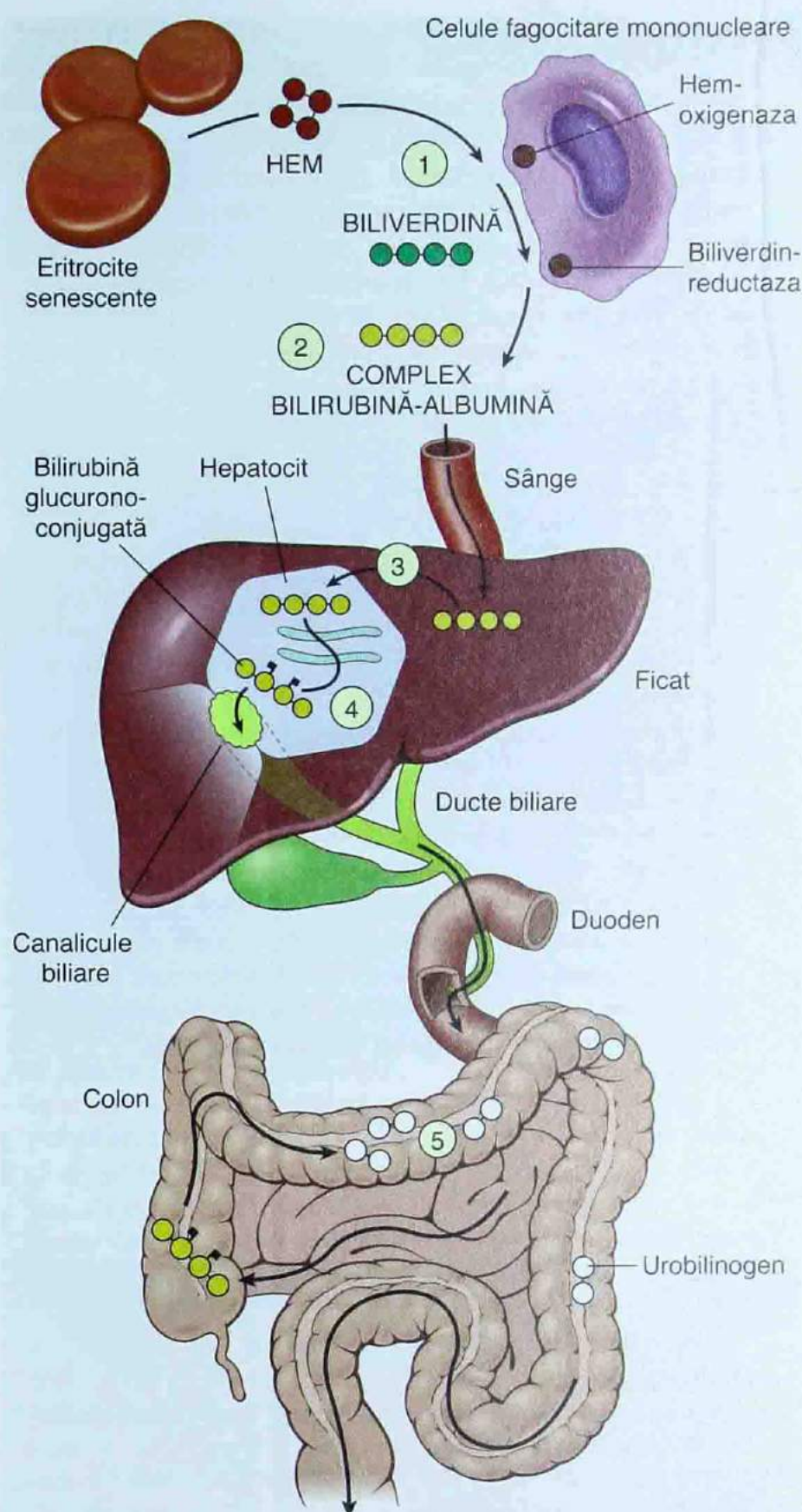


Figura 15-1 Metabolismul și eliminarea bilirubinei. 1, Producția normală de bilirubină (0,2-0,3 g/zi) este rezultată în primul rând din degradarea hematiilor circulante senescente, cu o contribuție minoră din degradarea proteinelor tisulare care conțin hem. 2, Bilirubina extrahepatică se leagă de albumina serică și este transportată la ficat. 3 și 4 Pătrunderea în hepatocit (3) și glucurono-conjugarea hepatică (4) sub acțiunea glucuronil-transferazei determină formarea de bilirubină mono- și di-glucuronid conjugată, care este solubilă în apă și se excretă cu ușurință în bilă. 5, Sub acțiunea bacteriilor intestinale bilirubina este deconjugată și degradată în urobilinogeni incolori. Urobilinogenii și restul de pigmenti intacti se excretă în scaun, existând o reabsorbție parțială urmată de reexcreția în bilă.

glucurono-conjugate este deconjugată de β -glucuronidazele bacteriene intestinale și degradată la urobilinogeni incolori. Urobilinogenul și restul de pigment intact sunt excretați în majoritate în scaun. Aproximativ 20% din urobilinogen este reabsorbit în ileon și colon, se reîntoarce la ficat și este rapid re-excretat în bilă. Acizii biliari conjugați și neconjugați sunt de asemenea reabsorbiți din ileon și se întorc la ficat prin circulația entero-hepatică.

PATOGENEZĂ

La adultul normal, rata de producție sistemică a bilirubinei este egală cu capacitatea ficatului de captare, conjugare și excreție pe cale biliară. Icterul apare când se produce un dezechilibru între producția și eliminarea de bilirubină; afecțiunile principale care duc la apariția icterului sunt enumerate în Tabelul 15-3. În apariția icterului pot fi implicate unul sau mai multe mecanisme, în special în hepatite, unde pot fi produse în exces atât bilirubină neconjugată cât și bilirubină conjugată. În formele severe, nivelul bilirubinei poate ajunge la 30-40 mg/dl.

Dintre cauzele diverse de icter, cele mai frecvente sunt hepatita, obstrucția fluxului biliar (discutată mai jos în acest capitol) și anemia hemolitică (Capitolul 11). Deoarece mecanismele hepatice de conjugare și excreție a bilirubinei devin complet funcționale abia la vârsta de două săptămâni, aproape toți nou-născuții dezvoltă hiperbilirubinemie neconjugată tranzitorie și ușoară, numită **icter neonatal** sau icter fiziologic al nou-născutului.

Icterul poate fi cauzat și de tulburări metabolice congenitale, printre care:

- **Sindromul Gilbert**, o afecțiune congenitală relativ frecventă (7% din populație), benignă, parțial heterogenă, manifestată prin hiperbilirubinemie neconjugată ușoară, variabilă. Cauza este scăderea nivelului hepatic de glucuronil-transferază, determinată de mutația genei care codifică această enzimă; polimorfismul genic poate juca un rol în expresia variabilă a acestei boli. **Hiperbilirubinemia nu determină niciun grad de morbiditate.**

Tabelul 15-3 Cauze principale de icter

Hiperbilirubinemie predominant neconjugată

Producție în exces de bilirubină

Anemii hemolitice

Resorbția sângelui într-o hemoragie internă (e.g. sângerări ale tractului digestiv, hematoame)

Sindroame de eritropoieză inefficientă (e.g. anemie pernicioasă, talasemie)

Scăderea preluării hepatice de bilirubină

Medicamente care interferă cu sistemele de transport membranar

Boală hepatocelulară difuză (e.g. hepatită virală sau indusă de medicamente, ciroză)

Afectarea conjugării bilirubinei

Icterul fiziologic al nou-născutului

Hiperbilirubinemie predominant conjugată

Scăderea excreției hepatocelulare

Deficit al transportorilor membranari canaliculari

Disfuncția membranei canaliculare indusă de medicamente (e.g. contraceptive orale, ciclosporină)

Leziuni sau toxicitate hepatocelulare (e.g. hepatită virală sau indusă de medicamente, nutriție parenterală totală, infecții sistemice)

Afectarea fluxului biliar intra- sau extra-hepatic

Distrucția inflamatorie a ductelor biliare intrahepatice (e.g. ciroză biliară primitivă, colangită sclerozantă primitivă, boala grefă-contragzda, transplant hepatic); calculi biliari, carcinom de pancreas

- **Sindromul Dubin-Johnson** este o boală cu transmitere autozomal-recesivă, cauzată de o mutație a proteinei transportoare care realizează excreția hepatocitară a bilirubinei conjugate prin membrana canaliculelor hepatice. Persoanele cu această boală prezintă hiperbilirubinemie conjugată. Pacienții nu au tulburări funcționale, ci au numai un ficat de culoare negricioasă (din cauza metabolizilor polimerizați ai epinefrinei) și hepatomegalie.

Colestaza, care apare din cauza afectării fluxului biliar prin disfuncție hepatocelulară sau obstrucție biliară intrahepatică sau extrahepatică, se poate manifesta de asemenea prin icter. Totuși, uneori *pruritul* este simptomul de debut, patogeneza acestuia fiind necunoscută. Uneori apar *xantoame cutanate* (acumulări focale de colesterol), ca rezultat al hiperlipemiei și al excreției inadecvate de colesterol. Un *marker serologic caracteristic este nivelul crescut al fosfatazei alcaline serice*, o enzimă prezentă în epiteliul ductelor biliare și în membrana caniculară a hepatocitelor. În alte țesuturi, cum este țesutul osos, în mod normal este exprimată o altă izoenzimă a fosfatazei alcaline. De aceea, trebuie verificată și confirmată originea hepatică a fosfatazei alcaline serice. Scăderea fluxului biliar determină de asemenea malabsorbție intestinală, care include absorbția inadecvată a vitaminelor liposolubile A, D și K.

Obstrucția biliară extrahepatică este adesea corectabilă chirurgical. În schimb, colestaza determinată de afecțiuni ale arborelui biliar intrahepatic sau de insuficiența secretorie hepatocitară (numite colectiv *colestază intrahepatică*) nu pot fi tratate chirurgical (cu excepția transplantului), iar starea pacientului se poate agrava în urma unei intervenții chirurgicale. De aceea este urgentă identificarea cauzei icterului și a colestazei.

REZUMAT

Icterul și colestaza

- Icterul apare atunci când retenția bilirubinei duce la niveluri serice care depășesc 2 mg/dl.
- Hepatita și obstrucția intra- sau extra-hepatică a fluxului biliar reprezintă cele mai frecvente cauze de icter care implică acumularea de bilirubină conjugată.
- Anemiile hemolitice sunt cea mai frecventă cauză de icter prin acumulare de bilirubină neconjugată.
- Colestaza reprezintă afectarea fluxului biliar care determină retenția de bilirubină, acizi biliari și colesterol.
- Fosfataza alcalină serică este de obicei crescută în bolile colestatice.

Encefalopatia hepatică

Encefalopatia hepatică poate apărea rapid în insuficiența hepatică acută, sau poate evolua insidios în insuficiența hepatică cu evoluție cronică din ciroză. În ambele cazuri, pacienții cu encefalopatie hepatică manifestă disfuncții cerebrale variabile, de la anomalii comportamentale minore

până la confuzie marcată, stupor, comă profundă și moarte. Aceste modificări pot evolua în câteva ore sau zile, așa cum se întâmplă de exemplu în insuficiența hepatică fulminantă, sau gradat, la persoanele cu funcție hepatică minimă în boala hepatică cronică. Semnele neurologice asociate includ rigiditate, hiperreflexie (reflexe osteotendinoase exagerate), modificări electroencefalografice nespecifice și rareori convulsii. Caracteristic este *asterixisul* (numit și flapping tremor), care constă în mișcări rapide neritmice de flexie/extensie ale capului și extremităților, observate cel mai bine când pacientul își ține brațele în extensie, cu palmele în flexie dorsală.

În cele mai multe cazuri există doar modificări morfologice cerebrale minore, cum ar fi edemul și proliferarea astrocitară reactivă. La producerea acestei afecțiuni contribuie doi factori importanți:

- Scăderea severă a funcției hepatocitare
- Șuntul sângelui din circulația portală în cea sistemică, cu ocolirea ficatului afectat

În cazurile acute, modificarea cheie este creșterea nivelului amoniacului seric, care afectează funcția neuronală și favorizează edemul cerebral generalizat. În cazurile cronice, disfuncția neuronală este produsă de afectarea producției de neurotransmițători, în special în sistemele monoaminergic, opioid, GABA-ergic (acid γ -aminobutiric) și canabinoid endogen.

Ciroza hepatică

Ciroza se situează între primele 10 cauze de deces în țările occidentale. Cauzele majore ale cirozei includ infecțiile virale, steato-hepatita alcoolică și non-alcoolică (NASH), bolile autoimune care afectează hepatocitele și/sau ductele biliare și acumularea hepatică de fier. *Ciroza este definită ca un proces difuz caracterizat prin fibroză și înlocuirea arhitecturii hepatice normale prin noduli cu structură anormală.* Prin definiție, caracteristicile principale ale bolii nu sunt focale, ci afectează cea mai mare parte a ficatului (sau ficatul în întregime) și includ:

- *Septuri fibroase* sub formă de benzi sau cicatrici groase care înconjoară lobulii adiacenți. Fibroza cu evoluție îndelungată este în general ireversibilă atât timp cât boala persistă sau dacă șunturile vasculare asociate bolii sunt larg răspândite, dar regresia este posibilă dacă se îndepărtează cauza subiacentă bolii hepatice.
- *Noduli parenchimațosi*, cu dimensiune care variază de la foarte mică (diametrul sub 3 mm – micronoduli) la foarte mare (peste 1 cm – macronoduli), înconjurați de benzi fibroase. Hepatocitele din acești noduli își au originea în două surse: (1) hepatocite preexistente, cu durată lungă de viață, care la momentul apariției cirozei prezintă semne de senescență replicativă; și (2) hepatocite nou formate, capabile de replicare care își au originea în celulele stem/progenitoare adiacente canalelor Hering și canaliculelor biliare mici – nișa celulelor stem hepatobiliare. Aceste celule stem/progenitoare se află și la originea *proliferării neocanaliculare* prezentă la periferia majorității nodulilor cirofici, în zonă în care parenchimul vine în contact cu cicatricile fibroase și este însoțită de proliferarea celulelor endoteliale, a miofibroblastelor și a celulelor inflamatorii.

Nu există o clasificare satisfăcătoare a cirozei, cu excepția specificării etiologiei presupuse. După excluderea tuturor cauzelor cunoscute, rămân nediagnosticate aproximativ 10% din cazuri, considerate ca ciroze criptogenice, deși în

ultimii ani majoritatea acestora au fost considerate posibile NASH „consumate”. Principiile generale sunt prezentate mai jos; caracteristicile distinctive ale fiecărei forme de ciroză sunt discutate ulterior în cadrul aspectelor relevante ale bolii.

PATOGENEZĂ

În patogeneza cirozei există trei procese importante: moartea hepatocitelor, acumulările de matrice extracelulară și reorganizarea vasculară.

Modificările țesutului conjunctiv și ale matricei extracelulare (MEC) sunt comune tuturor formelor de ciroză. În ficatul normal, MEC, care este alcătuită din collagen interstițial (collagen fibrilar tip I, III, V și XI), este prezentă doar în capsula hepatică, în spațiile porte și în jurul venelor centrolobulare. Hepatocitele nu au o membrană bazală propriu-zisă; în locul acesteia, spațiul dintre celulele endoteliale sinusoidale și hepatocite (spațiul Disse) este ocupat de o rețea delicată alcătuită din collagen de tip IV și alte proteine. În schimb, în ciroză, în spațiul Disse se depozitează collagen de tip I și III și alte componente ale MEC (Fig. 15-2).

Cea mai importantă sursă a excesului de collagen în ciroză este reprezentată de celulele stelate perisinusoidale (cunoscute în trecut sub numele de celule Ito), care se găsesc în spațiul Disse. Deși de obicei rolul lor este de a depozita vitamina A, în timpul dezvoltării fibrozei ele se activează și se transformă în miofibroblaste. Stimulii activării celulelor stelate și ai producției de collagen sunt radicalii activi de oxigen, factorii de creștere și citokine precum factorul de necroză tumorală (TNF), interleukina-1 (IL-1) și limfotoxinele, care pot fi produse de hepatocitele lezate sau prin stimularea celulelor Kupffer și a celulelor endoteliale sinusoidale. Celulele stelate activate produc factori de creștere, citokine și chemokine care le amplifică proliferarea și sinteza de collagen – în special factorul de creștere și transformare β (TGF- β). Fibroblastele portale participă probabil în unele forme de ciroză. În hepatopatiile cronice, fibroza este un proces dinamic care implică sinteză, depozitare și resorbție a componentelor MEC, modulate de modificarea echilibrului între metaloproteaze și inhibitorii tisulari de metaloproteaze (Capitolul 2). Astfel, chiar în stadiile avansate de boală, dacă procesul patologic este oprit sau eliminat, este posibilă remodelarea semnificativă și chiar recuperarea funcției hepatice (**regresia cirozei**).

Leziunile și modificările vasculare joacă de asemenea roluri importante în remodelarea parenchimului hepatic din ciroză. Inflamația și tromboza ramurilor venei porte și ale arterei hepatice și/sau ale venelor centrolobulare pot duce la alternanța dintre zone de atrofie determinate de hipoperfuzia parenchimațoasă și zone de regenerare compensatorie determinate de hiperperfuzie. Leziunile vasculare majore care contribuie la tulburările funcționale ale ficatului sunt pierderea fenestrațiilor celulelor endoteliale sinusoidale (Fig. 15-2) și dezvoltarea unor șunturi vasculare între vena portă și vena hepatică, și între artera hepatică și vena portă. În timp ce capilarele sinusoidale normale au celule endoteliale fenestrate care permit schimbul liber de substanțe solubile între plasmă și

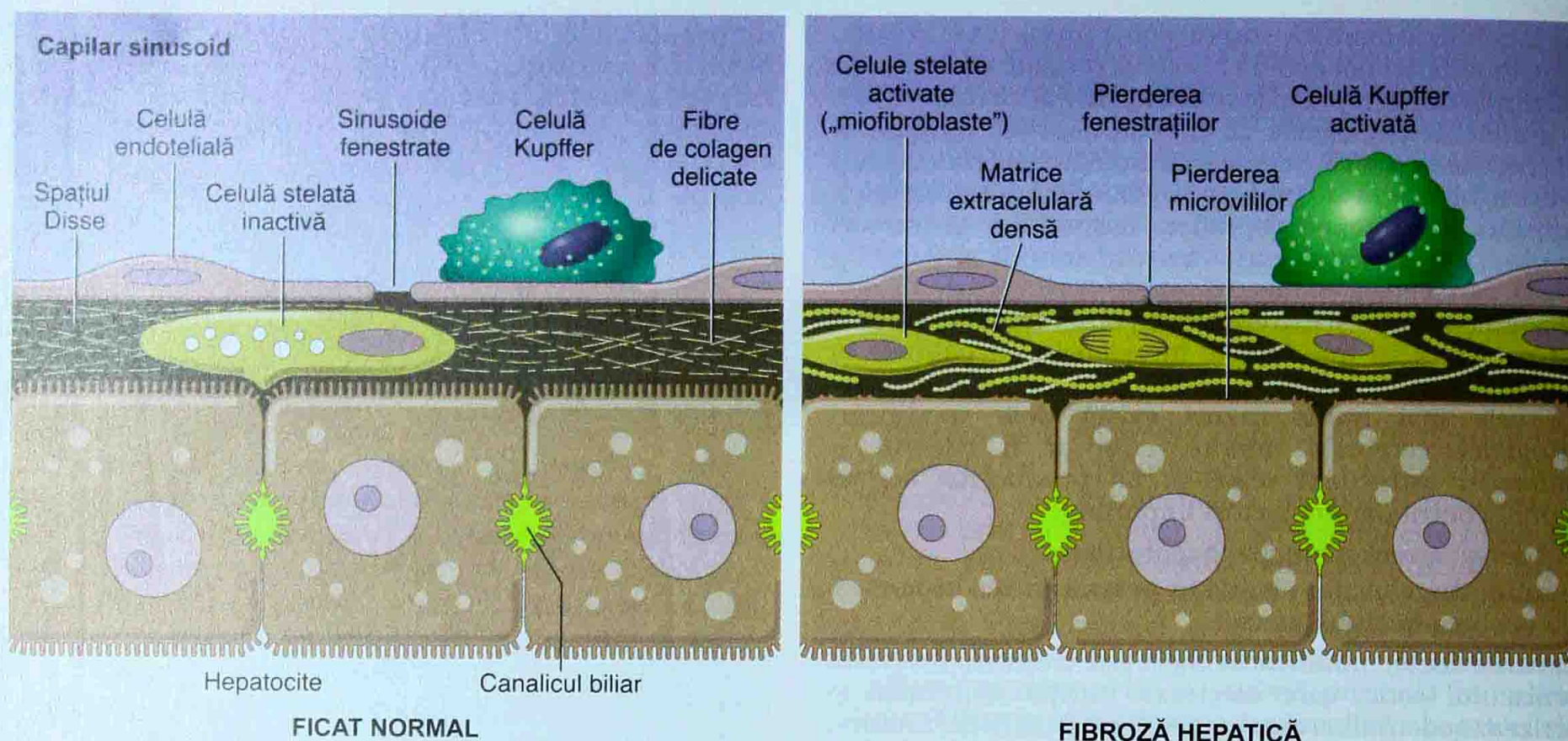


Figura 15-2 Fibroză hepatică. În ficatul normal, spațiul perisinusoidal (spațiul Disse) conține o rețea delicată alcătuită din componente ale matricei extracelulare. În fibroza hepatică, celulele stelate sunt activate pentru a produce un strat dens de material matriceal care se depozitează în spațiul perisinusoidal. Depozitarea de collagen blochează fenestrațiile și împiedică schimbul liber de componente din sânge. Sunt activate și celulele Kupffer care produc citokine implicate în fibroză. Această ilustrație nu respectă proporțiile reale; spațiul Disse este de fapt mult mai îngust decât este prezentat.

hepatocite, pierderea fenestrațiilor și creșterea grosimii membranei bazale transformă sinusoidalele cu perete subțire în canale vasculare cu regim presional crescut și flux sanguin rapid, care nu mai permit schimbul de substanțe solubile. Este sever afectat în special schimbul de proteine (e.g. albumină, factori de coagulare, lipoproteine) între hepatocite și plasmă. Aceste modificări funcționale sunt agravate de pierderea microvililor de la suprafața hepatocitelor care determină scăderea capacității de transport membranar. Șunturile vasculare menționate anterior duc la crearea unor presiuni vasculare anormale în ficat și contribuie la disfuncția hepatică și la hipertensiunea portală.

Cauzele leziunilor hepatice care duc la ciroză sunt variate și depind de etiologie (virusuri, alcool, medicamente). Așa cum a fost descris mai sus, hepatocitele normale sunt înlocuite de noduli parenchimatosi cu origine în hepatocitele cu durată lungă de supraviețuire și în celulele nou apărute din celulele stem. Celulele hepatice regenerative formează noduli sferici înconjurați de septuri fibroase.

Manifestări clinice

Toate formele de ciroză pot fi asimptomatice. Când apar simptome, acestea sunt de obicei nespecifice și includ anorexie, scădere în greutate, slăbiciune, iar în stadiile avansate de boală, debilitate marcată. Poate apărea insuficiența hepatică incipientă sau manifestă, de obicei precipitată de o suprasolicitare metabolică a ficatului, cum ar fi o infecție sistemică sau o hemoragie digestivă. Majoritatea cazurilor de ciroză cu evoluție fatală implică unul din următoarele mecanisme:

- Insuficiența hepatică progresivă
- O complicație a hipertensiunii portale
- Dezvoltarea unui carcinom hepatocelular

REZUMAT

Ciroza hepatică

- Cele trei caracteristici principale ale cirozei sunt (1) afectarea întregului ficat sau a majorității masei hepatice, (2) formarea punților de fibroză și (3) prezența unor noduli parenchimatosi care conțin un amestec de hepatocite senescente și regenerative (adesea derivate din celulele stem/progenitoare).
- Ciroza este de obicei stadiul final al unui proces care poate avea cauze multiple. Cele mai frecvente cauze sunt hepatita cronică B și C și steatohepatita alcoolică și non-alcoolică. Cauze mai puține frecvente sunt bolile autoimune și biliare și tulburările metabolice cum ar fi hemocromatoza.
- Complicațiile principale ale cirozei sunt legate de scăderea funcției hepatice, de hipertensiunea pulmonară și de riscul crescut de dezvoltare a carcinomului hepatocelular.

Hipertensiunea portală

Rezistența crescută la fluxul sanguin portal poate avea cauze prehepatice, intrahepatice și posthepatice (descrise mai târziu). Cea mai importantă cauză intrahepatică este ciroza, responsabilă de majoritatea cazurilor de hipertensiune portală. Mult mai rare sunt cazurile de hipertensiune portală non-cirotică, cum ar fi în schistosomiază, steatoza masivă, bolile granulomatoase difuze (e.g. sarcoidoza, tuberculoza miliară) și bolile care afectează microcirculația portală, cum ar fi hiperplazia regenerativă nodulară.

Hipertensiunea pulmonară din ciroză este rezultatul creșterii rezistenței la fluxul sanguin portal în capilarele sinusoidale și al compresiei venelor centrolobulare produsă

de fibroza perivenulară și nodulii parenchimatoși. Anastomozele din punțile fibroase între sistemele arterial și portal contribuie de asemenea la hipertensiunea portală prin impunerea presiunii arteriale în sistemul venos portal, care în mod normal funcționează la presiune joasă. Alt factor major care determină hipertensiunea portală este creșterea fluxului sanguin venos portal ca urmare a unei circulații hiperdinamice. Aceasta este cauzată de vasodilatația arterială în circulația splanhnică, determinată în principal de creșterea producției de oxid nitric (NO) în patul vascular, ca răspuns la scăderea eliminării ADN-ului bacterian absorbit din intestin. Acesta ocolește celulele Kupffer datorită șuntului sângelui din sistemul port în circulația sistemică. ADN-ul bacterian determină creșterea producției de NO. Consecințele clinice majore sunt discutate mai jos (Fig. 15-3).

Ascita

Ascita reprezintă acumularea de lichid în exces în cavitatea peritoneală. Aceasta devine clinic detectabilă când depășește 500 ml. Este posibilă chiar acumularea mai multor litri, ceea ce determină distensie abdominală masivă.

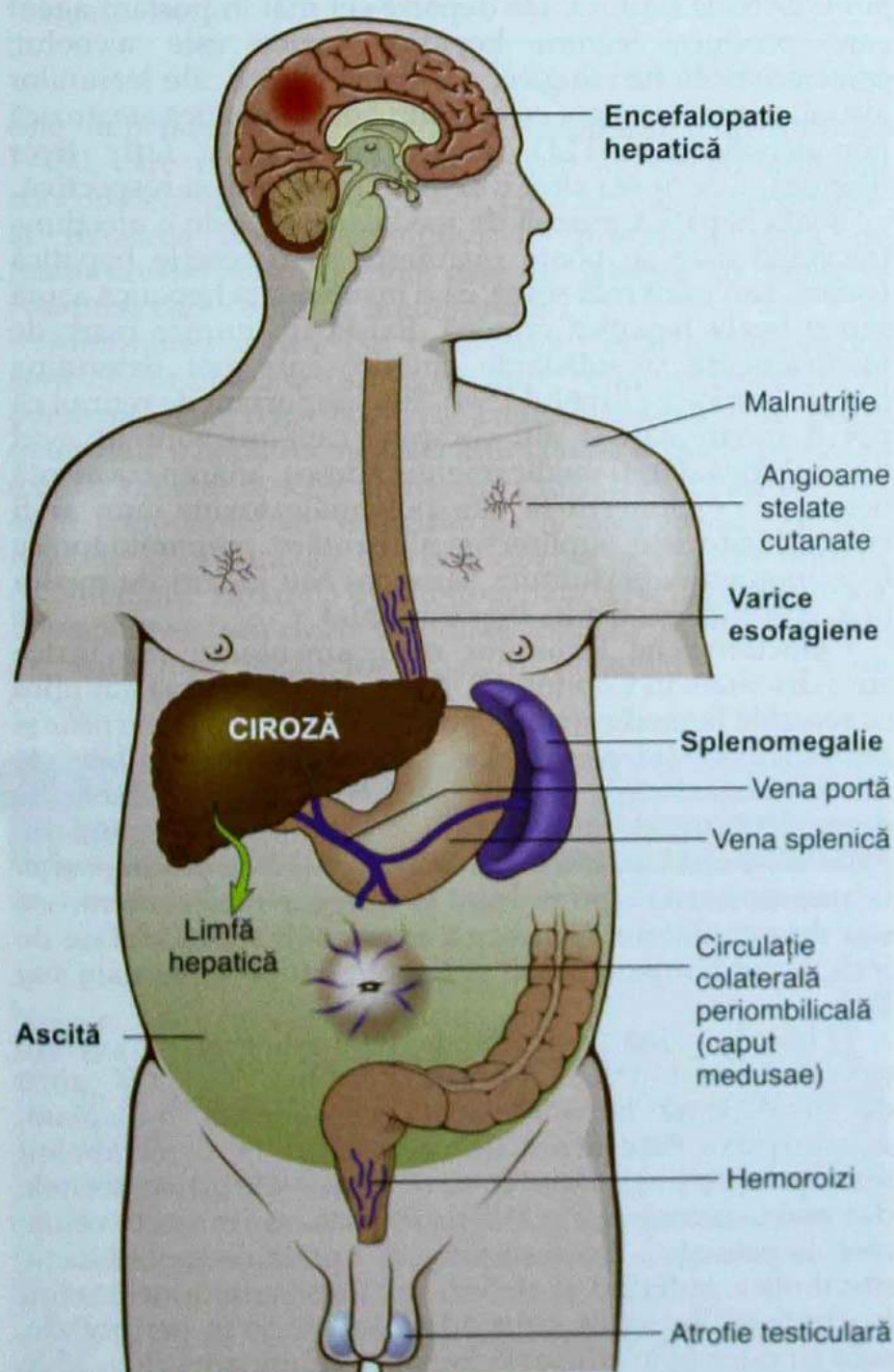


Figura 15-3 Consecințe clinice ale hipertensiunii portale în ciroză. Cele mai importante manifestări sunt scrise cu caractere îngroșate.

Lichidul de ascită este în general seros, și conține până la 3 g/dl de proteine (în special albumină). Un marker important este gradientul de albumină între ser și lichidul de ascită care este $\geq 1,1$ g/dl. Lichidul poate conține un număr mic de celule mezoteliale și leucocite mononucleare. Prezența neutrofilelor sugerează o infecție secundară, în timp ce prezența hematiilor indică un posibil cancer diseminat intraabdominal. În ascita cu evoluție de lungă durată, transferul lichidului peritoneal prin limfaticile transdiafragmatice poate produce hidrotorax, mai frecvent pe partea dreaptă.

PATOGENEZĂ

Patogeneza ascitei este complexă și implică unul sau multe mecanisme:

- Creșterea transferului fluidului intravascular în spațiul Disse extravascular, determinată de hipertensiunea în capilarele sinusoidale și de hipoalbuminemie.
- Scurgerea lichidului din interstițiul hepatic în cavitatea peritoneală. Fluxul normal prin ductul toracic este de 800-1000 ml/zi. În ciroză, fluxul limfatic hepatic poate ajunge la 20 l/zi, depășind capacitatea ductului toracic. Limfa hepatică este bogată în proteine și săracă în trigliceride, ceea ce se reflectă în conținutul bogat în proteine al lichidului de ascită.
- Retenția renală a sodiului și apei determinată de hiperaldosteronismul secundar (Capitolul 3), în ciuda unei concentrații totale de sodiu mai mare decât cea normală.

Șuntul portosistemic

Din cauza creșterii presiunii venoase portale, apar șunturi în zonele în care există paturi capilare comune circulației portale și celei sistemice. Principalele locuri în care se formează aceste șunturi sunt venele peri- și intra-rectale (manifestându-se prin hemoroizi), joncțiunea eso-cardială (unde apar varice esogastrice), retroperitoneul și ligamentul falciform al ficatului (implicând colaterale periombilicale și din peretele abdominal). Deși poate apărea sângerarea hemoroidală, aceasta este rareori masivă sau cu risc vital. Mult mai importante sunt *varicele esogastrice* care apar la aproximativ 65% din persoanele cu ciroză hepatică avansată, a căror rupere determină hematemă masivă și deces în unele cazuri (Capitolul 14). Rareori este vizibilă o circulație colaterală la nivelul peretelui abdominal, apărută prin dilatarea venelor cutanate periombilicale (*caput medusae*, sau cap de meduză).

Splenomegalia

Congestia de lungă durată poate determina splenomegalie congestivă. Gradul de mărire a splinei variază mult (de obicei aceasta are greutatea de 1000 g sau mai puțin) și nu este neapărat corelat cu alte caracteristici ale hipertensiunii portale. Splenomegalia masivă poate induce secundar diverse anomalii hematologice determinate de hipersplenism (Capitolul 11).

Sindromul hepatorenal

Sindromul hepatorenal apare de obicei doar în bolile hepatice severe și constă în apariția insuficienței renale fără anomalii renale primare. Această definiție exclude leziunile toxice concomitente hepatice și renale, cum sunt cele produse de intoxicațiile cu tetraclorură de carbon și ciuperci otrăvitoare și de acumulările toxice de cupru din boala Wilson. Sunt excluse și cazurile de insuficiență hepatică severă în care colapsul circulator determină necroză tubulară acută și insuficiență renală. Funcția renală se îmbunătățește imediat după corectarea insuficienței hepatice. Deși cauza exactă este necunoscută, există dovezi care susțin vasodilatația splanhnică asociată cu vasoconstricție sistemică, ceea ce duce la scăderea severă a fluxului sanguin renal, în special în corticală.

Sindromul este prevestit de scăderea debitului urinar și de creșterea valorilor ureei și creatininei serice. Capacitatea de a concentra urina este menținută, iar rinichii produc o urină hiperosmolară săracă în proteine și un sediment anormal care are o cantitate surprinzător de mică de sodiu (spre deosebire de necroza tubulară). Dializa renală sau alte tratamente reprezintă cele mai bune tratamente temporare până la singurul tratament curativ, transplantul hepatic; totuși, primitorii de transplant cu sindrom hepatorenal au o mortalitate înaltă în lunile care urmează operației.

Hipertensiunea porto-pulmonară și sindromul hepato-pulmonar

Disfuncția pulmonară în boala cronică hepatică este frecventă și poate avea potențial letal. Factorii care determină leziuni hepatice pot afecta și plămânii (e.g. deficitul de α 1-antitripsină care duce atât la ciroză cât și la emfizem). Lichidul de ascită produce compresie pe diafragm, iar revărsatele pleurale asociate hipertensiunii portale pot compromite capacitatea respiratorie pulmonară. În final, modificările fluxului sanguin pulmonar care apar secundar insuficienței hepatice pot duce la hipertensiune porto-pulmonară sau sindrom hepato-pulmonar.

Hipertensiunea porto-pulmonară este definită ca hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu afecțiuni hepatice sau hipertensiune portală. Deși mecanismele care stau la baza acestei afecțiuni rămân necunoscute, acestea par să implice hipertensiunea portală de orice cauză (cirotică sau non-cirotică) precum și vasoconstricția pulmonară excesivă și remodelarea vasculară, care în final duce la insuficiență cardiacă dreaptă; cele mai frecvente manifestări clinice sunt dispneea de efort și degetele hipocratice, urmate de palpitații și dureri toracice.

Sindromul hepato-pulmonar se asociază cu vasodilatația intrapulmonară anormală și cu creșterea fluxului sanguin pulmonar. Șuntul sângelui prin aceste vase dilatate duce la dezechilibru între ventilație și perfuzie și la scăderea difuziunii oxigenului, ceea ce determină hipoxemie arterială severă cu dispnee și cianoză. Suplimentarea cu oxigen poate ameliora aceste tulburări în stadiile incipiente, dar vasodilatația intrapulmonară foarte severă sau formarea de malformații arterio-venoase determină șunt dreapta-stânga care este corectabil doar parțial. Platipneea (respirație mai ușoară în decubit decât în poziție șezândă sau în ortostatism) și ortodeoxia (scăderea saturației oxigenului în sângele arterial în ortostatism) sunt patognomonice pentru sindromul hepato-pulmonar.

La anumiți pacienți cu hipertensiune porto-pulmonară se înregistrează un grad relativ de corectare a deficitelor funcționale pulmonare după transplant hepatic.

BOLILE HEPATICE INDUSE DE MEDICAMENTE SAU TOXINE

Deoarece este principalul organ care metabolizează și detoxifică medicamentele, ficatul este expus leziunilor determinate de un număr foarte mare de agenți chimici terapeutici și de mediu. Leziunile pot fi produse prin toxicitate directă, de exemplu prin conversia hepatică a unui agent xenobiotic într-o toxină activă, sau prin mecanisme imune, adică prin acțiunea unui medicament sau a unui metabolit ca haptent în conversia unei proteine celulare într-un agent imunogen.

Diagnosticul de boală hepatică indusă de medicamente sau toxine poate fi stabilit pe baza unei asocieri temporale între leziunea hepatică și expunerea la toxină sau medicament, prin apariția recuperării după îndepărtarea compusului/compușilor, și prin excluderea altor cauze potențiale. *Expunerea la o toxină sau un agent terapeutic trebuie întotdeauna inclusă în diagnosticul diferențial al oricărei forme de boală hepatică.* De departe cel mai important agent care produce leziuni hepatice toxice este alcoolul; caracteristicile histologice, dar nu și clinice, ale leziunilor alcoolice sunt similare cu cele din boala hepatică steatozică non-alcoolică (NAFLD, engl. nonalcoholic fatty liver disease) și de aceea sunt discutate în secțiunea respectivă.

Boala hepatică indusă de medicamente este o afecțiune frecventă care se poate manifesta ca o reacție hepatică ușoară, sau mult mai sever, ca o insuficiență hepatică acută sau o boală hepatică cronică. Există un număr mare de medicamente și substanțe chimice care pot determina leziuni hepatice (Tabelul 15-4). Este important de reținut că pot fi incriminați și alți compuși care nu sunt în mod normal considerați medicamente; adesea, anamneza atentă descoperă expunerea la alte potențiale toxine cum ar fi remedii naturiste, suplimente alimentare, preparate topice (e.g. unguente, parfumuri, șampon) sau factori de mediu (e.g. solvenți, pesticide, îngrășăminte).

Caracteristicile leziunilor medicamentoase sau toxice sunt discutate în Capitolul 7. Aici este suficient să amintim că reacțiile la medicamente pot fi clasificate ca *predictibile* și *nepredictibile* (idiosincrazice). Reacțiile predictibile la medicamente sau toxine afectează toate persoanele dependent de doză. Reacțiile nepredictibile depind de variațiile individuale ale gazdei, în special de predispoziția la apariția unui răspuns imun la antigene medicamentoase sau de rata de metabolizare a agentului. Ambele clase de leziuni pot fi imediate sau pot apărea după săptămâni sau luni.

O hepatotoxină clasică predictibilă este acetaminofenul, care în prezent în SUA reprezintă cea mai frecventă cauză de insuficiență hepatică acută ce necesită transplant. Agentul toxic nu este acetaminofenul în sine, ci metaboliții toxici produși de sistemul citocromului P-450 în hepatocitele din zona acinară 3 (Fig. 15-4). Pe măsură ce aceste celule mor, hepatocitele din zona acinară 2 preiau această funcție metabolică, suferind și ele leziuni. Când supradozele sunt foarte mari, leziunile cuprind și hepatocitele periportale, ceea ce duce la insuficiență hepatică fulminantă (Fig. 15-5, A și B). Este frecventă atât supradozarea intenționată în scop suicidar cât și supradozarea accidentală. Citotoxicitatea

Tabelul 15-4 Forme de leziuni hepatice induse de medicamente sau toxine

Tip de leziune	Modificări morfologice	Exemple de agenți etiologici
Colestază	Colestază hepatocelulară ușoară, fără inflamație	Contraceptive și steroizi anabolizanți; terapie de substituție estrogenică
Hepatită colestatică	Colestază cu inflamație și necroză intralobulară; pot fi prezente leziuni ale ductelor biliare	Numeroase antibiotice, fenotiazine
Necroză hepatocelulară	Necroză hepatocitară focală Necroză submasivă în zona acinară 3 Necroză masivă	Metildopa, fenitoină Acetaminofen, halotan Isoniazidă, fenitoină
Steatoză	Macroveziculară	Etanol, metotrexat, corticosteroizi, nutriție parenterală totală
Steatohepatită	Microveziculară, corpi Mallory	Amiodaronă, etanol
Fibroză și ciroză	Fibroză periportală și perihepatocitară	Metotrexat, isoniazidă, enalapril
Granuloame	Granuloame epitelioid non-cazeoase	Sulfonamide, numeroși alți agenți
Leziuni vasculare	Sindromul de obstrucție sinusoidală (boală veno-ocluzivă): obliterarea venelor centrolobulare Sindromul Budd-Chiari Dilatație sinusoidală Pelioză hepatică: cavități pline cu sânge, netapetate de celule endoteliale	Chimioterapie în doză mare, ceai rooibos Contraceptive orale Contraceptive orale, numeroși alți agenți Steroizi anabolizanți, tamoxifen
Neoplasme	Adenom hepatic Carcinom hepatocelular Colangiocarcinom Angiosarcom	Contraceptive orale, steroizi anabolizanți Torotrast Torotrast Torotrast, clorură de vinil

Din Washington K: Metabolic and toxic conditions of the liver; in Iacubuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): Gastrointestinal and Liver Pathology, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.

este dependentă de activitatea sistemului citocromului P-450, care poate fi stimulat de alți agenți administrați concomitent cu acetaminofenul, cum ar fi alcoolul (atenție la folosirea acetaminofenului în profilaxia stării de mahmureală) sau codeina care se găsește în tabletele compuse care conțin și acetaminofen.

Medicamente care pot determina reacții idiosincrazice sunt clorpromazina (un agent care produce colestază la persoanele care o metabolizează lent), halotanul (care poate determina o hepatită mediată imun fatală la unele persoane expuse repetat la acest anestezic) și alte medicamente cum ar fi sulfonamidele, α -metildopa și alopurinol. Adesea, reacțiile idiosincrazice la medicamente sau toxine implică o combinație variabilă de citotoxicitate directă și leziuni ale hepatocitelor sau ductelor biliare mediate imun. Exemple de substanțe hepatotoxice sunt prezentate la fiecare categorie de boală descrisă mai jos.

HEPATITELE ACUTE ȘI CRONICE

Terminologia care privește hepatita acută și hepatita cronică poate fi confuză, deoarece termenul de *hepatită* se aplică unui număr de boli diferite și forme diferite de leziuni hepatice. De exemplu, termenul *hepatită* descrie un tip specific de modificări histopatologice care asociază leziuni hepatocitare și inflamație, iar în formele cronice asociază fibroză. Formele acute și cronice de hepatită se diferențiază prin durată și prin tipul de leziuni histologice. Hepatitele virale se clasifică în hepatite A, B, C, D și E, în funcție de virusul hepatotrop determinant. Deoarece toate formele de hepatită, inclusiv cele virale, autoimune și induse de medicamente și toxine, prezintă același tip de leziuni, va fi prezentată inițial o descriere generală, urmată de corelațiile clinico-patologice specifice fiecărei cauze.

REZUMAT

Bolile hepatice induse de medicamente sau toxine

- Bolile hepatice induse de medicamente și toxine pot fi predictibile (intrinseci) sau nepredictibile (idiosincrazice).
- Hepatotoxicele predictibile afectează majoritatea persoanelor dependent de doză.
- Hepatotoxicele nepredictibile afectează puține persoane în mod idiosincrazic, și adesea implică o combinație între citotoxicitate directă și leziune mediată imun.
- Fiecare tip de leziune hepatică poate fi determinat de anumite toxine sau medicamente; de aceea, expunerea la acești agenți trebuie întotdeauna luată în considerare în diagnosticul diferențial.
- În afară de medicamentele eliberate cu sau fără rețetă, remediile naturiste, suplimentele alimentare, agenții topici și factorii de mediu pot de asemenea produce efecte hepatotoxice.

MORFOLOGIE

La examinarea macroscopică, ficatul cu leziuni de hepatită acută ușoară are aspect normal, sau ușor pestriț. La celălalt capăt al spectrului, în necroza hepatică masivă, ficatul poate fi micșorat până la 500-700 g, are consistență moale, culoare roșie și capsula încrețită, flască. Distribuția leziunilor hepatice este extrem de variabilă: **Poate fi afectat întregul ficat sau numai anumite zone ale acestuia.** La secționare (Fig. 15-5, A), zonele de necroză au aspect roșu, noroios, cu zone pigmentate biliar.

Dacă pacienții supraviețuiesc mai mult de o săptămână, hepatocitele care nu s-au necrozat încep să se regenereze (Capitolul 2). Dacă se păstrează rețeaua conjunctivă, regenerarea se face ordonat și arhitectura hepatică este restabilă. În leziunile mai extinse, regenerarea este

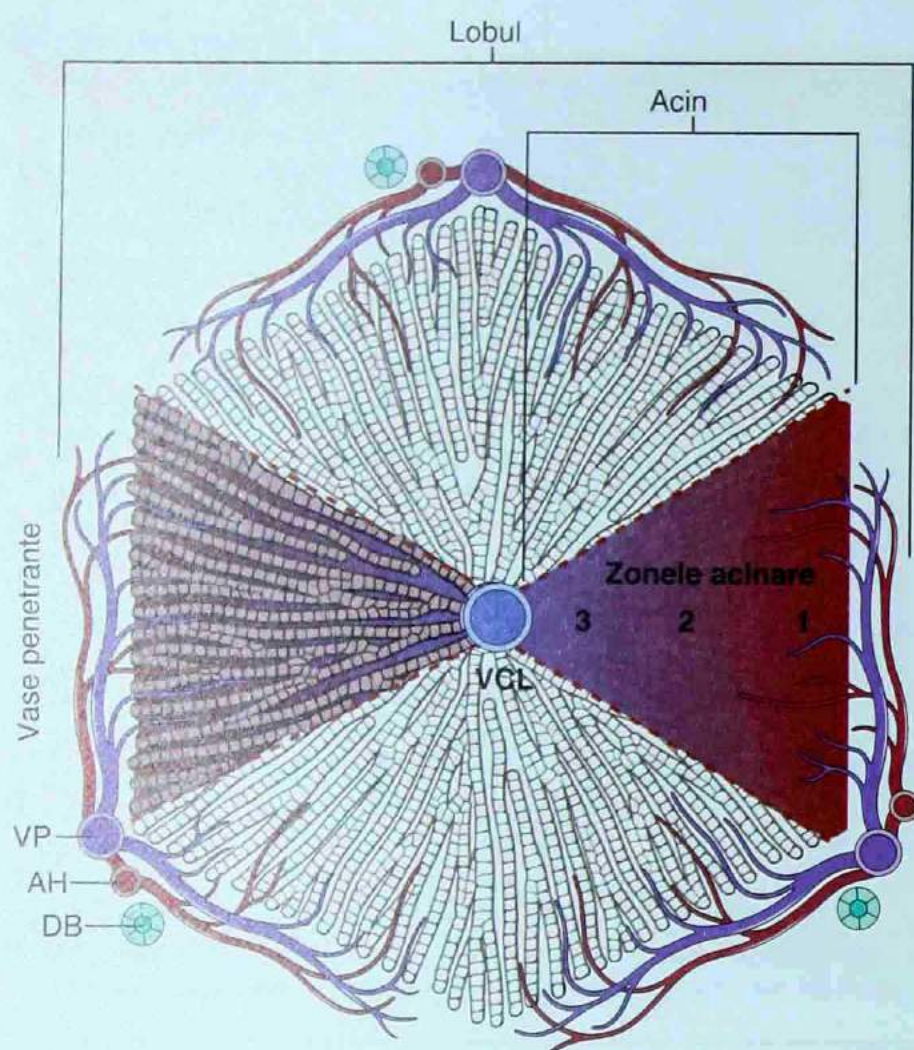


Figura 15-4 Arhitectura microscopică a parenchimului hepatic. Sunt ilustrate atât lobulul cât și acinul hepatic. Lobulul clasic este reprezentat sub forma unui hexagon centrat de vena centrolobulară (VCL), numită și venulă hepatică terminală, și are spații portale la trei dintre vârfurile sale. Spațiile portale (triadele portale) conțin ramuri din vena portă (VP), din artera hepatică (AH) și din sistemul de ducte biliare (DB). Regiunile lobulului sunt numite *periportală*, *mediolobulară* și *centrolobulară*, în funcție de localizarea lor față de spațiul port și de vena centrolobulară. Alt mod de a împărți arhitectura hepatică este utilizarea ca punct de referință a sursei sanguine. Când se folosește această abordare, se descriu acini triunghiulari. Acinii au la bază ramuri ale venei portale care pătrund în parenchim („vase penetrante”). Pe baza distanței de la sursa de sânge, acinul se împarte în zona 1 (cea mai apropiată de sursa de sânge), 2 și 3 (situată cel mai departe de sursa de sânge).

dezordonată, formându-se mase nodulare de hepatocite separate de țesut de granulație, iar în final de fibroză cicatricială, mai ales la pacienții cu leziuni de necroză submasivă de lungă durată.

Aspectul macroscopic al ficatului în hepatita cronică poate fi normal sau poate include focare de fibroză cicatricială vizibile macroscopic, sau pe măsură ce apare ciroza poate prezenta nodularitate difuză înconjurată de fibroză masivă.

Caracteristicile microscopice generale ale hepatitei acute și cronice sunt prezentate în Tabelul 15-5. Spre deosebire de majoritatea organelor în care diferența între inflamația acută și cea cronică este reprezentată de tipul de celule inflamatorii care predomină – neutrofile în leziunile acute, mononucleare în cele cronice – în toate fazele majorității bolilor hepatice predomină infiltratul mononuclear deoarece este implicată imunitatea mediată de limfocitele T. Astfel, **diferența dintre hepatita acută și cea cronică se bazează pe distribuția leziunilor hepatocitare și pe severitatea inflamației, astfel: în hepatita acută există mai puțină inflamație și mai multă necroză hepatocitară decât în hepatita cronică.**

Atât leziunile hepatocitare cât și inflamația, când sunt evaluate împreună, pot varia foarte mult în funcție de etiologie și de factorii specifici gazdei. Leziunile hepatocitelor îmbracă două forme. Prima este balonizarea (**degenerescența balonizantă**), care determină un aspect palid, gol, al citoplasmei hepatocitelor care ulterior se rup și suferă **necroză (citoliză)**. Celulele necrozate par că **dispar**, determinând colapsul rețelei sinusoidale de reticulină și collagen; la locul dispariției hepatocitelor se observă macrofage. Al doilea tip de moarte celulară este **apoptoza**, în care hepatocitele se contractă, devin intens eozinofile și au nucleu fragmentat; în imediata vecinătate pot fi prezente limfocite T efectoare. Când sunt localizate în parenchimul hepatic, la distanță de spațiile portale, aceste leziuni poartă numele de **hepatită lobulară** (Fig. 15-6).

În cazurile severe, necroza confluentă a hepatocitelor este observată în jurul venelor centrolobulare (Fig. 15-5, B). În aceste zone pot exista detritusuri celulare, colaps al rețelei de reticulină, congestie/hemoragie și inflamație variabilă. Pe măsură ce severitatea leziunilor crește, apare **necroza confluentă porto-centrală**, urmată în forme mai grave de **colaps parenchimatous**. Când leziunile sunt masive, se produce necroza hepatică masivă și insuficiența hepatică

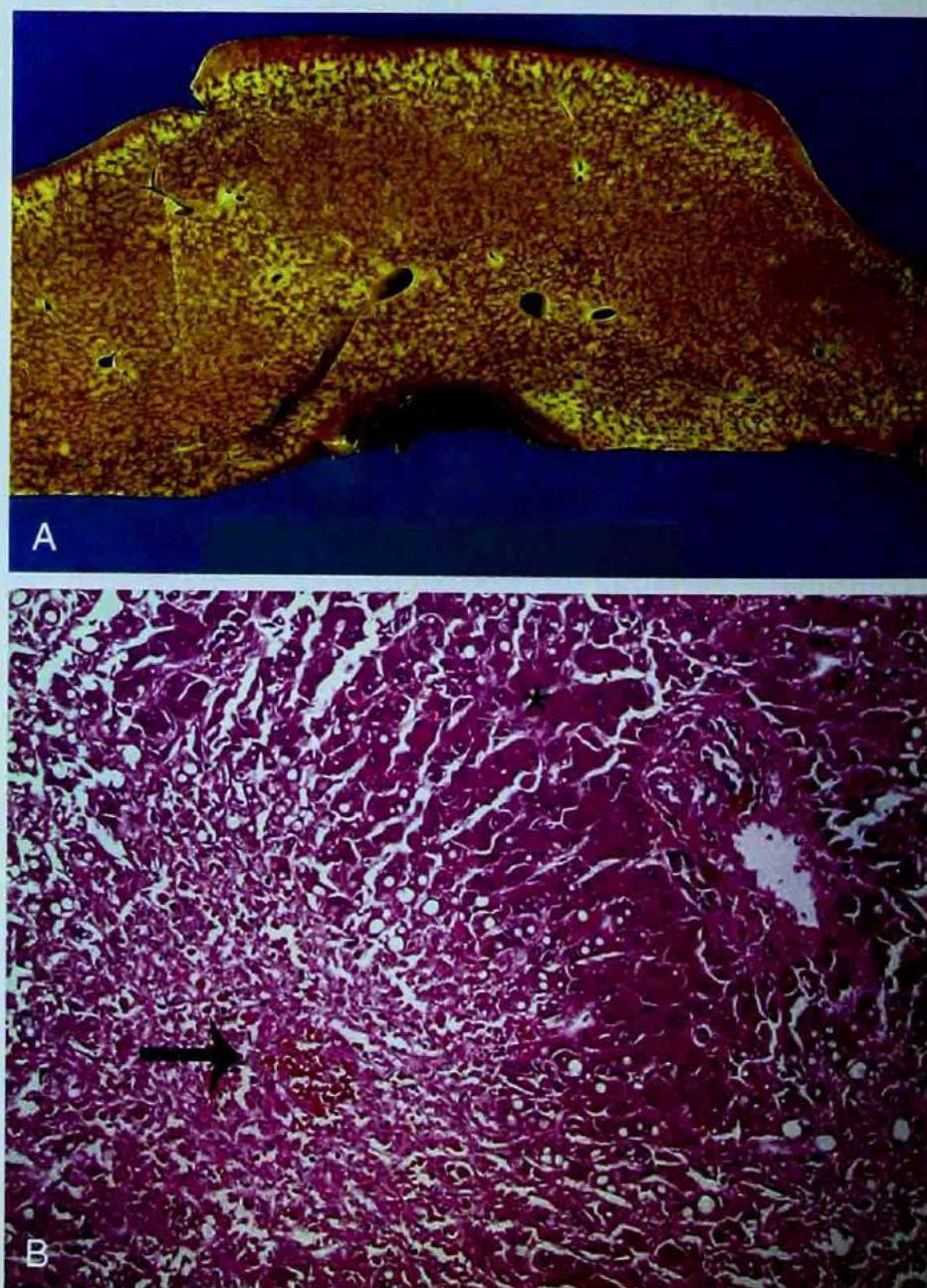


Figura 15-5 A, Necroză masivă, suprafață de secțiune prin ficat. Ficatul este mic (700 g), impregnat biliar, moale și congestionat. B, Necroză hepatocelulară determinată de o supradoză de acetaminofen. În regiunea perivenulară (zona 3) este observată necroză confluentă (săgeata mare). Există puțină inflamație. Țesutul normal rămas este indicat prin asterisc. (Prin amabilitatea Dr. Matthew Yeh, University of Washington, Seattle, Washington.)

Tabelul 15-5 Principalele caracteristici morfologice ale hepatitei virale acute și cronice

Hepatită acută

Modificări macroscopice

Ficat mărit de volum, roșiatic; culoare verzuie în colestază

Modificări tisulare (microscopice)

Leziuni hepatocitare: tumefiere (degenerescență balonizantă)

Colestază: dopuri biliare canaliculare

HVC: steatoză hepatocitară moderată

Necroză hepatocitară: celule izolate sau grupuri

Citoliză (distrucție) sau apoptoză (contractare)

Forme severe: necroză confluentă (porto-portală, centro-centrală, porto-centrală)

Distorsionare lobulară: pierderea arhitecturii normale

Modificări regenerative: proliferare hepatocitară

Modificări reactive ale celulelor sinusoidale

Acumularea de detritusuri celulare fagocitate de celulele Kupffer

Prezența de celule mononucleare în capilarele sinusoidale

Spații porte

Inflamație: predomină celulele mononucleare

Extensia inflamației în parenchimul adiacent, cu necroză hepatocitară

Hepatită cronică

Modificări comune cu hepatita acută

Leziuni hepatocitare, necroză, apoptoză și regenerare

Modificări reactive ale celulelor sinusoidale

Spații porte

Inflamație

Limitată la spațiile porte, sau

Extensie în parenchimul adiacent cu necroza hepatocitelor („hepatită de interfață”), sau

Inflamație și necroză confluentă

Fibroză

Portală, sau

Portală și periportală, sau

Formare de punți fibroase

HBV: hepatocite în sticlă mată (acumulare de AgHBs)

HCV: proliferarea celulelor epiteliului ductal biliar, formarea de infiltrate limfocitare nodulare

AgHBs, antigenul de suprafață al virusului hepatitei B; HBV, virusul hepatitei B, HCV, virusul hepatitei C

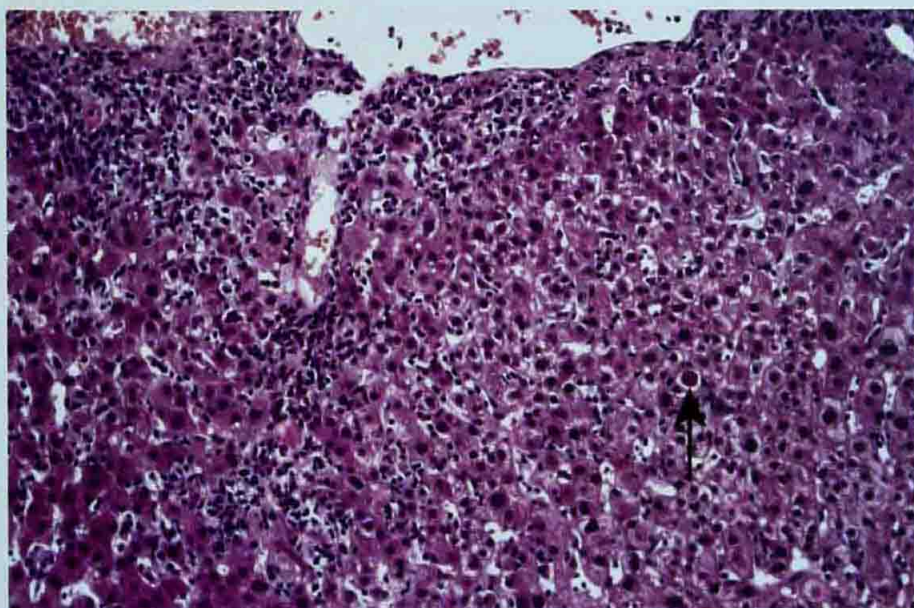


Figura 15-6 Hepatită virală acută: se observă distorsionarea arhitecturii lobulare, celule inflamatorii în sinusoidale și celule apoptotice (săgeată).

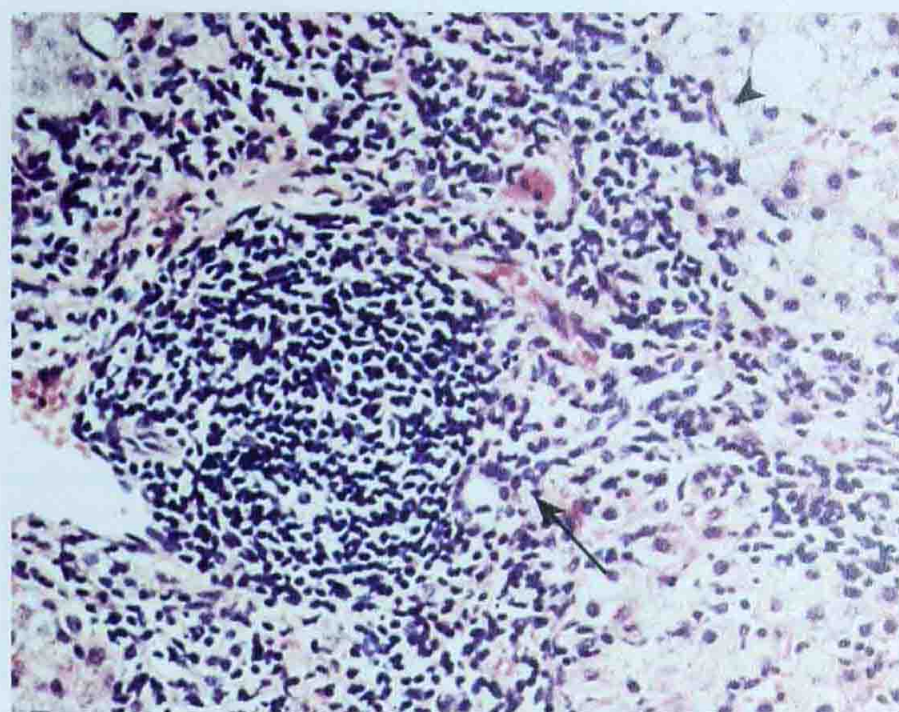


Figura 15-7 Hepatită cronică: se observă lărgirea spațiilor porte prin infiltrat dens cu celule mononucleare (săgeată) și hepatită de interfață (piecemeal) cu extensia inflamației în parenchim (vârf de săgeată). Infiltratul limfocitar nodular marcat este caracteristic pentru etiologia leziunilor de pe această biopsie: hepatită cronică tip C.

fulminantă. În anumite cazuri, leziunea nu este suficient de severă încât să determine decesul (sau să necesite transplant), iar ficatul se reface cu cicatrici fibroase care înlocuiesc ariile de necroză confluentă. În aceste cazuri, unii pacienți dezvoltă rapid **ciroză posthepatitică**.

Inflamația portală în hepatita acută este minimă sau absentă; **infiltratul portal mononuclear** dens, cu nodularitate variabilă este leziunea definitorie în **hepatita cronică** (Fig. 15-7). Se observă adesea și **hepatită de interfață (piecemeal)**, care se diferențiază de hepatita lobulară prin localizarea sa la interfața dintre parenchimul hepatic și stroma din spațiul port (sau fibroza, atunci când este prezentă). Semnul unei leziuni severe cronice este fibroza. La început, doar spațiile porte prezintă fibroză, dar la unii pacienți cu timpul fibroza se extinde dincolo de spațiile porte formând **septuri fibroase** – benzi de fibroză densă. În cazurile cele mai severe, evoluția fibrozei și formarea de noduli duc la apariția **cirozei** (Fig. 15-8).

Evaluarea clinică a hepatitei cronice necesită adesea efectuarea unei biopsii hepatice adăugată datelor clinice și serologice. Biopsia hepatică este utilă pentru confirmarea diagnosticului clinic, pentru excluderea afecțiunilor concomitente frecvente



Figura 15-8 Ciroză dezvoltată pe leziuni de hepatită virală cronică. Se observă nodularitatea suprafeței ficatului.

(e.g. steatoza hepatică, hemocromatoza), pentru evaluarea modificărilor histologice asociate cu risc crescut de malignitate (e.g. displazia hepatocitară cu celule mici sau mari, descrisă mai jos), **pentru cuantificarea gradului leziunilor hepatocitare și al inflamației, și pentru stadializarea evoluției fibrozei.** Gradul și stadiul leziunilor sunt utile în stabilirea prognosticului și a opțiunilor terapeutice.

Hepatita virală

Hepatita virală este determinată în principal de virusurile hepatice A (HAV), B (HBV), C (HCV), D (HDV) și E (HEV). Aceste virusuri și infecțiile determinate de ele au caracteristici diferite, care sunt prezentate pe scurt în Tabelul 15-6.

Virusul hepatitei A

Hepatita A este de obicei o boală benignă, auto-limitată, cu o perioadă de incubație de 2-6 săptămâni (în medie 28 de zile). HAV nu determină hepatită cronică sau stare de prutător cronic. Rareori determină hepatită fulminantă; cazurile mortale au o incidență de numai 0,1%. Hepatita A afectează întreaga lume și este endemică în țările cu condiții precare de igienă și salubritate, astfel încât majoritatea persoanelor născute în aceste țări au anticorpi detectabili împotriva HAV până la vârsta de 10 ani. Epidemiile sunt frecvente. La copii boala îmbracă de obicei forme ușoare sau asimptomatice, în timp ce la adulți infecțiile HAV sunt severe.

HAV se transmite prin ingestia de apă și alimente contaminate și este eliminat în materiile fecale cu 2-3 săptămâni înaintea instalării icterului și o săptămână după aceasta. HAV nu se elimină în cantități semnificative în salivă, urină sau spermă. Contactul personal apropiat cu o persoană infectată în timpul perioadei de eliminare fecală cu contaminare fecal-orală, este răspunzător pentru majoritatea cazurilor în instituții cum ar fi școlile și grădinițele. *Deoarece viremia HAV este tranzitorie, transmiterea*

HAV pe cale sanguină are loc rar; de aceea sângele donat nu este verificat de rutină pentru acest virus. Epidemiile determinate de apa contaminată pot apărea în țările în curs de dezvoltare unde oamenii trăiesc în condiții de aglomerație și igienă precară. În țările dezvoltate, infecțiile sporadice pot apărea în urma consumului de fructe de mare crude sau fierte la aburi (stridii, midii, scoici) care concentrează virusul din apa de mare contaminată de canalizări.

HAV este un picornavirus mic, fără anvelopă, cu o singură catenă de ARN. După ingestie ajunge în tractul intestinal de unde migrează în ficat, este replicat în hepatocite și eliminat prin bilă și materii fecale. Virusul în sine nu pare a fi toxic pentru hepatocite, iar leziunea hepatică este probabil cauzată de agresiunea mediată de limfocitele T asupra hepatocitelor infectate. Așa cum este prezentat în Figura 15-9, anticorpii de tip imunoglobulină M (IgM) împotriva HAV apar în sânge la debutul simptomelor. Detectarea anticorpilor IgM anti-HAV este cel mai bun test diagnostic pentru această boală; anticorpii IgG persistă după perioada de convalescență și reprezintă cel mai important mecanism de apărare împotriva reinfectării. În SUA, prevalența seropozitivității pentru HAV crește treptat cu vârsta, ajungând la 40% până la vârsta de 50 de ani.

Măsurile de profilaxie și tratament ale hepatitei A includ (1) măsuri de igienă legate de deversarea deșeurilor umane și igiena personală; (2) imunizarea pasivă cu imunoglobuline serice pentru persoanele cu risc crescut de infecție (foarte tinere, foarte vârstnice, sau imunocompromise) după expunerea la virus; și (3) administrarea vaccinului cu virus inactivat fie înainte de expunere (e.g. înainte de călătoriile în zonele endemice) fie imediat după expunere.

Virusul hepatitei B

HBV poate produce mai multe sindroame clinice:

- Hepatită acută cu vindecare și eliminarea virusului
- Hepatită fulminantă cu necroză hepatică masivă
- Hepatită cronică neprogresivă
- Boală cronică evolutivă, uneori cu instalarea cirozei
- Starea de purtător cronic asimptomatic

Tabelul 15-6 Virusurile hepatice

Virus	Hepatita A	Hepatita B	Hepatita C	Hepatita D	Hepatita E
Tipul de virus	ARNmc	ADNdc parțial	ARNmc	ARNmc circular incomplet	ARNmc
Familia virală	Hepatovirus, înrudit cu picornavirus	Hepadnavirus	Flaviridae	Particulă subvirală din familia Deltaviridae	Hepevirus
Calea de transmitere	Fecal-orală (alimente sau apă contaminate)	Parenterală, contact sexual, perinatală	Parenterală; administrarea intranasală de cocaină este un factor de risc	Parenterală	Fecal-orală
Perioada de incubație	2-6 săptămâni	4-26 de săptămâni	2-26 de săptămâni	Aceeași ca pentru HBV	2-8 săptămâni
Frecvența afectării hepatice cronice	Niciodată	10%	~80%	5% (coinfecție); ≤70% pentru suprainfecție	Niciodată
Diagnostic de laborator	Detectarea în ser a anticorpilor IgM	Detectarea AgHBs sau a anticorpilor împotriva AgHBc	Testare prin PCR pentru ARN-HCV; test ELISA de generația a treia pentru detectarea anticorpilor	Detectarea anticorpilor IgM și IgG; ARN-HDV în ser; AgHD în ficat	Testare prin PCR pentru ARN-HEV; detectarea anticorpilor IgM și IgG în ser

ADNdc, ADN dublu catenar; ARNmc, ARN monocatenar. ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay (test enzimatic pe suport imunoabsorbant); AgHBc, antigenul central al hepatitei B; AgHBs, antigenul de suprafață al hepatitei B; HBV, virusul hepatitei B; HCV, virusul hepatitei C; AgHD, antigenul hepatitei D; HEV, virusul hepatitei E; IgG, IgM, imunoglobulinele G și M; PCR, polimerase chain reaction (reacția de polimerizare în lanț).

Din Washington K: Inflammatory and infectious diseases of the liver: in Iacubuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): Gastrointestinal and Liver Pathology, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.

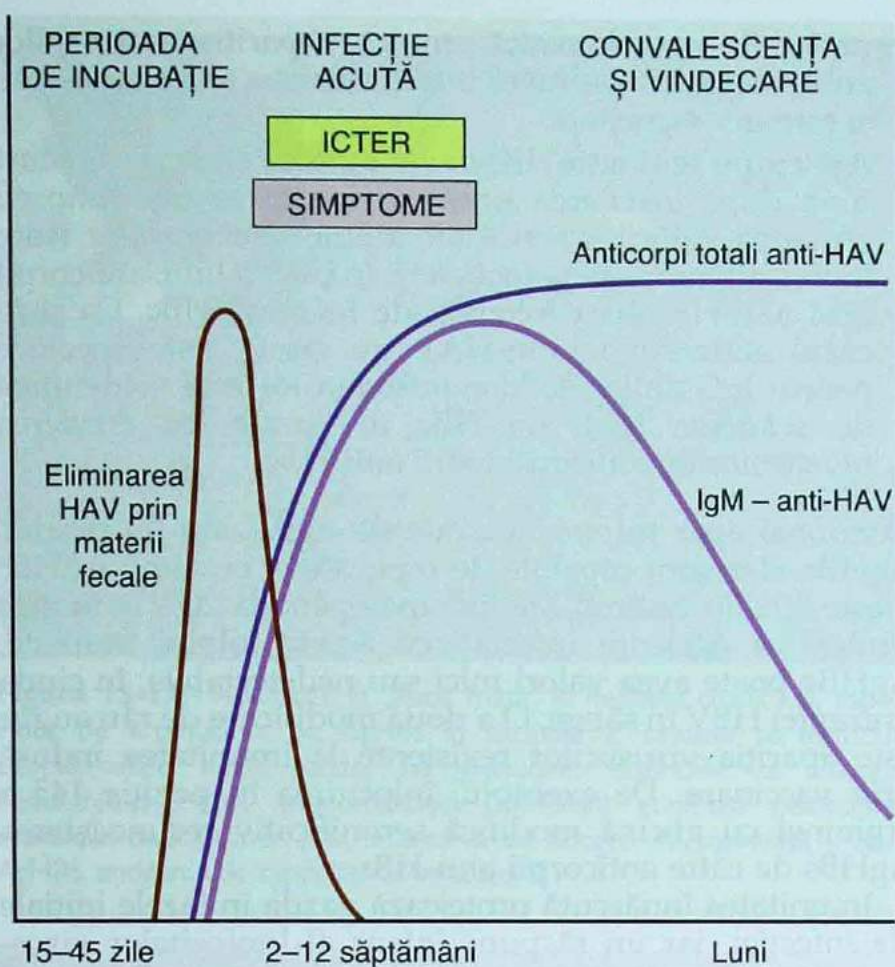


Figura 15-9 Succesiunea markerilor serologici în infecția acută cu virusul hepatitei A. HAV, virusul hepatitei A. Nu există teste disponibile de rutină pentru IgG anti-HAV; de aceea prezența acestor anticorpi reprezintă diferența dintre anticorpii totali și IgM-HAV.

Hepatita cronică indusă de HBV este un precursor important al apariției carcinomului hepatocelular. Figura 15-10 prezintă tipurile de evoluție a infecției HBV și frecvențele aproximative.

Epidemiologie și transmitere. La nivel mondial, suferința hepatică determinată de HBV este o problemă uriașă, estimându-se că 400 de milioane de oameni sunt purtători ai virusului. Se estimează că HBV va infecta mai mult de

două miliarde de oameni care trăiesc în acest moment, la un moment dat al vieții lor. Aproximativ 80% din toți purtătorii trăiesc în Asia și în regiunea Pacificului de Vest, unde prevalența hepatitei cronice B este mai mare de 10%. În Statele Unite se înregistrează aproximativ 185.000 de infecții noi pe an. HBV este prezent în sânge în stadiile avansate ale perioadei prelungite de incubare (4-26 de săptămâni) și în timpul episoadelor active de hepatită acută și cronică. Este de asemenea prezent în toate fluidele corporale fiziologice și patologice, cu excepția materiilor fecale. HBV este un virus rezistent și poate suporta valori extreme ale temperaturii și umidității. Astfel, deși sângele și fluidele corporale sunt principalele căi de transmitere, virusul se poate răspândi și prin contact cu secrețiile corporale cum ar fi spermă, salivă, transpirație, lacrimi, lapte și revărsate patologice. În regiunile endemice, transmiterea verticală de la mamă la copil în timpul nașterii este principala cale de transmitere. În zonele cu prevalență redusă, transmiterea orizontală prin transfuzii, produse de sânge, dializă, accidente cu obiecte ascuțite ale personalului medical, utilizarea în comun a acelor pentru administrarea intravenoasă a drogurilor, și pe cale sexuală (homosexuală sau heterosexuală) este cel mai important mecanism de transmitere a infecției cu HBV. La o treime din pacienți, sursa infecției nu este cunoscută. Majoritatea infecțiilor HBV la adulți se vindecă, dar transmiterea verticală produce deseori infecție persistentă, deoarece copiii mici nu pot elimina cu ușurință infecția. Persoanele cu infecție cronică au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta carcinom hepatocelular, ceea ce explică incidența mare a acestui cancer la popoarele din Asia și din Pacific.

Structura și genomul HBV. HBV este un membru al grupului Hepadnaviridae, care include virusuri ADN ce determină hepatită la mai multe specii de animale. Replicarea HBV nu implică obligatoriu integrarea virusului în ADN-ul celulei gazdă, dar integrarea HBV în aceste celule este frecventă. Virusurile integrate au adesea deleții și rearanjamente genice mari, și de obicei devin inactive. Genomul HBV este reprezentat de o moleculă de ADN circular, parțial dublu-catenară, alcătuită din 3200 de nucleotide care codifică:

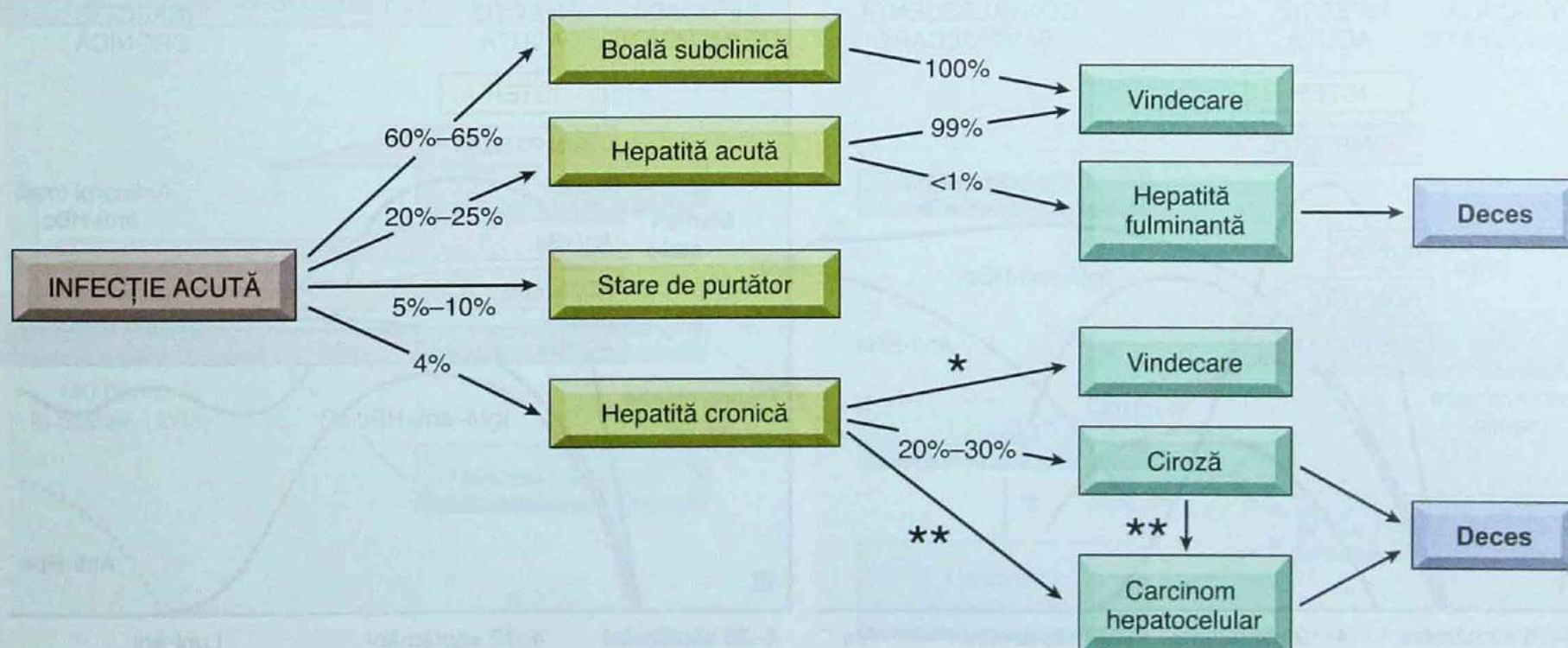


Figura 15-10 Posibilități de evoluție a infecției hepatitei B la adulți, cu frecvența lor anuală aproximativă în Statele Unite. *Rata estimată de vindecare în hepatita cronică este de 0,5-1% pe an. **Riscul de carcinom hepatocelular este de 0,02% pe an pentru hepatita cronică B și de 2,5% pe an după apariția cirozei.

- Regiunea precentrală/centrală a unei proteine centrale a nucleocapsidei, *antigenul central al hepatitei B* (AgHBc), și o proteină precentrală numită *antigenul hepatitei Be* (AgHBe). AgHBc este reținut în hepatocitele infectate; AgHBe este secretat în sânge și este esențial pentru diagnosticarea infecției persistente.
- Glicoproteina anvelopei, *antigenul de suprafață al hepatitei B* (AgHBs) care poate fi produs și secretat în sânge în cantități foarte mari. AgHBs sanguin este imunogen.
- O ADN-polimerază cu activitate de revers transcriptază predispusă la erori, care generează mutații în genomul virusului în timpul replicării intense.
- Proteina HBV-X, care acționează ca un transactivator transcripțional pentru mai multe gene virale și ale gazdei prin interacțiuni cu diferiți factori de transcripție. HBV-X este necesară pentru infectivitatea virală și poate avea un rol în dezvoltarea carcinomului hepatocelular prin reglarea degradării și a expresiei p53 (Capitolul 6).

Evoluție clinică

După expunerea la virus, există o perioadă de incubație lungă, asimptomatică, ce poate fi urmată de boala acută (descrișă mai jos) cu durată de mai multe săptămâni sau luni. Evoluția naturală a bolii acute poate fi urmărită prin monitorizarea markerilor serici (Fig. 15-11):

- AgHBs apare înaintea debutului simptomelor, atinge un vârf în timpul bolii manifeste și apoi scade până la niveluri nedetectabile în 3-6 luni.
- Anticorpul anti-HBs nu crește până la sfârșitul perioadei acute și de obicei nu sunt detectabili timp de câteva săptămâni sau luni după dispariția AgHBs. Anticorpul anti-HBs pot persista toată viața, conferind imunitate; pe acest fapt se bazează strategiile actuale de vaccinare care folosesc AgHBs neinfecțant.
- AgHBe, ADN-HBV și ADN-polimeraza apar în ser la scurt timp după AgHBs și reflectă replicarea virală activă. Persistența AgHBe este un indicator important al replicării virale continue, al infectivității și al progresiei

probabile spre hepatită cronică. Apariția anticorpilor anti-HBe indică faptul că infecția acută a ajuns la apogeu și este în descreștere.

- Anticorpul IgM anti-HBc devin detectabili în ser la scurt timp după instalarea simptomelor, în același timp cu creșterea valorilor serice ale aminotransferazelor (care indică distrucția hepatocitelor). În câteva luni, anticorpul IgM anti-HBc sunt înlocuiți de IgG anti-HBc. Ca și în cazul anticorpilor anti-HAV nu există teste specifice pentru IgG anti-HBc, dar prezența lor este evidențiată de scăderea IgM anti-HBc în paralel cu creșterea nivelurilor de anticorpi totali anti-HBc.

Ocazional apar tulpini mutante de HBV care nu produc AgHBe, dar sunt capabile de replicare și exprimă AgHBc (peste 30% în bazinul Mediteranei, până la 20% în Statele Unite). La pacienții infectați cu aceste tulpini mutante, AgHBe poate avea valori mici sau nedetectabile, în ciuda prezenței HBV în sânge. O a doua modificare de rău augur este apariția virusurilor rezistente la imunitatea indusă prin vaccinare. De exemplu, înlocuirea în poziția 145 a argininei cu glicină modifică semnificativ recunoașterea AgHBs de către anticorpul anti-HBs.

Imunitatea înăscută protejează gazda în fazele inițiale ale infecției, iar un răspuns intens al limfocitelor virus-specifice CD4+ și CD8+ producătoare de γ -interferon se asociază cu vindecarea infecției acute. Dovezile actuale sugerează că HBV nu determină direct leziuni hepatocitare, iar distrucția hepatică rezultă în urma distrugerii celulelor infectate viral de către limfocitele T citotoxice CD8+.

În mare parte, hepatita B poate fi prevenită prin vaccinare și prin screeningul donatorilor de sânge, organe și țesuturi. Vaccinul este preparat din AgHBs purificat produs în culturi fungice. Vaccinarea induce un răspuns protector cu anticorpi antiHBs la 95% din sugari, copii și adolescenți. Vaccinarea universală a avut succese notabile în țări precum Taiwan și Gambia, dar din păcate nu a fost adoptată în toată lumea.

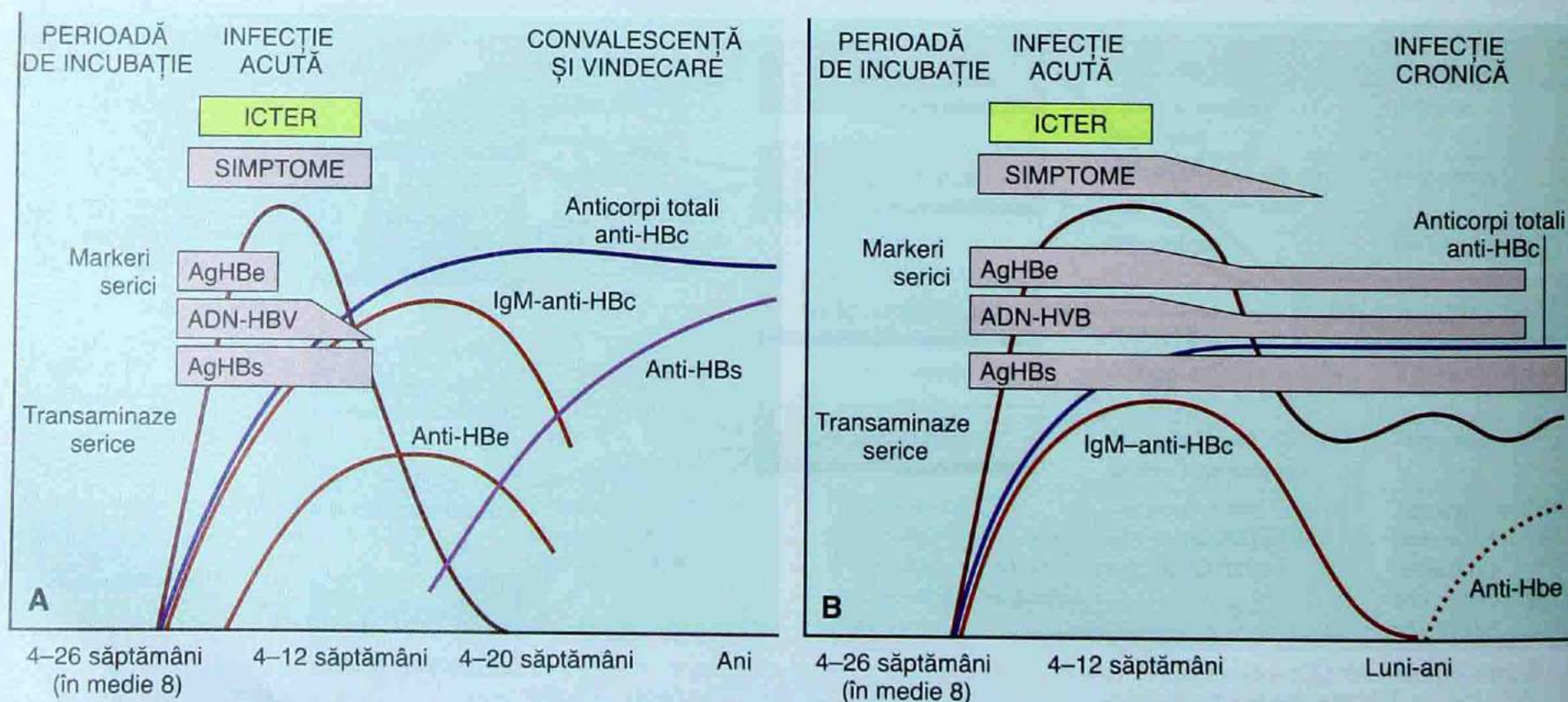


Figura 15-11 Evoluția markerilor serologici în hepatita acută B. **A**, Vindecarea infecției acute. **B**, Progresie către infecția cronică. Abrevierile se găsesc în text.

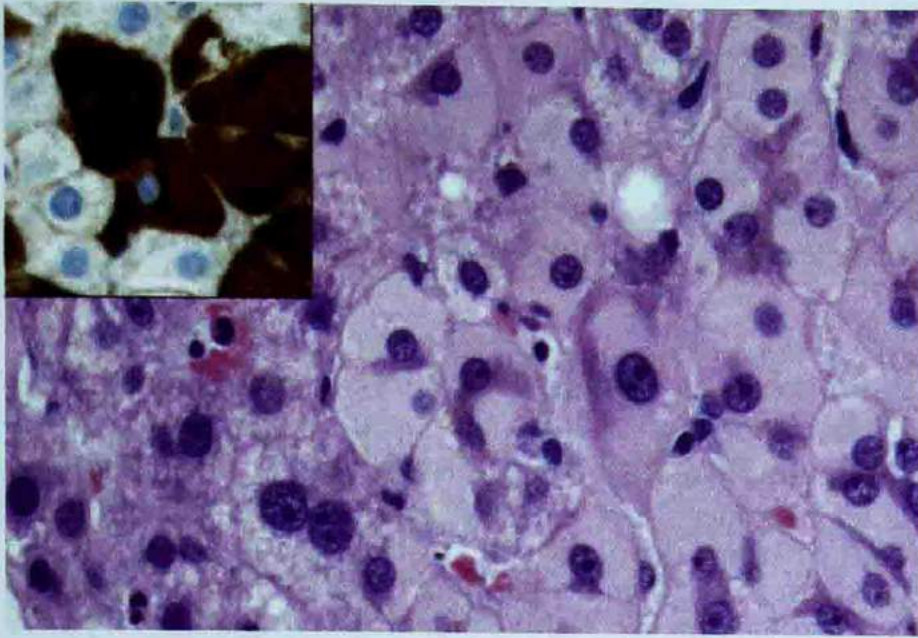


Figura 15-12 Hepatocite în „sticlă mată” în hepatita cronică B, aspect indus de acumularea de AgHBs în citoplasmă; celulele au incluziuni citoplasmice mari, palide, fin granulare, eozinofile la colorația hematoxilină-eozină; imunomarcajul (medalion) confirmă balonizarea reticulului endoplasmic prin încărcarea cu antigen de suprafață (maro). AgHBs, antigenul de suprafață al hepatitei B.

MORFOLOGIE

Microscopic, hepatita B poate determina toate modificările de hepatită acută și cronică descrise mai sus, dar unele fragmente de biopsie hepatică prezintă și o modificare morfologică particulară care este aproape patognomonică, **hepatocitele în „sticlă mată”** (Fig. 15-12). În infecția cronică HBV, unele hepatocite pot avea genomul viral integrat în genomul gazdă. Dacă din întâmplare gena antigenului de suprafață se integrează într-o zonă a genomului gazdei adiacentă unui promotor activ, atunci celula se transformă într-un producător al antigenului de suprafață. De obicei, în aceste celule nu are loc replicarea virală completă. Deoarece antigenul de suprafață poate ieși din celulă numai ca parte a unei particule virale intacte, antigenul se acumulează în aceste celule și determină formarea unei incluziuni citoplasmice voluminoase alcătuită din reticul endoplasmic încărcat cu antigen de suprafață care are un aspect fin granular, asemănător cu sticla mată.

Virusul hepatitei C

Epidemiologie și transmitere. HCV este de asemenea o cauză majoră a suferinței hepatice. La nivel mondial, numărul de purtători este estimat la 175 de milioane de persoane (prevalență de 3%, cu variații largi între 0,1% și 12% în funcție de țară). Infecția cronică persistentă afectează 3-4 milioane de persoane în Statele Unite, în timp ce numărul de infecții HCV noi pe an a scăzut de la 180.000 la mijlocul anilor '80, la aproape 19.000 în 2006. Această schimbare bine-venită se datorează reducerii marcate a incidenței hepatitei C asociate transfuziei (ca efect al procedurilor de screening) și scăderii ratei infecției la consumatorii de droguri intravenoase (ca urmare a schimbării obiceiurilor de teama infecției cu virusul HIV). Totuși, rata mortalității prin HCV va continua să crească în următorii 20-25 de ani, din cauza perioadei lungi (zeci de ani) între infecția acută și insuficiența hepatică. *Principala cale de transmitere este prin inoculare sanguină, consumul de droguri intravenoase reprezentând cel puțin 60% din cazurile din SUA.* Din fericire, în prezent transmiterea prin produse din sânge este rară, reprezentând doar 4% din toate infecțiile acute HCV. Expunerea ocupațională a personalului medical este răspunzătoare pentru alte 4% din cazuri. Frecvența transmiterii pe cale sexuală și verticală este redusă. Infecțiile de origine necunoscută reprezintă 9-27% din cazuri. *Comparativ cu HBV, infecția HCV are o rată mult mai mare de progresie spre boală cronică și în final spre ciroză* (Fig. 15-13). În realitate, în SUA hepatita C este cea mai frecventă afecțiune care necesită transplant hepatic.

Structura virusului și genomul viral. HCV este un virus ARN monocatenar, cu sens pozitiv, care aparține familiei Flaviviridae. Conține regiuni terminale 5' și 3' bine conservate care mărginesc un cadru de citire unic de aproximativ 9500 de nucleotide care codifică proteine structurale și nestructurale. HCV este subclasificat în șase genotipuri, pe baza secvenței genice. În plus, din cauza fidelității reduse a replicării ARN, o persoană infectată poate purta mai multe variante de HCV numite *cvasispecii*. Legătura dintre cvasispecii și evoluția bolii este în curs de investigare, dar se pare că multitudinea de cvasispecii este asociată cu un prognostic mai rezervat. În plus, această variabilitate îngreunează mult eforturile de a crea un vaccin împotriva HCV.

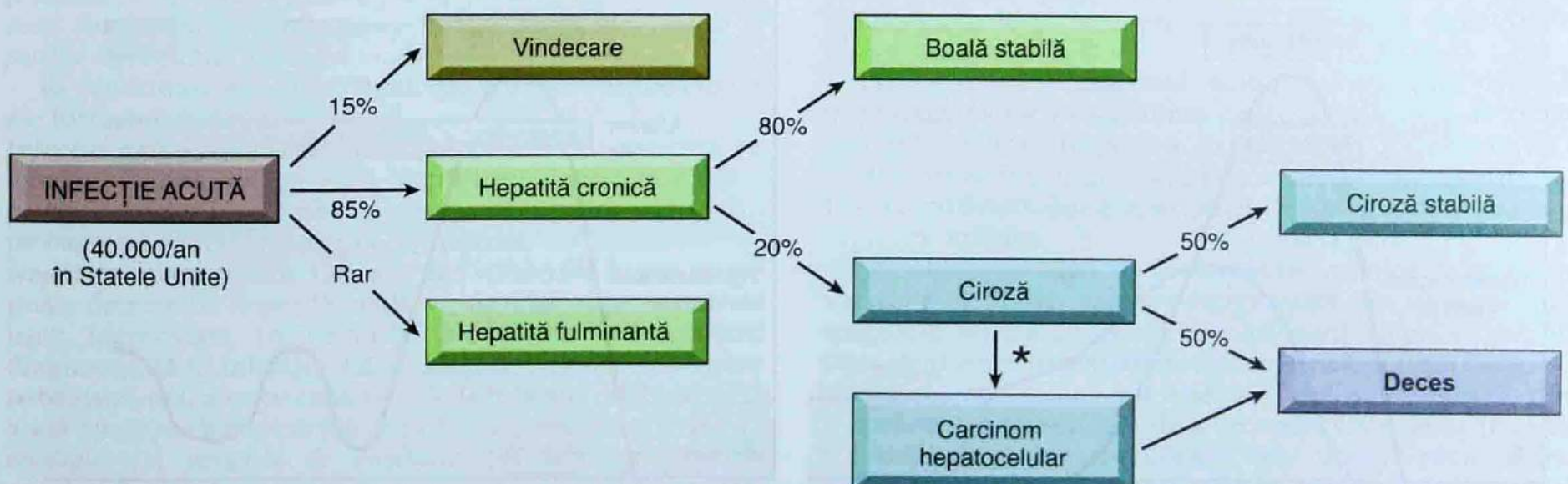


Figura 15-13 Posibilități de evoluție a infecției cu virusul hepatitei C la adulți, cu frecvența lor anuală aproximativă în Statele Unite. Valorile sunt estimate pentru infecțiile nou detectate; din cauza perioadei lungi în care are loc progresia de la infecția acută la ciroză, rata mortalității anuale prin hepatită C este de fapt în jur de 10.000 pe an și a depășit 22.000 de decese pe an în 2008. *Riscul de carcinom hepatocelular este de 1-4% pe an.

Evoluție clinică

Perioada de incubație pentru hepatita C variază între 2 și 26 de săptămâni, cu o medie de 6-12 săptămâni. *Hepatita acută C este asimptomatică la 75% din persoanele afectate și este greu de diagnosticat.* Astfel, nu se cunosc prea multe despre această fază a bolii. ARN-HCV poate fi detectat în sânge începând cu câteva zile până la 8 săptămâni de la inoculare, dependent de locul de inoculare. Creșterea nivelului seric al aminotransferazelor apare în 2-12 săptămâni. Deși anticorpii anti-HCV neutralizanți apar după un interval cuprins între câteva săptămâni și câteva luni, aceștia *nu conferă imunitate eficientă* (Fig. 15-14). Răspunsul imun intens prin limfocite CD4+ și CD8+ se asociază cu o infecție HCV auto-limitată, dar nu se cunoaște motivul pentru care numai într-o minoritate de cazuri organismul uman este capabil să elimine infecția.

În infecția persistentă se poate detecta ARN-HCV circulant, iar aminotransferazele prezintă creșteri episodice, sau creștere continuă cu niveluri fluctuante. O mică parte din persoanele afectate au niveluri serice normale ale aminotransferazelor, chiar dacă anomaliile histologice hepatice persistă. Creșterea activității enzimatică poate apărea în absența simptomelor clinice, reflectând probabil episoade recurente de necroză hepatocitară. *Infecția persistentă este caracteristica definitorie a infecției HCV, fiind prezentă la 80-85% din pacienții cu infecție acută subclinică sau asimptomatică* (Fig. 15-13). *Ciroza apare la 20% din persoanele cu infecție persistentă: poate fi prezentă la momentul diagnosticului sau se poate dezvolta în 20 de ani.* Uneori, pacienții pot avea infecție cronică HCV documentată timp de decenii, fără a evolua spre ciroză. *Hepatita fulminantă este rară. Hepatita C determină o creștere semnificativă a riscului de carcinom hepatocelular.*

alterarea metabolismului lipidic în hepatocitele infectate, fie de rezistență la insulină și așa-numitul sindrom metabolic (descriș mai jos); (2) **infiltrate limfocitare nodulare** portale, uneori cu formarea de foliculi limfoizi compleți (Fig. 15-7); și (3) **leziuni ductale biliare**, care pot fi determinate de infectarea directă a colangiocitelor de către virus.

Virusul hepatitei D

Numit și *virusul hepatitei delta*, HDV este un virus ARN cu caractere unice, care este incapabil de replicare, și care produce infecție numai când este încapsulat de AgHBs. Astfel, *deși taxonomic diferit de HBV, HDV este complet dependent de coinfectia cu HBV pentru multiplicare.* Hepatita D apare în două contexte: (1) coinfectia acută după expunerea la ser care conține HDV și HBV și (2) suprainfecția unui purtător cronic de HBV cu un inocul nou de HDV. În coinfectie, infecția HBV trebuie să fie deja instalată pentru a produce AgHBs în cantități suficiente pentru producerea virionilor de HDV. În majoritatea cazurilor, persoanele cu coinfectie elimină virusurile și se vindecă complet. În schimb, la majoritatea persoanelor cu suprainfecție are loc un proces de accelerare a hepatitei, cu evoluție spre hepatită cronică mai severă în interval de 4-7 săptămâni.

Infecția cu HDV se întâlnește în toată lumea, cu rate de prevalență cuprinse între 8% la purtătorii de AgHBs din sudul Italiei și 40% în Africa și în Orientul Mijlociu. Surprinzător, infecția HDV este rară în Sud-Estul Asiei și în China, zone în care infecția HBV este endemică. Epidemii periodice s-au produs în zonele subtropicale din Peru, Columbia și Venezuela. În Statele Unite, infecția HDV este restrânsă la dependenții de droguri și la persoanele care primesc transfuzii multiple (e.g. cele cu hemofilie), care au o prevalență a infecției de 1-10%.

ARN-HDV și antigenul HDV (Ag-HDV) sunt detectabile în sânge și în țesutul hepatic în zilele imediat precedente perioadei simptomatice acute precum și în primele zile ale acesteia. *Anticorpii IgM anti-HDV sunt cel mai bun indicator al unei expuneri recente la HDV, deoarece sunt prezenți în*

MORFOLOGIE

Microscopic, hepatita cronică C prezintă leziunile caracteristice hepatitei cronice descrise mai sus, dar are anumite elemente distinctive frecvent asociate: (1) **steatoză**, indusă fie de

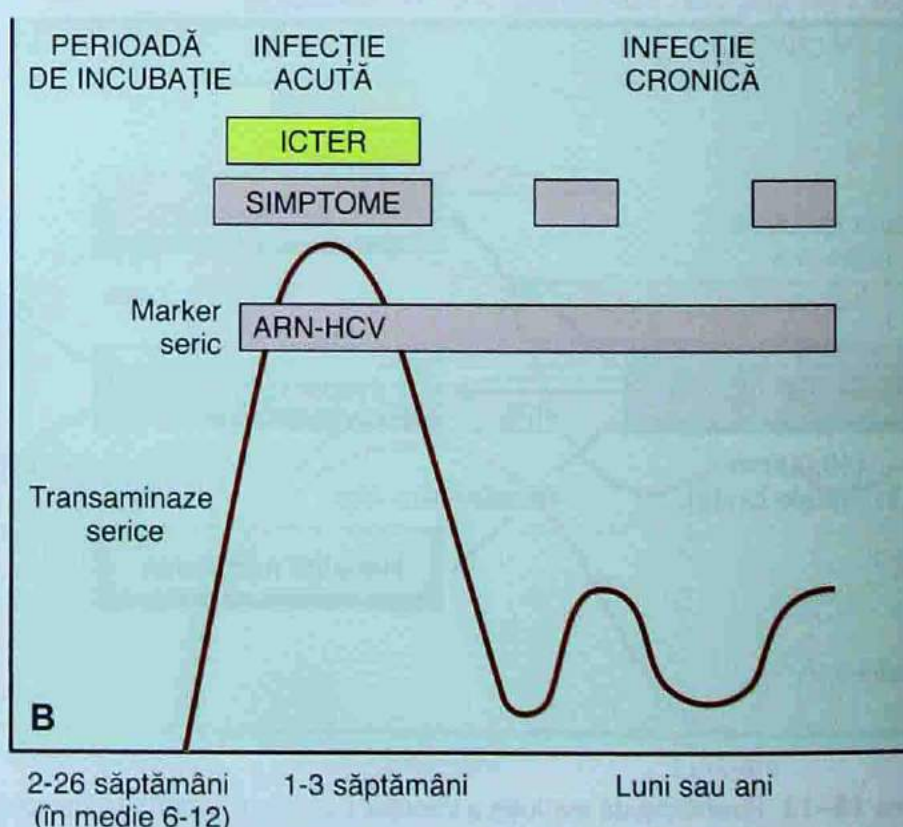
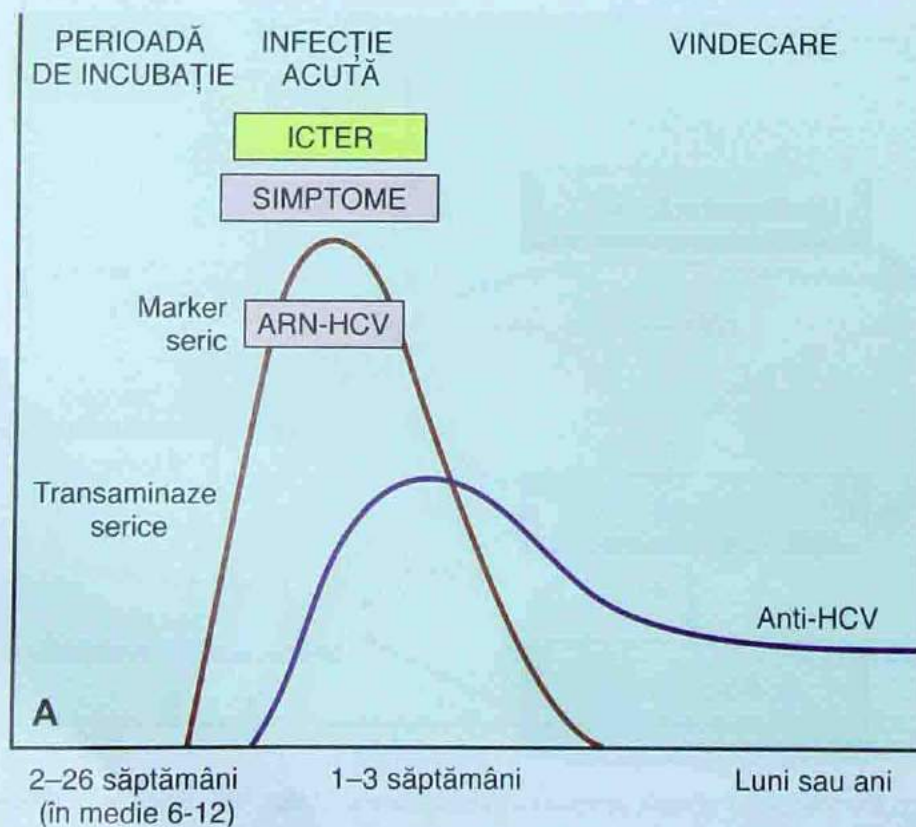


Figura 15-14 Evoluția markerilor serologici pentru hepatita C. **A**, Infecție acută cu vindecare. **B**, Evoluție spre infecția cronică. Abrevierile se găsesc în text.

titruri înalte doar tranzitor în perioada imediată post-infecție. Coinfecția acută cu HDV și HBV este cel mai bine identificată prin detecția IgM împotriva Ag-HDV și AgHBc (indicând o infecție recentă cu HBV). În hepatita D cronică apărută prin suprainfecție HDV, AgHBs este prezent în ser, iar anticorpii anti-HDV (IgM și IgG) persistă în titru scăzut timp de câteva luni sau chiar mai mult.

Virusul hepatitei E

Hepatita cu HEV este o infecție cu transmitere enterică prin apă contaminată, care apare mai ales după prima copilărie. HEV este endemică în India unde este determinată de contaminarea cu fecale a apei de băut. Ratele de prevalență a anticorpilor IgG anti-HEV ajung la 40% în populația Indiei. Epidemii au fost raportate în Asia, Africa sub-Sahariană și Mexic. Infecțiile sporadice par a fi rare; se întâlnesc mai ales la persoanele care călătoresc și reprezintă peste 50% din cazurile de hepatită acută virală sporadică din India. În majoritatea cazurilor, boala este auto-limitată; HEV nu se asociază cu boală hepatică cronică sau cu viremie persistentă. O trăsătură caracteristică a infecției este mortalitatea înaltă la femeile însărcinate, care ajunge la 20%. Perioada medie de incubație după expunere este de 6 săptămâni (variind între 2 și 8 săptămâni).

HEV este un hepesvirus ARN monocatenar, lipsit de anvelopă. Un antigen specific, Ag-HEV poate fi identificat în citoplasma hepatocitelor în timpul infecției active. Virusul poate fi detectat în materiile fecale, iar anticorpii IgG și IgM anti-HEV sunt detectabili în ser.

Caracteristici clinice și evoluția hepatitelor virale

După expunerea la virusurile hepatitice pot apărea mai multe sindroame clinice:

- *Infecția acută asimptomatică*: identificată doar serologic
- *Hepatita acută*: anicterică sau icterică
- *Hepatita fulminantă*: necroză hepatică submasivă sau masivă cu insuficiență hepatică acută
- *Hepatita cronică*: cu sau fără evoluție spre fibroză
- *Starea de purtător cronic*: asimptomatic fără boală aparentă

Nu toate virusurile hepatotrope provoacă toate aceste sindroame (Tabelul 15-6). Așa cum s-a menționat deja, persistența virusului și dezvoltarea bolii cronice sunt mai frecvente în infecția cu HCV decât în cea cu HBV. *Deoarece alte cauze infecțioase sau neinfecțioase, în special medicamente și toxine, pot duce la sindroame practic identice, testele serologice sunt fundamentale pentru diagnosticul hepatitelor virale și pentru identificarea tipurilor virale.*

În continuare sunt prezentate pe scurt evoluțiile clinice ale formelor de hepatită virală.

Infecția asimptomatică. Deloc surprinzător, pacienții cu infecție asimptomatică sunt identificați doar întâmplător pe baza creșterii minime a aminotransferazelor serice, sau pe baza prezenței anticorpilor antivirali.

Hepatita acută virală. Oricare din virusurile hepatotrope poate determina hepatită acută virală. Hepatita acută este ușor identificată în infecțiile HBV, dar este rareori diagnosticată în infecțiile HCV. Deși descrierea următoare se bazează mai ales pe caracteristicile infecției HBV, *hepatita acută virală poate fi împărțită în patru faze, oricare ar fi agentul etiologic: (1) perioada de incubație, (2) faza simptomatică preicterică, (3) faza simptomatică icterică (cu icter sclerogutentular), și (4) perioada de convalescență.*

Infectivitatea maximă, atribuită prezenței particulelor virale infecțioase circulante, este în ultimele zile asimptomatice ale perioadei de incubație și în primele zile

ale perioadei simptomatice acute. Faza preicterică este marcată de simptome nespecifice, generale. Starea generală proastă este urmată după câteva zile de astenie generală, greață și inapetență. Scăderea în greutate, starea subfebrilă, cefaleea, durerile musculare și articulare, vărsăturile și diareea sunt simptome inconstante. În jur de 10% din pacienții cu hepatită acută B dezvoltă un sindrom asemănător cu boala serului manifestat prin febră, erupție cutanată și artralgii, simptome atribuite complexelor imune circulante. Faptul că toate aceste simptome sunt legate de hepatită este sugerat de nivelul ridicat al aminotransferazelor serice. Examenul obiectiv relevă un ficat ușor mărit, sensibil. La anumiți pacienți, simptomele nespecifice sunt mai severe, cu febră mare, frisoane importante și cefalee, la care uneori se adaugă durere în cadranul superior drept și hepatomegalie dureroasă. Surprinzător, când apare icterul și acești pacienți intră în faza icterică, celelalte simptome se atenuează. Icterul este determinat în special de hiperbilirubinemia conjugată, care determină culoarea închisă a urinei. Din cauza leziunilor hepatocitare și a incapacității consecutive de a conjuga bilirubina, poate apărea și hiperbilirubinemie neconjugată. Materiile fecale pot deveni decolorate, iar retenția de săruri biliare poate determina prurit. O fază icterică este frecventă la adulții (dar nu la copiii) infectați cu HAV, este prezentă în peste jumătate din infecțiile cu HBV, și este absentă în majoritatea infecțiilor cu HCV. În câteva săptămâni sau posibil câteva luni, icterul și majoritatea celorlalte simptome sistemice se remit și începe perioada de convalescență.

Hepatita fulminantă. La un număr foarte mic de pacienți cu hepatită acută A, B, D, sau E, poate apărea insuficiență hepatică acută din cauza necrozei hepatice masive. (Cu excepția pacienților cu imunosupresie, HCV nu determină aproape niciodată insuficiență hepatică acută). Cazurile cu o evoluție mai îndelungată, cu durată de câteva săptămâni sau luni sunt considerate de obicei ca „necroză hepatică subacută”; ficatul prezintă atât necroză masivă cât și hiperplazie regenerativă. Așa cum se va discuta ulterior, medicamentele și substanțele chimice pot determina de asemenea necroză hepatică masivă.

Hepatita cronică. *Hepatita cronică este definită de prezența dovezilor clinice, biochimice sau serologice de suferință hepatică continuă sau recidivantă cu durată de peste 6 luni, cu inflamație și necroză documentate histologic. Deși virusurile hepatitice sunt responsabile pentru majoritatea cazurilor, există multe alte cauze de hepatită cronică (descrise mai jos), cum ar fi cauzele autoimune, medicamentele și toxinele, boala Wilson și deficitul de α_1 -antitripsină (AAT).*

Etiologia și nu aspectul histopatologic este cel mai important factor în stabilirea probabilității de a dezvolta hepatită cronică progresivă. În special HCV este cunoscut că determină hepatită cronică cu evoluție spre ciroză (Fig. 15-13), indiferent de caracteristicile histologice la momentul evaluării inițiale.

Manifestările clinice ale hepatitei cronice sunt foarte variabile și nu au valoare prognostică. La unii pacienți, singurele semne de boală cronică sunt valorile crescute persistente ale aminotransferazelor serice. Cele mai frecvente simptome observate sunt astenia și mai rar starea de rău, inapetența și episoadele de icter ușor. Examenul obiectiv evidențiază puține modificări, cele mai frecvente fiind angioamele stelate, eritemul palmar, hepatomegalia ușoară și sensibilitatea hepatică. Testele de laborator pot releva prelungirea timpului de protrombină și, în unele cazuri, hipergamaglobulinemie, hiperbilirubinemie și niveluri ușor crescute ale fosfatazei alcaline. Ocazional, în cazurile

de infecție cu HBV sau HCV, complexe antigen-anticorp circulante produc vasculită (subcutanată sau viscerală) (Capitolul 9) și glomerulonefrită (Capitolul 13) cu complexe imune. Crioglobulinemia este întâlnită la până la 50% din pacienții cu hepatită C.

Evoluția clinică este foarte variabilă. Persoanele care au hepatită C pot prezenta remisiuni spontane sau pot avea boală indolentă fără progresie timp de mai mulți ani. În schimb, unii pacienți au boală rapid progresivă și dezvoltă ciroză în câțiva ani. Cauzele majore de deces la pacienții cu hepatită cronică sunt legate de ciroză – adică insuficiența hepatică, encefalopatia hepatică, hematemeza masivă din varice esofagiene și carcinomul hepatocelular.

Starea de purtător. Purtătorul este o persoană asimptomatică care găzduiește și implicit poate transmite un microorganism. Pentru virusurile hepatotrope, purtătorii sunt cei care:

- Adăpostesc unul din virusuri, dar nu au simptome sau leziuni histologice semnificative de hepatită la biopsia hepatică.
- Au leziuni hepatice evidente pe biopsie (e.g. doar activitate necro-inflamatorie ușoară și fibroză care nu evoluează, ci rămân în stadiile precoce, non-ciroțice), dar nu au simptome sau dizabilități.

Ambele tipuri de purtători reprezintă rezervoare de infecție. Infectarea HBV produsă precoce în timpul vieții, în special prin transmitere verticală în timpul nașterii, determină în 90-95% din cazuri starea de purtător. În schimb, doar 1-10% din infecțiile HBV dobândite în timpul vieții adulte duc la starea de purtător. Persoanele care au imunitate scăzută sunt mai susceptibile de a deveni purtători. Situația este mai puțin clară în cazul HDV, deși există un risc scăzut bine definit de hepatită D post-transfuzională, indicator al unei stări de purtător alături de infecția HBV. Se estimează că între 0,2% și 0,6% din populația totală a SUA sunt purtători ai HCV.

Alte infecții virale hepatice

- *Infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV)* poate determina o hepatită ușoară în timpul fazei acute a mononucleozei infecțioase.
- *Infecția cu citomegalovirus (CMV)*, în special la nou-născuți și la persoanele imunocompromise, poate determina modificări specifice induse de virusul citomegalic în aproape toate celulele hepatice, incluzând hepatocitele, colangiocitele și celulele endoteliale.
- *Virusul herpes simplex (HSV)* poate infecta hepatocitele la nou-născuți și persoane imunocompromise, cu producerea de modificări citopatice caracteristice și necroză hepatică.
- *Febra galbenă*, care a fost o cauză majoră și severă de hepatită în țările tropicale, determină apoptoza hepatocitelor, uneori masivă. Hepatocitele apoptotice sunt intens eozinofile și sunt numite *corpi Councilman* după medicul anatomopatolog care le-a descris prima dată. Rar, la copii și la persoanele imunocompromise, hepatita poate fi cauzată de infecții cu virusul rubeolei, adenovirusuri și enterovirusuri.

REZUMAT

Hepatita virală

- În alfabetul virusurilor hepatotrope, sunt utile câteva formule mnemotehnice ușoare:
 - Vocalele (hepatita A și E) nu determină niciodată hepatită cronică, ci doar hepatite acute.
 - Doar consoanele (hepatita B, C, D) au potențialul de a determina boală cronică hepatică (C de la consoană și cronică).
 - Hepatita B poate fi transmisă prin sânge, la naștere și pe cale sexuală (blood, birthing și „bonking”).
 - Hepatita C este singura care este mai adesea cronică (aproape niciodată nu este diagnosticată în faza acută, 85% sau mai mult dintre pacienți dezvoltă hepatită cronică, iar din ei 20% vor dezvolta ciroză).
 - Virusul hepatitei D, agentul delta, este un virus cu genom incomplet (defectiv [engl.]), care necesită coinfectia cu virusul hepatitei B pentru a-și exprima propria capacitate de infectare și replicare.
 - Hepatita E este endemică în regiunile ecuatoriale și adesea epidemică.
- Infiltratul inflamator, atât în hepatita acută virală cât și în cea cronică, este alcătuit în special din limfocite T; în funcție de etiologie diferă tiparul leziunilor, nu natura infiltratului.
- Evaluarea biopsiei în hepatita cronică virală este foarte importantă pentru gradarea și stadializarea bolii, care sunt necesare pentru a decide dacă un pacient va primi tratament antiviral care este adesea dificil.
- Pacienții cu infecții cronice HBV sau HCV au risc crescut de a dezvolta carcinom hepatocelular, chiar în absența cirozei hepatice.

Hepatita autoimună

Hepatita autoimună este o boală cronică asociată cu leziuni histologice care pot fi asemănătoare cu cele din hepatita cronică virală. Această boală poate fi indolentă sau poate avea evoluție severă și în mod caracteristic răspunde extrem de favorabil la tratamentul imunosupresor. Elementele definitorii importante cuprind:

- Afectarea predominantă a sexului feminin (70%)
- Absența dovezilor serologice de infecție virală
- Nivel seric crescut al IgG (valori mai mari de 2,5 g/dl)
- Titruri înalte de autoanticorpi în 80% din cazuri
- Prezența altor boli autoimune este întâlnită la 60% din pacienți, printre care poliartrită reumatoidă, tiroidită, sindrom Sjögren și colită ulcerativă.

Hepatita autoimună poate fi împărțită în subtipuri pe baza autoanticorpilor produși, dar relevanța acestei clasificări pentru alegerea tratamentului este neclară. Majoritatea pacienților au anticorpi antinucleari circulanți, anticorpi anti-fibră musculară netedă, anticorpi antimicrozomali hepatici/renali și/sau anticorpi împotriva antigenului solubil hepatic/pancreatic. Acești anticorpi pot fi identificați prin imunofluorescență sau test ELISA. Se crede că principalii efectori implicați în leziunile celulare în hepatita autoimună sunt limfocitele T helper CD4+. Hepatita autoimună se poate manifesta ca o hepatită ușoară sau severă. Răspunsul la terapia imunosupresoare este de obicei semnificativ, deși remisiunea completă a bolii este neobișnuită. Riscul global de ciroză, principala cauză de deces, este de 5%.

MORFOLOGIE

Deși hepatita autoimună are leziuni comune cu hepatita virală acută sau cronică, durata progresiei histologice diferă. În hepatita virală, fibroza apare după ani sau zeci de ani de acumulare lentă a leziunilor parenchimatoase, în timp ce în hepatita autoimună se pare că există o fază precoce de inflamație și leziuni celulare severe urmată de apariția rapidă a fibrozei. Interesant este faptul că, din motive necunoscute, acest prim val de leziuni hepatocitare și necroză este de obicei subclinic. Evoluția clinică se corelează cu un număr limitat de leziuni histopatologice:

- Leziuni hepatocitare foarte severe cu **necroză confluentă** extinsă
- Infiltrat inflamator marcat și fibroză avansată
- **Ciroză**, asociată cu puține leziuni evolutive celulare sau inflamatorii. La un moment dat, ultima categorie era cel mai frecvent găsită la momentul diagnosticului, dar creșterea recunoașterii clinice a hepatitei autoimune a dus la creșterea diagnosticării precoce. Caracteristic, infiltratul mononuclear din hepatita autoimună are frecvent **numeroase plasmocite**.

Leziunile hepatice similare hepatitei induse de medicamente/toxine

Multe medicamente au efecte care pot mima caracteristicile hepatitei virale acute sau cronice sau ale hepatitei autoimune.

- Așa cum a fost deja descrisă, *toxicitatea acetaminofenului* este una din cauzele cele mai frecvente de insuficiență hepatică acută care necesită transplant hepatic. Leziunile histopatologice pot fi similare cu cele din hepatita acută fulminantă A sau B.
- *Isoniazida* este un exemplu de agent hepatotoxic idiosincrazic care poate determina hepatită cronică mimând exact hepatita cronică virală, și care poate sau nu să se remită la îndepărtarea medicamentului cauzator al leziunilor.
- Alte medicamente (e.g. minociclina și nitrofurantoina) sau toxine pot induce o hepatită autoimună cu toate manifestările clinice și histologice caracteristice bolii: autoanticorpi, niveluri IgG crescute și infiltrat inflamator hepatic bogat în plasmocite. Unele cazuri răspund uneori la tratament imunosupresor, dar ocazional altele nu, evoluând spre ciroză în ciuda întreruperii administrării agentului determinant.

STEATOZA HEPATICĂ ALCOOLICĂ ȘI NON-ALCOOLICĂ

Alcoolul este o cauză bine-cunoscută de steatoză hepatică la adulți și poate determina leziuni histologice de steatoză, steato-hepatită și ciroză. În ultimii ani a devenit cunoscută o altă entitate, numită boala hepatică steatozică non-alcoolică (NAFLD), care poate mima întregul spectru de leziuni hepatice asociate caracteristic cu abuzul de alcool. NAFLD (descrișă mai jos) se asociază cu rezistența la insulină, obezitate, diabet zaharat, hipertensiune și dislipidemii, afecțiunea fiind numită global sindrom metabolic. Deoarece leziunile morfologice ale steatozei

alcoolice nu sunt diferite de cele ale steatozei non-alcoolice, acestea sunt descrise împreună, urmând apoi prezentarea elementelor clinice distinctive ale fiecărei entități.

MORFOLOGIE

În steatoza hepatică se observă trei categorii de leziuni hepatice. Acestea pot fi prezente în orice combinație: steatoză (încărcare grasă), hepatită (alcoolică sau steatohepatită) și fibroză.

Steatoza hepatocitară. Acumularea lipidelor în celulele hepatice începe în mod tipic în hepatocitele pericentrolobulare. Dimensiunile vacuolelor lipidice variază de la mici (microveziculară) la mari (macroveziculară), cele mai mari ocupând și măbind volumul celulei și dislocând nucleul. Pe măsură ce steatoza avansează, acumularea de lipide se extinde dinspre zona pericentrolobulară la hepatocitele din zonele mediolobulară și periportală (Fig. 15-15). Macroscopic, ficatul steatozic cu leziuni extinse este mărit (cântărind între 4 și 6 kilograme sau mai mult), moale, galben și are consistență onctuoasă.

Steatohepatita. Această leziune este în mod tipic mai severă în boala indusă de alcool decât în BHSNA, dar poate fi observată în grade variabile în steatoza hepatică de orice cauză:

- **Degenerescenta balonizantă hepatocitară.** Celule izolate sau în focare dispersate prezintă balonizare și necroză; ca și steatoza, aceste leziuni sunt mai severe în regiunile pericentrolobulare.
- **Corpii Mallory-Denk.** Sunt reprezentați de depozite neregulate de filamente intermediare (inclusiv citocheratina 8/18 legată de ubiquitină) și sunt vizibile ca incluziuni eozinofilice citoplasmice în hepatocitele distrofice (Fig. 15-16).
- **Infiltrat cu neutrofile.** Infiltratul predominant neutrofilic poate fi prezent în lobulii hepatocitari și se poate acumula în jurul hepatocitelor distrofice, în special al celor care conțin corpi Mallory-Denk. Limfocitele și macrofagele pot fi văzute și în spațiile porte și în parenchimul hepatic (Fig. 15-16, A și B).

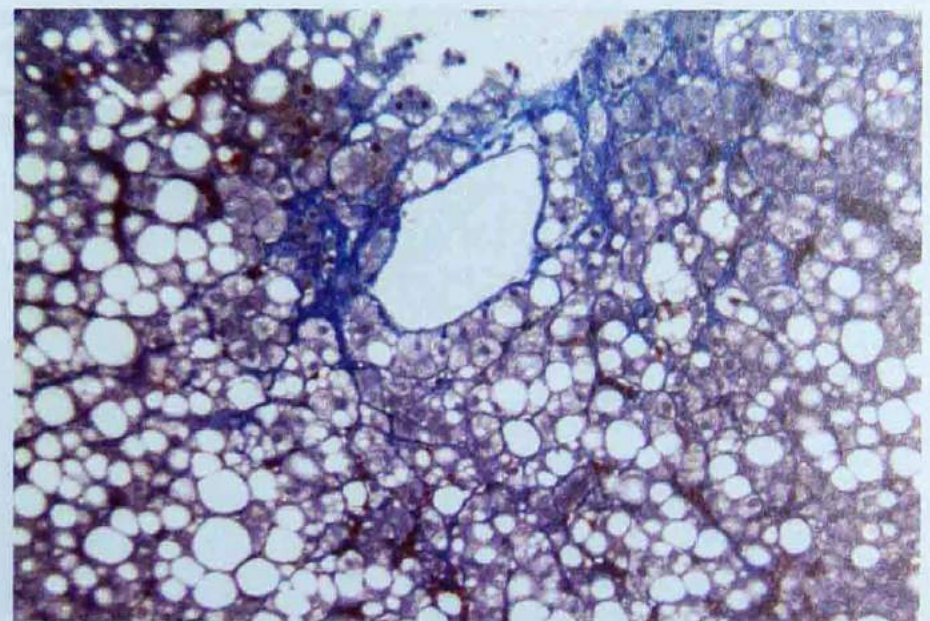


Figura 15-15 Steatoză hepatică. Steatoza macroveziculară este mai marcată în jurul venei centrolobulare și se extinde către spațiile porte cu severitate crescândă. Lipidele intracelulare se observă ca vacuole goale (optic vide). Este prezentă o ușoară fibroză (colorată în albastru) cu dispoziție caracteristică perisinusoidală „în plasă de sârmă”. (Colorație tricromă Masson.)

(Prin amabilitatea Dr. Elizabeth Brunt, Washington University St. Louis, St. Louis, Missouri.)

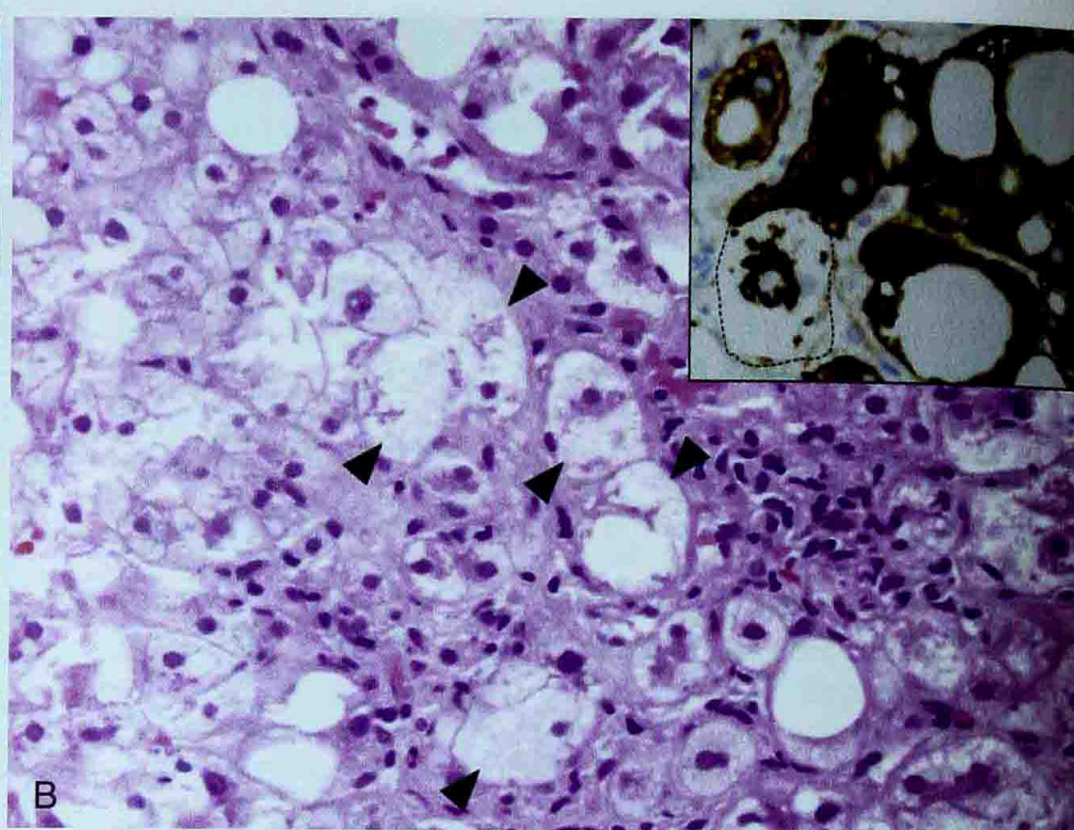
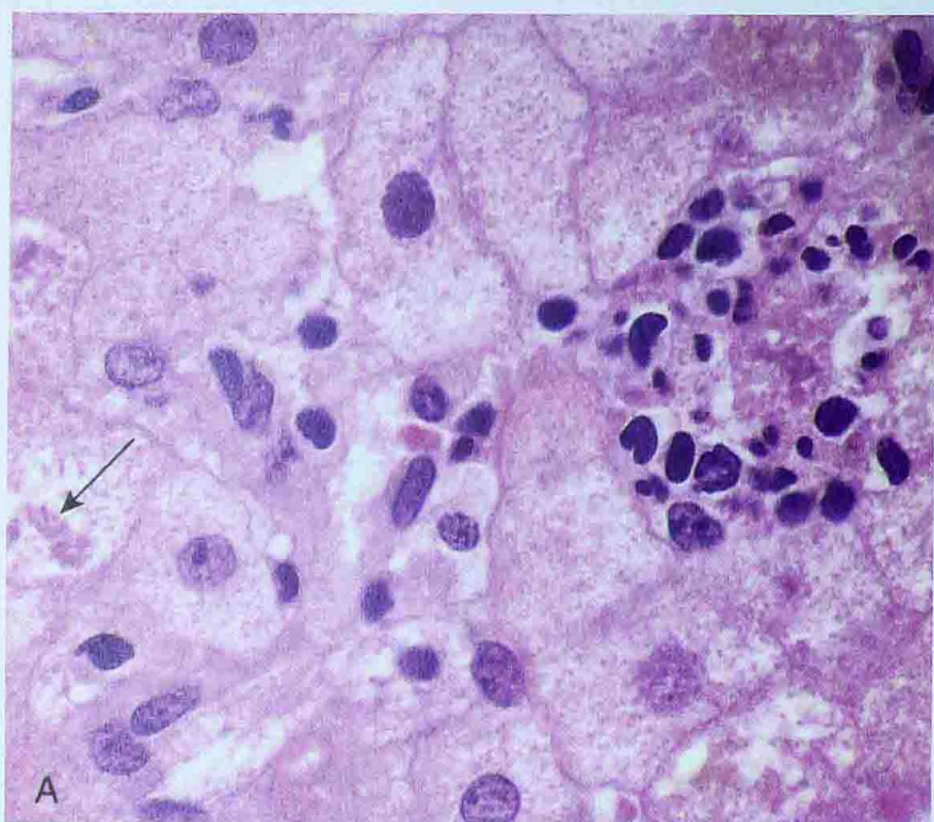


Figura 15-16 **A**, Hepatită alcoolică cu grupuri de celule inflamatorii indicând zonele cu hepatocite necrotice. Un corp Mallory-Denk este prezent în alt hepatocit (săgeată). **B**, Steatohepatită cu numeroase hepatocite balonizate (vârfuri de săgeată) conținând corpi Mallory-Denk proeminenți; se observă și grupuri de celule inflamatorii; medalionul prezintă imunomarcaj cu citocheratina 8/18 (maro) în majoritatea hepatocitelor, inclusiv în cele cu vacuole steatozice, normal dispus în citoplasmă, dar în celulele balonizate (linia punctată), citocheratinele sunt precipitate în corpi Mallory-Denk, lăsând citoplasma „goală”.

(Prin amabilitatea Dr. Elizabeth Brunt, Washington University St. Louis, St. Louis, Missouri.)

Steatohepatita cu fibroză. Steatoza de toate tipurile prezintă o distribuție caracteristică a fibrozei. Ca și celelalte leziuni, fibroza apare întâi în regiunea pericentrolobulară ca **scleroză a venei centrolobulare**. Ulterior apare fibroza perisinusoidală în spațiul Disse al regiunii pericentrolobulare și apoi se extinde spre exteriorul lobulului, înconjurând hepatocite individuale sau grupuri mici de hepatocite, realizând o dispoziție în **plasă de sârmă** (Fig. 15-15). Aceste benzi de fibroză se vor uni în final cu spațiile porte, începând apoi să se densifice realizând **septuri fibroase porto-centrale**. Pe măsură ce acestea devin mai proeminente, ficatul capătă un aspect nodular, cirotic. Deoarece în cele mai multe cazuri de steatoză hepatică factorul cauzator

persistă, împărțirea continuă a nodulilor formați de noi benzi perisinusoidale de fibroză duce la aspectul clasic de **ciroză micronodulară** sau **Laennec**. La începutul bolii ficatul este gălbui-închis, mărit și cu aspect gras. Totuși, dacă leziunile persistă, după mai mulți ani ficatul se transformă într-un organ brun, mic, nesteatozic, alcătuit din noduli cirolici care au de obicei diametrul sub 0,3 cm – mai mici decât nodulii caracteristici din majoritatea hepatitelor cronice virale (Fig. 15-17). În stadiul final de ciroză, ficatul poate intra într-o fază „de consum al leziunilor”, fără leziuni steatozice sau alte leziuni caracteristice (Fig. 15-18). Majoritatea cazurilor de **ciroză criptogenică**, fără etiologie clară, sunt acum considerate ca NAFLD în stadiul final.

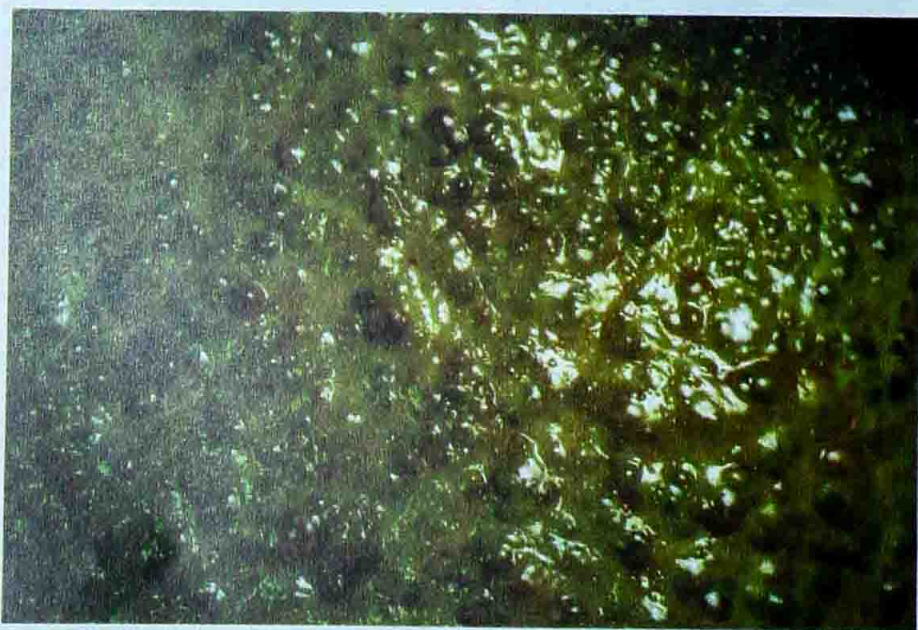


Figura 15-17 **Ciroză alcoolică.** Nodularitatea difuză caracteristică a suprafeței este dată de fibroza cicatricială subiacentă. Dimensiunea medie a nodulilor este de 3 mm în această imagine de aproape. Culoarea verzuie este determinată de staza biliară.

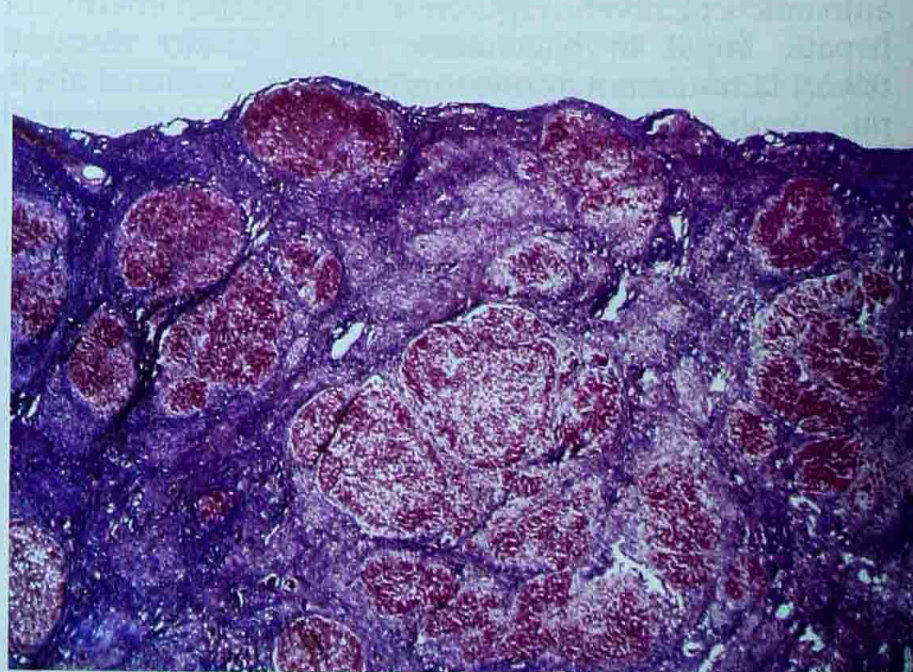


Figura 15-18 Steatohepatită cu evoluție spre ciroză. Noduli mici înconjurați de țesut fibros colorat în albastru; steatoza nu se mai observă în acest stadiu avansat. (Colorație tricromă Masson.)

Boala hepatică alcoolică

Consumul excesiv de alcool etilic determină peste 60% din bolile hepatice cronice în țările occidentale și este responsabil de 40-50% din decesele cauzate de ciroză. Următoarele statistici atestă magnitudinea problemei în Statele Unite:

- Peste 10 milioane de americani suferă de alcoolism.
- Abuzul de alcool este a cincea cauză de deces ca frecvență, fiind responsabil pentru 80.000-85.000 de decese pe an. Dintre acestea, 10.000 sunt determinate direct de ciroză în stadii avansate; alte 10.000-12.000 sunt rezultatul accidentelor de automobil.
- Între 25% și 30% din pacienții spitalizați au probleme legate de abuzul de alcool.

Consumul cronic de alcool are multe efecte adverse (Capitolul 7). Printre cele mai importante sunt formele suprapuse ale bolii hepatice steatozice induse de alcool deja descrise: (1) steatoza hepatică, (2) hepatita alcoolică și (3) fibroza și ciroza, leziuni numite colectiv *boală hepatică alcoolică* (Fig. 15-19).

Între 90-100% din consumatorii de alcool în exces dezvoltă încărcare grasă a ficatului (numită și steatoză hepatică), iar dintre aceștia 10-35% dezvoltă hepatită alcoolică, în timp ce 8-20% din cei cu alcoolism cronic dezvoltă ciroză. Steatoza, hepatita alcoolică și fibroza pot apărea independent, astfel încât ele nu reprezintă neapărat un continuum de leziuni. Carcinomul hepatocelular apare la 10-20% din pacienții cu ciroză alcoolică.

PATOGENEZĂ

Ingestia pe termen scurt a maxim 80 g de alcool etilic pe zi (5-6 beri sau 220-250 ml de băutură cu 40% alcool) produce în general leziuni hepatice ușoare, reversibile, cum este steatoza hepatică. Aportul cronic a 40-80 g/zi este considerat ca fiind la limita riscului de leziuni severe. Din motive care pot fi legate de scăderea metabolizării gastrice a alcoolului etilic și de diferențele în compoziția organismului, femeile sunt mai susceptibile decât bărbații la leziuni hepatice. Se pare că frecvența consumului și natura băuturii consumate pot influența riscul de apariție a bolii hepatice. De exemplu, excesele ocazionale de alcool determină mai multe leziuni hepatice decât consumul regulat în cantitate redusă. Individual, este posibil să existe factori de risc genetici, dar nu se cunosc markeri siguri ai susceptibilității. În absența unei înțelegeri clare a factorilor care influențează leziunile hepatice, nu se cunoaște limita superioară a consumului **sigur** de alcool.

Metabolizarea alcoolului etilic de către alcool-dehidrogenază și sistemul microzomal hepatic de oxidare a etanolului este discutată în Capitolul 7. Așa cum a fost menționat, inducția citocromului P-450 prin consumul cronic de alcool duce la amplificarea transformării altor substanțe sau medicamente în metaboliți toxici. În particular, acest efect poate accelera metabolizarea acetaminofenului la metaboliți foarte toxici și poate crește riscul de leziuni hepatice chiar la doze terapeutice. Mai jos sunt discutate efectele negative ale alcoolului și ale derivaților săi asupra funcției hepatocitare.

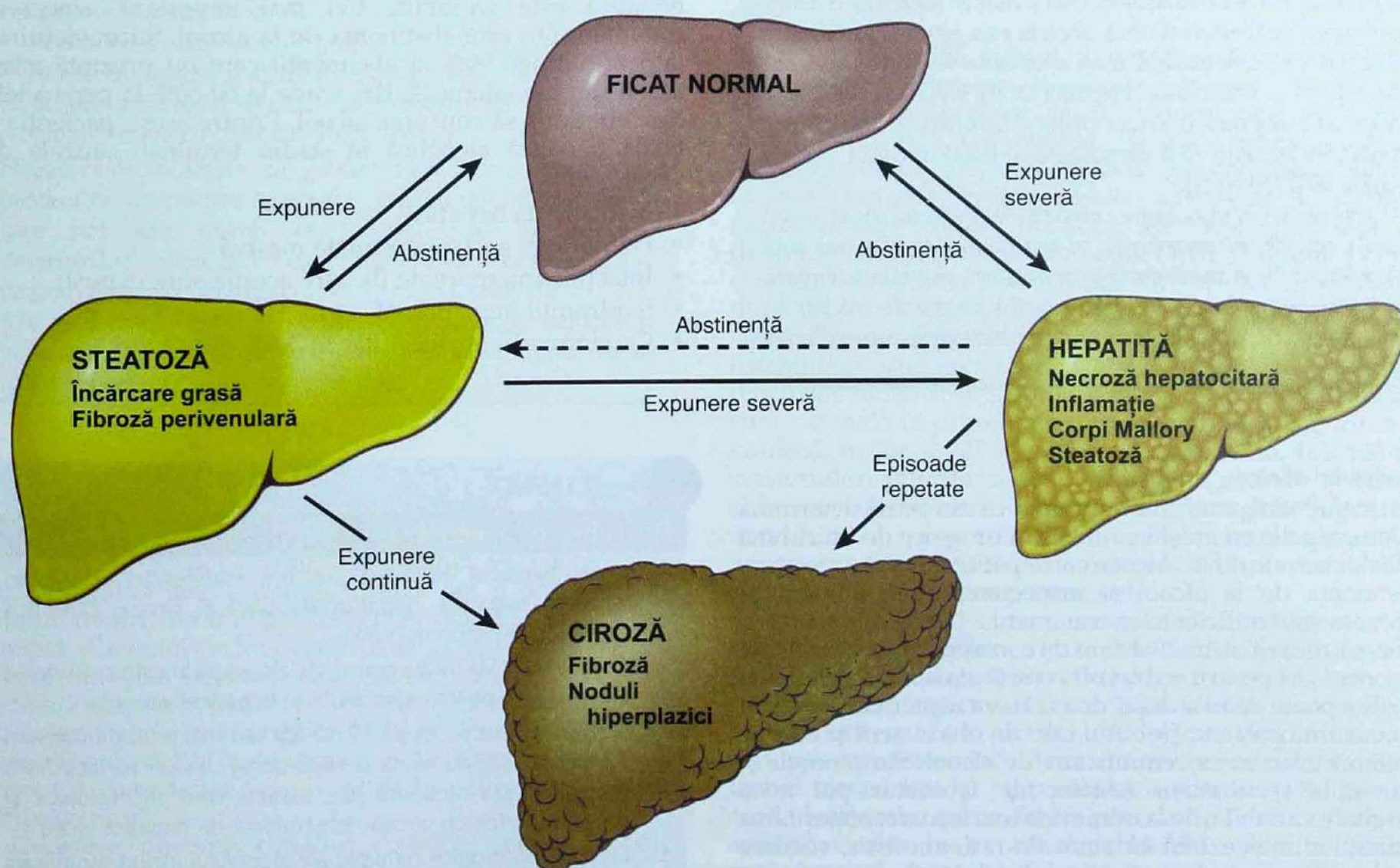


Figura 15-19 Boala hepatică alcoolică. Sunt prezentate interrelațiile între steatoza hepatică, hepatita alcoolică și ciroza alcoolică, alături de descrierea leziunilor microscopice cheie. Așa cum s-a precizat în text, trebuie reținut că steatoza, hepatita alcoolică și ciroza se pot dezvolta și independent și nu fac parte din același proces continuu.

Steatoza hepatocitară rezultă prin mai multe mecanisme:

(1) ocolirea catabolismului unor substraturi și îndreptarea lor spre biosinteză lipidică, din cauza generării în exces a NAD redus (dinucleotidul nicotinamidă-adenină) rezultat din metabolizarea etanolului sub acțiunea alcool-dehidrogenazei și acetaldehid-dehidrogenazei; (2) afectarea asamblării și a secreției de lipoproteine; și (3) creșterea catabolismului periferic al lipidelor.

Cauzele **hepatitei alcoolice** sunt necunoscute, dar aceasta poate fi determinată de unul sau mai mulți dintre următorii produși toxici proveniți din alcool sau din metaboliții acestuia:

- **Acetaldehida** (un metabolit major al etanolului) induce peroxidarea lipidelor și formarea suplimentară de complexe de tip acetaldehidă-proteină care pot distruge citoscheletul și funcția membranei.
- **Alcoolul** afectează direct organizarea citoscheletului (așa cum este ilustrat de corpii Mallory-Denk), funcția mitocondriilor și permeabilitatea membranei.
- **Radicalii activi de oxigen** generați în timpul oxidării etanolului de către sistemul microzomal oxidativ reacționează cu membranele celulare și proteinele structurale, pe care le lezează. Radicalii activi de oxigen sunt produși și de neutrofile care infiltrază zonele de necroză hepatocitară.
- **Inflamația mediată de citokine** și leziunile celulare sunt caracteristicile principale ale hepatitei alcoolice și ale bolii hepatice alcoolice în general. TNF este considerat principalul efector al leziunilor; pot contribui și IL-1, IL-6 și IL-8. Stimulii principali pentru producția de citokine în boala hepatică alcoolică sunt radicalii activi de oxigen menționați mai sus, și producții microbiene (e.g. endotoxinele) derivate din bacteriile intestinale.

Deoarece formarea de acetaldehidă și radicali liberi este maximă în regiunea pericentrolobulară, aceasta este cea mai susceptibilă la leziuni toxice. În această zonă a lobulului se dezvoltă fibroză pericelulară și sinusoidală. Hepatita virală simultană, în special hepatita C, este un accelerator major al bolii hepatice la alcoolici. Prevalența hepatitei C la persoanele cu boală alcoolică este de până la 30% (și invers).

Din motive necunoscute, **ciroza** se dezvoltă doar la un număr mic dintre persoanele cu alcoolism cronic. Abstinerea completă duce în toate cazurile la o ușoară regresie a fibrozei, iar ficatul micronodular se regenerează și se transformă într-un ficat cirotic macronodular; rareori are loc regresia completă a cirozei.

Manifestări clinice

Steatoza hepatică poate fi asimptomatică sau poate determina hepatomegalie cu creșterea nivelurilor serice de bilirubină și fosfatază alcalină. Afectarea hepatică severă este rară. Abstinerea de la alcool și respectarea unei alimentații adecvate sunt suficiente ca tratament.

Se estimează că 15-20 de ani de consum excesiv de alcool sunt necesari pentru a dezvolta **ciroză alcoolică**, dar **hepatita alcoolică** poate apărea după doar câteva săptămâni sau luni de consum constant. Debutul este de obicei acut și adesea urmează unui exces semnificativ de alcool. Simptomele și anomaliile rezultatelor testelor de laborator pot avea severitate variabilă, de la minimă la foarte mare. Majoritatea pacienților se prezintă cu stare de rău, anorexie, scădere ponderală, disconfort în etajul abdominal superior, hepatomegalie sensibilă și febră. În mod clasic, testele paraclinice relevă hiperbilirubinemie, creșterea fosfatazei alcaline și leucocitoză cu neutrofilie. Nivelurile serice de

alanin-aminotransferază (AST) și aspartat-aminotransferază (ALT) sunt crescute, dar de obicei rămân sub 500 U/ml. Evoluția este imprevizibilă; fiecare episod de hepatită are un risc de 10-20% de deces. După episoade repetate, apare ciroza la aproximativ o treime din pacienți în câțiva ani; hepatita alcoolică se poate suprapune și peste leziuni de ciroză.

Manifestările cirozei alcoolice sunt similare celor din alte forme de ciroză, prezentate anterior. De obicei, primele semne de ciroză sunt legate de complicațiile hipertensiunii portale. Stigmatul de ciroză (e.g. abdomen mult destins prin ascită, extremități subțiate, cap de meduză) pot fi semnele de prezentare. Uneori, pacienții se pot prezenta de la început cu hemoragie cu potențial letal din varice esofagiene sau cu encefalopatie hepatică. În alte cazuri, instalarea insidioasă a unor simptome cum ar fi starea generală alterată, slăbiciune, scădere ponderală și inapetență, precede apariția icterului, ascitei și a edemelor periferice. Investigațiile paraclinice reflectă evoluția bolii hepatice, cu creșterea aminotransferazelor serice, hiperbilirubinemie, creșterea variabilă a fosfatazei alcaline, hipoproteinemie (globuline, albumine și factori de coagulare) și anemie. **Ciroza** poate fi asimptomatică, diagnosticată numai la autopsie sau în momentul în care un stres cum ar fi o infecție sau un traumatism înclină balanța spre insuficiență hepatică. La cei cu alcoolism cronic, alcoolul poate deveni o sursă majoră de calorii în dietă, înlocuind alți nutrienți și ducând la malnutriție și la carențe vitaminice (e.g. tiamină, vitamina B₁₂). Aceste efecte sunt potențate de afectarea funcției digestive, determinată de gastrita cronică și de leziunile mucoasei intestinale, precum și de pancreatită.

Evoluția pe termen lung a pacienților alcoolici cu boală hepatică este variabilă. Cel mai important aspect al tratamentului este abstinerea de la alcool. Supraviețuirea la 5 ani atinge 90% la abștinenții care nu prezintă icter, ascită sau hematemă, dar scade la 50-60% la persoanele care continuă să consume alcool. Printre acești pacienți cu boală hepatică alcoolică în stadiu terminal, cauzele de deces sunt:

- Insuficiența hepatică
- Hemoragia gastrointestinală masivă
- Infecțiile intercurrente (la care aceștia sunt expuși)
- Sindromul hepatorenal
- Carcinomul hepatocelular în 3-6% din cazuri.

REZUMAT**Boala hepatică alcoolică**

- Boala hepatică alcoolică are trei manifestări principale: steatoza hepatică, hepatita alcoolică și ciroza, care pot apărea izolat sau împreună.
- Consumul a 50-60 de grame de alcool pe zi este considerat a fi suficient pentru apariția bolii hepatice alcoolice.
- **Ciroza** apare tipic după 10-15 ani sau mai mult de consum de alcool, dar numai la o mică parte din cei cu alcoolism cronic; ciroza alcoolică are caracteristici morfologice și clinice identice cu ciroza determinată de hepatita virală.
- Efectele patologice multiple ale alcoolului includ modificări ale metabolismului lipidic, scăderea producției de lipoproteine și leziuni celulare cauzate de speciile reactive de oxigen și de citokine.

Boala hepatică steatozică non-alcoolică (NAFLD)

NAFLD (engl. nonalcoholic fatty liver disease) este o afecțiune frecventă în care steatoza hepatică apare la persoane care nu consumă alcool. Ficatul poate prezenta oricare dintre cele trei tipuri de modificări descrise mai sus (steatoză, steato-hepatită și ciroză). Termenul de steato-hepatită non-alcoolică (NASH) este folosit pentru a descrie răsunetul clinic al leziunilor hepatice, cum ar fi creșterea transaminazelor și manifestările clinice de hepatită descrise mai sus. NAFLD se asociază frecvent cu rezistența la insulină și sindromul metabolic (descrise mai jos). Alte anomalii frecvent asociate sunt:

- Diabetul zaharat tip 2 (sau istoricul familial pozitiv pentru această boală)
- Obezitatea, obezitatea centrală primară (indice de masă corporală mai mare de 30 kg/m² la caucazieni și mai mare de 25 kg/m² la asiatici)
- Dislipidemia (hipertrigliceridemia, nivel scăzut al colesterolului tip LDL [lipoproteine cu densitate mică])
- Hipertensiunea arterială

PATOGENEZĂ

Sindromul metabolic este definit prin prezența a minim două din următoarele: obezitate, rezistență la insulină, dislipidemie și hipertensiune. La pacienții cu sindrom metabolic, prezența diabetului de tip 2 și a obezității reprezintă cel mai bun factor de predicție a fibrozei severe și a progresiei bolii. Rezistența la insulină duce la acumularea de trigliceride în hepatocite prin cel puțin trei mecanisme:

- Afectarea oxidării acizilor grași
- Scăderea sintezei și captării de acizi grași
- Scăderea secreției hepatice de colesterol tip VLDL (lipoproteine cu densitate foarte mică)

Hepatocitele încărcate cu grăsimi sunt foarte sensibile la producția de peroxidare a lipidelor generată de stresul oxidativ care pot leza membranele mitocondriale și celulare, determinând apoptoză. Fie ca o consecință a stresului oxidativ, fie prin eliberarea din țesutul adipos visceral, nivelurile de TNF, IL-6 și chemokină MCP-1 cresc, contribuind la leziunile și inflamația hepatică. Se pare că în reglarea acestor procese au roluri importante și adiponectina și leptina.

NAFLD este cea mai frecventă cauză de creștere incidentală a transaminazelor serice. Cele mai multe persoane cu steatoză sunt asimptomatice; pacienții cu steato-hepatită activă sau cu fibroză pot fi de asemenea asimptomatici, dar unii pot prezenta astenie, stare generală alterată, disconfort în hipocondrul drept sau simptome mai severe de boală hepatică cronică. Pentru diagnostic este necesară biopsia hepatică. Din fericire, frecvența progresiei de la steatoză la steato-hepatită activă și ulterior la ciroză pare a fi redusă. Cu toate acestea, NAFLD este considerată a avea o contribuție semnificativă la patogeneza cirozei „criptogenice”.

Deoarece prezintă trăsături comune, incidența bolii arteriale coronariene este crescută la pacienții cu NAFLD. Tratamentul actual al NAFLD este direcționat spre reducerea obezității și scăderea rezistenței la insulină. Studiile clinice cu pioglitazonă, un stimulator al factorului

de transcripție PPAR-γ, care modulează expresia genelor sensibile la insulină, efectuate la pacienți fără diabet cu steato-hepatită diagnosticată prin biopsie, au demonstrat beneficii semnificative evidențiate prin reversibilitatea modificărilor histologice de NAFLD. Modificările stilului de viață (alimentația și activitatea fizică) par a fi cele mai eficiente forme de tratament.

NAFLD la copii devine o problemă tot mai frecventă, iar sindromul metabolic și NAFLD ating proporții epidemice. *La copii, aspectul leziunilor histologice este ușor diferit: inflamația și fibroza tind să fie mai importante în spațiile porte și în zonele periportale, iar infiltratul este predominant mononuclear decât neutrofilic.*

REZUMAT

Boala hepatică steatozică non-alcoolică

- Boala hepatică steatozică non-alcoolică (NAFLD) se asociază cu sindrom metabolic, obezitate, diabet zaharat tip 2 și dislipidemie și/sau hipertensiune arterială.
- NAFLD poate avea toate modificările asociate cu steatoza hepatică alcoolică (NASH) și ciroza, deși leziunile în steato-hepatită (cum ar fi degenerescența balonizantă, corpii Mallory-Denk și infiltratul cu neutrofile) sunt adesea mai puțin severe decât în leziunile induse de alcool.
- NAFLD pediatrică este tot mai frecventă pe măsură ce epidemia de obezitate afectează copiii, dar aspectul histologic este relativ diferit de cel la adulți.

Steatoza hepatică indusă de medicamente/toxine

Steatoza are numeroase cauze, printre care abuzul de alcool, nutriția parenterală totală, amiodarona și metotrexatul. O categorie specială care trebuie subliniată implică leziunile mitocondriale care duc la *steatoză microveziculară* difuză hepatică, de obicei asociată cu disfuncție hepatică acută potențial fatală. Exemplul clasic este *sindromul Reye*, o boală rară care afectează în primul rând copiii cu vârsta sub 4 ani care au o infecție virală. Debutul este anunțat de vărsături severe însoțite de iritabilitate sau letargie și hepatomegalie. De obicei, nivelurile serice de bilirubină, amoniac și aminotransferaze sunt normale la prezentare. Deși majoritatea cazurilor se vindecă, în jur de 25% evoluează spre comă, însoțită de creșteri ale nivelurilor serice de bilirubină, aminotransferaze și în special amoniac. Decesul se produce prin degradare neurologică progresivă sau insuficiență hepatică. Supraviețuitorii formelor mai severe de boală pot rămâne cu sechele neurologice permanente.

Sindromul Reye a fost asociat cu administrarea de aspirină în cursul bolilor virale; deși nu există nicio dovadă sigură că salicilații joacă un rol etiologic în această afecțiune, ca precauție, aspirina este contraindicată la copiii și adolescenții cu boli febrile. Alți agenți despre care se cunoaște că determină disfuncție mitocondrială similară includ tetraciclina și valproatul, ca și toxine din fructul crud al arborelui ackee, foarte popular în Jamaica. Terapia antiretrovirală înalt activă (HAART, highly active antiretroviral therapy) folosită în infecția HIV, poate determina aceleași leziuni histologice, dar din motive necunoscute acești pacienți nu au o morbiditate semnificativă.

MORFOLOGIE

Modificarea histopatologică patognomonică este **steatoza hepatică microveziculară**. Examinarea în microscopie electronică relevă mărirea pleiomorfă a mitocondriilor hepatocitare și transparența matricei, cu ruperea creștelor mitocondriale și pierderea corpurilor denși. Specific pentru sindromul Reye este **edemul cerebral**. Astrocitele sunt balonizate și pot exista modificări mitocondriale asemănătoare celor observate în ficat. Inflamația și semnele de infecție virală sunt absente. **Musculatura striată, rinichii și cordul** pot prezenta de asemenea steatoză microveziculară și alterări mitocondriale, deși aceste modificări sunt mai puțin evidente decât cele hepatice.

BOLI HEPATICE COLESTATICE

Bolile hepatice colestatice includ entități care duc la disfuncție hepatocitară primară (e.g. colestaza neonatală, colestaza medicamentoasă, sepsisul), sau la leziuni ale ductelor biliare, mecanice (e.g. obstrucția ductelor biliare mari prin calculi sau tumori) sau inflamatorii (cum ar fi bolile autoimune). Totuși, bolile ductelor biliare nu pot fi clar împărțite în intrahepatice și extrahepatice, deoarece există boli care pot afecta atât segmentul intrahepatic cât și pe cel extrahepatic, iar bolile biliare exclusiv extrahepatice pot determina modificări secundare în ficat. Inițial vor fi discutate bolile hepatice colestatice importante, un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin colestază; obstrucția biliară va fi descrisă la secțiunea despre bolile căilor biliare extrahepatice.

Colestaza neonatală

Așa cum a fost menționat mai sus, creșterile tranzitorii ușoare ale bilirubinei neconjugate serice sunt frecvente la nou-născuții sănătoși. Hiperbilirubinemia conjugată prelungită care durează mai mult de primele 14 zile de viață este numită **colestază neonatală**. Principalele cauze sunt

atrezia căilor biliare extrahepatice, discutată mai târziu, și diferite alte afecțiuni numite colectiv **hepatită neonatală**. Hepatita neonatală nu este o entitate specifică și nici nu este obligatoriu o afecțiune inflamatorie. De fapt, diagnosticarea unei **colestaze neonatale** trebuie să declanșeze căutarea sistematică a unei boli hepatice toxice, metabolice sau infecțioase. Datorită unei mai bune cunoașteri a etiologiei și a progreselor în metodele de diagnostic, **hepatita neonatală idiopatică** reprezintă doar 10-15% din cazurile de hepatită neonatală.

La copiii mici cu colestază neonatală de orice cauză tabloul clinic la prezentare este destul de tipic, și constă în icter, urină închisă la culoare, scaune deschise la culoare sau acolice și hepatomegalie. Pot fi prezente diverse defecte ale sintezei hepatice, cum ar fi hipoprotrombinemia. Diferențierea între cele mai frecvente două cauze de colestază neonatală – atrezia căilor biliare extrahepatice și hepatita idiopatică – este importantă, deoarece tratamentul curativ al atreziei biliare necesită intervenție chirurgicală, în timp ce operația poate afecta negativ evoluția clinică a copiilor cu hepatită idiopatică neonatală. Din fericire, diferențierea între cele două boli este posibilă în aproximativ 90% din cazuri folosind datele clinice și biopsia hepatică.

Colestaza din sepsis

Sepsisul poate afecta ficatul în multe moduri. Acestea includ efectele directe ale infecției bacteriene intrahepatice (e.g. formarea de abcese sau colangita bacteriană) și ischemia determinată de șocul septic (în special în prezența cirozei) sau ca răspuns la producția microbieni circulanți. Această ultimă cauză are cea mai mare probabilitate de a determina colestază de sepsis, în special când infecția sistemică este cauzată de microorganisme gram-negative.

Cea mai frecventă leziune este **colestaza canaliculă**, prin formarea de conglomerate biliare (numite impropriu trombi biliari) predominant în canaliculele pericentrolobulare (Fig. 15-20, A). Leziunile histopatologice includ prezența celulelor Kupffer activate și a unui infiltrat inflamator portal minim; necroza hepatocitară este minimă sau absentă. **Colestaza ductală** este o leziune mai frecventă, în care ductele Hering și canalicule biliare mici de la

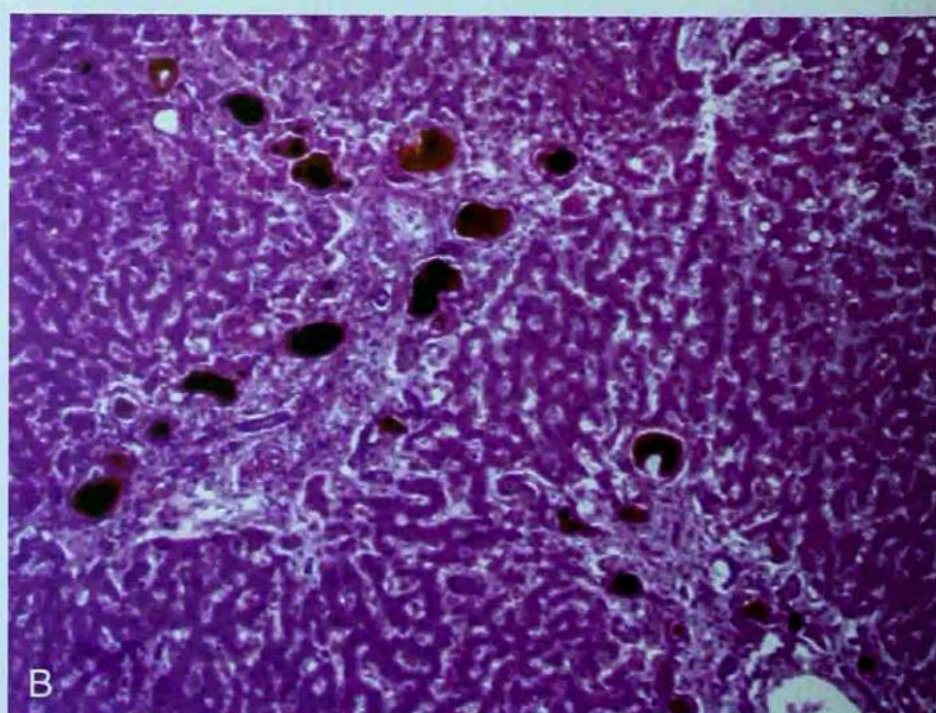
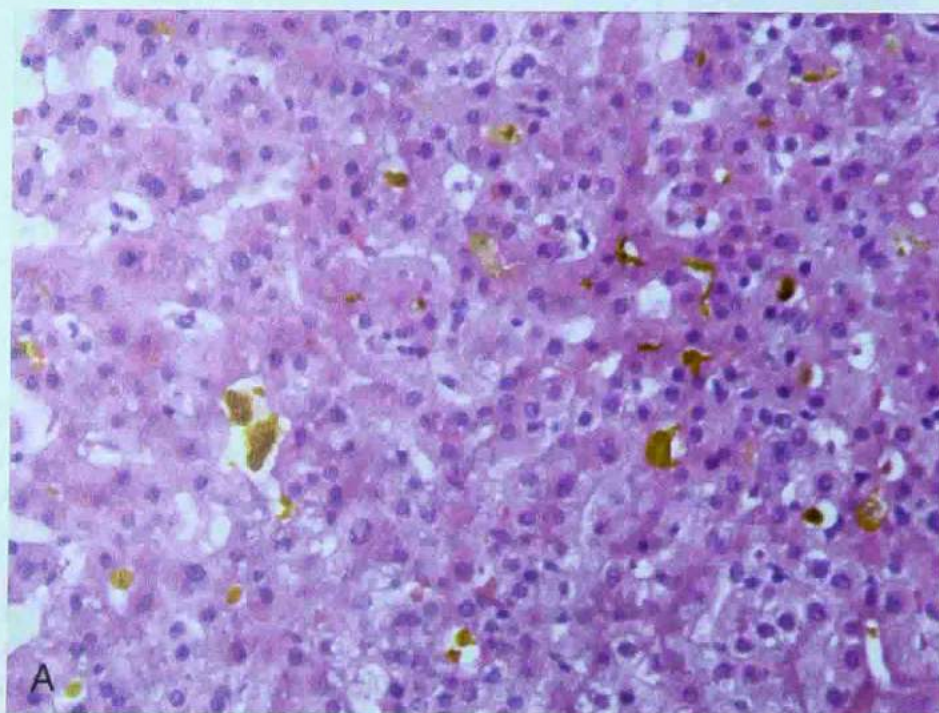


Figura 15-20 A, Colestaza din sepsis. Aglomerări biliare proeminente sunt prezente în canaliculele dilatate din regiunea pericentrolobulară. **B**, Colestază ductală. Depozite întunecate mari de bilă în canalele Hering dilatate și în ductele mici de la interfața porto-parenchimatoasă. Această caracteristică, care indică sepsis prezent sau iminent, este legată de endotoxemie.

(B, Prin amabilitatea Dr. Jay Lefkowitz, Columbia University, New York.)

Tabelul 15-7 Principalele caracteristici ale cirozei biliare primitive și ale colangitei sclerozante primitive

Parametru	Ciroză biliară primitivă	Colangită sclerozantă primitivă
Vârstă	Vârsta medie 50 de ani (30-70)	Vârsta medie 30 de ani
Sex	90% femei	70% bărbați
Evoluție clinică	Progresivă	Impredictibilă, dar progresivă
Boli asociate	Sindromul Sjögren (70%) Sclerodermie (5%) Boală tiroidiană (20%)	Boală inflamatorie colonică (70%) Pancreatită ($\leq 25\%$) Boli fibrotice idiopatice (fibroză retroperitoneală)
Serologie	AMA pozitivi 95% ANA pozitivi 20% ANCA pozitivi 40%	AMA pozitivi 0-5% (în titru scăzut) ANA pozitivi 6% ANCA pozitivi 65%
Imagistică	Aspect normal	Ducte biliare mari cu stricturi și aspect moniliform; amputarea ductelor mici
Leziuni ductale	Leziuni ductale floride și pierderea doar a ductelor mici	Distrucția inflamatorie a ductelor biliare extrahepatice și a celor mari intrahepatice; obliterarea fibroasă a ductelor biliare intrahepatice medii și mici

AMA, anticorpi antimitocondriali; ANA, anticorpi antinucleari; ANCA, anticorpi anti-citoplasmă neutrofilică

interfața dintre spațiile porte și parenchim se dilată și conțin trombi biliari mari (Fig. 15-20, B). Această modificare, care nu este o trăsătură tipică a obstrucției biliare, însoțește adesea sau chiar precede instalarea șocului septic.

Ciroza biliară primitivă

Ciroza biliară primitivă (CBP) este o boală hepatică colestatică cronică, progresivă și uneori fatală, caracterizată prin distrucția ductelor biliare intrahepatice, inflamație și fibroză portală, și dezvoltarea cirozei și insuficienței hepatice într-un interval de câțiva ani sau zeci de ani (Tabelul 15-7). *Leziunea principală în CBP este distrucția nesupurativă a ductelor biliare intrahepatice mici și mijlocii.* CBP este în primul rând o boală a femeilor de vârstă medie, cu o incidență maximă între 40 și 50 de ani. Numele este ușor impropriu, deoarece stadiul final al CBP nu este întotdeauna cirotic. În unele cazuri, chiar în absența cirozei complet dezvoltate se produce decesul, sau pacienții pot necesita transplant din cauza hipertensiunii portale severe, iar în alte cazuri există colestază refractară severă și ciroză.

PATOGENEZĂ

Peste 90% din pacienții cu CBP au titruri înalte de autoanticorpi împotriva unor dehidrogenaze acide mitocondriale. Este neclar motivul pentru care răspunsul imun este îndreptat împotriva acestor enzime și de ce ductele biliare intrahepatice sunt ținta atacului imun. Dovezile recente sugerează că expunerea la anumite xenobiotice poate modifica proteinele mitocondriale, constituind un posibil eveniment declanșator pentru răspunsul imun.

Evoluție clinică

Debutul CBP este insidios, dar boala este depistată când pacientul este încă asimptomatic prin descoperirea unei valori crescute a fosfatazei alcaline serice la teste paraclinice de rutină. Diagnosticul se stabilește prin demonstrarea prezenței anticorpilor antimitocondriali și a leziunilor caracteristice pe biopsia hepatică. Pacienții se prezintă adesea cu prurit și de obicei boala se află în stadiu avansat.

În absența tratamentului, boala evoluează spre decompensare hepatică asociată cu hipertensiune portală,

sângerare din varicele esofagiene și encefalopatie hepatică, timp de două sau mai multe decenii. Totuși, *tratamentul oral precoce cu acid ursodeoxicolic îmbunătățește semnificativ evoluția bolii și încetinește foarte mult evoluția.* Mecanismele de acțiune ale medicamentului rămân neclare, dar probabil includ inhibiția apoptozei epiteliului biliar și inhibiția răspunsului imun. Hiperbilirubinemia apare tardiv și de obicei indică insuficiență hepatică incipientă. Afecțiunile extrahepatice asociate includ sindromul Sjögren caracterizat prin uscăciunea mucoasei oculare și a mucoasei bucale, sclerodermia, tiroidita, poliartrita reumatoidă, sindromul Raynaud și boala celiacă.

MORFOLOGIE

Aspectul microscopic al CBP este vizibil în stadiul precirotic. Ductele biliare interlobulare sunt distruse activ de infiltratul inflamator limfo-plasmocitar cu sau fără granuloame (**leziunea ductală floridă**) (Fig. 15-21). Unele biopsii totuși nu au leziuni distructive active și prezintă doar spații porte fără ducte biliare. Spațiile porte situate în amonte de ductele biliare lezate prezintă proliferare neocanaliculară cu inflamația și necroza parenchimului periportal adiacent. Acestea duc la dezvoltarea

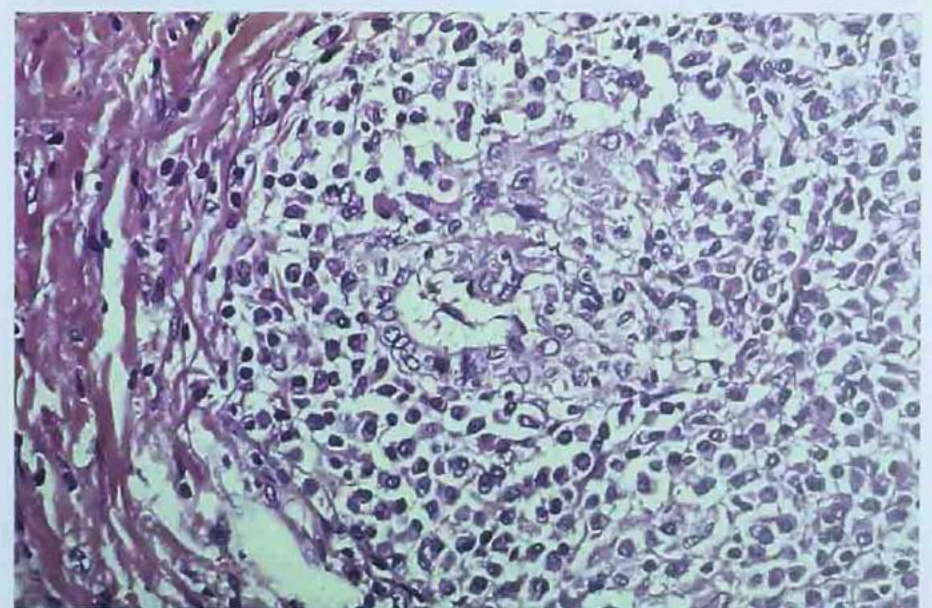


Figura 15-21 *Ciroză biliară primitivă. Un spațiu port mult mărit prin infiltrat inflamator limfo-plasmocitar. Se observă inflamația granulomatoasă în jurul unui duct biliar care este în curs de distrucție (leziune ductală floridă).*

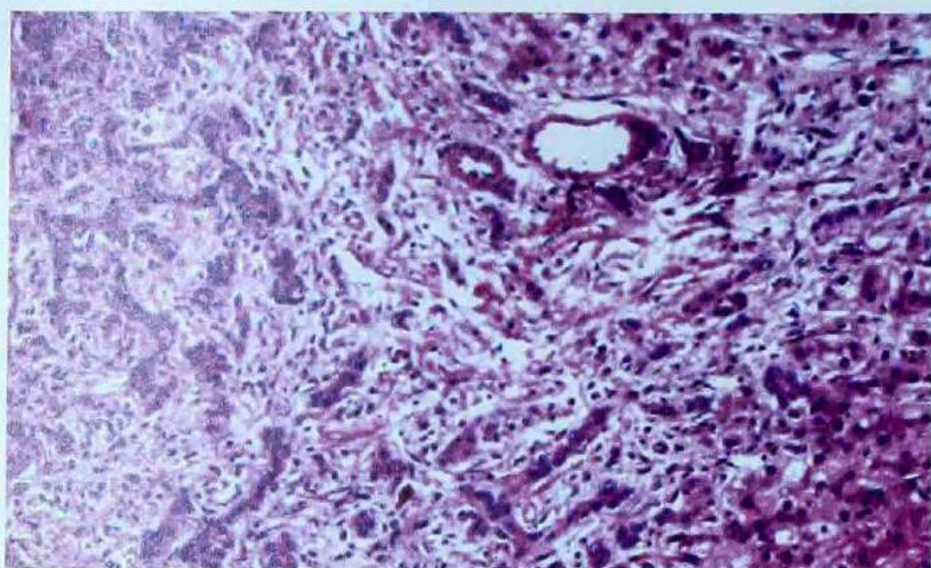


Figura 15-22 Un exemplu de proliferare neocanaliculară într-un sept fibros.

(Prin amabilitatea Dr. Matthew Yeh, University of Washington, Seattle, Washington)

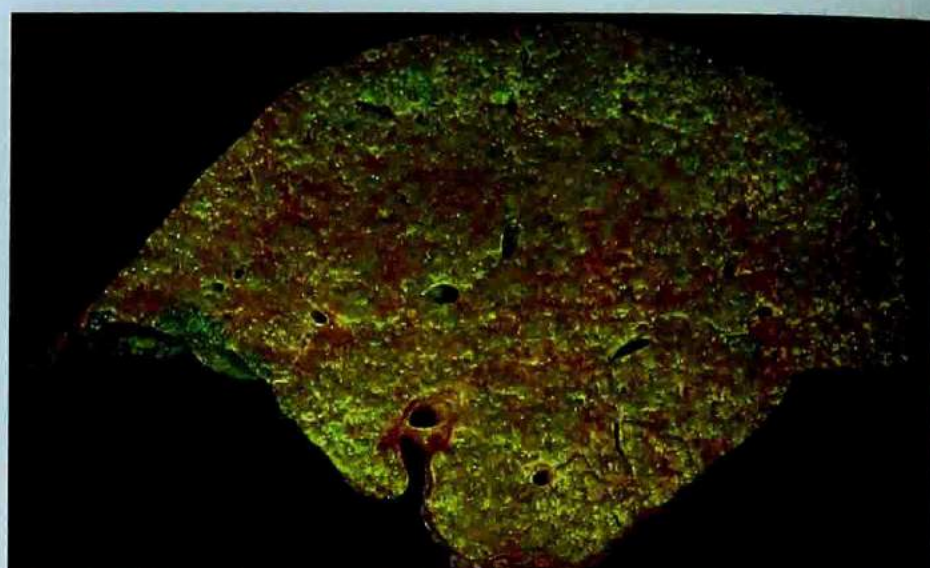


Figura 15-23 Ciroză biliară primitivă, stadiu final. Pe această secțiune sagitală se observă mărirea de volum a ficatului și nodularitatea specifică cirozei, precum și colorația verzuie determinată de colestază.

de punți fibroase porto-portale (Fig. 15-22). De asemenea, pot fi prezente hepatita de interfață și necroza hepatocitară intralobulară ușoară. Leziunile se suprapun uneori peste cele de hepatită autoimună; acest sindrom „de suprapunere” este diagnosticat numai când leziunile inflamatorii hepatice sunt proeminente și există modificări serologice caracteristice pentru hepatita autoimună.

Boala poate evolua către stadiul final pe două căi, ambele cu o durată de câțiva ani sau zeci de ani. Unii pacienți dezvoltă hipertensiune portală severă; la examinarea histopatologică, ficatul poate avea aspect nodular difuz, fără ca nodulii să fie înconjurați de fibroză ca în ciroză – iar leziunea este numită **hiperplazie regenerativă nodulară**. Ficatul are de obicei dimensiuni mai mare decât cele normale și poate prezenta un aspect vag nodular, diferit de nodulii din ciroză. Nu se cunoaște motivul pentru care aceste leziuni hepatocitare apar într-o boală care pare a avea origine biliară.

A doua cale de evoluție, cea clasică, se caracterizează prin distrugerea progresivă a ductelor biliare, urmată de ciroză și colestază profundă. Acumularea de bilă în această **colestază cronică** nu este pericentrolobulară, ca în sindroamele colestatice induse de medicamente sau de sepsis, ci se localizează periportal/periseptal și se asociază cu **degenerescență spumoasă** reprezentată de balonizarea hepatocitelor care sunt încărcate cu pigment biliar și au adesea corpi Mallory-Denk vizibili. Aceste celule, similare morfologic cu cele din hepatita alcoolică, au o localizare diferită, fiind situate periportal și nu pericentrolobular. În stadiul final al bolii, ficatul este cirotic și are culoare verzuie intensă, asemănătoare cu colorația icterică a pacientului (Fig. 15-23). Deoarece pierderea hepatocitară este minimă, hiperplazia regenerativă nodulară duce adesea la hepatomegalie în fazele incipiente ale bolii, spre deosebire de micșorarea ficatului din hepatita cronică sau din alcoolism.

Colangita sclerozantă primitivă

Colangita sclerozantă primitivă (CSP) este o boală cronică colestatică caracterizată prin fibroză progresivă și distrucția ductelor biliare extra- și intra-hepatice de toate dimensiunile (Tabelul 15-7). Deoarece modificările ductelor biliare sunt focale, colangiografia endoscopică sau imagistica prin

rezonanță magnetică (IRM) relevă un aspect caracteristic *moniliform* al segmentelor afectate ale căilor biliare, determinat de alternanța între stricturi înguste și porțiuni de calibru normal sau dilatate. CSP este diagnosticată frecvent în asocieră cu boala inflamatorie intestinală (Capitolul 15), în special cu colita ulcerativă, care este prezentă la aproximativ 70% din pacienții cu CSP. Prevalența CSP la persoanele cu colită ulcerativă este de aproximativ 4%. Boala apare între decadele a treia și a cincea de viață, cel mai adesea după instalarea bolii inflamatorii intestinale. Bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile, raportul fiind de 2:1.

Cauza CSP este necunoscută. Asocierea cu colita ulcerativă, legătura cu anumite alele *HLA-DR* și prezența de anticorpi antinucleari intracitoplasmatici cu localizare perinucleară (Capitolul 10) în 80% din cazuri sugerează că boala are mecanism imun.

MORFOLOGIE

Aspectele morfologice caracteristice ale CSP sunt diferite în căile biliare extrahepatice și în cele intrahepatice de calibru mare față de căile biliare mici. Ductele biliare mari prezintă infiltrat inflamator cronic cu leziuni acute inflamatorii suprapuse, foarte asemănătoare cu leziunile mucoasei colonice în colita ulcerativă. Aceste zone cu inflamație determină îngustarea lumenului ductelor mari, fie prin edem și inflamație, fie prin fibroză consecutivă. Ductele mici însă au inflamație ușoară și prezintă **fibroză circumferențială** marcată, adesea descrisă ca **fibroză în foi de ceapă** în jurul lumenului unui duct biliar cu atrofie progresivă (Fig. 15-24). În final lumenul dispare complet, lăsând doar o arie de fibroză densă, numită **cicatrice în piatră de mormânt**. Deoarece probabilitatea de a identifica pe o biopsie cu ac astfel de leziuni ale ductelor mici este minusculă, diagnosticul nu depinde de biopsie, ci se face pe baza aspectului radiologic al ductelor biliare extrahepatice și al celor intrahepatice mari.

Ca răspuns la distrucția ductelor biliare, ca în CBP, se produce proliferarea neocanaliculară, formarea de septuri fibroase porto-portale și ciroza. Pot apărea leziuni de **neoplazie intraepitelială biliară**, care preced **colangiocarcinomul**, o complicație fatală care afectează un număr restrâns de pacienți.

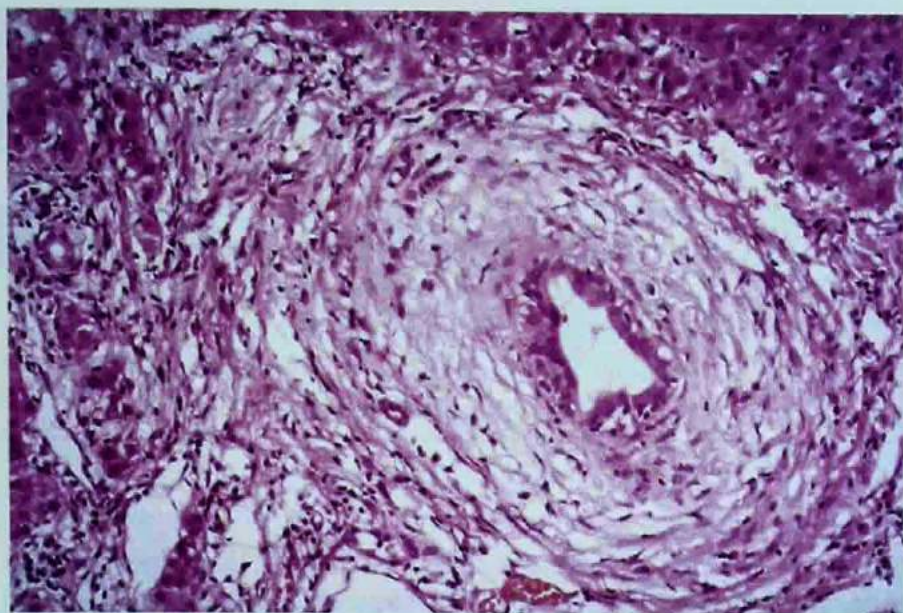


Figura 15-24 Colangită sclerozantă primitivă. Un duct biliar cu leziuni degenerative este înglobat într-o cicatrice densă, concentrică „în foi de ceapă”.

Evoluție clinică

La pacienții asimptomatici boala poate fi suspectată pe baza nivelurilor constant crescute ale fosfatazei alcaline serice. Alți pacienți se prezintă în faza acută cu simptome legate de colangita acută – complicație infecțioasă a unor stricturi biliare anterior asimptomatice – precum febră, sensibilitate în cadranul superior drept și uneori icter acut. Pacienții care se prezintă în stadii mai avansate de boală manifestă oboseală progresivă, prurit și icter cronic. În general, CSP este o boală cu evoluție prelungită timp de mai mulți ani. Colangiocarcinomul se dezvoltă la 10-15% din pacienții cu CSP, perioada medie de timp de la diagnostic la transformarea malignă fiind de 5 ani.

Colestaza indusă de medicamente/toxine

Colestaza este o trăsătură comună a leziunilor hepatice cauzate de medicamente sau de toxine și poate fi întâlnită singură sau în asociere cu leziuni de hepatită. Când leziunile hepatocitare sunt minime, aceasta este denumită stază biliară ușoară, care se caracterizează prin trombi biliari canaliculari și/sau prin balonizare a hepatocitelor din zonele pericentrolobulare și mediolobulare și prin acumulare de pigment biliar în citoplasmă. *Hepatitis colestatică*, în care coexistă aspecte ale stazei biliare (niveluri crescute ale bilirubinei și ale fosfatazei alcaline serice, stază biliară canaliculară și hepatocelulară) și ale hepatitei (transaminaze serice crescute, hepatită lobulară și de interfață), este un indicator direct de leziune produsă de medicamente sau toxine. Cauzele frecvente și binecunoscute ale unei astfel de leziuni cuprind steroizii anabolizanți C-17 alchilați sau contraceptivi, nutriția parenterală totală și antibioticele. Afecțiunile care mimează CBP și CSP, asociate nu numai cu stază biliară, dar și cu distrucția efectivă a ductelor biliare, cuprind leziuni hepatice produse de clorpromazină, amitriptilină și derivați organici de arsenic.

BOLI METABOLICE EREDITARE

Deși există un număr relativ mare de boli metabolice hepatice ereditare, în această secțiune sunt discutate numai cele frecvent întâlnite: hemocromatoza, boala Wilson și deficitul de AAT.

Hemocromatoza

Hemocromatoza ereditară se referă la tulburări genetice caracterizate prin acumularea excesivă de fier în organism, cea mai mare parte a acestuia fiind depozitată în ficat, în pancreas și în inimă. Sunt cunoscute cel puțin patru variante genetice de hemocromatoză ereditară. Cea mai frecventă formă este o boală autozomal recesivă cu debut la vârstă adultă produsă de mutații ale genei *HFE*. Formele dobândite de acumulare de fier din surse cunoscute de fier în exces sunt numite *încărcare secundară cu fier*. Printre cele mai importante sunt transfuziile multiple, eritropoieza inefficientă (ca în β -talasemie și în sindroamele mielodisplazice) și aportul crescut de fier.

Cum s-a discutat în Capitolul 11, cantitatea totală de fier din organism variază între 2 și 6 g la adulții normali; aproape 0,5 g sunt stocate în ficat, din care 98% se află în hepatocite. În hemocromatoza ereditară, fierul se acumulează de-a lungul vieții din cauza absorbției intestinale excesive. Acumularea totală de fier poate depăși 50 g, din care mai mult de o treime se află în ficat. Boala complet instalată se caracterizează prin (1) ciroză (întâlnită la toți pacienții), (2) diabet zaharat (la 75-80% din pacienți) și (3) pigmentare cutanată (la 75-80%).

PATOGENEZĂ

Conținutul total de fier din organism este reglat cu strictețe, astfel încât pierderile zilnice limitate de fier sunt compensate de absorbția gastrointestinală, deoarece nu există o cale de excreție a excesului de fier absorbit. **În hemocromatoza ereditară există o tulburare de reglare a absorbției intestinale a fierului din alimentație, care duce la acumularea netă de fier în cantitate de 0,5-1 g/an.** Gena hemocromatozei ereditare, responsabilă de forma cea mai frecventă a bolii, este numită *HFE* și este situată pe brațul scurt al cromozomului 6. Aceasta codifică o proteină care este similară ca structură cu antigenele MHC din clasa I. Rolul *HFE* în reglarea aportului de fier este complex și incomplet elucidat. Expimarea proteinei *HFE* mutante în enterocitele intestinului subțire produce stimularea anormală a absorbției fierului și legarea acestuia de **transferină**, cea mai importantă moleculă transportoare a fierului în sânge. La anomaliile *HFE* se adaugă și interacțiunile acestuia cu alte proteine, în special cu **hepcidina**, produsă de ficat, interacțiuni care formează o rețea de circuite de control metabolic al fierului care au început să fie descifrate doar de curând.

Se pare că *HFE* și alte gene implicate în forme mai puțin frecvente de hemocromatoză ereditară participă toate la reglarea nivelurilor de hepcidină, hormonul fierului, sintetizat de ficat. Hepcidina reduce efluxul de fier din intestin și din macrofage în plasmă și inhibă absorbția fierului. Când nivelurile de hepcidină sunt scăzute, are loc o absorbție crescută a fierului. Șoarecii la care gena hepcidinei este ștearsă dezvoltă o supraîncărcare cu fier asemănătoare hemocromatozei, iar șoarecii care supraexprimă hepcidina dezvoltă un deficit sever de fier, ceea ce stabilește rolul principal al hepcidinei în reglarea absorbției fierului. Cum era de așteptat, nivelurile de hepcidină sunt reduse în toate formele genetice de hemocromatoză cunoscute în prezent, inclusiv în forma cea mai frecventă, produsă de mutații ale genei *HFE*. Interconexiunile dintre funcțiile acestor gene diferite și sinteza de hepcidină sunt încă în curs de elucidare.

Hemocromatoza ereditară devine manifestă de obicei după acumularea a 20 g de fier în depozite. Indiferent de proveniență,

excesul de fier pare să aibă efect toxic direct asupra țesuturilor prin următoarele mecanisme:

- Peroxidarea lipidelor prin reacții ale radicalilor liberi catalizate de fier
- Stimularea formării de collagen
- Interacțiuni directe ale fierului cu ADN-ul

MORFOLOGIE

Modificările morfologice din hemocromatoza ereditară sunt în totalitate reacții la **depunerea de hemosiderină** în următoarele organe (în ordine descrescătoare, în funcție de gravitate): ficat, pancreas, miocard, hipofiză, glandele suprarenale, tiroidă, articulații și tegument. În ficat, fierul devine vizibil mai întâi ca granule alb-gălbui de hemosiderină în citoplasma hepatocitelor periportale, care la colorația cu albastru de Prusia se colorează în albastru (Fig. 15-25). Odată cu creșterea acumulării de fier, are loc o afectare progresivă a restului lobulului și a epitelului ductelor biliare și a celulelor Kupffer. Fierul are efect hepatotoxic direct, iar inflamația este în mod tipic absentă. În acest stadiu, ficatul este de obicei ușor mai mare decât în mod normal, de consistență crescută și culoare maro-ciocolatiu. Se dezvoltă lent septuri fibroase care leagă spațiile portale unele de altele și determină în cele din urmă **ciroză**, în care ficatul este intens pigmentat (maro foarte închis spre negru).

La persoanele sănătoase conținutul de fier din țesutul hepatic proaspăt este mai mic de 1000 $\mu\text{g/g}$ de țesut uscat. Pacienții adulți cu hemocromatoză ereditară și supraîncărcare cu fier manifestă clinic au conținut de fier peste 10.000 $\mu\text{g/g}$ de țesut uscat; concentrațiile hepatice de fier care depășesc 22.000 $\mu\text{g/g}$ de țesut uscat sunt asociate cu prezența fibrozei și a cirozei.

Pancreasul devine intens pigmentat, dezvoltă fibroză interstițială difuză și poate prezenta un grad de atrofie parenchimatoasă. Hemosiderina se găsește în celulele acinare și insulare, și uneori în stroma fibroasă interstițială. **Cordul** este adesea mărit de volum, având granule de hemosiderină în fibrele miocardice. Pigmentarea poate provoca o colorare intens maronie a miocardului. Poate fi prezentă fibroza interstițială ușoară. Deși pigmentarea **tegumentului** este

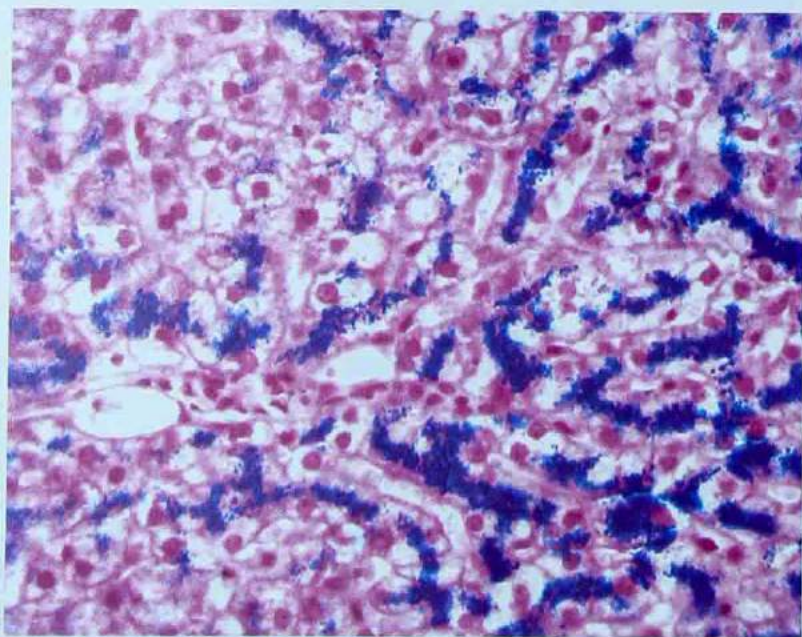


Figura 15-25 Hemocromatoză ereditară. În această secțiune histologică colorată cu albastru de Prusia, fierul din hepatocite se colorează în albastru. Structura parenchimului este normală.

parțial determinată de depunerea de hemosiderină în macrofagele și fibroblastele dermice, cea mai mare parte a colorării provine din producția crescută de melanină din epiderm. Combinația acestor pigmenți conferă tegumentului o colorație gri-ardezie. Prin depunerea de hemosiderină în **seroasele articulațiilor sinoviale**, poate apărea o sinovită acută. De asemenea, are loc depunerea excesivă de pirofosfat de calciu, care afectează cartilajul articular și uneori provoacă poliartrită debilitantă, numită și pseudogută. **Testiculele** pot fi mici și atrofiate, dar de obicei nu își schimbă culoarea.

Manifestări clinice

Hemocromatoza afectează predominant bărbații (raport bărbați:femei de 5-7:1), la care prezentarea clinică este mai timpurie, în parte deoarece pierderea fiziologică de fier (prin menstruație și prin sarcină) întârzie acumulare de fier la femei. În formele cele mai comune, cauzate de mutațiile *HFE*, simptomele apar de obicei prima dată în a cincea sau a șasea decadă de viață la bărbați și mai târziu la femei. Prin screening al populației s-a constatat că inclusiv purtătorii homozigoți ai celei mai frecvente mutații a *HFE* (C282Y) au penetranță variabilă, astfel încât evoluția bolii este imprevizibilă.

Principalele manifestări ale bolii includ hepatomegalia, pigmentarea cutanată (în special în zonele expuse la soare), dereglarea homeostazei glucozei sau diabetul zaharat franc cauzate de distrugerea insulelor pancreatice, disfuncții cardiace (aritmii, cardiomiopatie) și artrita atipică. În unele cazuri, problema pentru care pacientul se prezintă la medic este pierderea libidoului și impotența. *Triada clinică clasică* formată din ciroză cu hepatomegalie, pigmentare cutanată și diabet zaharat poate să nu apară decât târziu în evoluția bolii. Decesul poate fi consecința cirozei, carcinomului hepatocelular sau bolii cardiace. Tratamentul supraîncărcării cu fier nu înlătură riscul de apariție a carcinomului hepatocelular, din cauza leziunilor oxidative cumulative, ireversibile, produse de fier la nivelul moleculei ADN. Riscul de apariție a carcinomului hepatocelular la pacienții cu hemocromatoză este de 200 de ori mai mare decât la persoanele sănătoase.

Din fericire, hemocromatoza ereditară poate fi diagnosticată cu mult timp înainte de producerea leziunilor tisulare ireversibile. Modalitățile de screening implică identificarea unor niveluri serice foarte înalte de fier și de feritină, excluderea unor cauze secundare de supraîncărcare cu fier și biopsia hepatică, dacă este indicată. De asemenea este important screeningul rudelor subiecților pentru a identifica prezența mutației. Evoluția naturală a bolii poate fi modificată substanțial prin diverse metode, în special prin flebotomie și prin administrarea unor chelatori de fier care scad cantitatea totală de fier din organism. Pacienții diagnosticați în stadiu subclinic, precitotic și tratați prin flebotomie regulată au o speranță normală de viață. Heterozigoții pot prezenta o creștere ușoară a absorbției și acumulării de fier.

Boala Wilson

Această boală genetică autozomal recesivă se caracterizează prin acumularea unor niveluri toxice de cupru în multe țesuturi și organe, în principal în ficat, creier și globi oculari. Cauza bolii este o mutație cu pierdere de funcție a genei *ATP7B*, și au fost identificate peste 300 astfel de mutații. Această genă, localizată pe cromozomul 13, codifică un transportor de ioni metalici, localizat în aparatul Golgi al hepatocitelor. Aproximativ una din 100 de persoane este

purtător asimptomatic, iar incidența bolii este de circa 1 la 30.000 de persoane; astfel, boala Wilson este mult mai puțin frecventă decât hemocromatoza ereditară.

PATOGENEZĂ

Fiziologia normală a cuprului implică următoarea secvență:

1. Absorbția cuprului ingerat (2-5 mg/zi)
2. Transportul în plasmă legat de albumină
2. Captarea în hepatocite, urmată de legarea de o α_2 -globulină (apoceruloplasmină) pentru a forma ceruloplasmină
4. Secreția cuprului legat de ceruloplasmină în plasmă, unde reprezintă 90-95% din cuprul plasmatic
5. Captarea hepatică a ceruloplasminei senescente, desialilate, din plasmă, urmată de degradarea lizozomală și de secreția cuprului liber în bilă.

În boala Wilson, etapele inițiale ale absorbției și transportului cuprului la ficat sunt normale. Însă, în absența activității ATP7B, cuprul nu poate fi legat de apoceruloplasmină și implicit nu poate fi excretat în bilă, **calea principală de eliminare a cuprului din organism**. Ca urmare, cuprul se acumulează progresiv în hepatocite, unde produce leziuni toxice printr-un mecanism în trei etape: (1) favorizează formarea de radicali liberi, (2) se leagă de grupările sulfhidril ale proteinelor celulare și (3) înlocuiește alte metale în metaloenzimele hepatice.

De obicei, până la vârsta de 5 ani, cuprul începe să se elibereze din depozitele hepatocitare și ajunge în circulație. Cuprul liber generează oxidanți care pot induce hemoliza eritrocitelor. De asemenea este depozitat în multe alte țesuturi, precum creier, cornee, rinichi, oase, articulații și glandele paratiroidice, unde produce leziuni prin aceleași mecanisme care afectează hepatocitele. Concomitent, excreția urinară a cuprului crește semnificativ.

MORFOLOGIE

De obicei, în boala Wilson cele mai severe leziuni sunt la nivelul ficatului, iar acestea variază de la leziuni relativ minore până la leziuni extinse și care mimează multe alte boli. Astfel, boala Wilson poate mima **steatoza hepatică**, cu steatoză ușoară până la moderată, steato-hepatită și chiar leziuni fibroase cu aspect similar. Leziunile specifice de **hepatită acută** și de **hepatită cronică** le imită pe cele din hepatita virală. Leziunile similare hepatitei acute, în cea mai severă formă a lor, se pot manifesta ca insuficiență hepatică fulminantă. Elementele morfologice asemănătoare hepatitei cronice pot coexista cu elemente tipice steatozei hepatice, astfel încât leziunile prezintă infiltrate mononucleare și hepatită de interfață caracteristice primei afecțiuni, dar și steatoză, degenerescență balonizantă a hepatocitelor și corpi Mallory-Denk specifice celei din urmă. Odată cu evoluția hepatitei cronice se dezvoltă **ciroza**. Depunerea excesivă de cupru poate fi identificată prin colorații speciale (e.g. rodanină pentru cupru, orceină pentru proteinele transportoare de cupru). Deoarece cuprul se acumulează și în staza biliară cronică obstructivă, și deoarece examenul histologic nu poate deosebi cu certitudine boala Wilson de alte cauze de boală hepatică, măsurarea unei concentrații a cuprului hepatic care depășește 250 $\mu\text{g/g}$ de țesut uscat este o metodă foarte utilă pentru stabilirea diagnosticului.

În **creier**, leziunile toxice afectează în principal ganglionii bazali, în special putamenul, unde există atrofie și chiar cavități. Aproape toți pacienții cu afectare neurologică dezvoltă **leziuni oculare** numite **inele Kayser-Fleischer** (depozite brun-verzui de cupru în membrana Descemet din limbusul corneei) – iar de aici provine denumirea alternativă de degenerare hepatolenticulară.

Manifestări clinice

În boala Wilson, vârsta la debut și tabloul clinic la prezentare sunt extrem de variabile, dar boala se manifestă rareori înainte de vârsta de 6 ani sau la persoanele vârstnice. Cel mai frecvent mod de prezentare este boala hepatică acută sau cronică. În celelalte cazuri, boala se manifestă inițial prin manifestări neuropsihice, care includ ușoare modificări comportamentale, psihoză francă sau sindrom parkinsonian. Spre deosebire de aproape toate formele de ciroză, carcinomul hepatocelular este destul de puțin frecvent în boala Wilson. Identificarea inelelor Kayser-Fleischer sau a unor niveluri hepatice de cupru crescute în mod semnificativ la o persoană cu ceruloplasmină serică scăzută susțin diagnosticul. Recunoașterea precoce a bolii și terapia pe termen lung cu chelatori de cupru (de ex. D-penicilamină) și săruri de zinc (care scad absorbția cuprului din intestin) au modificat dramatic evoluția nefavorabilă obișnuită.

Deficitul de α_1 -antitripsină

Deficitul de α_1 -antitripsină (AAT) este o afecțiune autozomal recesivă caracterizată prin niveluri serice anormal de scăzute ale AAT, un inhibitor al proteazei. Funcția principală a AAT este de a inhiba proteazele, în special elastaza neutrofilă eliberată la sediul inflamației. Deficitul de AAT duce la emfizem pulmonar, deoarece o relativă lipsă a acestei proteine permite activitatea neantagonizată a proteazelor ce produc leziuni distructive tisulare (Capitolul 12). Boala hepatică este cauzată de retenția AAT mutante în ficat.

PATOGENEZĂ

AAT este o glicoproteină plasmatică mică (394 aminoacizi), sintetizată predominant de hepatocite. Gena AAT, localizată pe cromozomul uman 14, este foarte polimorfă - au fost identificate cel puțin 75 de forme. Cele mai multe variante alelice produc niveluri normale sau ușor scăzute de AAT serică. Însă, homozigoții pentru alela Z (genotipul $PiZZ$) au niveluri circulatorii ale AAT de numai 10% din nivelurile normale. Alelele AAT sunt autozomal codominante și în consecință heterozigoții $PiMZ$ au niveluri plasmatice intermediare de AAT. Polipeptidul PiZ conține o singură substituție de aminoacid care provoacă pliarea anormală a polipeptidului în formare în reticulul endoplasmic al hepatocitului. Deoarece proteina mutantă nu poate fi secretată de hepatocit, ea se acumulează în reticulul endoplasmic și declanșează așa-numitul răspuns la proteine nepliate, care poate induce apoptoza (Capitolul 1). În mod curios, toate persoanele cu genotipul $PiZZ$ acumulează AAT în ficat, dar numai 8-20% dezvoltă leziuni hepatice semnificative. Această manifestare pare a fi legată de tendință genetică a persoanelor susceptibile care au capacitate redusă de a cataboliza proteina AAT acumulată în hepatocite.

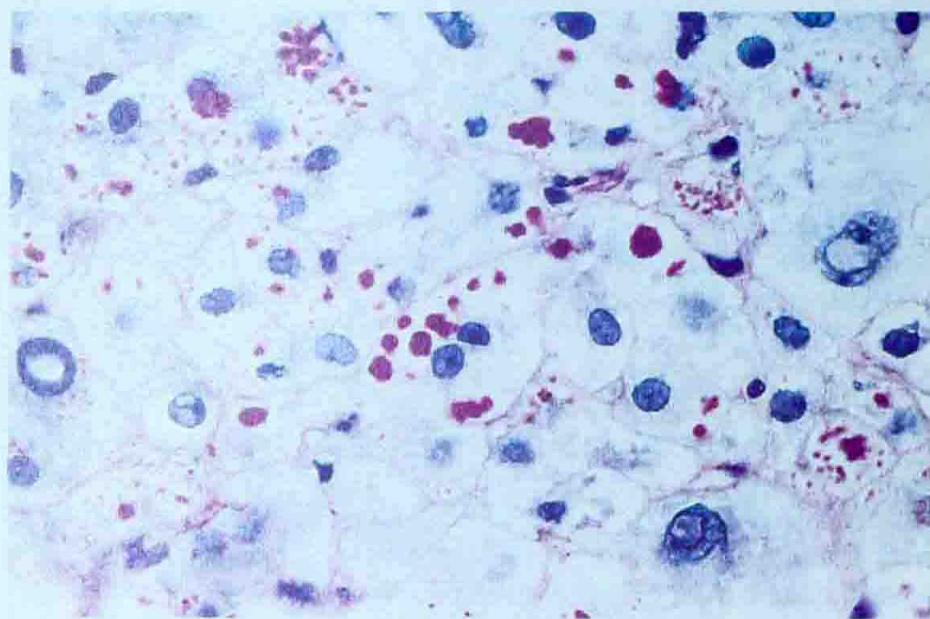


Figura 15-26 Deficit de α_1 -antitripsină. Secțiune histologică din ficat, colorată PAS (cu acid periodic-Schiff), ce evidențiază granulele citoplasmice caracteristice de culoare roz-carmin.

(Prin amabilitatea Dr. I. Wanless, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canada)

MORFOLOGIE

În deficitul de AAT, hepatocitele conțin **globule intra-citoplasmice** rotund-ovalare, compuse din AAT, o glicoproteină intens pozitivă la colorația PAS (cu acid periodic-Schiff) (Fig. 15-26). La microscopul electronic, ele sunt observate în reticulul endoplasmic neted, și uneori în cel rugos. Leziunea hepatică asociată cu starea homozigotă **PiZZ** poate varia de la **stază biliară** marcată însoțită **necroză hepatocitară** la nou-născuți, până la **ciroză juvenilă** și hepatită cronică sau ciroză asimptomatică ce devin vizibile doar mai târziu în cursul vieții.

Evoluție clinică

Dintre toți nou-născuții cu deficit de AAT, 10-20% prezintă stază biliară. La copiii mai mari, adolescenți și adulți, simptomele la prezentare pot fi legate de hepatita cronică, ciroză sau o boală pulmonară. Boala poate rămâne silențioasă până la apariția cirozei la vârstă medie sau mai înaintată. Carcinomul hepatocelular se dezvoltă la 2-3% din adulții cu genotip **PiZZ**, de obicei (dar nu întotdeauna) pe fond de ciroză. Tratamentul curativ al bolii hepatice severe este transplant hepatic ortotopic.

REZUMAT

Boli metabolice ereditare

- Hemocromatoza este caracterizată prin acumularea de fier în ficat, pancreas, inimă, glanda hipofiză, articulații și alte țesuturi. De obicei este determinată de mutații ale genei **HFE**, care codifică o proteină implicată în absorbția fierului din intestin.
- Boala Wilson este cauzată de acumularea cuprului în ficat, creier și globi oculari; este determinată de o mutație a genei **ATP7B** care codifică transportorul de ioni metalici.
- Deficitul de α_1 -antitripsină (AAT) la persoanele cu genotip **PiZZ** provoacă emfizem pulmonar (determinat de creșterea activității elastazei) și leziuni hepatice (produse de acumularea AAT cu erori de pliere).

TULBURĂRI CIRCULATORII

Având în vedere fluxul sanguin enorm la nivel hepatic, nu este surprinzător că tulburările circulatorii au un impact considerabil asupra ficatului. Aceste tulburări pot fi clasificate în funcție de localizarea problemei circulatorii: prehepatică, intrahepatică și posthepatică. (Fig. 15-27).

Tulburări circulatorii prehepatice

Obstrucția arterei hepatice

Infarctul hepatic este rar datorită dublei circulații sanguine a ficatului. Întreruperea fluxului sanguin în artera hepatică nu produce întotdeauna necroza ischemică a organului, deoarece fluxul arterial retrograd prin vasele accesorii și prin circulația venoasă portală poate susține funcțiile parenchimului hepatic. Singura excepție este tromboza arterei hepatice la ficatul transplantat, care în general duce la pierderea organului. Tromboza sau compresia unei ramuri intrahepatice a arterei hepatice în contextul poliartritei nodoase (Capitolul 9), emboliei, neoplaziei sau sepsisului pot provoca un infarct localizat al parenchimului hepatic.

Obstrucția și tromboza venei porte

Obstrucția extrahepatică a venei porte se poate instala lent și poate fi bine tolerată, sau poate fi un eveniment catastrofal și potențial mortal; cele mai multe cazuri se găsesc undeva la mijloc între cele două extreme. Ocluzia venei porte sau a ramurilor sale principale produce de obicei durere abdominală, și în cele mai multe cazuri ascită și alte manifestări ale hipertensiunii portale precum varice esofagiene cu tendință la rupere. Insuficiența acută a fluxului sanguin visceral determină stază severă și infarct intestinal. Obstrucția extrahepatică a venei porte poate avea una din următoarele cauze:

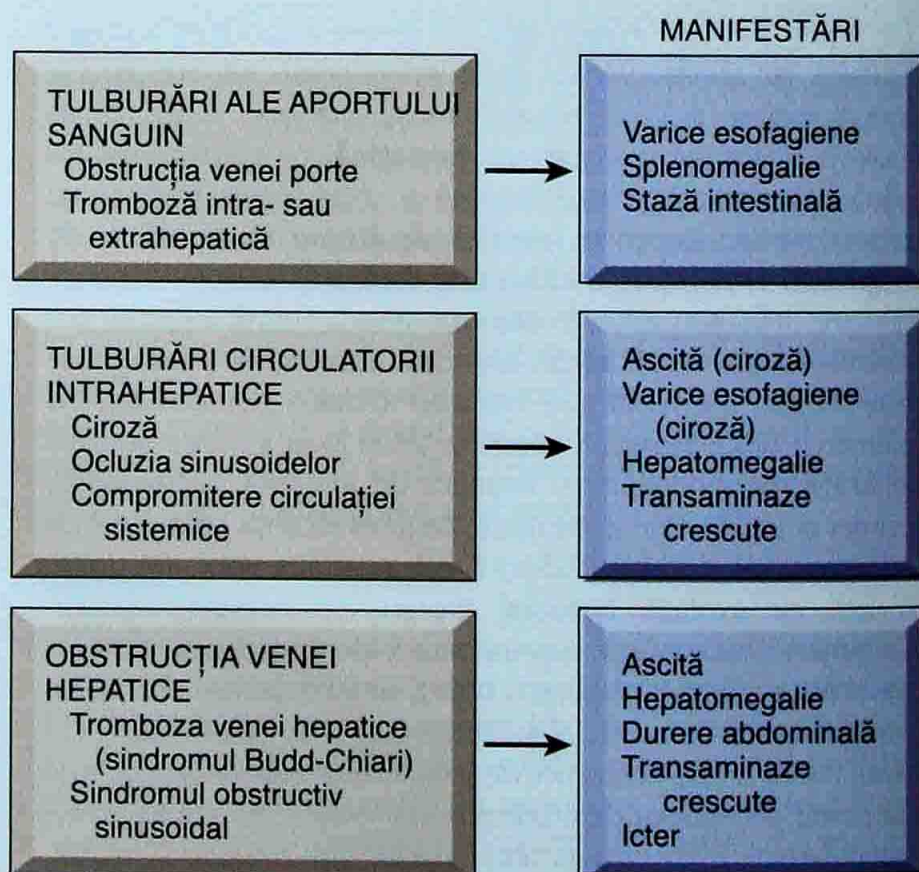


Figura 15-27 Tulburări circulatorii hepatice. Formele și manifestările clinice ale compromiterii fluxului sanguin sunt prezentate în paralel.

- Sepsis de cauză peritoneală (e.g. diverticulită sau apendicită acută care duc la inflamația venei porte [pileflebită] în circulația splanhnică)
- Pancreatită care inițiază tromboza venei splenice care se propagă în vena portă
- Bolile trombogene sau trombozele post-operatorii
- Invazia vasculară hepatică din tumori maligne primare sau secundare care produc ocluzia progresivă a fluxului sanguin portal către ficat (invazia dintr-un carcinom hepatocelular poate obstrua chiar vena portă)
- Sindromul Banti, în care tromboza subclinică a venei porte (ca de exemplu în omfalita neonatală sau la pacienții cu cateterism al venei ombilicale) produce un canal vascular fibrotic parțial recanalizat care determină splenomegalie și varice esofagiene după mai mulți ani de la evenimentul ocluziv
- Ciroza, deși nu este o cauză extrahepatică de obstrucție, reduce fluxul sanguin în vena portă și astfel favorizează tromboza venei porte extrahepatice.

Tromboza intrahepatică acută a ramurilor venei porte nu determină infarct ischemic, ci duce la apariția unei zone net delimitate de culoare violacee (numit *infarct Zahn*). Nu există necroză; singurele modificări morfologice sunt atrofia hepatocitară și staza sanguină marcată a capilarelor sinusoidale dilatate. *Scleroza hepatoportală* este o afecțiune cronică, de obicei idiopatică (posibil autoimună), în general puțin severă, caracterizată prin fibroza progresivă a spațiilor portale ce afectează fluxul sanguin portal. Cauzele cunoscute sunt bolile mieloproliferative asociate cu stări de hipercoagulare, peritonita sau expunerea la arsenic.

Tulburări circulatorii intrahepatice

Cea mai frecventă cauză intrahepatică de obstrucție a fluxului sanguin portal este ciroza, așa cum a fost descris mai sus. În plus, obstrucția sinusoidelor hepatice apare într-un grup mic dar important de boli. În siclemie, celulele falciforme pot produce obliterarea capilarelor sinusoidale hepatice, urmată de necroză parenchimatousă panlobulară. *Coagularea intravasculară diseminată* poate determina obstrucția sinusoidelor. De obicei, această obstrucție nu are consecințe, cu excepția eclampsiei, în care poate avea loc ocluzia sinusoidelor periportale și necroza parenchimului. Extravazarea hematică subcapsulară consecutivă poate precipita o hemoragie intraabdominală fatală.

Hiperemia pasivă și necroza pericentrolobulară

Hiperemia pasivă și necroza pericentrolobulară sunt manifestări hepatice ale unor tulburări circulatorii sistemice care constituie un continuum morfologic. Insuficiența cardiacă dreaptă duce la hiperemie pasivă hepatică, iar aceasta, dacă este cronică, poate determina necroză în zona pericentrolobulară și fibroză perivenulară în ariile de necroză. În majoritatea cazurilor, singura dovadă clinică de necroză pericentrolobulară este o ușoară creștere a aminotransferazelor serice, dar unii pacienți pot avea hiperbilirubinemie și o creștere a fosfatazei alcaline.

MORFOLOGIE

În insuficiența cardiacă dreaptă, ficatul este ușor mărit de volum, ferm, cianotic, cu margini rotunjite. Examinarea microscopică relevă **dilatarea capilarelor sinusoidale din zona pericentrolobulară**. În timp, hepatocitele pericentrolobulare devin atrofici, ceea ce duce la ștergerea cordoanelor de hepatocite. O complicație rară a insuficienței cardiace congestive cronice severe este așa-numita **scleroză cardiacă**. Dispoziția fibrozei hepatice este caracteristică în măsura în care aceasta este dispusă majoritar pericentrolobular. Rareori există punți fibroase și ciroză.

Insuficiența cardiacă stângă sau șocul pot duce la hipoperfuzie și hipoxie hepatică. În acest caz, zonele cele mai dependente de fluxul arterial (care primesc puțini nutrienți aduși pe calea venei porte), respectiv hepatocitele pericentrolobulare și ductele biliare, suferă leziuni de necroză ischemică. Asocierea între hipoperfuzia din insuficiența cardiacă stângă și staza retrogradă din insuficiența cardiacă dreaptă acționează sinergic și produc o leziune caracteristică, necroza hemoragică pericentrolobulară (Fig. 15-28). Ficatul capătă un aspect pestriț, marmorat, datorită zonelor de hemoragie și necroză din ariile pericentrolobulare care alternează cu arii palide mediolobulare, aspect cunoscut sub denumirea de **ficat muscad**, datorită asemănării sale cu suprafața de secțiune a nucii muscad (nucșoara).

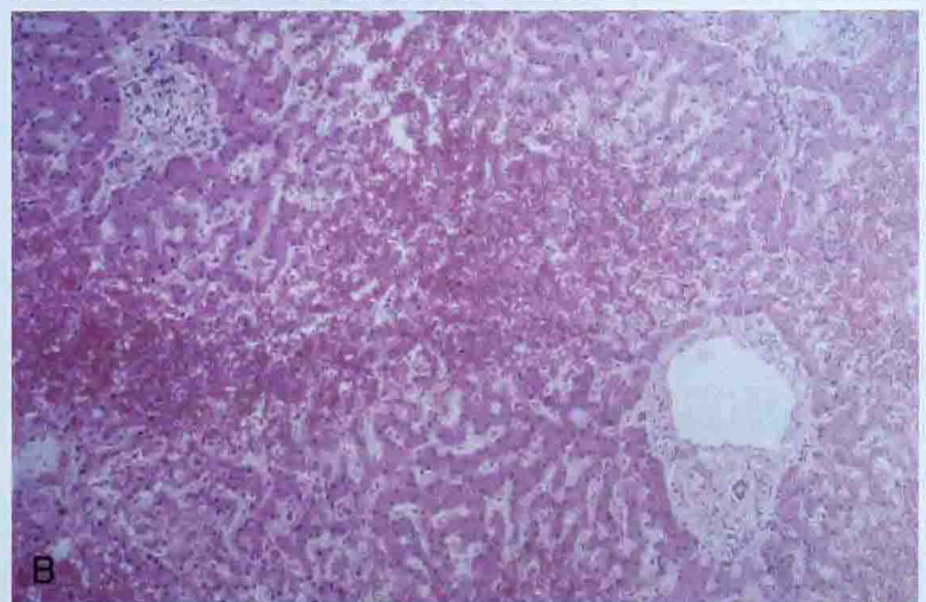
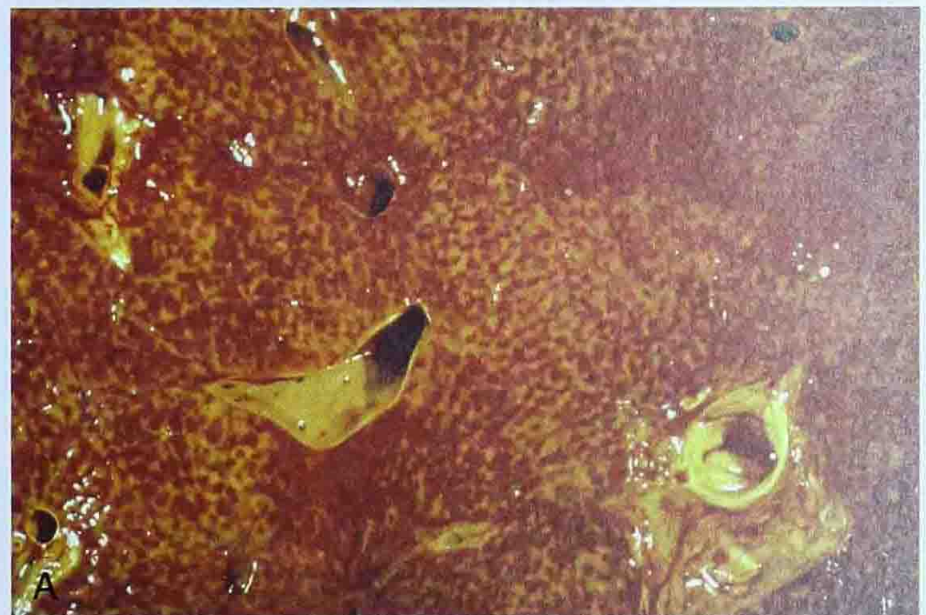


Figura 15-28 Necroză și hemoragie pericentrolobulară (ficat muscad). **A**, O secțiune prin ficat, pe care sunt vizibile vasele mari de sânge și pe care se observă aspectul pestriț, marmorat, congestiv, determinat de zonele de hemoragie pericentrolobulară ale parenchimului. **B**, La examinarea microscopică, regiunea pericentrolobulară este inundată de hematii, iar hepatocitele sunt greu vizibile. Spațiile porte și hepatocitele periportale sunt neafectate.

Obstrucția venei hepatice

Tromboza venei hepatice (sindromul Budd-Chiari)

Sindromul Budd-Chiari este determinat de *tromboza uneia sau mai multor vene hepatice mari* și se caracterizează prin hepatomegalie, ascită și durere abdominală. Tromboza venei hepatice poate apărea în boli mieloproliferative (în special policitemia vera), în sarcină sau perioada postpartum, în consumul de contraceptive orale, hemoglobinuria paroxistică nocturnă și în cancere intra-abdominale, în special în carcinomul hepatocelular. Toate aceste afecțiuni favorizează tromboza sau, în cazul cancerelor hepatice, încetinește fluxul sanguin. Unele cazuri sunt cauzate de obstrucția mecanică a fluxului sanguin venos, cum se întâmplă când există un abces intrahepatic masiv sau un chist parazitar, sau de obstrucția venei cave inferioare la nivelul venelor hepatice de către trombi sau tumori. Aproximativ 10% din cazuri sunt idiopatice.

MORFOLOGIE

În tromboza acută a venelor hepatice mari sau a venei cave inferioare, ficatul este mărit de volum, roșu-violaceu, cu capsula în tensiune (Fig. 15-29). La examinarea microscopică, parenchimul hepatic afectat prezintă stază sanguină severă și necroză în zona pericentrolobulară. În cazurile în care tromboza se dezvoltă mai lent, se observă fibroză în zona pericentrolobulară. Venele mari pot prezenta obstrucție completă sau incompletă prin trombi recentși sau, în cazurile cronice, prin trombi organizați, aderenți.

Mortalitatea determinată de sindromul Budd-Chiari acut netratat este mare. Crearea promptă pe cale chirurgicală a unor șunturi venoase portosistemice permite restabilirea fluxului sanguin prin vena portă și îmbunătățește considerabil prognosticul; dilatarea directă a zonei de obstrucție a venei cave poate fi realizată în timpul angiografiei. Forma cronică a acestui sindrom este mult mai puțin gravă și peste două treimi din pacienți supraviețuiesc mai mult de 5 ani.

Sindromul de obstrucție sinusoidală

Descris inițial în Jamaica la băutorii de „ceai rooibos” care conține un alcaloid pirolizidinic, *sindromul de obstrucție sinusoidală* era cunoscut în trecut sub numele de *boală*



Figura 15-29 Sindromul Budd-Chiari. Tromboza venelor hepatice mari determină stază sanguină hepatică severă.

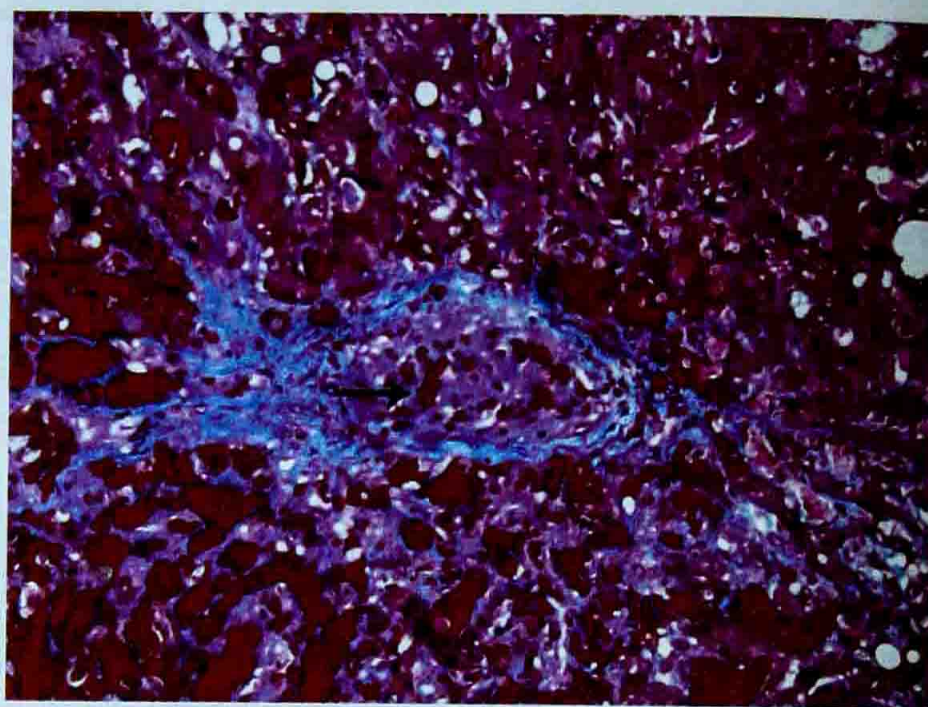


Figura 15-30 Sindrom de obstrucție sinusoidală (cunoscut anterior ca boala veno-ocluzivă). Vena centrolobulară este obliterată de celule și collagen nou format (săgeata). Se observă fibroză și în spațiile sinusoidale. Collagenul este colorat în albastru pe această colorație tricromă Masson. (Prin amabilitatea Dr. Matthew Yeh, University of Washington, Seattle, Washington.)

veno-ocluzivă. Noua denumire indică mai exact afecțiunea, care este cauzată de leziunile toxice ale endoteliului sinusoidelor. Celulele endoteliale lezate se descuamează, ducând la formarea de trombi care blochează fluxul sanguin în capilarele sinusoidale. Leziunile endoteliale permit extravazarea hematiilor în spațiul Disse și determină de asemenea proliferarea celulelor stelate și fibroza ramurilor terminale ale venei hepatice (Fig. 15-30). Sindromul de obstrucție sinusoidală apare predominant în primele 20-30 de zile după transplantul medular, și afectează 20% din primitori. Se consideră că leziunile sinusoidale sunt determinate de agenți chimioterapici precum ciclofosfamidă, actinomicina D și mitramicina, dar și de iradierea corporală totală, metode folosite în tratamentul pre- sau post-transplant. Manifestările clinice sunt asemănătoare cu cele din sindromul Budd-Chiari și variază de la moderate până la severe. Sindromul de obstrucție sinusoidală severă care nu se vindecă după 3 luni de tratament poate fi fatal.

REZUMAT

Tulburări circulatorii

- Tulburările circulatorii hepatice pot fi determinate de anomalii ale aportului sanguin, ale circulației intrahepatice și posthepatice.
- Obstrucția venei porte prin tromboze intra- sau extrahepatice poate determina hipertensiune portală, varice esofagiene și ascită.
- Cea mai frecventă cauză intrahepatică de afectare a fluxului sanguin este ciroza.
- Afecțiunile care determină obstrucția posthepatică a circulației sanguine sunt tromboza venei hepatice (sindromul Budd-Chiari) și sindromul de obstrucție sinusoidală, cunoscut în trecut ca boala veno-ocluzivă.

ALTE BOLI INFLAMATORII ȘI INFECȚIOASE

Abcesele hepatice

În țările în curs de dezvoltare, abcesele hepatice sunt frecvente; cele mai multe sunt cauzate de infecțiile parazitare, cu amibe și (mai puțin frecvent) alte microorganisme protozoare sau helmintice. În țările dezvoltate, abcesele hepatice parazitare sunt mai rare. În lumea occidentală, abcesele bacteriene sunt mai frecvente, fiind o complicație a unei infecții cu altă localizare. Microorganismele ajung în ficat prin una dintre următoarele căi:

- Infecție ascendentă din tractul biliar (colangită ascendentă)
- Diseminare vasculară, fie portală, fie arterială, predominant din tractul gastrointestinal
- Invazia directă a ficatului dintr-o sursă învecinată
- O leziune penetrantă

Contextul clinic uzual în care apare este o boală debilitantă însoțită de imunodeficiență – de exemplu, vârstă extrem de înaintată, imunosupresie, sau chimioterapie pentru cancer asociată cu insuficiența măduvei hematogene.

Abcesele hepatice piogene (bacteriene) pot fi leziuni solitare sau multiple, cu diametru care variază de la câțiva milimetri la mai mulți centimetri. Mulți agenți patogeni pot provoca abcese hepatice piogene, și adesea în etiologia lor este implicat mai mult de un singur microorganism. Cei mai frecvenți agenți bacterieni sunt specii de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Pseudomonas* și *Streptococcus milleri*. De asemenea, în ultimul timp au fost izolate tot mai multe specii de *Candida*. Din cauza naturii polimicrobiene a abceselor, identificarea microorganismelor este importantă. Caracteristicile macroscopice și microscopice sunt cele ale oricărui abces piogen: necroză de lichefacție cu numeroase neutrofile.

Abcesele hepatice sunt asociate cu febră, și în multe cazuri cu durere în cadranul superior drept și hepatomegalie dureroasă. Dacă există obstrucție biliară, este prezent icterul. Adesea este necesară antibioterapia asociată cu drenajul percutan sau chirurgical. Dacă tratamentul este întârziat, în special la persoanele care au o afecțiune comorbidă gravă, rata mortalității pentru abcesele hepatice mari este de 30% până la 90%. Prin recunoașterea timpurie și terapie adecvată, supraviețuirea este posibilă pentru până la 90% din pacienți.

Boala granulomatoasă

Granuloamele sunt frecvente în ficat, fiind prezente în până la 10% din probele biopsice hepatice. Ele pot indica o boală sistemică sau pot fi specifice ficatului. Boala granulomatoasă poate fi clasificată în patru categorii etiologice:

- „Cu cauză vizibilă”, în care agenții infecțioși pot fi vizualizați cu colorații speciale, de exemplu microorganismele fungice sau alcool-acido-rezistente
- „Cu cauză cunoscută”, în care microorganismele nu sunt vizibile, dar un diagnostic anterior (e.g. tuberculoză cunoscută, sarcoidoză sistemică, leziuni ductale distructive în ciroza biliară primară cunoscută) explică leziunile
- „Cu cauză presupusă”, în care aspectul granuloamelor sau corelația clinico-patologică indică o boală de fond probabilă, precum necroza de cazeificare, foarte

sugestivă pentru o infecție, sau eozinofilia, care indică o leziune produsă de paraziți, droguri sau toxine

- „Cu cauză necunoscută”, care reprezintă aproximativ 10% din granuloamele hepatice, dintre care cele mai multe sunt descoperiri întâmplătoare, fără nicio semnificație clinică

Din cauza naturii lor infiltrative, bolile granulomatoase ale ficatului produc colestază intrahepatică cu creșteri ale fosfatazei alcaline și ale γ -glutamil-transpeptidazei.

TUMORI ȘI NODULI HEPATICI

Ficatul și plămânii împărtășesc tristul privilegiu de a fi organele cel mai frecvent afectate de cancerul metastazat. Astfel, cele mai frecvente neoplasme hepatice sunt metastaze carcinomatoase ale unor cancere cu localizare primară în colon, plămân și sân. Cancerele hepatice primare sunt aproape toate carcinoame hepatocelulare, care prezintă o variație geografică dramatică a incidenței în întreaga lume, cum se va vedea mai jos. Alte două tipuri de cancere hepatice primare, hepatoblastomul (o tumoră hepatocelulară a copilului) și angiosarcomul (o tumoră a vaselor sanguine asociată cu expunerea la clorură de vinil și la arsenic) sunt prea rare pentru a merita discutate aici.

Formațiunile hepatice pot ajunge în atenția clinicianului din diverse motive. Pot provoca senzație de plenitudine și de disconfort epigastric, sau pot fi identificate prin examinare clinică de rutină. Examenul radiologic pentru alte indicații pot descoperi noduli hepatici incidentali.

Tumorile benigne

Cele mai frecvente leziuni benigne ale ficatului sunt hemangioamele cavernoase, care sunt identice cu cele apărute în alte părți ale corpului (Capitolul 9). Aceste leziuni bine circumscrie sunt alcătuite din structuri vasculare tapetate de celule endoteliale dispuse într-o stromă conjunctivă. Ele apar ca noduli separați, violacei, cu consistență moale, de obicei cu diametrul mai mic de 2 cm, adesea situate imediat sub capsulă. Principala lor semnificație clinică stă în importanța de a nu fi confundate cu tumorile metastazate; biopsia percutană oarbă cu ac poate provoca sângerări intraabdominale grave.

Complexele von Meyenburg sunt alte formațiuni hepatice identificate relativ frecvent. Se presupune că acestea sunt hamartoame congenitale ale ductelor biliare, și de obicei sunt izolate sau prezente în număr restrâns. Sunt formate din structuri de tip duct biliar separate printr-o stromă moale, cu conținut colagenic dens. Aceste leziuni nu au potențial malign, dar când sunt multiple pot indica prezența bolii fibropolichistice a ficatului, care poate apărea în asociere cu unele forme ale bolii polichistice renale (Capitolul 13).

Hiperplazia nodulară focală

Hiperplazia nodulară focală (FNH, engl. focal nodular hyperplasia) este întâlnită cel mai des într-un ficat normal, fără alte modificări. Este o leziune localizată, bine delimitată, dar slab încapsulată, alcătuită din noduli de hepatocite hiperplazice cu o cicatrice centrală stelată și fibroasă. Nu este un neoplasm autentic, ci mai degrabă reprezintă o reacție la fluxul vascular anormal printr-o anomalie vasculară congenitală sau dobândită care induce formarea de zone alternative de regenerare și de atrofie parenchimală.

Diametrul maxim al FNH poate varia de la 1 cm la mai mulți centimetri. De obicei, această leziune este o descoperire întâmplătoare, cel mai des la femei de vârstă fertilă, la care poate apărea ca reacție la estrogeni, inclusiv la cei care se găsesc în pilulele contraceptive. Aceste leziuni nu au niciun risc de malignitate, dar pot determina simptome prin comprimarea capsulei hepatice.

Adenomul hepatic

Adenomul hepatic este un neoplasm hepatocelular benign ce apare de obicei la femeile de vârstă fertilă care au folosit pilule contraceptive, și poate regresa la întreruperea administrării hormonilor. În general, aceste leziuni sunt tumori bine delimitate, dar neîncapsulate, care pot fi palide, galben-cafenii sau impregnate biliar, și au diametru până la 30 cm (Fig. 15-31). La examinarea histologică, adenoamele hepatice sunt compuse din plaje și cordoane de celule care pot fi asemănătoare hepatocitelor normale sau pot avea variații minime ale dimensiunii celulei și nucleului. Tracturile portale sunt absente; în schimb, sunt prezente difuz vase arteriale și vene de drenaj proeminente. Adenoamele hepatocelulare sunt importante din trei motive: (1) când se manifestă ca un nodul intrahepatic, pot fi confundate cu carcinomul hepatocelular; (2) adenoamele subcapsulare prezintă risc de rupere, în special în timpul sarcinii (sub stimulare estrogenică), provocând hemoragii intra-abdominale potențial mortale și (3) deși transformarea

malignă este rară, adenoamele cu mutații ale β -cateninei au risc de a evolua către carcinom hepatocelular.

Studiile moleculare clasifică în prezent aceste leziuni în trei tipuri distincte:

- 35-40% din adenoame prezintă inactivări bialelice prin mutații somatice (90%) sau ale liniei germinale (10%) fie ale genei *HNF1A* (care codifică un factor de transcripție al hepatocitelor) sau ale genei *CYP1B1* (care codifică citocromul P-450). Aceste adenoame sunt foarte frecvente la femei, asociate uneori cu folosirea contraceptivelor orale, și adesea sunt galbene din cauza steatozei pronunțate. Ele au un risc mic de transformare malignă.
- 10-15% din adenoame prezintă mutații activatoare ale β -cateninei. Acestea au un risc mare de transformare malignă, sunt cel mai frecvente la bărbați și pot fi legate de folosirea steroizilor anabolizanți și posibil de boala steatozică hepatică non-alcoolică.
- Mai mult de 50% din adenoame sunt *inflamatorii*, fiind asociate cu expresia crescută a proteinelor reactive de fază acută, cum sunt amiloidul seric A și proteina C reactivă în tumoră și uneori în ser. Circa 10% din aceste tumori au de asemenea mutații activatoare ale β -cateninei și pot suferi transformare malignă. Acest tip este cel mai frecvent la femei și este asociat adesea cu obezitatea și cu steatoza hepatică. Morfologic, acest subgrup poate fi identic cu hiperplazia nodulară focală, iar deosebirea poate fi făcută prin identificarea unui fenotip inflamator (precum exprimarea amiloidului A seric, SAA).

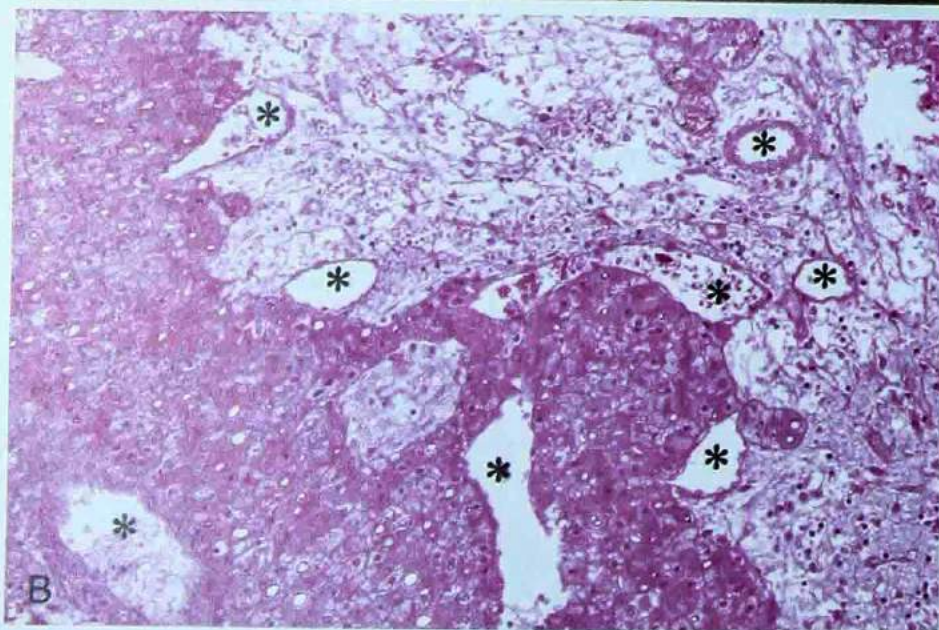


Figura 15-31 Adenom hepatic. **A**, Fragment excizat chirurgical prezentând un nodul distinct sub capsula hepatică, cu necroză hemoragică (zonele roșu-închis). **B**, Imagine microscopică a unui adenom alcătuit din cordoane de hepatocite cu aspect normal, cu absența tracturilor portale și cu neovascularizație proeminentă (asteriscuri). Este prezentă o zonă întinsă de infarct tumoral.

(A, Prin amabilitatea Dr. Paulette Bioulac-Sage, University of Bordeaux, Bordeaux, Franța)

Leziuni precursorare ale carcinomului hepatocelular

Deși adenoamele hepatocelulare pot fi uneori premaligne, ele constituie o cale rară către cancerul hepatocelular. Precursori mult mai frecvenți ai cancerului sunt modificările celulare și leziunile nodulare întâlnite la pacienții cu boli hepatice cronice, în special cu hepatită virală cronică, boală hepatică alcoolică și boli metabolice precum deficitul de AAT și hemocromatoza ereditară. De obicei, acestea sunt descoperite în stadiile avansate ale bolii, când ciroza este deja instalată. Totuși, deși s-a afirmat adesea că ciroza în sine este premalignă, acest lucru este inexact: procesele patologice care duc la ciroză și la transformare malignă au o durată uzuală de câțiva ani până la zeci de ani, și se desfășoară în paralel unul față de celălalt, mai curând decât în succesiune.

Displazia celulară

Se cunosc două forme de displazie hepatocelulară, ambele fiind mai frecvente în contextul hepatitei virale cronice. *Displazia cu celule mari* constă în hepatocite dispersate, de obicei în regiunile periportale sau periseptale, care sunt mai mari decât hepatocitele normale și au nucleu pleiomorf, adesea multipli (Fig. 15-32, A). Deși atipice morfologic, se crede că aceste celule nu sunt în curs de transformare malignă, ci mai degrabă sunt considerate un marker al modificărilor moleculare care decurg din leziunea cronică ce predispune alte hepatocite morfologic normale să sufere transformare malignă. *Displazia cu celule mici* se caracterizează prin hepatocite mai mici decât cele normale, cu nucleu de mărime normală, adesea hiperchromi, ovali sau angulați. Displazia cu celule mici poate apărea oriunde în lobulul hepatic, formând adesea grupuri vag nodulare. Această formă de displazie este considerată a fi direct premalignă (Fig. 15-32, B).

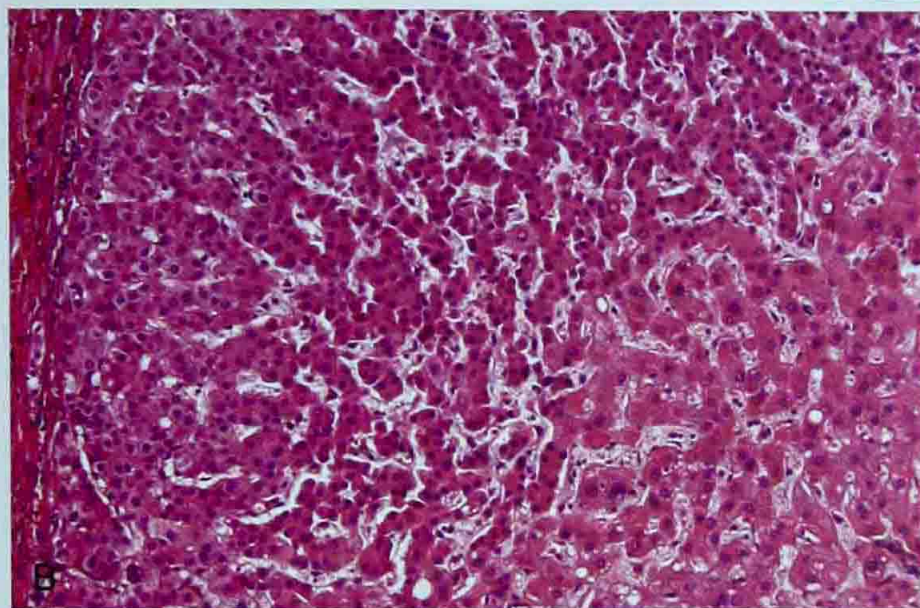
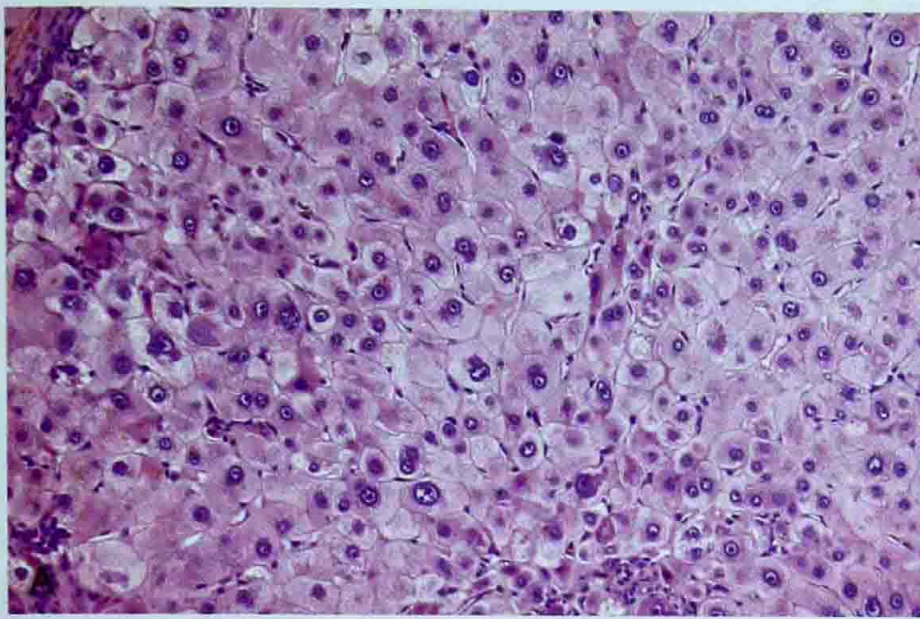


Figura 15-32 A, Displazie cu celule mari. Hepatocite foarte mari cu nuclei hipertrofici, adesea atipici, sunt dispersate printre hepatocitele de mărime normală cu nuclei rotunzi, tipici. **B**, Displazie cu celule mici. Hepatocitele cu aspect normal se găsesc în colțul din dreapta jos. Displazia cu celule mici este reprezentată de hepatocite mai mici decât cele normale, cu cordoane celulare hepatice îngroșate și un raport nucleu-citoplasmă crescut.

(A și B, Prin amabilitatea Dr. Young Nyun Park, Yonsei Medical College, Seoul, South Korea)

Nodulii displazici

Nodulii displazici reprezintă probabil calea principală spre carcinomul hepatocelular în boala hepatică cronică. În ficatul cirotic, nodulii displazici se disting prin dimensiunea lor mai mare: cei mai mulți noduli cirofici au între 0,3 și 0,8 cm, dar nodulii displazici au adesea 1-2 cm (Fig. 15-33, A). Acestea sunt formațiuni neoplazice care înglobează mulți dintre lobulii hepatici adiacenți, fără a deplasa toate tracturile portale. Aceste leziuni au un risc crescut de transformare malignă, și de fapt uneori conțin subnoduli maligni (Fig. 15-33, B).

Carcinoamele hepatocelulare

Epidemiologie

În întreaga lume, carcinomul hepatocelular (cunoscut eronat și ca hepatom) reprezintă aproximativ 5,4% din toate cancerurile, dar incidența lui variază larg în diferite părți ale lumii. Mai mult de 85% din cazuri apar în țări cu rate crescute de infecție cronică cu HBV. Carcinomul hepatocelular are incidență maximă în țările asiatice (sud-estul Chinei, Coreea, Taiwan) și în țările africane

subsahariene în care HBV are transmitere verticală și, cum s-a discutat deja, starea de purtător începe din perioada de sugar. În plus, multe dintre aceste populații sunt expuse la aflatoxină, care atunci când se combină cu infecția cu HBV crește dramatic riscul de carcinom hepatocelular față de cel al populațiilor neinfectate și neexpuse; în funcție de studiu, creșterea estimată a carcinomului hepatocelular variază între 23 și 216 ori. Vârful incidenței carcinomului hepatocelular în aceste regiuni este la vârste între 20 și 40 de ani, și în aproape 50% din cazuri tumora apare în absența cirozei. În țările occidentale, incidența carcinomului hepatocelular este în creștere rapidă, predominant din cauza epidemiei de hepatită C. În SUA, incidența s-a triplat în ultimele decade, dar este încă de 8 ori până la 30 de ori

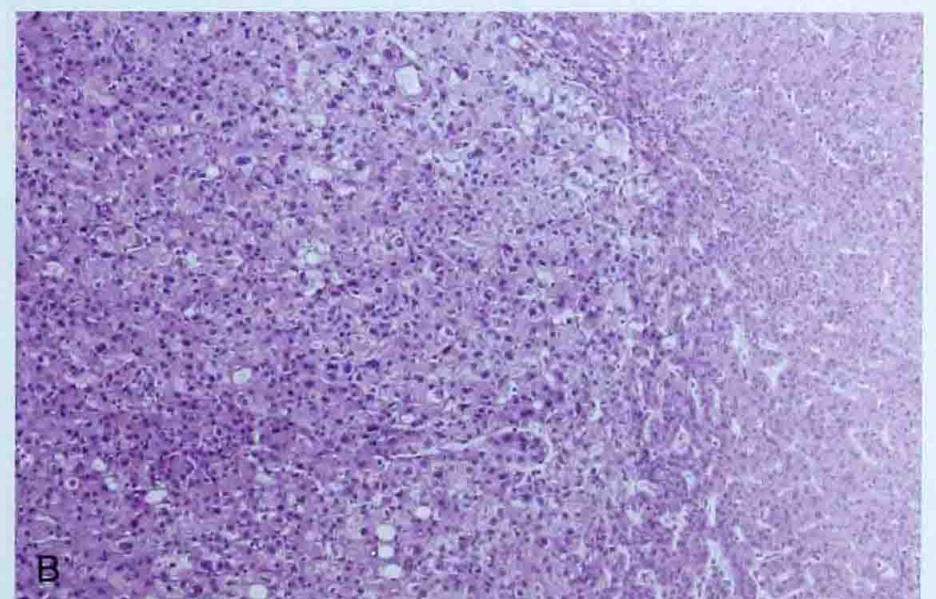
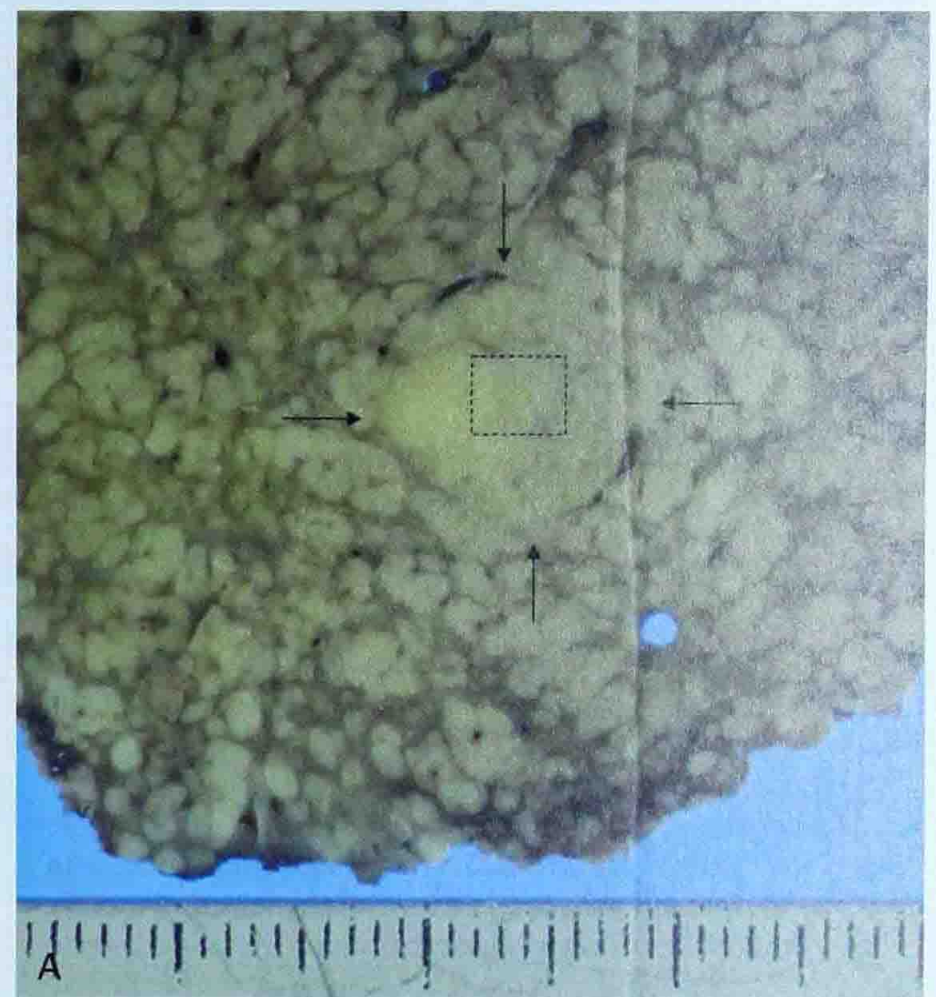


Figura 15-33 A, Ciroză indusă de hepatita C, cu un nodul deosebit de mare (săgeți). Creșterea de tip nodul-în-nodul în acest nodul displazic sugerează o leziune de grad înalt. **B**, Histologic, regiunea din caseta din A este un carcinom hepatocelular bine diferențiat (în partea dreaptă) și un subnodul de carcinom hepatocelular moderat diferențiat în interiorul său (în centru și în stânga). (A și B, Prin amabilitatea Dr. Masamichi Kojima, Kurume University, Kurume, Japan)

mai mică decât incidența din unele țări asiatice. La populațiile vestice, carcinomul hepatocelular se manifestă rareori înaintea vârstei de 60 de ani, și în aproape 90% din cazuri tumorile se dezvoltă la persoane cu ciroză. Există o preponderență pronunțată la bărbați, în întreaga lume, cu un raport de 3:1 în zonele cu incidență scăzută și până la 8:1 în zonele cu incidență crescută.

PATOGENEZĂ

Factorii generali relevanți pentru patogeniza carcinomului hepatocelular sunt discutați în Capitolul 5. În continuare vom sublinia numai câteva aspecte importante.

- Au fost stabilite trei asocieri etiologice majore: infecția cu HBV sau cu HCV, ciroza alcoolică și expunerea la aflatoxină. În SUA, NAFLD devine tot mai mult un factor de risc important pentru cancerul hepatocelular. Alte boli asociate sunt hemocromatoza, deficitul de α_1 -antitripsină și tirozinemia.
- Mai multe variabile, printre care vârsta, sexul, substanțele chimice, virusurile, hormonii, alcoolul și nutriția, intervin în dezvoltarea carcinomului hepatocelular. De exemplu, boala cu cea mai mare probabilitate de a determina apariția acestei tumori este tirozinemia ereditară, o maladie rară în care aproape 40% din pacienți dezvoltă această tumoră.
- În multe părți ale lumii, inclusiv în Japonia și Europa Centrală, infecția cronică cu HCV este cel mai important factor de risc pentru apariția cancerului hepatic.
- În anumite regiuni ale lumii, precum China și Africa de Sud, în special în Mozambic, unde HBV este endemic, expunerea mare la aflatoxine alimentare, provenite din ciuperca *Aspergillus flavus*, este frecventă. Aceste toxine carcinogene sunt întâlnite în cereale și alune „mușegăite”. Aflatoxina se poate lega covalent de ADN-ul celular, determinând mutații ale unor gene, ca *TP53*.

În ciuda cunoașterii agenților etiologici ai carcinomului hepatocelular, patogeniza acestei tumori este încă incertă. **În cele mai multe cazuri, tumora se dezvoltă în ficatul cirotic din noduli displazici cu celule mici cu displazie de grad înalt.** Acești noduli pot fi monoclonali și pot conține aberații cromozomiale similare cu cele din carcinomul hepatocelular. Celula de origine a carcinomului hepatocelular rămâne subiect de dezbatere. Se pare că **tumorile pot lua naștere atât din hepatocite mature, cât și din celule precursorare (cunoscute ca celule ductale sau celule ovale).** Diagnosticul diferențial între nodulii displazici de grad înalt și carcinomul hepatocelular incipient este dificil chiar și pe biopsii, deoarece nu există markeri moleculari specifici pentru aceste stadii. Un criteriu important este vascularizația nodulilor, identificată prin studii imagistice, și care este aproape întotdeauna un indiciu clar de malignitate.

O caracteristică aproape universală a carcinomului hepatocelular este prezența anomaliilor cromozomiale structurale și numerice, ceea ce indică instabilitatea genomică. În cazul acestei tumori, originea exactă a instabilității genomice nu este cunoscută, dar mai mulți factori par să contribuie:

- Inflamația și regenerarea, observate în toate formele de hepatită cronică, sunt considerați factorii principali ai mutațiilor dobândite în ADN-ul genomic.
- Mutațiile dobândite ale anumitor oncogene (ca β -catenina) și ale anumitor gene supresoare tumorale (ca *TP53*) contribuie

la anomaliile de reglare a creșterii și amplifică instabilitatea genomului.

- Defectele dobândite ale reparării ADN-ului, în special cele ale sistemelor de reparare a rupturilor bicatenare ale ADN-ului, perpetuează de asemenea lezarea ADN-ului și pot produce aberații cromozomiale.

Nici HBV, nici HCV nu conțin oncogene. Gena *HBV-X* deja menționată poate avea un oarecare potențial oncogen (Capitolul 5). Capacitatea tumorigenă a acestor virusuri este legată probabil de capacitatea lor de a produce inflamație cronică și regenerare celulară crescută.

MORFOLOGIE

Aspectul macroscopic al carcinomului hepatocelular poate fi (1) o tumoră **unică**, de obicei masivă; (2) o **tumoră multifocală** alcătuită din noduli de dimensiuni variabile; sau (3) un cancer **infiltrativ difuz**, larg diseminat, care uneori cuprinde întregul ficat, amestecându-se imperceptibil în fundalul cirotic. În cazul ultimelor două tipuri, nodulii cirofici de regenerare pot fi dificil de diferențiat radiologic față de neoplasmele de aceeași mărime. Nodulii tumorali distincți sunt de obicei alb-gălbui, punctați uneori de impregnări biliare și de zone de hemoragie sau de necroză. **Carcinomul hepatocelular are predilecție mare pentru invazia vasculară.** Metastazele intrahepatice extinse sunt caracteristice, și ocazional structuri tumorale serpentiforme invadează vena portă (cu ocluzia circulației portale) sau vena cavă inferioară, extinzându-se chiar și în cordul drept.

La examinarea histologică, carcinoamele hepatocelulare variază de la leziuni bine diferențiate care seamănă cu hepatocitele dispuse în cordoane, trabecule sau structuri glandulare (Fig. 15-34), până la leziuni slab diferențiate, compuse adesea din celule gigante multinucleate, anaplastice. **În formele mai bine diferențiate, granule de bilă pot fi observate în citoplasma celulelor și în pseudo-canaliculele** dintre celule. Pot fi prezente incluziuni hialine acidofile în interiorul citoplasmei, asemănătoare corpurilor Mallory. Cele mai multe carcinoame hepatocelulare au puțină stromă, ceea ce explică consistența lor moale.

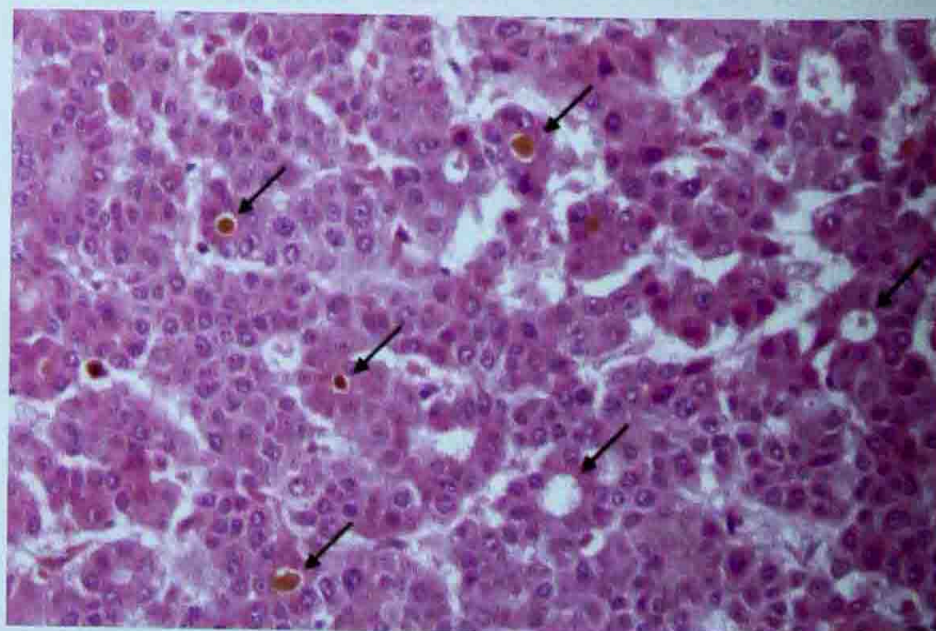


Figura 15-34 Carcinom hepatocelular bine diferențiat cu distorsionarea structurilor normale: Plajele de hepatocite sunt semnificativ lărgite și structuri „pseudoacinare” frecvente (săgețile) – canalicule biliare anormale – conțin bilă.

O formă clinico-patologică distinctă a carcinomului hepatocelular este **carcinomul fibrolamelar**. Apare la bărbatul tânăr și femeile adulte (20-40 de ani) cu aceeași incidență și nu este asociat cu ciroza sau alți factori de risc. De obicei constă într-o singură tumoră străbătută de septuri fibroase, asemănându-se superficial cu hiperplazia nodulară focală. Forma fibrolamelară are un prognostic mai bun decât celelalte forme mai frecvente.

Manifestări clinice

Deși carcinomul hepatocelular se poate manifesta prin hepatomegalie silențioasă, el este mai des întâlnit la persoane cu ciroză hepatică simptomatică. La aceste persoane, *creșterea rapidă a dimensiunilor ficatului, agravarea bruscă a ascitei sau apariția ascitei sanguinolente, a febrei și a durerii atrag atenția asupra dezvoltării unei tumori*. Nu există teste serologice eficiente de screening pentru carcinomul hepatocelular. Cel mai frecvent folosit marker este nivelul seric al alfa-fetoproteinei, dar acesta crește doar în cazul tumorilor avansate și numai la 50% din pacienți. Mai mult, se pot obține rezultate fals pozitive în tumorile sacului vitelin și în multe boli non-neoplazice precum ciroza, hepatita cronică, sarcina normală și necroza hepatică masivă. Prin urmare testul nu este nici specific, nici sensibil. *Screeningul radiologic al pacienților cu ciroză la intervale de 6 luni, în căutarea nodulilor displazici sau a carcinoamelor hepatocelulare mici, incipiente, este metoda clinică utilizată la ora actuală.*

Prognosticul general pentru carcinomul hepatocelular avansat este sumbru. Excizia sau ablația pot fi terapeutice pentru o leziune unică mică (de obicei în cazul formei rare fibrolamelare), dar nu previn apariția de novo a unui nou carcinom hepatocelular în ficatul bolnav cronic. Totuși,

transplantul poate fi curativ. Fără rezecție, supraviețuirea medie este de 7 luni. Studii clinice recente au arătat că tratamentul cu sorafenib, un inhibitor cu spectru larg al tirozin-kinazei, poate fi util la cei cu boală avansată. În unele țări, precum Taiwan, programe de imunizare anti-HBV au redus substanțial incidența carcinomului hepatocelular, dovedind că măsurile preventive pot ușura tributul greu plătit acestei boli în regiunile endemice.

REZUMAT

Tumorile hepatice

- Cele mai frecvente tumori maligne hepatice sunt metastazele carcinomatoase, produse prin însămânțare de la un cancer de colon, plămân, sau sân.
- Cancerul primar principal este carcinomul hepatocelular. Acesta este frecvent în regiuni din Asia și din Africa, iar incidența lui este în creștere în Statele Unite.
- Principalii agenți etiologici ai carcinomului hepatocelular sunt virusul hepatitei B și C, ciroza alcoolică, hemocromatoza, și mai rar tirozinemia și deficitul de α_1 -antitripsină (AAT).
- La populația din țările vestice, aproximativ 90% din carcinoamele hepatocelulare se dezvoltă în ficatul cirotic; în Asia 50% din cazuri apar în ficatul necrotic.
- Inflamația cronică și regenerarea celulară asociate cu hepatita virală pot fi factori predispozanți pentru apariția carcinoamelor.
- Carcinoamele hepatocelulare pot fi monofocale sau multifocale, tind să invadeze vasele sanguine și seamănă cu arhitectura hepatică normală în diverse grade.

AFECTIUNI ALE VEZICII BILIARE ȘI ALE CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE

Afecțiunile vezicii biliare și ale tractului biliar afectează o mare parte din populația lumii. *Litiaza biliară (calculii biliari)* reprezintă mai mult de 95% din aceste boli. Aproape 2% din bugetul federal al ministerului sănătății din Statele Unite este cheltuit pentru litiaza biliară și complicațiile acesteia. În această secțiune sunt discutate mai întâi bolile vezicii biliare (litiaza biliară și colecistita), urmate de câteva afecțiuni ale căilor biliare extrahepatice. Trebuie reținut că leziunile tractului biliar extrahepatice se pot extinde la căile biliare intrahepatice, și că tumorile tractului biliar (colangiocarcinoamele, descrise mai jos) pot avea localizări intra- sau extrahepatice.

BOLILE VEZICII BILIARE

Litiaza biliară (calculii biliari)

Calculii biliari afectează 10-20% din adulții care locuiesc în țările vestice din emisfera nordică, 20-40% din cei din țările latino-americane, și doar 3-4% din cei din țările asiatice. În Statele Unite, aproape 1 milion de cazuri noi de calculii biliari sunt diagnosticate anual și două treimi din persoanele afectate

suferă intervenții chirurgicale, în urma cărora sunt extrase până la 25-50 de milioane de tone de calculi! Există două tipuri principale de calculii biliari: *calculii colesterolici*, care conțin colesterol monohidrat cristalin (80% din calculii din Vest) și *calculii pigmentari*, alcătuiți din săruri de calciu ale bilirubinei.

PATOGENEZĂ

Formarea bilei este singura cale semnificativă de eliminare a excesului de colesterol din organism, fie sub formă de colesterol liber, fie ca săruri biliare. Colesterolul este solubilizat în apă prin agregarea cu săruri biliare și cu lecitine. Când concentrațiile colesterolului depășesc capacitatea de solubilizare a bilei (suprasaturare), colesterolul nu mai poate rămâne dispersat și cristalizează din soluție. Formarea de calculii biliari colesterolici este amplificată de **hipomobilitatea vezicii biliare** (stază) care favorizează nucleația, și de **hipersecreția de mucus** care reține cristalele și astfel este facilitată agregarea lor în calculi.

Formarea de calculii pigmentari este mai probabilă în prezența bilirubinei neconjugate în arborele biliar, cum se întâmplă în anemiile hemolitice și în infecțiile tractului biliar. Precipitatele sunt în special săruri de bilirubin de calciu insolubile.

Tabelul 15-8 Factori de risc pentru litiaza biliară**Calculi colesterolici**

Demografie: nord-europeni, nord- și sud-americani, amerindieni, americani de origine mexicană

Vârstă înaintată

Hormoni sexuali feminini

Sexul feminin

Contraceptivele orale

Sarcină

Obezitate și insulino-rezistență

Scădere rapidă în greutate

Hipomotilitatea (stază) vezicii biliare

Tulburări ereditare ale metabolismului acizilor biliari

Sindroame dislipidemice

Calculi pigmentari

Demografie: asiatici mai mult decât vestici, rural mai mult decât urban

Hemoliză cronică (e.g. siclemie, sferocitoză ereditară)

Infecție biliară

Tulburări gastrointestinale: boală iliacă (e.g. boala Crohn), rezecție ileală sau bypass ileal, fibroză chistică asociată cu insuficiență pancreatică

Factorii de risc principali pentru calculii biliari sunt enumerați în Tabelul 15-8. Totuși, până la 80% din persoanele cu calculi biliari nu au alți factori de risc identificabili în afară de vârstă și sex. În continuare sunt detaliați factorii de risc:

- **Vârstă și sex.** Prevalența calculilor biliari crește de-a lungul vieții. În Statele Unite, mai puțin de 5-6% din populația cu vârstă sub 40 de ani are calculi, față de 25-30% din cei cu vârstă peste 80 de ani. Prevalența la femeile de orice vârstă este de două ori mai mare decât la bărbați.
- **Origine etnică și geografică.** Prevalența calculilor biliari colesterolici se apropie de 50-75% la anumite populații amerindiene – Pima, Hopi și Navajos – la care calculii pigmentari sunt rari; prevalența pare să fie legată de hipersecreția biliară de colesterol.
- **Ereditate.** Pe lângă originea etnică, un istoric familial pozitiv contribuie la creșterea riscului, ca și diverse tulburări congenitale de metabolism precum cele asociate cu anomalii de sinteză și secreție a sărurilor biliare.
- **Mediu.** Factorii estrogenici, inclusiv contraceptivele orale și sarcina, cresc asimilarea și sinteza hepatică de colesterol, și duc la secreție biliară excesivă de colesterol. Obezitatea, scăderea rapidă în greutate și tratamentul cu clofibrat (un agent hipocolesterolemiant) sunt de asemenea strâns legate de creșterea secreției biliare de colesterol.
- **Afecțiuni dobândite.** Orice afecțiune în care motilitatea vezicii biliare este redusă predispune la formarea calculilor biliari, de ex. sarcina, scăderea rapidă în greutate și leziunea medulară spinală. Totuși, în cele mai multe cazuri, hipomotilitatea vezicii biliare este prezentă fără o cauză evidentă.



Figura 15-35 Calculi biliari colesterolici. Manipularea mecanică din timpul colecistectomiei laparoscopice a provocat fragmentarea mai multor calculi biliari colesterolici, evidențiind interiorul pigmentat din cauza înglobării pigmentilor biliari. Mucoasa vezicii biliare este eritematoasă și neregulată ca rezultat al prezenței simultane a colecistitei acute și a celei cronice.

apozitei lor. **Cei mai mulți dintre calculii colesterolici sunt radiotransparenți, dar până la 20% pot conține suficient carbonat de calciu pentru a fi radioopaci.**

Calculii pigmentari se pot forma oriunde în arborele biliar și se clasifică în calculi negri și bruni. În general, calculii pigmentari negri sunt întâlniți în bila sterilă a colecistului, în timp ce calculii bruni se formează în ductele intrahepatice sau extrahepatice infectate. Calculii conțin săruri de calciu ale bilirubinei neconjugate și cantități mai mici ale altor săruri de calciu, glicoproteine mucinoase și colesterol. Calculii negri au de obicei dimensiuni mici, sunt fragili la atingere și numeroși (Fig. 15-36). Calculii bruni sunt de obicei unici sau în număr mic și au consistență moale, grasă, ca de săpun, dată de prezența sărurilor de acizi grași reținuți, eliberate de acțiunea fosfolipazelor bacteriene asupra lecitinelor biliare. Din cauza conținutului de carbonați de calciu și fosfați de calciu, **50-75% din calculii negri sunt radioopaci.** Calculii bruni, care conțin săpunuri de calciu, sunt radiotransparenți.



Figura 15-36 Calculi biliari pigmentari. Mai mulți calculi biliari negri fațetați sunt prezenți în această vezică biliară, altfel normală, excizată de la un pacient cu proteză mecanică de valvă mitrală și hemoliză intravasculară cronică.

MORFOLOGIE

Calculii colesterolici se formează exclusiv în vezica biliară și sunt alcătuiți în proporție de 50-100% din colesterol. **Calculii de colesterol pur** sunt galben-pal; în funcție de concentrațiile de carbonat de calciu, fosfați sau bilirubină, culoarea lor poate varia de la alb-cenușiu la negru (Fig. 15-35). Acești calculi sunt ovoidali și solizi; pot apărea singuri, dar cel mai adesea sunt mai mulți, cu suprafețe fațetate din cauza

Manifestări clinice

70-80% din persoanele cu calculi biliari rămân asimptomatice de-a lungul întregii vieți, iar riscul de apariție al simptomelor se diminuează în timp. În celelalte cazuri însă simptomele sunt severe. De obicei boala se manifestă prin durere, adesea chinuitoare, care este localizată în general în cadranul superior drept sau în regiunea epigastrică, și poate fi constantă sau mai rar colicativă. Această durere „biliară” este provocată de obstrucția vezicii biliare sau a arborelui biliar, sau de inflamația vezicii biliare. Complicații mai grave includ empiemul, perforația, fistulele, inflamația arborelui biliar și colestaza obstructivă sau pancreatita. Cu cât calculii sunt mai mari, cu atât este mai puțin probabil să pătrundă în canalul cistic sau în canalul biliar comun și să producă obstrucție; calculii foarte mici sau „nisipul” sunt mai periculoși. Uneori un calcul mare poate eroda direct o ansă adiacentă a intestinului subțire, determinând obstrucție intestinală (*ileus biliar*).

Colecistita

Inflamația vezicii biliare poate fi acută, cronică, sau acută suprapusă peste una cronică, și apare aproape întotdeauna însoțită de calculi biliari. În Statele Unite, colecistita este una dintre cele mai frecvente indicații pentru chirurgia abdominală. Are distribuție epidemiologică foarte asemănătoare cu cea a calculilor biliari.

MORFOLOGIE

În **colecistita acută**, vezica biliară are volum mărit, se află în tensiune și are culoare roșu aprins sau aspect violaceu pătat (dat de hemoragii subseroase). Seroasa este acoperită frecvent de un exsudat fibrinos sau, în cazurile grave, fibrinopurulent. În 90% din cazuri calculii sunt prezenți și adesea obstruează colul vezicii biliare sau canalul cistic. Lumenul vezicii biliare este plin de bilă opacă sau tulbure, care poate conține fibrină, sânge și puroi franc. Când exsudatul conținut este în cea mai mare parte puroi, afecțiunea este numită **empiem al vezicii biliare**. În cazurile ușoare, peretele vezicii biliare este îngroșat, edematos și hiperemic. În cazurile mai grave, vezica biliară se transformă într-un organ necrotic negru-verzui – afecțiune numită **colecistită gangrenoasă**. La examinarea histologică, reacția inflamatorie nu este specifică și constă din leziuni obișnuite de inflamație acută (adică, edem, infiltrat leucocitar, stază vasculară, formarea unui abces franc sau necroză gangrenoasă).

Leziunile morfologice din **colecistita cronică** sunt extrem de variabile și uneori greu sesizabile. Simpla prezență a calculilor în vezica biliară, chiar în absența inflamației acute, este adesea considerată suficientă pentru diagnostic. Vezica biliară poate fi contractată, de dimensiune normală sau mărită. Ulcerațiile mucoase sunt rare; submucoasa și subseroasa sunt adesea îngroșate din cauza fibrozei. În absența colecistitei acute suprapuse, limfocitele intramurale sunt singurele semne de inflamație.

Colecistita acută litiazică

Inflamația acută a vezicii biliare care conține calculi este numită **colecistită acută litiazică** și este declanșată de

obstrucția coletului vezicii biliare sau a canalului cistic. *Este cea mai frecventă complicație majoră a calculilor biliari și cel mai frecvent motiv pentru colecistectomia de urgență.* Simptomele de obstrucție pot apărea cu o rapiditate remarcabilă și afecțiunea constituie o urgență chirurgicală. Totuși, în unele cazuri, simptomele pot fi ușoare și se remit fără intervenție medicală.

Colecistita acută litiazică este inițial rezultatul iritației chimice și al inflamației peretelui vezicii biliare în contextul obstrucției evacuării bilei. Acțiunea fosfolipazelor derivate din mucoasă hidrolizează lecitina biliară la lizolecitină, care este toxică pentru mucoasă. Stratul normal protector de mucus glicoproteic este întrerupt, iar epiteliul mucoasei devine expus la acțiunea directă a sărurilor biliare. Prostaglandinele eliberate în peretele vezicii biliare dilatate contribuie la inflamația mucoasei și a peretelui. Dilatarea și presiunea intraluminală crescută contribuie la compromiterea aportului sanguin al mucoasei. Aceste evenimente apar în absența infecției bacteriene; contaminarea bacteriană se poate produce doar mai târziu.

Colecistita acută alitiazică

Între 5% și 12% din vezicile biliare rezecate din cauza colecistitei acute nu conțin calculi biliari. Cele mai multe cazuri apar la pacienții grav bolnavi. Unii dintre cei mai frecvenți factori predispozanți sunt:

- Intervenție chirurgicală majoră, non-biliară
- Traumatism grav (e.g. accident de automobil)
- Arsuri severe
- Sepsis

Alți factori favorizanți sunt deshidratarea, staza și sedimentarea din vezica biliară, afectarea vasculară și, în cele din urmă, contaminarea bacteriană.

Colecistita cronică

Colecistita cronică poate fi consecința crizelor repetate de colecistită acută, dar în majoritatea cazurilor apare fără niciun istoric de atacuri acute. Ca și colecistita acută, este asociată aproape întotdeauna cu calculi biliari. Totuși, calculii biliari nu par să aibă un rol direct în inițierea inflamației sau în apariția durerii, deoarece colecistita cronică alitiazică determină simptome și modificări morfologice similare cu cele întâlnite în forma litiazică. Mai degrabă, suprasaturarea cu bilă predispune pacientul atât la inflamație cronică, cât și la formare de calculi. Microorganismele, de obicei *E. coli* și enterococi, pot fi cultivate din bilă doar în circa o treime dintre cazuri. Spre deosebire de colecistita acută litiazică, obstrucția prin calculi a evacuării vezicii biliare nu este un element obligatoriu în colecistita cronică. În majoritatea cazurilor în care s-a efectuat excizia vezicii prin chirurgie electivă pentru calculi biliari, s-a constatat că vezica biliară prezenta caracteristici de colecistită cronică, ceea ce înseamnă că simptomele biliare apar după o perioadă lungă în care calculii biliari coexistă cu inflamația ușoară.

Manifestări clinice

Colecistita acută litiazică se manifestă la debut prin durere biliară cu o durată de peste 6 ore. Durerea este severă, de obicei constantă, localizată în abdomenul superior și adesea iriază către umărul drept. Febra, greața, leucocitoza și prostrația sunt semne clasice; prezența hiperbilirubinemiei

conjugate sugerează obstrucția canalului biliar comun. Regiunea subcostală dreaptă este foarte sensibilă și rigidă ca rezultat al contracturii musculaturii abdominale; uneori poate fi palpată o vezică biliară sensibilă și dilatată. De obicei, crizele ușoare cedează spontan în 1-10 zile; totuși, recurența este frecventă. În aproximativ 25% din cazuri simptomele sunt suficient de severe pentru a impune intervenție chirurgicală.

Simptomele determinate de *colecistita acută alitiazică* sunt de obicei mascate de starea generală gravă a pacientului. De aceea, diagnosticul se bazează pe gradul înalt de suspiciune.

Colecistita cronică nu are manifestările violente ale formelor acute și de obicei se caracterizează prin crize repetate de durere constantă în epigastriu sau în cadranul superior drept. Simptome frecvent asociate sunt greața, vărsăturile și intoleranța față de alimentele grase.

Diagnosticul de colecistită acută se bazează pe identificarea calculilor biliari la ecografie, care relevă și îngroșarea peretelui vezicii biliare. În schimb, diagnosticul de colecistită cronică este unul histopatologic, prin examinarea vezicii biliare excizate. Afecțiunea este importantă deoarece poate avea complicații grave:

- Suprainfecția bacteriană care determină colangită și sepsis
- Perforația vezicii biliare și formarea unui abces local
- Fistula biliară enterică (colecisto-enterică), cu drenajul bilei în organele adiacente, pătrunderea aerului și a bacteriilor în arborele biliar și posibil obstrucție intestinală (ileus) produsă de calculi biliari
- Agravarea unei afecțiuni preexistente, cu decompensare cardiacă, pulmonară, renală sau hepatică

AFECTIUNI ALE CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE

Litiază coledociană și colangita

Litiază coledociană și colangita sunt discutate împreună deoarece aceste afecțiuni apar deseori concomitent. *Litiază coledociană* se referă la prezența calculilor în arborele biliar. În țările vestice, aproape toți calculii provin din vezica biliară; în Asia există o incidență mult mai mare a litiazei ductale și intrahepatice primare, de obicei cu calculi pigmentari. Litiază coledociană nu produce întotdeauna obstrucția imediată a căilor biliare principale; colecistectomia chirurgicală descoperă calculi asimptomatici la aproape 10% din pacienți. Simptomele pot fi cauzate de (1) obstrucția biliară, (2) colangită, (3) abces hepatic, (4) boală hepatică cronică însoțită de ciroză biliară secundară, sau (5) colecistita acută litiazică.

Colangita este termenul folosit pentru inflamația acută a ductelor biliare, determinată aproape întotdeauna de infecția bacteriană a lumenului care în mod normal este steril. Poate fi cauzată de orice leziune care împiedică fluxul biliar, cel mai frecvent de litiază coledociană, dar și de o intervenție chirurgicală la nivelul arborelui biliar. Alte cauze pot fi tumorile, protezele endovasculare (stenturi) sau cateterele in-situ, pancreatita acută și stricturile benigne. Cel mai probabil, bacteriile pătrund în tractul biliar prin sfincterul Oddi, mai degrabă decât pe cale hematogenă. *Colangita ascendentă* se referă la predilecția bacteriilor (odată ajunse în arborele biliar) de a infecta căile biliare

intrahepatice. Agenții patogeni obișnuiți sunt *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococci*, *Clostridium* și *Bacteroides*. În jumătate din cazuri sunt implicate două sau mai multe microorganisme. La anumite populații, colangita parazitară este o problemă semnificativă. Agenții etiologici includ *Fasciola hepatica* sau schistostomiata în America Latină și în Orientul Apropiat, *Clonorchis sinensis* sau *Opisthorchis viverrini* în Orientul Îndepărtat, și criptosporidioza la persoanele cu sindrom de imunodeficiență dobândită.

De obicei, colangita bacteriană se manifestă prin febră, frisoane, durere abdominală și icter. Forma cea mai severă este colangita purulentă, în care bila purulentă umple și dilată căile biliare, și se asociază cu risc de formare a unui abces hepatic. Deoarece la pacienții cu colangită riscul principal este mai degrabă sepsisul decât colestaza, diagnosticul și tratamentul prompt sunt imperios necesare.

Ciroza biliară secundară

Obstrucția prelungită a arborelui biliar extrahepatic provoacă leziuni hepatice severe. Cea mai frecventă cauză de obstrucție este litiază biliară extrahepatică. Alte afecțiuni obstructive sunt atrezia biliară (discutată mai jos), tumorile maligne ale arborelui biliar și ale capului pancreasului, și stricturile cauzate de intervențiile chirurgicale din antecedente. Caracteristicile morfologice inițiale ale litiazei biliare au fost descrise anterior și sunt complet reversibile după îndepărtarea obstrucției. Totuși, inflamația secundară determinată de obstrucția biliară declanșează fibrogena periportală, care în final duce la cicatrizare și formare de noduli, cu instalarea cirozei biliare secundare.

Atrezia biliară

Atrezia biliară este o cauză majoră de colestază neonatală, explică o treime din cazurile de colestază la sugari și este întâlnită la aproximativ 1 din 10.000 de născuți vii. *Atrezia biliară se definește prin obstrucția completă a fluxului biliar, cauzată de distrugerea sau absența parțială sau totală a căilor biliare extrahepatice.* Este cauza cea mai frecventă de deces prin boală hepatică la copilul mic, și reprezintă mai mult de jumătate din indicațiile de transplant hepatic la copii.

Caracteristicile principale ale atreziei biliare cuprind

- Inflamația și strictura fibroasă a căilor biliare intrahepatice sau a ductului biliar comun (canalul coledoc)
- Inflamația căilor biliare intrahepatice principale, cu distrugerea progresivă a arborelui biliar intrahepatic
- Leziuni evidente de obstrucție biliară pe biopsia hepatică (proliferare neocanaliculă, edem și fibroză ale tracturilor portale și stază biliară parenchimatousă)
- Fibroză periportală și ciroză în 3-6 luni de la naștere

Evoluție clinică

Sugarii cu atrezie biliară se prezintă cu stază biliară neonatală; afecțiunea predomină ușor la copiii de sex feminin. Sugarii afectați au greutate normală la naștere, iar postnatal au creștere în greutate normală. Scaunele devin acolice pe măsură ce boala evoluează. Pe baza testelor de laborator nu se poate diferenția atrezia biliară de stază biliară intrahepatică, dar biopsia hepatică oferă dovezi ale obstrucției căilor biliare în 90% din cazurile de atrezie biliară. Transplantul hepatic este tratamentul curativ. Fără

intervenție chirurgicală, decesul survine de obicei în primii 2 ani de la naștere.

REZUMAT

Afecțiuni ale vezicii biliare și ale căilor biliare extrahepatice

- Bolile vezicii biliare cuprind litiaza biliară, colecistita acută și colecistita cronică.
- Formarea calculilor biliari este o afecțiune frecventă în țările vestice. Marea majoritate a calculilor biliari sunt calculi colesterolici. Calculii pigmentari, care conțin bilirubină și calciu, sunt mai frecvenți în țările asiatice.
- Factorii de risc pentru apariția calculilor colesterolici sunt vârsta înaintată, sexul feminin, utilizarea agenților estrogeni, obezitatea și ereditatea.
- Colecistita apare aproape întotdeauna în asociere cu litiaza biliară, deși în aproape 10% din cazuri apare în absența calculilor biliari.
- Colecistita acută litiazică este motivul cel mai frecvent al colecistectomiei de urgență.
- Leziunile obstructive ale căilor biliare extrahepatice la adulți pot determina infecție ascendentă (colangită) și ciroză biliară secundară.
- Nou-născuții cu atrezie biliară congenitală se prezintă cu stază biliară neonatală. Tratamentul curativ este transplantul hepatic.

TUMORI

Carcinomul vezicii biliare

Deși rar, carcinomul vezicii biliare este cea mai frecventă tumoră malignă a tractului biliar. Este de 2-6 ori mai frecventă la femei și apare de obicei în a șaptea decadă de viață. Carcinomul vezicii biliare este mai frecvent la populațiile din Mexic și din Chile, probabil din cauza incidenței mai mari a litiazei biliare în aceste regiuni. În Statele Unite, cea mai mare incidență se întâlnește la hispanici și la nativii americani. Doar rareori este identificat într-un stadiu rezecabil, iar rata de supraviețuire medie la 5 ani este de numai 5%. Calculii biliari sunt prezenți în 60-90% din cazuri. În Asia, unde bolile piogene și parazitare ale arborelui biliar sunt mai frecvente, calculii biliari sunt mai puțin importanți. Se presupune că în vezica biliară ce conține calculi sau agenți infecțioși, cancerul se dezvoltă ca rezultat al traumatismului repetat și al inflamației cronice. Rolul derivaților carcinogeni ai acizilor biliari este neclar.

MORFOLOGIE

Cancerle vezicii biliare pot prezenta modele de creștere **exofitică** sau **infiltrativă**. Modelul infiltrativ este mai frecvent și de obicei apare ca o zonă imprecis delimitată de îngroșare



Figura 15-37 Adenocarcinom al vezicii biliare. Vezica biliară deschisă conține o tumoră exofitică mare care practic umple lumenul.

difuză și indurație a peretelui vezicii biliare, cu dimensiune de câțiva centimetri pătrați, sau care poate implica întreaga vezică biliară. Aceste tumori sunt schiroase și foarte dure. Modelul exofitic crește în lumen ca o formațiune neregulată, conopidiformă, dar în același timp invadează și peretele subiacent (Fig. 15-37). **Cele mai multe sunt adenocarcinoame**, iar acestea pot fi papilare sau slab diferențiate. Aproape 5% sunt carcinoame scuamocelulare sau prezintă diferențiere adenoscuamoasă, și rareori pot fi tumori neuroendocrine. La momentul la care sunt descoperite cancerle vezicii biliare, cele mai multe au invadat ficatul sau au diseminat în ductele biliare sau în ganglionii limfatici porto-hepatici.

Manifestări clinice

Diagnosticul preoperator de carcinom al vezicii biliare este excepția, fiind raportat la mai puțin de 20% din pacienți. Debutul simptomelor este insidios, iar semnele la prezentare sunt în general imposibil de deosebit de cele asociate litiazei biliare: durere abdominală, icter, anorexie, greață și vărsături. În situațiile cu adevărat norocoase, pacientul dezvoltă obstrucție timpurie și colecistită acută, sau este supus unei colecistectomii din cauza calculilor biliari simptomatici, și astfel cancerul este diagnosticat înainte ca tumora să disemineze la distanță.

Colangiocarcinomul

Colangiocarcinoamele sunt adenocarcinoame care iau naștere din colangiocitele care tapetează căile biliare intrahepatice și extrahepatice. Colangiocarcinoamele extrahepatice constituie aproximativ două treimi din aceste tumori și se pot dezvolta în hil (cunoscute ca tumori Klatskin) sau mai distal în arborele biliar. Colangiocarcinoamele apar cel mai des la persoanele cu vârstă între 50-70 de ani. Deoarece atât colangiocarcinoamele intrahepatice, cât și cele extrahepatice sunt în general asimptomatice până când ajung într-un stadiu avansat, prognosticul este rezervat, iar la momentul diagnosticului majoritatea pacienților au tumori nerezecabile. Factorii de risc includ colangita sclerozantă primitivă, boala fibropolichistică a arborelui biliar și infestarea cu *Clonorchis sinensis* sau *Opisthorchis viverrini*.

Toți factorii de risc ai colangiocarcinomului produc stază biliară și inflamație cronică, ceea ce probabil favorizează apariția mutațiilor somatice în colangiocite. În aceste tumori au fost identificate câteva anomalii genice, care includ mutații activatoare în oncogenele *KRAS* și *BRAF* și mutații cu pierdere a funcției în gena supresoare tumorală *TP53*.

MORFOLOGIE

Colangiocarcinoamele sunt adenocarcinoame tipice cu glande mai mult sau mai puțin bine formate, și cu stromă fibroasă abundentă (desmoplazie) care le conferă consistență dură, granulară (Fig. 15-38). Pigmentul biliar și incluziunile hialine sunt absente în celulele tumorale, în timp ce mucina intracelulară poate fi în cantitate mare.

Deoarece obstrucția parțială sau completă a ductelor biliare determină instalarea rapidă a icterului, tumorile biliare extrahepatice sunt relativ mici la momentul diagnosticului; în schimb, tumorile intrahepatice pot produce simptome numai atunci când o mare parte din masa ficatului este înlocuită de tumoră. Colangiocarcinoamele pot disemina la distanță, de exemplu în ganglionii limfatici regionali, plămâni, oase și glandele suprarenale. Invazia de-a lungul filetelor nervoase peribiliare este o altă cale de diseminare în abdomen. Colangiocarcinomul are predilecție mai mare pentru diseminare extrahepatică decât carcinomul hepatocelular.

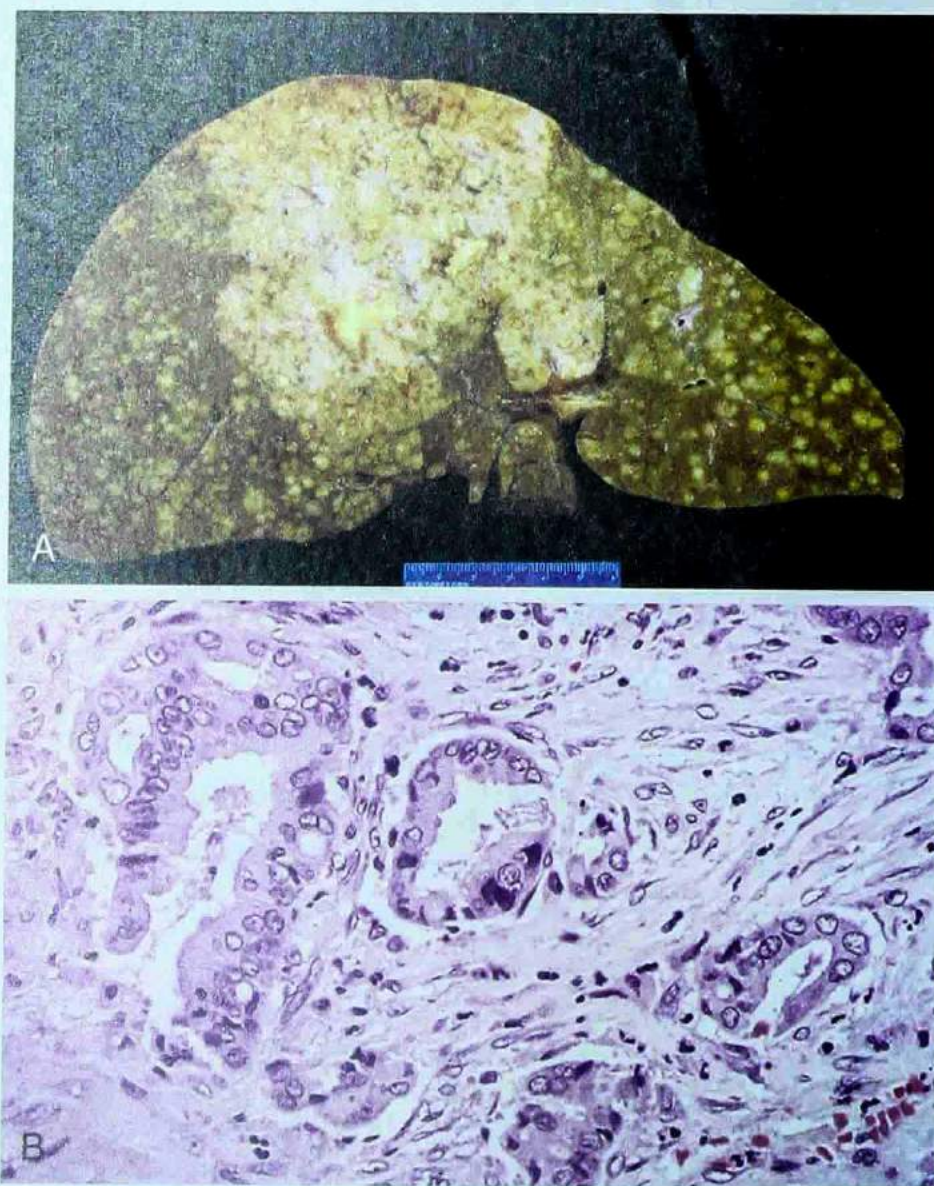


Figura 15-38 Colangiocarcinom. **A**, Neoplasm masiv în lobul hepatic drept și metastaze intrahepatice diseminate. **B**, Celule tumorale care formează structuri glandulare înconjurate de o stromă sclerotică densă.

Manifestări clinice

Colangiocarcinomul *intrahepatic* se poate manifesta prin prezența unei tumori hepatice masive și prin semne și simptome nespecifice precum scădere în greutate, durere, anorexie și ascită. Simptomele și semnele cauzate de colangiocarcinoamele *extrahepatice* (icter, scaune acolice, greață și vărsături, pierdere ponderală) sunt rezultatul obstrucției biliare. Testele de laborator relevă niveluri serice crescute ale fosfatazei alcaline și ale aminotransferazelor. Rezecția chirurgicală este singurul tratament posibil, dar în marea majoritate a cazurilor nu este curativ. Transplantul este contraindicat. Durata medie de supraviețuire variază între 6 și 18 luni, indiferent dacă s-a efectuat o rezecție agresivă sau o operație paliativă.

BIBLIOGRAFIE

- Beier JJ, Arteel GE, McClain CJ: Advances in alcoholic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 13:56, 2011.
- Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al: Acute liver failure. *Lancet* 376:190, 2010.
- Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J: Focal nodular hyperplasia, hepatocellular adenomas: past, present, future. *Gastroenterol Clin Biol* 34:355, 2010. [From the pioneers of the new, molecular diagnostics of benign liver tumors.]
- Brunt EM: Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:195, 2010. [As authoritative as one can be on the topic.]
- Chun LJ, Tong MJ, Busuttil RW, et al: Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 43:342, 2009. [About the most common cause of acute liver failure leading to transplantation.]
- Czaja AJ, Manns MP: Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 139:58, 2010.
- Friedman SL: Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 134:1655, 2008. [As authoritative as one can be on the topic.]
- Gatto M, Alvaro D: New insights on cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2:136, 2010.
- Gouw ASW, Clouston AD, Theise ND: Ductular reactions in human livers: diversity at the interface. *Hepatology* 54:1853, 2011. [A review of ductular reactions, the stem cell response of human livers in all liver diseases, that are related to mechanisms of regeneration, fibrogenesis and neoplasia.]
- Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME: Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. *Gastroenterology* 139:1481, 2010.
- International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia: Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 49:658, 2009. [A good example of how change comes to medicine, individual efforts combining, over years, to achieve a new consensus.]
- Joyce MA, Tyrrell DL: The cell biology of hepatitis C virus. *Microbes Infect* 12:263, 2010.
- Lai M, Liaw YF: Chronic hepatitis B: past, present, and future. *Clin Liver Dis* 14:531, 2010.
- Lagana SM, Moreira RK, Lefkowitz JH: Hepatic granulomas: pathogenesis and differential diagnosis. *Clin Liver Dis* 14:605, 2010.
- Paumgartner G: Biliary physiology and disease: reflections of a physician-scientist. *Hepatology* 51:1095, 2010. [How bench top work comes to exert an impact on clinical medicine, sometimes, slowly, over decades.]
- Perrault M, Pêcheur EI: The hepatitis C virus and its hepatic environment: a toxic but finely tuned partnership. *Biochem J* 423:303, 2009.
- Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 139:393, 2010.
- Poupon R: Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol* 52:745, 2010.
- Schilsky ML: Wilson disease: current status and the future. *Biochimie* 91:1278, 2009.