

Pancreasul

CUPRINSUL CAPITOLULUI

Malformațiile congenitale 646

Agenezia 646

Pancreasul divisum 646

Pancreasul inelar 646

Pancreasul ectopic 646

Chisturile congenitale 646

Pancreatita 646

Pancreatita acută 646

Pancreatita cronică 649

Neoplasmele pancreatice 651

Neoplasmele chistice 651

Carcinomul pancreatic 652

Pancreasul are funcții endocrine fundamentale, iar componenta pancreatică exocrină reprezintă o sursă majoră de enzime esențiale pentru digestie. Bolile care afectează pancreasul pot determina morbiditate și mortalitate semnificativă. Din păcate, în ciuda importanței sale fiziologice, localizarea retroperitoneală a pancreasului și caracterul în general imprecis al semnelor și al simptomelor date de leziunile și disfuncțiile sale permit ca multe boli pancreatice să evolueze nediagnosticate pe o perioadă extinsă de timp; de aceea, identificarea tulburărilor pancreatice necesită adesea un indice înalt de suspiciune.

Pancreasul este un organ retroperitoneal orientat transversal, care se întinde de la așa-numitul segment C al duodenului până la hilul splenic. Deși pancreasul nu are subdiviziuni anatomice bine definite, vasele și ligamentele adiacente împart organul în trei părți - cap, corp și coadă.

Numele pancreasului provine din grecescul *pankreas*, care înseamnă „toată carnea”, fiind un organ lobulat complex cu elemente endocrine și exocrine distincte. Porțiunea endocrină cuprinde doar 1-2% din pancreas și este compusă din circa un milion de grupuri de celule, insulele Langerhans; aceste celule secretă insulină, glucagon și somatostatina. Cele mai importante afecțiuni ale pancreasului endocrin sunt diabetul zaharat și neoplasmele; acestea sunt descrise detaliat în Capitolul 19.

Pancreasul exocrin este compus din celule acinare care produc enzimele digestive și din ducte de calibru mic și mare care transportă enzimele în duoden. Celulele acinare sunt responsabile de sinteza enzimelor digestive, care sunt produse ca proenzime inactive și stocate în granule de zimogen. Când este stimulată secreția celulelor acinare, granulele fuzionează cu membrana plasmatică apicală și își eliberează conținutul în lumenul acinar central. Aceste secreții sunt transportate în duoden printr-o serie de ducte care se anastomozează.

Celulele epiteliale aflate de-a lungul ductelor sunt de asemenea participanți activi la secreția pancreatică. Celulele cubice aflate de-a lungul ductelor de calibru mic secretă un lichid bogat în bicarbonați, în timp ce celulele cilindrice aflate de-a lungul ductelor de calibru mare produc mucus. Celulele epiteliale ale ductelor de calibru mare exprimă și *reglatorul epitelial al conductanței membranare al fibrozei chistice* (CFTR); funcția aberantă a acestei proteine membranare afectează vâscozitatea secrețiilor pancreatice și are un rol fundamental în fiziopatologia bolii pancreatice la persoanele cu fibroză chistică (Capitolul 6).

După cum este descris mai departe, autodigestia pancreasului (e.g. în pancreatită) poate fi un eveniment de proporții catastrofice. Există mai multe mecanisme „de siguranță în caz de defecțiune” pentru a minimaliza riscul de apariție a acestui fenomen:

- Majoritatea enzimelor pancreatice sunt sintetizate ca proenzime inactive și sunt sechestrate în granule de zimogen delimitate de membrane, cum s-a menționat mai sus.
- Activarea proenzimelor necesită transformarea tripsinogenului în tripsină de către enteropeptidaza duodenală (numită și enterokinază).
- Inhibitorii tripsinei (e.g. SPINK1, cunoscut și ca inhibitor al tripsinei secretat de pancreas) sunt secretați de celulele acinare și de celulele ductale.
- Tripsina se scindează și se inactivează singură, un mecanism de feed-back negativ care în mod normal fixează o limită pentru nivelurile locale de tripsină activată.
- Celulele acinare sunt remarcabil de rezistente la acțiunea enzimelor activate precum tripsina, chimotripsina și fosfolipaza A₂.

Bolile pancreasului exocrin cuprind fibroza chistică, anomaliile congenitale, pancreatita acută, pancreatita cronică și neoplasmele. Fibroza chistică este discutată în detaliu în Capitolul 6; celelalte sunt discutate în acest capitol.

ANOMALII CONGENITALE

Dezvoltarea pancreasului este un proces complex care începe prin fuzionarea primordiilor pancreatice dorsale și ventrale; deviații minore în acest proces dau naștere frecvent unor variante congenitale în anatomia pancreasului. Deși cele mai multe dintre acestea nu provoacă boala prin ele însele, variantele anatomice (în special cele privind anatomia ductelor) pot reprezenta o provocare pentru endoscopist și pentru chirurg. De exemplu, incapacitatea de a recunoaște structura anatomică specifică poate duce la secționarea involuntară a unui duct pancreatic în timpul operației, cu apariția pancreatitei.

Agenezia

Foarte rar pancreasul poate fi total absent, o afecțiune care de obicei (dar nu invariabil) este asociată cu alte malformații grave, incompatibile cu supraviețuirea. *Homeoboxul pancreatico-duodenal 1* este un factor de transcripție al unui domeniu homeotic cu rol esențial în dezvoltarea pancreatică normală, iar mutațiile genei *PDX1*, situată în locusul cromozomial 13q12.1, au fost asociate cu agenezia pancreasului.

Pancreas divisum

Pancreas divisum este cea mai frecventă malformație congenitală pancreatică semnificativă clinic, cu o incidență de 3-10% în studiile seriate necroptice. Apare atunci când nu are loc fuzionarea sistemelor de ducte ale primordiilor pancreatice fetale. Ca rezultat, principalul duct pancreatic drenează numai o mică porțiune a capului glandei, în timp ce masa pancreasului (din primordiul pancreatic dorsal) este drenată prin papila mică, care are o deschidere îngustă. Din cauza acestui defect de drenaj, persoanele cu pancreas divisum au presiune intraductală ridicată în cea mai mare parte a masei pancreasului și un risc crescut de pancreatită cronică.

Pancreasul inelar

Pancreasul inelar este o variantă relativ rară de fuzionare pancreatică în care un inel de țesut pancreatic înconjoară complet duodenul. Se poate manifesta prin semne și simptome de obstrucție duodenală precum distensie gastrică și vărsături.

Pancreasul ectopic

Țesutul pancreatic situat aberant sau *ectopic* este întâlnit la circa 2% din populație; localizările de predilecție sunt stomacul și duodenul, urmate de jejun, diverticulul Meckel și ileonul. Aceste resturi embrionare sunt de obicei mici (cu diametru între câțiva milimetri și centimetri) și sunt localizate în submucoasă; ele sunt alcătuite din acini pancreatici normali cu insule Langerhans ocazionale. Deși de obicei este asimptomatic, pancreasul ectopic poate produce durere din cauza unei inflamații localizate sau – rareori – poate provoca sângerarea mucoasei. Aproximativ 2% din tumorile neuroendocrine pancreatice (Capitolul 19) se dezvoltă în țesutul pancreatic ectopic.

Chisturile congenitale

Chisturile congenitale apar probabil ca urmare a unei dezvoltări anormale a ductelor pancreatice. În *boala polichistică*, rinichii, ficatul și pancreasul pot conține chisturi (Capitolul 13). Chisturile congenitale sunt în general uniloculare, iar dimensiunile lor variază de la microscopice până la 5 cm în diametru. Sunt tapetate cu epiteliu uniform cubic sau aplatizat și sunt mărginite de o capsulă fibroasă subțire. Aceste chisturi benigne conțin lichid seros limpede – un criteriu important de diferențiere față de neoplasmale chistice pancreatice, care adesea sunt mucinoase (vezi mai departe).

PANCREATITA

Bolile inflamatorii ale pancreasului au grade diferite de severitate, de la boală ușoară, autolimitată, până la afectare profund distructivă, potențial mortală, și în concordanță sunt asociate cu deficiențe care pot fi banale și trecătoare sau grave și permanente. În *pancreatita acută*, funcția pancreatică poate reveni la normal dacă este îndepărtată cauza principală a inflamației. În schimb, *pancreatita cronică* este caracterizată prin distrugerea ireversibilă a parenchimului pancreatic exocrin.

Pancreatita acută

Pancreatita acută este o afecțiune inflamatorie reversibilă a cărei severitate variază de la edem local și steatonecroză până la necroză parenchimatoasă hemoragică generalizată. Pancreatita acută este destul de frecventă, cu o incidență anuală în țările occidentale de 10-20 de cazuri la 100.000 de persoane. Aproximativ 80% din cazuri sunt atribuite bolii de tract biliar sau alcoolismului (Tabelul 16-1). Circa 5% din pacienții cu litiază biliară dezvoltă pancreatită acută, iar calculii biliari sunt implicați în 35-60% din toate cazurile.

Tabelul 16-1 Factorii etiologici ai pancreatitei acute

Metabolici
Alcoolism*
Hiperlipoproteinemie
Hipercalcemie
Medicamente (e.g. azatioprină)
Genetici
Mutații ale genelor inhibitorilor tripsinogenului cationic (<i>PRSS1</i>) și al tripsinei (<i>SPINK1</i>)
Mecanici
Calculi biliari*
Traumatisme
Leziuni iatrogene
Leziuni perioperatorii
Proceduri endoscopice cu injectare de colorant
Vasculari
Șoc
Ateroembolie
Poliarterită nodoasă
Infecțioși
Oreion
Virus Coxsackie

*Cele mai frecvente cauze în SUA

Consumul excesiv de alcool a fost identificat drept cauză de pancreatită acută în procente variabile, de la 65% din cazuri în SUA la 5% sau mai puțin în Marea Britanie.

Alte cauze de pancreatită acută sunt:

- Obstrucția ductelor pancreatice nelegată de calculii biliari (e.g. cauzată de neoplasme periampulare precum cancerul pancreatic, pancreas divisum, „nămolul” biliar, sau paraziți, în special *Ascaris lumbricoides* și *Clonorchis sinensis*)
- Medicamente anticonvulsivante, agenți chimioterapici utilizați în terapia cancerului, diuretice tiazidice, estrogeni și peste alte 85 medicamente
- Infecții cu virusul urlian sau cu virus Coxsackie
- Tulburări metabolice, precum hipertrigliceridemie, hiperparatiroidism și alte stări hipercalcemice
- Ischemia determinată de tromboză vasculară, embolie, vasculită sau șoc
- Traumatisme, atât cele externe (cauzate prin lovire, cădere), cât și cele iatrogene produse în timpul unei operații sau al endoscopiei
- Mutații moștenite ale genelor care codifică enzimele pancreatice sau inhibitorii lor (e.g. *SPINK1*). De exemplu, *pancreatita ereditară* este o boală autozomal dominantă cu penetranță de 80%, caracterizată prin crize recurente de pancreatită severă, cu debut în copilărie. Este cauzată de mutații ale genei *PRSS1*, care codifică tripsinogenul, proenzima tripsinei pancreatice. Mutațiile modifică locul în care tripsina se scindează și se inactivează, suprimând un important mecanism de control prin feedback negativ. Acest defect duce nu numai la hiperactivarea tripsinei, ci și la activarea în exces a multor altor enzime digestive a căror activitate depinde de scindarea tripsinei. Această activitate necontrolată a tripsinei (o protează) favorizează autodigestia și lezarea pancreasului.

De notat, 10-20% din cazurile de pancreatită acută nu au o cauză identificabilă (*pancreatita idiopatică*), deși există dovezi care sugerează că ar putea avea o bază genetică.

MORFOLOGIE

Modificările fundamentale din pancreatita acută sunt (1) **extravazarea microvasculară care produce edem**, (2) **steatonecroză prin lipaze**, (3) **o reacție inflamatorie acută**, (4) **distrugerea proteolitică a parenchimului pancreatic** și (5) **distrugerea vaselor sanguine cu apariția hemoragiei interstițiale**.

În formele mai ușoare de boală, modificările histologice includ edem interstițial și zone focale de steatonecroză în țesutul pancreatic și în grăsimea peripancreatică (Fig. 16-1, A). Steatonecroza este cauzată de distrugerea enzimatică a adipocitelor; acizii grași eliberați se combină cu calciul pentru a forma săruri insolubile care precipită in situ.

În formele mai severe, ca **pancreatita acută necrotică**, necroza țesutului pancreatic afectează țesuturile acinar și ductal dar și insulele Langerhans; leziunile vasculare produc hemoragie în parenchimul pancreatic. Macroscopic pancreasul prezintă zone de hemoragie roșu-închis intercalate cu focare de steatonecroză alb-gălbui, de culoarea cretei (Fig. 16-1, B). Steatonecroza se poate produce și în grăsimea extrapancreatică, inclusiv în epiploon și în mezenter, și chiar în afara cavității abdominale (e.g. în grăsimea subcutanată).

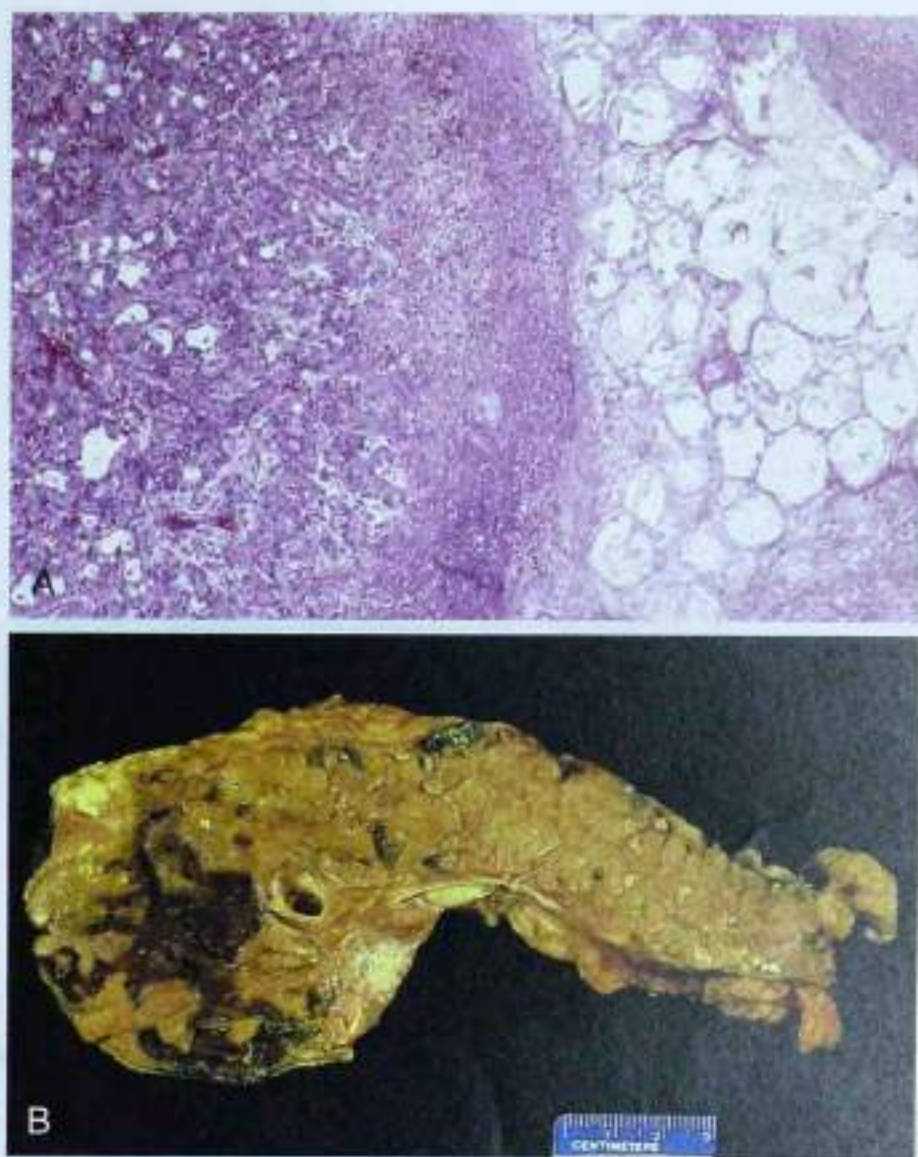


Figura 16-1 Pancreatită acută. **A**, Imaginea de microscopie arată o regiune de steatonecroză (*dreapta*) și necroză parenchimatoasă pancreatică focală (*centru*). **B**, Pancreasul a fost secționat longitudinal – se observă arii întunecate de hemoragie în masa pancreatică și o zonă focală de steatonecroză albicioasă în grăsimea peripancreatică (*stânga sus*).

În cele mai multe cazuri, peritoneul conține un lichid seros, ușor tulbure, cu nuanță maronie, și care conține globule de grăsime (provenite din țesutul adipos digerat enzimatic). În forma cea mai severă de boală, **pancreatita hemoragică**, necroza extinsă a parenchimului este însoțită de hemoragie difuză în parenchimul glandei.

PATOGENEZĂ

Modificările histologice prezente în pancreatita acută sugerează **autodigestia parenchimului pancreatic sub acțiunea enzimelor pancreatice hiperactivate**. După cum s-a menționat mai sus, formele inactive ale enzimelor pancreatice stocate în granule de zimogen trebuie să fie scindate enzimatic pentru a fi activate; tripsina este un element central în acest proces, deci **activarea tripsinei este un eveniment declanșator esențial în pancreatita acută**. Generarea în exces a tripsinei din tripsinogen (forma sa proenzimatică) poate duce la auto-activarea tripsinei și a altor proenzime (e.g. fosfolipaze și elastaze) care contribuie la procesul de autodigestie. De asemenea, tripsina transformă prekalikreina în forma sa activată, declanșând astfel sistemul kininelor, iar prin activarea factorului XII (factorul Hageman) activează și sistemul coagulării și sistemul complementului (Capitolul 2).

Activarea enzimatică inițială care duce la pancreatită acută se poate realiza prin trei căi distincte (Fig. 16-2):

- **Obstrucția ductelor pancreatice.** Staza nămolului biliar sau a unui calcul biliar, sau compresia externă a sistemului ductal de către o formațiune blochează fluxul ductal, crește presiunea intraductală și permite acumularea unui lichid interstițial bogat în enzime. Deoarece lipaza este secretată într-o formă activă, se produce steatonecroză locală. Țesuturile lezate, miofibroblastele periacinare și leucocitele eliberează apoi citokine proinflamatorii care favorizează inflamația locală și edemul interstițial prin extravazarea la nivelul microvascularizației. Edemul agravează scăderea fluxului sanguin local, și astfel apare insuficiența vasculară și leziuni ischemice în celulele acinare.
- **Leziunile primare ale celulelor acinare.** Acest mecanism patogen intervine în pancreatita acută cauzată de ischemie, infecții virale (e.g. oreion), medicamente și traumatisme directe ale pancreasului.
- **Defecte ale transportului intracelular al proenzimelor în celulele acinare.** În celulele acinare normale, enzimele digestive destinate stocării în granulele de zimogen (și ulterior eliberării extracelulare) și enzimele hidrolitice destinate stocării în lizozomi sunt transportate

pe căi distincte după sinteza lor în reticulul endoplasmic. Totuși, în unele modele animale de leziuni metabolice, proenzimele pancreatice și hidrolazele lizozomale sunt stocate împreună. Aceasta duce la activarea proenzimelor, ruperea lizozomilor (sub acțiunea fosfolipazelor) și eliberarea locală de enzime activate. Rolul acestui mecanism în pancreatita acută la om este neclar.

Consumul de alcool poate produce pancreatită prin mai multe mecanisme. Alcoolul crește tranzitor secretia pancreatică exocrină și contractia sfincterului Oddi (mușchiul care reglează tonusul în ampula Vater). În plus, alcoolul are efecte toxice directe asupra celulelor acinare, printre care inducerea stresului oxidativ în celulele acinare, care determină lezarea membranei (vezi mai jos). Consumul cronic de alcool induce secreția de suc pancreatic bogat în proteine, urmată de depunerea unor sedimente proteice compacte și obstrucția ductelor pancreatice de calibru mic.

Manifestări clinice

Durerea abdominală este manifestarea principală a pancreatitei acute. Are severitate variabilă, de la ușoară (o simplă jenă) până la severă și debilitantă. Pancreatita acută suspectată este diagnosticată în primul rând prin nivelurile

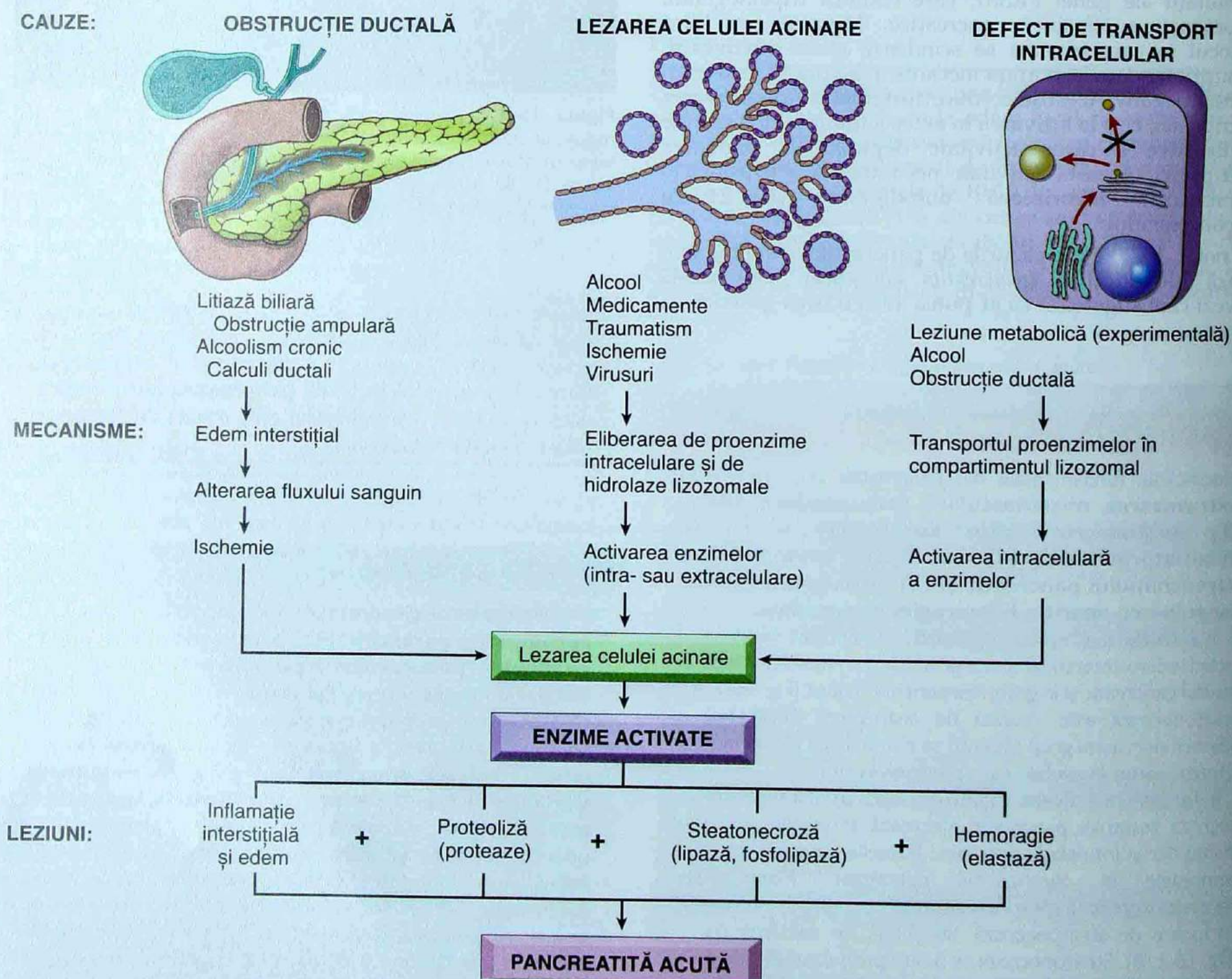


Figura 16-2 Patogeneză propusă pentru pancreatita acută.

plasmatică crescute ale amilazei și ale lipazei și prin excluderea altor cauze de durere abdominală. În 80% din cazuri pancreatita acută este ușoară și autolimitată; restul de 20% constituie forma severă a bolii.

Pancreatita acută este o urgență medicală de primul rang. Se manifestă prin „abdomen acut” instalat brusc, cu durere, apărare musculară abdominală și absența zgomotelor intestinale (un semn nefavorabil). Clasic, durerea este constantă și intensă și adesea iradiază în partea superioară a toracelui posterior; trebuie deosebită de durerea cu alte cauze precum ulcerul peptic perforat, colica biliară, colecistita acută însoțită de ruptură și ocluzia vaselor mezenterice însoțită de infarct intestinal.

Manifestările pancreatitei acute severe sunt cauzate de eliberarea sistemică a enzimelor digestive și activarea explozivă a răspunsului inflamator. Evaluarea clinică inițială poate evidenția leucocitoză, coagulare intravasculară diseminată (Capitolul 11), sindrom de detresă respiratorie acută (determinat de lezarea capilarelor alveolare) (Capitolul 12) și steatonecroză difuză. Colapsul vascular periferic (șocul) poate surveni rapid ca urmare a creșterii permeabilității microvasculare și a hipovolemiei consecutive, agravate de endotoxemie (din cauza ruperii barierelor dintre flora gastrointestinală și fluxul sanguin) și de insuficiența renală determinată de necroza tubulară acută (Capitolul 13).

Rezultatele testelor de laborator includ creșterea semnificativă a amilazei serice în primele 24 de ore, urmată (în 72-96 ore) de creșterea nivelurilor lipazei serice. Hipocalcemia poate fi cauzată de precipitarea calciului în zonele de steatonecroză; dacă este persistentă, atunci este un semn de prognostic rezervat. Pancreasul mărit și inflamăat poate fi vizualizat prin computer tomografie (CT) sau imagistică cu rezonanță nucleară (IRM).

Conduita terapeutică în pancreatita acută include terapie de susținere (e.g. menținerea tensiunii arteriale și combaterea durerii) și „repausul” pancreasului prin restricția totală a alimentelor și lichidelor. În 40-60% din cazurile de pancreatită acută necrotică, detritusurile necrotice sunt infectate de microorganisme Gram-negative din tractul alimentar, ceea ce complică suplimentar evoluția bolii. Deși majoritatea persoanelor cu pancreatită acută se vindecă în cele din urmă, în circa 5% din cazuri se produce decesul din cauza șocului în prima săptămână de boală; sindromul de detresă respiratorie acută și insuficiența renală acută sunt complicații care afectează nefavorabil

prognosticul. La pacienții care supraviețuiesc, sechelele bolii includ „abcse” pancreatice sau pseudochisturi pancreatice sterile sau infectate.

Pseudochisturile pancreatice

O sechelă frecventă a pancreatitei acute (și în special a pancreatitei alcoolice) este pseudochistul pancreatic. Zone lichefiate de țesut pancreatic necrotic ajung să fie izolate de pereți fibroși și să formeze un spațiu chistic, lipsit de tapetare epitelială (de aici denumirea de *pseudo*). Conținutul chistului este bogat în enzime pancreatice, iar evaluarea de laborator a aspiratului chistic poate fi suficientă pentru diagnostic. Pseudochisturile reprezintă aproximativ 75% din toate chisturile pancreatice. Deși multe pseudochisturi se vindecă spontan, ele se pot suprainfecta, iar pseudochisturile mai mari pot comprima sau chiar perfora structurile adiacente.

MORFOLOGIE

Pseudochisturile sunt de obicei solitare; ele sunt frecvent fixate de suprafața glandei și implică țesuturi peripancreatice ca omentul mic sau retroperitoneul dintre stomac și colonul transvers sau ficat (Fig. 16-3, A). Diametrul lor poate varia între 2 cm și 30 cm. Deoarece pseudochisturile se formează prin separarea prin pereți a zonelor de steatonecroză hemoragică, ele sunt alcătuite din detritus necrotic înconjurat de pereți fibroși de țesut de granulație fără tapetare epitelială (Fig. 16-3, B).

Pancreatita cronică

Pancreatita cronică este caracterizată prin inflamație de lungă durată, fibroză și distrugerea pancreasului exocrin; în stadiile avansate, este distrus și parenchimul endocrin. Deși pancreatita cronică poate fi cauzată de episoade repetate de pancreatită acută, *deosebirea principală dintre pancreatita acută și cea cronică este afectarea ireversibilă a funcției pancreatice în pancreatita cronică*. Prevalența pancreatitei cronice este dificil de determinat, dar variază probabil între 0,04% și 5% în populația SUA. De departe, cea mai frecventă cauză de pancreatită cronică este abuzul de alcool de lungă durată; bărbații de vârstă mijlocie reprezintă majoritatea pacienților în acest grup etiologic. Cauze mai puțin frecvente de pancreatită cronică sunt:

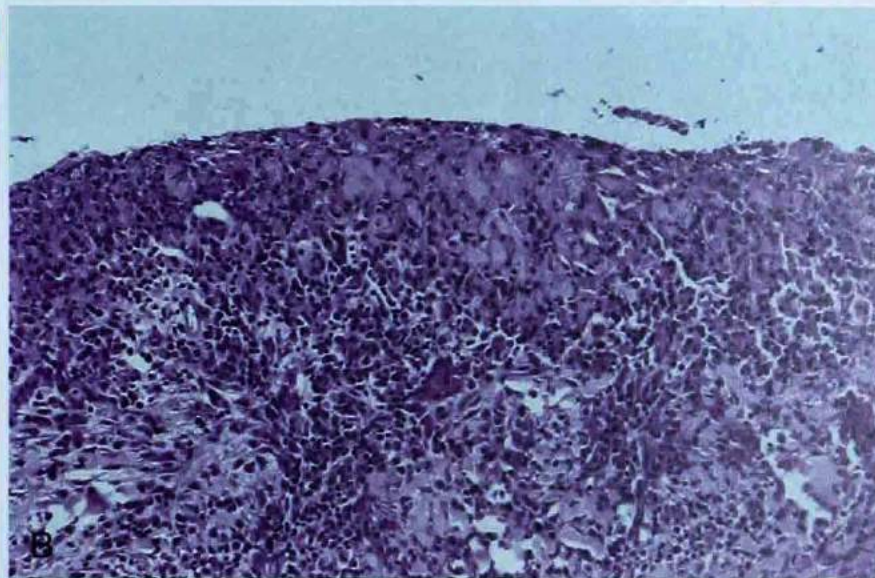


Figura 16-3 Pseudochist pancreatic. **A**, Secțiune transversală care evidențiază un chist imprecis delimitat cu un perete necrotic maroniu. **B**, Histologic, chistul nu este tapetat de un epiteliu propriu-zis, ci de fibrină și țesut de granulație, cu modificări tipice de inflamație cronică.

- **Obstrucția** de lungă durată a ductelor pancreatice (e.g. de către pseudochisturi, calculi, neoplasme sau pancreas divisum).
- **Pancreatita tropicală**, o afecțiune eterogenă insuficient studiată, prezentă în Africa și în Asia, în cadrul căreia un subgrup de cazuri are un substrat genetic.
- **Pancreatita ereditară** determinată de mutații ale genei tripsinogenului pancreatic (*PRRS1*) (vezi Tabelul 16-1) sau ale genei *SPINK1* care codifică un inhibitor al tripsinei.
- **Pancreatita cronică asociată cu mutațiile CFTR**. Cum s-a discutat în detaliu în Capitolul 6, fibroza chistică este cauzată de mutații ale genei *CFTR*; proteina CFTR este exprimată și în epiteliul ductal pancreatic, iar mutațiile *CFTR* scad secreția de bicarbonat și cresc vâscozitatea secrețiilor, favorizând astfel precipitarea proteinelor.

Până la 40% din persoanele cu pancreatită cronică nu au factori predispozanți identificabili. Totuși, ca și în cazul pancreatitei acute, tot mai multe astfel de cazuri „idiopatice” sunt asociate cu mutații moștenite ale genelor care codifică funcția pancreatică exocrină normală. De exemplu, testele genetice arată că 25-30% din pacienții cu pancreatită „idiopatică” sunt purtători ai unor mutații de linie germinală ale genei *CFTR*, chiar dacă aceste mutații sunt diferite de cele care produc fibroza chistică multisistemică clasică. (Capitolul 6).

MORFOLOGIE

Pancreatita cronică se caracterizează prin **fibroză parenchimatoasă, număr și dimensiune redusă a acinilor și dilatare variabilă a ductelor pancreatice**; insulele Langerhans sunt relativ neafectate (Fig. 16-4, A). **Distrugearea acinilor** este o caracteristică constantă, de obicei însoțită de un infiltrat inflamator cronic în jurul lobulilor și al ductelor. Epiteliul ductal poate fi atrofiat sau hiperplazic, sau poate prezenta metaplazie scuamoasă și pot fi observate concrețiuni ductale (Fig. 16-4, B). Restul insulelor Langerhans devin încorporate în țesutul sclerotic, pot să fuzioneze și să pară mărite; în cele din urmă, ele dispar la rândul lor. La evaluarea macroscopică, glanda este dură, uneori cu ducte extrem de dilatate și cu concrețiuni calcificate vizibile.

Pancreatita autoimună este o formă distinctă de pancreatită cronică definită prin unul din următoarele două aspecte morfologice: (1) infiltrat pancreatic masiv cu limfocite și plasmocite, dintre care multe sunt pozitive pentru IgG4, însoțit de fibroză „concentrică” și venulită (**pancreatită sclerozantă limfo-plasmocitară**) sau (2) infiltrat periductal mixt compus din neutrofile, limfocite și plasmocite, care șterge adesea epiteliul ductal (**pancreatită periductală idiopatică**). Pancreatita autoimună cu IgG4 este o boală multisistemică și poate fi una dintre manifestările bolilor fibrozante cu IgG4 (Capitolul 4). Identificarea pancreatitei autoimune în ambele forme ale sale este importantă, deoarece ea poate mima cancerul pancreatic, dar și pentru că răspunde la terapia cu steroizi.

PATOGENEZĂ

Deși patogenезa pancreatitei cronice nu este bine definită, au fost propuse mai multe ipoteze:

- **Obstrucția ductală prin concrețiuni.** Mulți dintre agenți favorizanți ai pancreatitei cronice (e.g. alcoolul) cresc concentrația de proteine din secrețiile pancreatice, iar aceste proteine pot precipita și produce obstrucție ductală.
- **Toxico-metabolică.** Toxinele, inclusiv alcoolul și metaboliții săi, pot exercita un efect toxic direct asupra celulelor acinare, ducând la acumularea de lipide, distrugerea celulelor acinare și în cele din urmă fibroză parenchimatoasă.
- **Stresul oxidativ.** Stresul oxidativ produs de alcool poate genera radicali liberi în celulele acinare, provocând leziuni membranare (Capitolul 1) și eliberarea consecutivă de chemokine precum interleukina-8 (IL-8), care atrage celulele mononucleare inflamatorii. Stresul oxidativ favorizează de asemenea fuzionarea lizozomilor și a granulelor de zimogen, având ca rezultat necroza celulelor acinare, inflamație și fibroză.

Spre deosebire de pancreatita acută, în pancreatita cronică sunt secretate mai multe citokine profibrogenice, precum factorul de creștere și transformare β (TGF- β), factorul de creștere al țesutului conjunctiv și factorul de creștere plachetar. Aceste citokine determină activarea și proliferarea miofibroblastelor periacinare („celule stelate pancreatice”), care depozitează collagenul și au rol în patogenезa fibrozei.

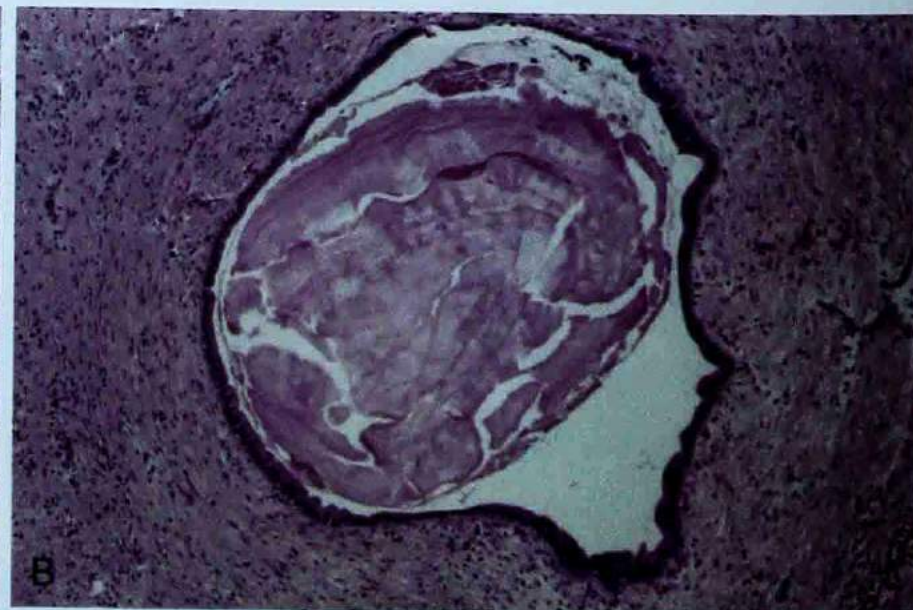
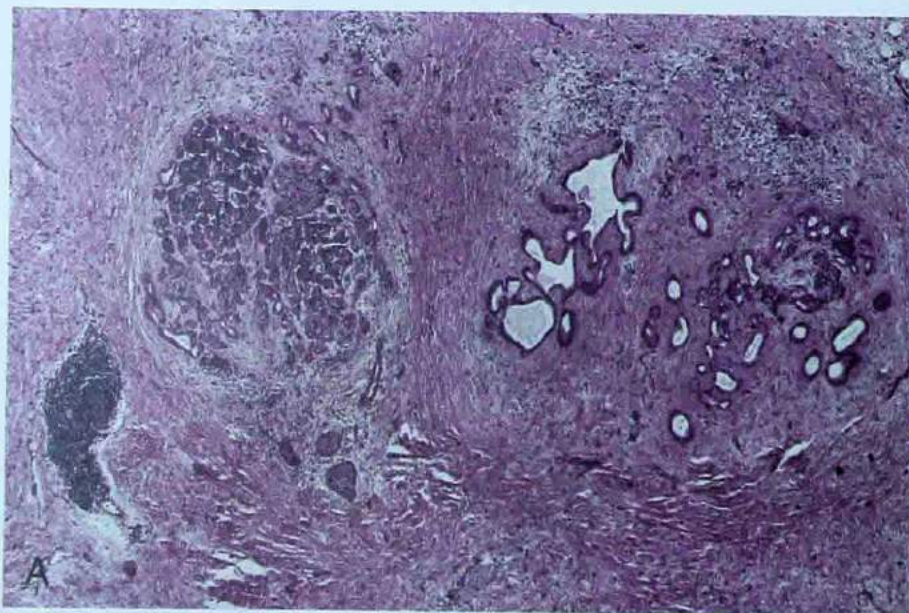


Figura 16-4 Pancreatită cronică. **A**, Fibroza extinsă și atrofia au lăsat doar insule (*stânga*) și ducte (*dreapta*) reziduale, cu o dispoziție „în ploaie” de celule inflamatorii de fază cronică și de țesut acinar. **B**, Imagine cu un obiectiv mai mare, ce ilustrează ductele dilatate cu concrețiuni eozinofile compactate la un pacient cu pancreatită alcoolică cronică.

Manifestări clinice

Pancreatita cronică se poate manifesta în mai multe moduri diferite. Se poate anunța prin crize repetate de icter, prin simptome vagi de indigestie, sau prin durere abdominală și lombară persistentă sau recurentă, sau poate fi complet silențioasă până când apare insuficiența pancreatică sau diabetul zaharat (ultimul este consecința distrugerii insulelor). Crizele pot fi declanșate de abuzul de alcool, de excesul alimentar (care crește secreția pancreatică), sau de opioide sau alte medicamente care cresc tonusul muscular al sfincterului Oddi.

Pentru diagnosticul de pancreatită cronică trebuie să existe un nivel înalt de suspiciune clinică. În timpul unei crize de durere abdominală poate exista febră ușoară și creșteri modeste ale amilazei serice. Însă, în faza terminală a bolii, distrugerea acinară poate fi atât de avansată încât nu există creșteri ale nivelului seric de enzime. Obstrucția produsă de calculi biliari se poate manifesta prin icter sau prin niveluri crescute ale fosfatazei alcaline serice. Pentru diagnostic este foarte utilă vizualizarea calcificărilor din pancreas prin CT sau ecografie. Alți indicatori ai prezenței bolii sunt pierderea în greutate și edemul hipoalbuminemic din cauza malabsorbției cauzate de insuficiența pancreatică exocrină.

Deși pancreatita cronică nu are de obicei potențial letal în mod acut, prognosticul pe termen lung este rezervat, rata de mortalitate fiind de 50% în 20-25 de ani. Pot apărea complicații precum insuficiența pancreatică exocrină severă și malabsorbția cronică, precum și diabetul zaharat. La alți pacienți, durerea severă cronică poate domina tabloul clinic. Pseudochisturile pancreatice (descrise anterior) apar la circa 10% din pacienți. Persoanele cu pancreatită ereditară au risc de 40% de a face cancer pancreatic de-a lungul vieții. Gradul în care alte forme de pancreatită cronică contribuie la apariția cancerului este necunoscut.

REZUMAT

Pancreatita

- **Pancreatita acută** se caracterizează prin inflamație și prin leziuni parenchimatose reversibile care variază de la edem focal și steatonecroză la necroză parenchimatasă generalizată și hemoragie; manifestările clinice variază foarte mult, de la durere abdominală ușoară până la colaps vascular cu efect mortal rapid.
- **Pancreatita cronică** se caracterizează prin leziuni parenchimatose ireversibile și formarea de cicatrici; manifestările clinice includ malabsorbția cronică (determinată de insuficiența pancreatică exocrină) și diabetul zaharat (determinat de distrugerea celulelor insulare).
- Ambele entități au în comun mecanisme patogene similare, iar pancreatita acută recurentă poate determina pancreatită cronică. **Obstrucția ductală și abuzul de alcool pe termen lung** sunt cele mai frecvente cauze în ambele forme. Hiperactivarea enzimelor pancreatice digestive (determinată de mutații ale genelor care codifică tripsinogenul sau inhibitorii tripsinei) și leziunile acinare primare (produse de toxine, infecții, ischemie, sau traumatism) sunt de asemenea cauze ale pancreatitei.

NEOPLASMELE PANCREATICE

Neoplasmele pancreatice exocrine pot fi chistice sau solide. Unele tumori sunt benigne, în timp ce altele se numără printre tumorile maligne cu cel mai mare potențial letal.

Neoplasmele chistice

Doar 5% până la 15% din toate chisturile pancreatice sunt neoplazice; ele constituie mai puțin de 5% din toate neoplasmele pancreatice. Unele dintre acestea sunt total benigne (e.g. chistadenomul seros); altele, precum neoplasmele chistice mucinoase, pot fi benigne sau maligne.

Chistadenoamele seroase

Chistadenoamele seroase reprezintă aproximativ 25% din totalul neoplasmelor pancreatice chistice; acestea sunt compuse din celule cubice bogate în glicogen care înconjoară chisturi mici ce conțin lichid clar, gălbui (Fig. 16-5). De obicei, tumorile se manifestă în a șaptea decadă de viață, prin simptome nespecifice ca durerea abdominală; raportul femei:bărbați este de 2:1. Aceste tumori sunt aproape toate benigne, iar rezecția chirurgicală este curativă pentru majoritatea pacienților. Cele mai multe chistadenoame seroase sunt purtătoare de mutații somatice ale genei supresoare a tumorii von Hippel-Lindau (VHL), al cărei produs se leagă de factorul 1 alfa indus de hipoxie (HIF1-alfa) și îi provoacă degradarea (Capitolul 5).

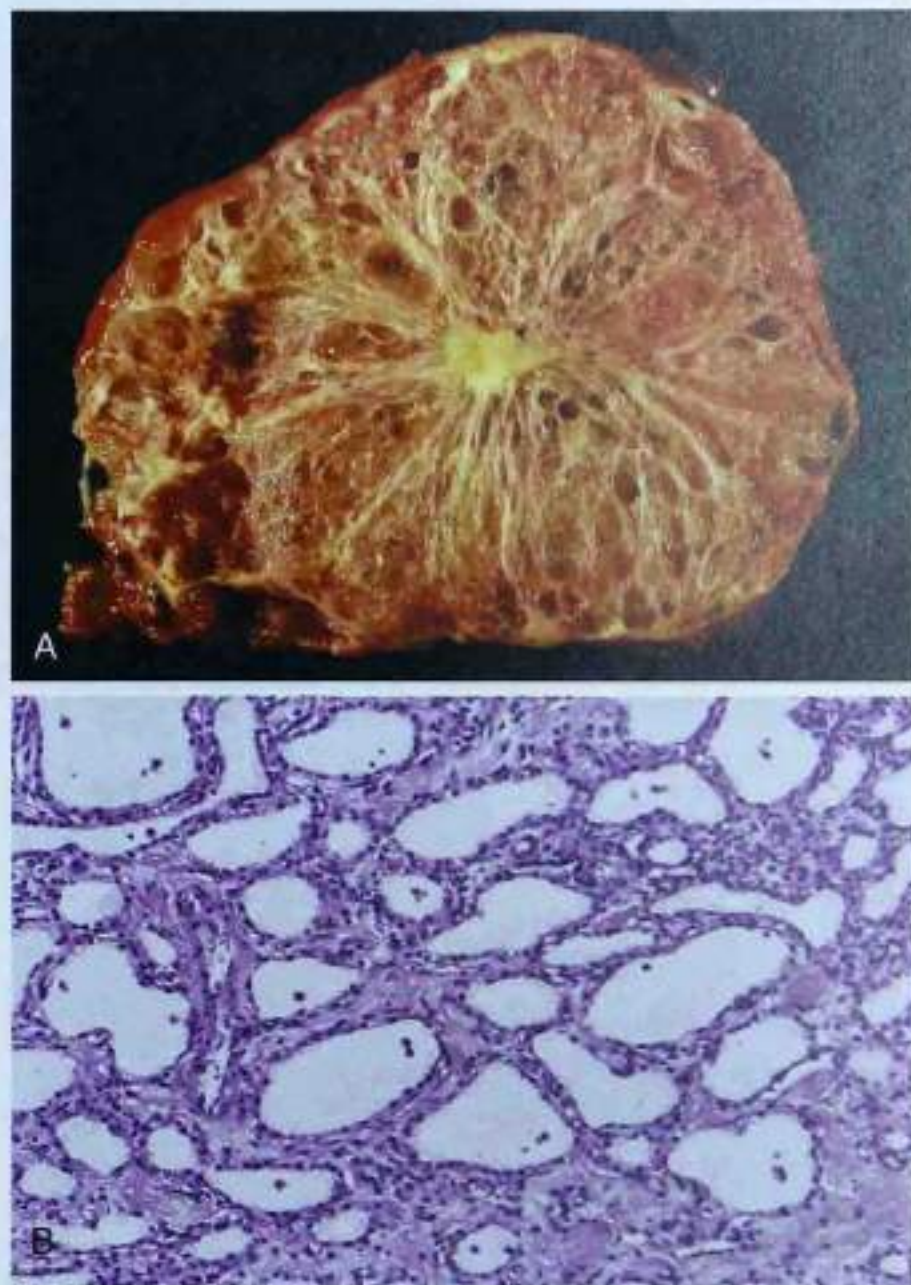


Figura 16-5 Chistadenom seros. **A**, Secțiune transversală printr-un chistadenom seros. Persistă numai un inel subțire de parenchim pancreatic normal. Chisturile sunt relativ mici și conțin lichid clar, gălbui. **B**, Chisturile sunt tapetate de epitelu cubic fără atipii.

Neoplasme chistice mucinoase

Aproape 95% din neoplasmele chistice mucinoase apar la femei, de obicei în corpul sau coada pancreasului și se manifestă ca tumori nedureroase, cu creștere lentă. Chisturile sunt pline cu mucină densă, aderentă, și sunt tapetate de un epiteliu mucinos cilindric asociat cu o stromă dens celulară asemănătoare cu cea a ovarului (Fig. 16-6). Pe baza gradului de atipie citologică și arhitecturală a epitelului care le tapetează, neoplasmele chistice mucinoase neinvazive sunt clasificate ca având *displazie scăzută*, *moderată* sau *severă*. Până la o treime dintre aceste chisturi pot fi asociate cu un adenocarcinom invaziv. Pancreatectomia distală este de obicei curativă pentru chisturile neinvazive, chiar și în cazul displaziei severe.

Neoplasmele mucinoase papilare intraductale

Neoplasmele mucinoase papilare intraductale (IPMN, engl. intraductal papillary mucinous neoplasms) sunt neoplasme intraductale producătoare de mucină. Spre deosebire de neoplasmele chistice mucinoase, IPMN apar mai frecvent la bărbați decât la femei și afectează mai frecvent capul pancreasului. IPMN se formează în ductele pancreatice principale sau în una din ramurile lui majore și sunt lipsite de stroma celulară prezentă în neoplasmele chistice mucinoase (Fig. 16-17). Ca și în cazul neoplasmelor chistice mucinoase, epitelii IPMN neinvazive au diverse grade de

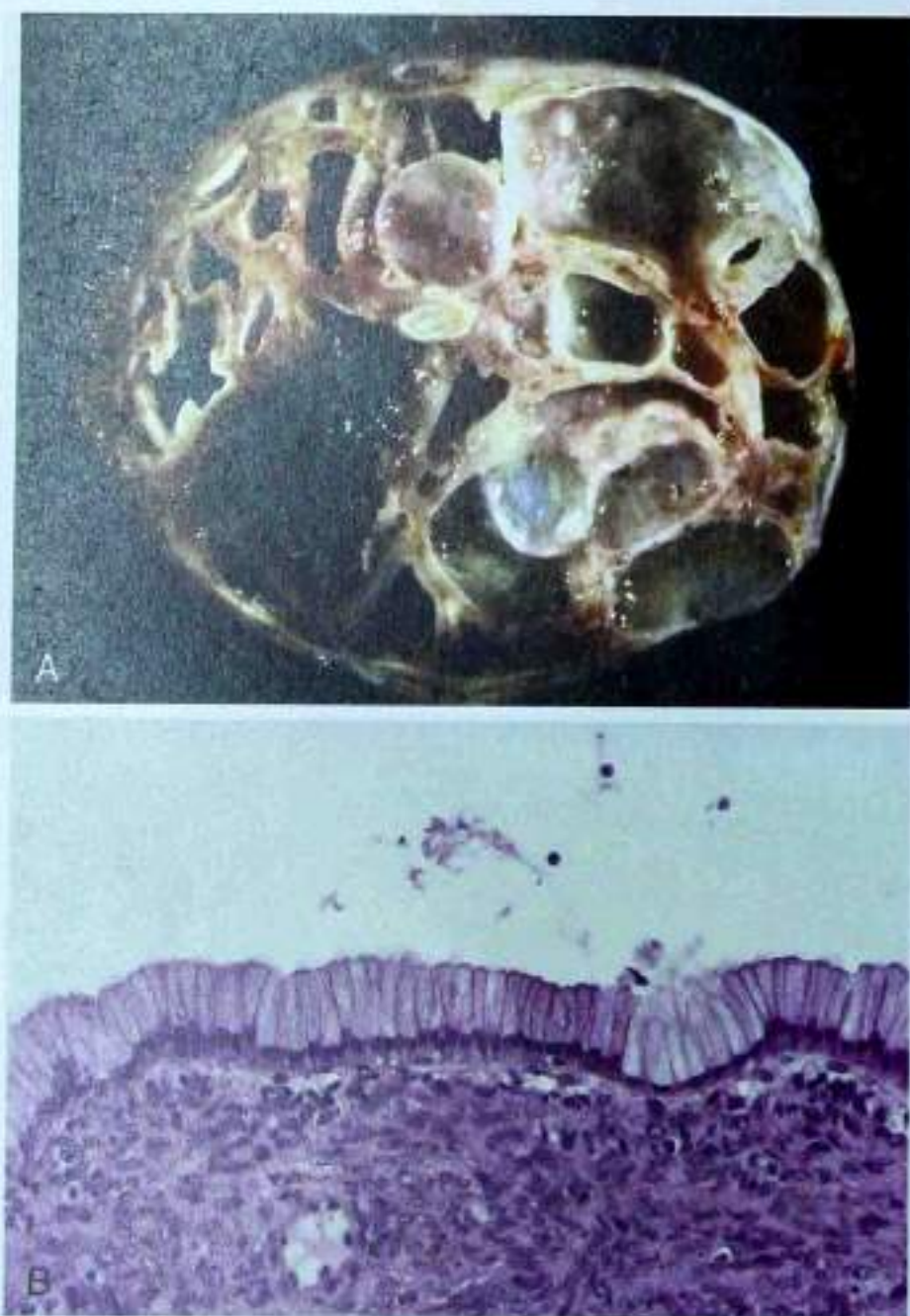


Figura 16-6 Neoplasm chistic mucinos. **A**, Secțiune transversală printr-un chist mucinos multilocular din coada pancreasului. Chisturile sunt mari și pline de mucină aderentă. **B**, Chisturile sunt tapetate de epiteliu mucinos cilindric, cu o stromă dens celulară de tip „ovarian”.

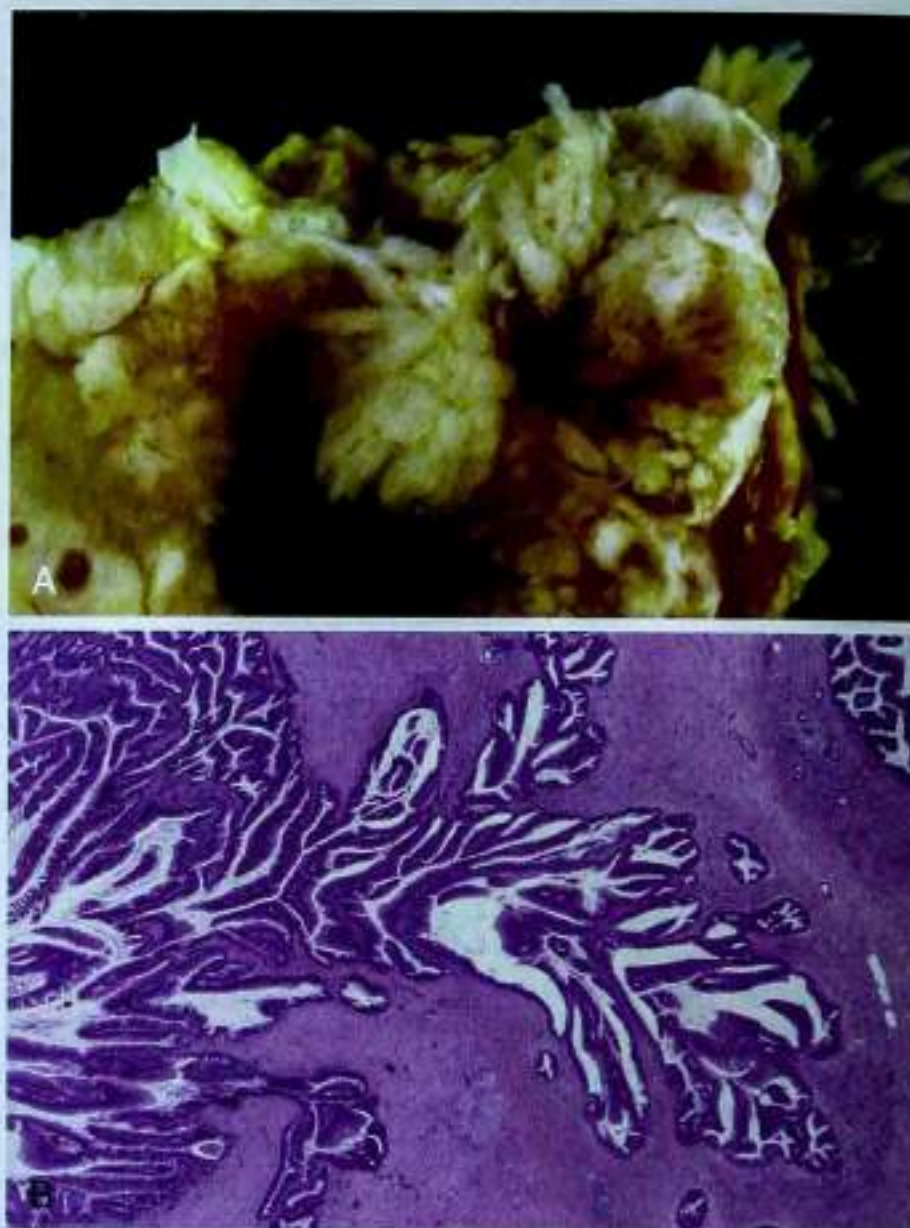


Figura 16-7 Neoplasm mucinos papilar intraductal. **A**, Secțiune transversală prin capul unui pancreas ce prezintă un neoplasm papilar proeminent care dilată ductul pancreatic principal. **B**, Neoplasm mucinos papilar al ductului pancreatic principal (stânga) cu extensie proximală în ductele și ductulele mici (dreapta).

displazie, iar un subgrup de leziuni este asociat cu o componentă a adenocarcinomului invaziv. Trebuie notat că până la două treimi dintre IPMN prezintă mutații oncogene ale *GNAS* pe cromozomul 20q13, care codifică subunitatea alfa a proteinei stimulatorie G, G_s (Capitolul 19). Activarea constitutivă a acestei proteine G determină o cascadă intracelulară care favorizează proliferarea celulară.

Carcinomul pancreatic

Adenocarcinomul ductal infiltrant al pancreasului (numit mai des „cancer pancreatic”) este a patra cauză de deces prin cancer în SUA, precedat numai de cancerul de plămân, colon și sân. Deși este substanțial mai puțin frecvent decât celelalte trei tipuri de cancer, carcinomul pancreatic este aproape de vârful listei, deoarece are una dintre cele mai înalte rate de mortalitate. Mai mult de 44.000 de americani au fost diagnosticați cu cancer pancreatic în 2010 și practic boala va cauza decesul în toate aceste cazuri; rata de supraviețuire la 5 ani este sumbră – mai puțin de 5%. Din păcate, Ralph Steinman, unul dintre laureații din 2011 ai premiului Nobel pentru fiziologie sau medicină, a murit de cancer pancreatic cu trei zile înainte de anunțarea premiului său.

PATOGENEZĂ

Ca toate cancerurile, cancerul pancreatic apare ca urmare a mutațiilor moștenite și dobândite ale genelor asociate cancerului. După un model analog celui observat în evoluția în mai multe etape a cancerului de colon (Capitolul 5), are loc o acumulare progresivă de modificări genetice în epiteliul pancreatic pe măsură ce acesta se transformă din non-neoplazic în leziuni precursorare neinvazive și în carcinomul invaziv (Fig. 16-8). Deși atât neoplasmele mucinoase papilare intraductale, cât și neoplasmele chistice mucinoase pot evolua către adenocarcinom invaziv și de aceea sunt considerate precursorare ale cancerului (cum s-a descris mai sus), cele mai frecvente leziuni precursorare ale cancerului pancreatic apar în ductele mici și în ductule și sunt numite **neoplazii intraepiteliale pancreatice (PanIN)**. Dovezile în favoarea relației de precursor al PanIN cu adevăratele procese maligne includ faptul că aceste leziuni microscopice sunt adesea adiacente carcinoamelor invazive și că amândouă au în comun mai multe modificări genetice. În plus, celulele epiteliale din PanIN prezintă o scurtare dramatică a telomerilor, care pot predispuce aceste leziuni la acumularea de anomalii cromozomiale suplimentare în evoluția lor spre carcinom invaziv.

Secvențierea recentă a genomului cancerului pancreatic a confirmat că patru gene sunt cel mai frecvent afectate de mutații somatice în cazul acestui neoplasm: *KRAS*, *CDKN2A/p16*, *SMAD4* și *TP53*:

- *KRAS* este oncogenă cel mai frecvent modificată în cancerul pancreatic; este activată printr-o mutație punctiformă în 80-90% din cazuri. Aceste mutații modifică activitatea GTPazei proprii a proteinei Kras astfel încât aceasta este constitutiv activă. La rândul ei, Kras activează mai multe căi de semnalizare intracelulare („efectori Kras”) care favorizează carcinogeneza (Capitolul 5).
- Gena *p16 (CDKN2A)* este gena supresoare tumorală cel mai frecvent inactivată în cancerul pancreatic, fiind inactivată în 95% din cazuri. Proteina *p16* are un rol esențial în controlul ciclului celular; inactivarea ei suprimă un punct de control important.
- Gena supresoare tumorală *SMAD4* este inactivată în 55% din cancerurile pancreatice și numai rareori în cazul altor

tumori; ea codifică o proteină care joacă un rol important în transducția semnalului în aval de receptorul TGF- β .

- Inactivarea genei supresoare tumorale *TP53* se produce în 50-70% din cancerurile pancreatice. Produsul acestei gene, *p53*, are o acțiune dublă, de întărire a punctelor de control ale ciclului celular și de inducere a apoptozei sau a senescentei (Capitolul 5).
- Mutațiile *VHL* sau *GNAS*, întâlnite în chisturile pancreatice mai sus menționate, nu au fost descrise în adenocarcinoamele ductale și determină o paletă largă de aspecte histopatologice și evoluție naturală a acestor leziuni.

Nu se știe ce determină aceste modificări moleculare. Cancerul pancreatic este în primul rând o boală a vârstnicilor, 80% din cazuri apărând între 60 și 80 de ani. Cel mai puternic factor de mediu este **fumatul**, care dublează riscul. De asemenea, pancreatita cronică și diabetul zaharat sunt amândouă asociate cu risc crescut de cancer pancreatic. Este dificil de stabilit dacă pancreatita cronică este cauza cancerului pancreatic sau dacă este un efect al bolii, deoarece mici canceruri pancreatice pot obliterate ductul pancreatic și implicit pot produce pancreatită cronică. Pe de altă parte, cum s-a discutat în Capitolul 5, inflamația cronică este considerată acum un factor favorizant al cancerului. În plus, nu este clar nici principiul de asociere a diabetului zaharat cu cancerul pancreatic, deoarece diabetul poate apărea ca o consecință a cancerului pancreatic și, de fapt, diabetul recent instalat la pacientul vârstnic poate fi primul semn de malignitate. A fost semnalată predispoziția familială a cancerului pancreatic, cunoscut fiind faptul că riscul de cancer pancreatic este crescut de diverse anomalii genetice ereditare. De exemplu, mutațiile de linie germinală ale genei familiale a cancerului mamar/ ovarian *BRCA2* sunt prezente în aproximativ 10% din cazurile de carcinom pancreatic apărute la persoanele cu origine evreiască Ashkenazi.

MORFOLOGIE

Aproximativ 60% din cancerurile pancreatice iau naștere în capul glandei, 15% în corp și 5% în coadă; în restul de 20% din cazuri, neoplasmul cuprinde în mod difuz întregul organ. Carcinoamele

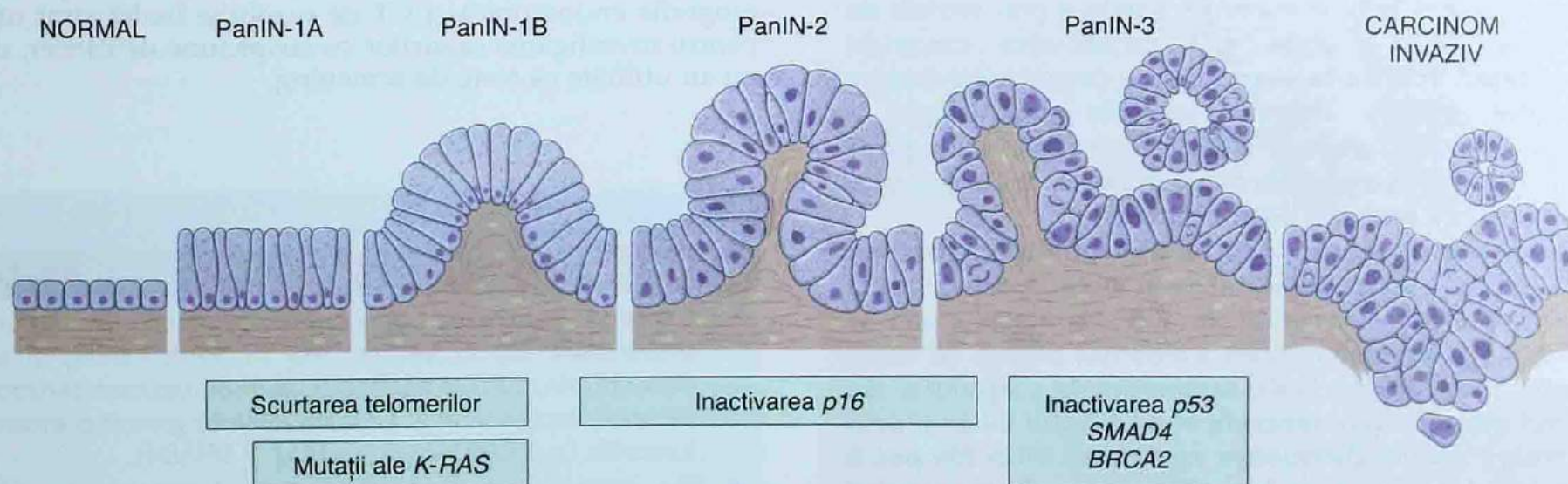


Figura 16-8 Model de evoluție pentru apariția cancerului pancreatic. S-a postulat că scurtarea telomerilor și mutațiile oncogenei *K-RAS* au loc în primele stadii, că inactivarea genei supresoare tumorale *p16* are loc în stadiile intermediare și că inactivarea genelor supresoare tumorale *TP53*, *SMAD4* și *BRCA2* se produce în stadiile terminale. Trebuie reținut că deși există o succesiune temporală generală a modificărilor, acumularea de mutații multiple este mai importantă decât apariția lor într-o anumită ordine. PanIN, neoplazie intraepitelială pancreatică. Numerele care urmează etichetelor de deasupra se referă la stadiile de dezvoltare ale PanIN.

(Modificat după Maitra A, Hruban RH: Pancreatic cancer. Annu Rev Pathol Mech Dis 3:157, 2008.)

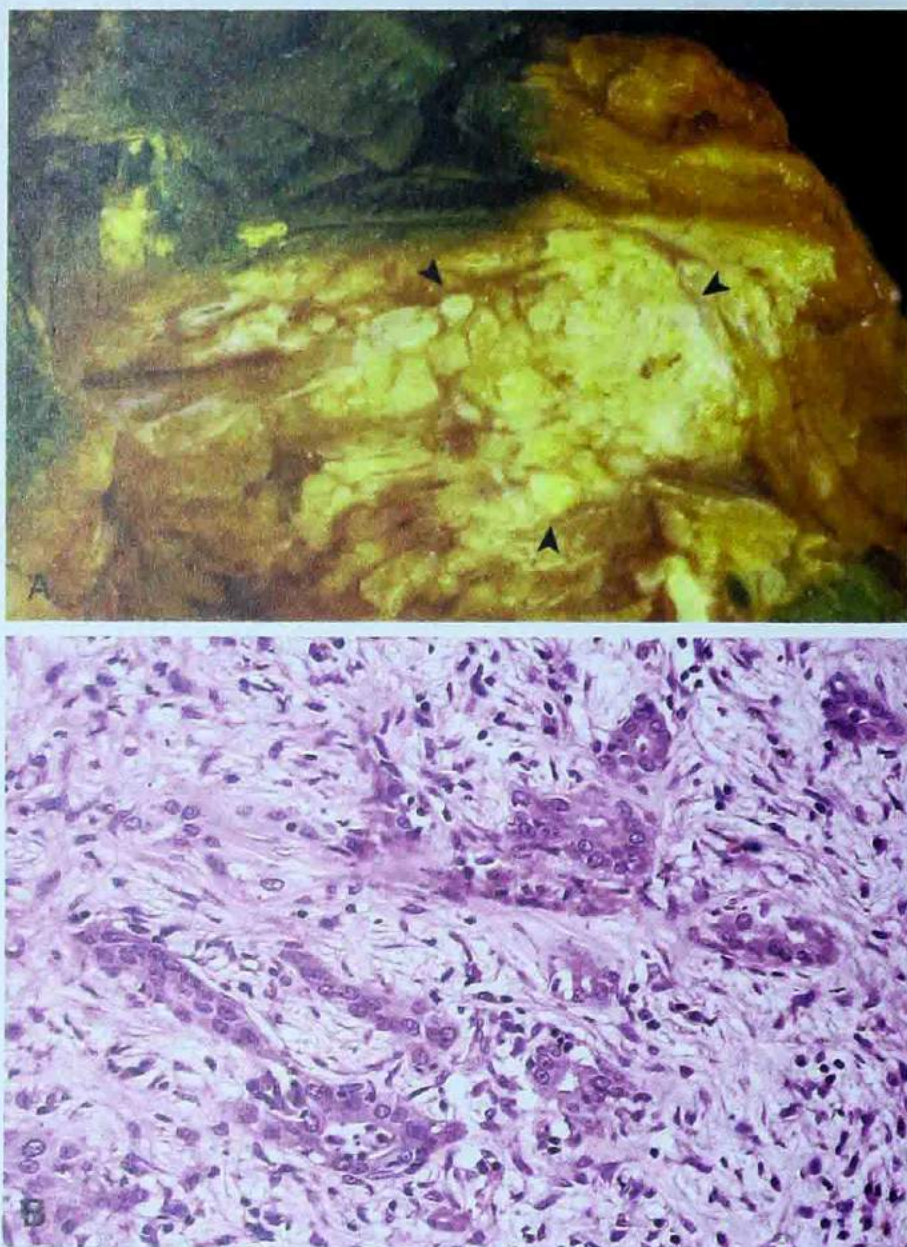


Figura 16-9 Carcinom pancreatic. **A**, Secțiune transversală prin capul pancreasului și ductul biliar comun adiacent - ambele prezintă o masă imprecis delimitată în pancreas (vârfurile de săgeată) și colorarea în verde a ductului cauzată de obstrucția totală a fluxului biliar. **B**, Glande incomplet formate sunt prezente într-o stromă fibroasă densă (desmoplazică) în țesutul pancreatic.

pancreasului sunt de obicei mase dure, alb-cenușii, stelate, imprecis delimitate (Fig. 16-9, A).

Marea majoritate a carcinoamelor sunt **adenocarcinoame ductale**, asemănătoare într-o anumită măsură cu epiteliul ductal normal prin formarea de glande și prin secreția de mucină. Două aspecte sunt caracteristice cancerului pancreatic: este foarte invaziv (chiar și cancerule pancreatice invazive „timpurii” invadează țesuturile peripancreatice în mod extensiv) și provoacă o reacție intensă a țesutului gazdă non-neoplazic reprezentată de fibroblaste, limfocite și matrice extracelulară (**reacție desmoplazică**).

Cele mai multe carcinoame ale capului pancreasului obliterează ductul biliar comun distal deoarece acesta străbate capul pancreasului. În 50% din aceste cazuri se produce o distensie marcată a arborelui biliar și de obicei pacienții au icter. În schimb, **carcinoamele corpului și ale cozii pancreasului nu comprimă tractul biliar și prin urmare rămân silențioase un anumit timp. Ele pot fi destul de mari și de larg diseminate în momentul diagnosticării.** Cancerule pancreatice se extind adesea în spațiul retroperitoneal, înglobând nervii adiacenți (explicând astfel durerea) și ocazional invadează splina, glandele suprarenale, coloana vertebrală, colonul transvers și stomacul. Ganglionii limfatici peripancreatici, gastrici, mezenterici,

omentali și porto-hepatici sunt implicați frecvent, iar ficatul este adesea mărit ca o consecință a focarelor metastatice. Pot apărea metastaze la distanță, în special în plămâni și în oase.

La examinarea microscopică, carcinomul pancreatic este de obicei un adenocarcinom moderat până la slab diferențiat, care formează structuri tubulare sau cuiburi de celule slab diferențiate și prezintă un model de creștere agresiv, profund infiltrativ (Fig. 16-9). O fibroză stromală densă însoțește invazia tumorală și există o tendință spre invazia perineurală în interiorul și în afara organului. Invazia limfatică este de asemenea frecvent întâlnită.

Formele mai puțin frecvente de cancer pancreatic cuprind **carcinoamele adenoscuamoase** cu diferențiere scuamoasă focală alături de diferențierea glandulară; și **carcinoame nediferențiate cu celule gigante similare osteoclastelor** aparținând liniei monocitare, amestecate în interiorul neoplasmului.

Manifestări clinice

Carcinoamele pancreatice rămân de obicei silențioase până când extinderea formațiunii tumorale comprimă o altă structură. În general durerea este primul simptom, dar în momentul în care apare durerea aceste cancerule sunt adesea în stadiu incurabil. *Icterul obstructiv* poate fi asociat cu carcinomul capului pancreasului, dar acesta rareori atrage atenția către cancer suficient de devreme pentru a permite o intervenție în timp util. Pierderea în greutate, anorexia, slăbiciunea și starea generală alterată sunt manifestări ale bolii avansate. *Tromboflebita migratorie (sindromul Trousseau)* apare la 10% din pacienți și este atribuit producerii de factori de agregare plachetară și pro-coagulanți de către tumoră sau produșii săi necrotici (Capitolul 3).

Evoluția clinică a carcinomului pancreatic este rapid progresivă și regretabil de scurtă. Mai puțin de 20% din cancerule pancreatice sunt rezecabile la momentul diagnosticului. Există o mare nevoie de biomarkeri capabili să identifice cancerule pancreatice primare, potențial curabile. Deși nivelurile serice ale multor enzime și antigene (e.g. antigenul carcinoembrionar și CA 19-9) sunt crescute în cancerul pancreatic, acești markeri nu sunt nici suficient de specifici, nici îndeajuns de sensibili pentru a fi utili pentru screening. Unele tehnici imagistice, precum ecografia endoscopică și CT de rezoluție înaltă sunt utile pentru investigarea cazurilor cu suspiciune de cancer, dar nu au utilitate ca teste de screening.

REZUMAT

Neoplasmele pancreatice

- Cancerul pancreatic ia naștere probabil din leziuni precursorare neinvazive (cel mai frecvent, PanIN) și se dezvoltă prin acumularea progresivă de mutații caracteristice ale unor oncogene (e.g. KRAS) și ale unor gene supresoare tumorale (e.g. CDKN2A/p16, TP53 și SMAD4).
- De obicei, aceste neoplasme sunt adenocarcinoame ductale care produc o reacție desmoplazică intensă.
- Cele mai multe cancerule pancreatice sunt diagnosticate într-un stadiu avansat, explicând rata crescută a mortalității.
- Icterul obstructiv este o trăsătură a carcinomului capului de pancreas; mulți pacienți prezintă și dureri severe.

BIBLIOGRAFIE

- Chen JM, Ferec C: Chronic pancreatitis: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 10:63, 2009. [A comprehensive review on the basic science aspects of chronic pancreatitis, including genetic causes.]
- DiMagno MJ, DiMagno EP: Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 25:454, 2009. [A clinically oriented review on the natural history and management of chronic pancreatitis.]
- Hidalgo M: Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 362:1605, 2010. [An outstanding clinically oriented update on pancreatic cancer, including newly emerging molecular targets for therapy.]
- Matthaei H, et al: Cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8:141, 2011. [A comprehensive review on pancreatic cysts and their clinical relevance.]
- Sand J, Nordback I: Acute pancreatitis: risk of recurrence and late consequences of the disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6:470, 2009. [An outstanding review on the late complications of acute pancreatitis, such as pseudocysts, and the progression to chronic pancreatic insufficiency.]
- Sugumar A, Chari ST: Autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 26:1368, 2011. [An excellent update on this newly emerging form of chronic pancreatitis, including a discussion of the major subtypes.]
- Vincent A, Herman J, Schulick R, et al: Pancreatic cancer. *Lancet* 378:607, 2011. [A state of the art clinical and pathologic review on pancreatic cancer.]
- Yadav D, Whitcomb DC: The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:131, 2010. [An excellent review on the pathogenesis of pancreatitis in the setting of alcohol and nicotine exposure, including the contribution of genetic susceptibility.]

Sistemul genital masculin și căile urinare inferioare

CUPRINSUL CAPITOLULUI

Penisul 657

Malformațiile 657

Leziunile inflamatorii 657

Neoplasmele 657

Scrotul, testiculul și epididimul 658

Criptorhidismul și atrofia testiculară 658

Leziunile inflamatorii 659

Afecțiunile vasculare 659

Neoplasmele testiculare 659

Prostata 663

Prostatita 663

Hiperplazia benignă de prostată (hiperplazia nodulară) 664

Carcinomul de prostată 665

Ureterul, vezica urinară și uretra 668

Ureterul 668

Vezica urinară 668

Bolile cu transmitere sexuală 671

Sifilisul 671

Gonoreea 674

Uretrita negonococică și cervicita 676

Limfogranulomul venerian 676

Șancroidul (șancrul moale) 677

Granulomul inghinal 677

Trichomoniata 677

Herpes simplex genital 678

Infecția cu virusul papilloma uman 678

PENISUL

Malformațiile

Cele mai frecvente malformații ale penisului sunt anomaliile de localizare a orificiului uretral distal, respectiv *hipospadias* și *epispadias*. În *hipospadias*, cea mai frecventă dintre cele două afecțiuni, deschiderea anormală a uretrei se află pe fața ventrală a penisului, oriunde de-a lungul corpului penian. Acest orificiu uretral anormal este uneori îngustat și stenoizat, ducând la obstrucția tractului urinar și risc crescut de infecții urinare. Anomalia apare la 1 din 300 de nou-născuți vii de sex masculin și se poate asocia cu alte malformații congenitale, cum ar fi hernia inghinală și testiculul necoborât în scrot. În *epispadias*, orificiul uretral se deschide anormal pe fața dorsală a penisului.

Leziunile inflamatorii

Balanita și *balanopostita* sunt inflamații localizate ale glandului penian și, respectiv, ale prepuțului. Agenții cauzali cel mai frecvent întâlniți sunt: *Candida albicans*, bacteriile anaerobe, *Gardnerella* și bacteriile piogene. Cele mai multe cazuri apar ca o consecință a igienei locale deficitare, la bărbații necircumciși, la care se produce acumularea de celule epiteliale descumate, transpirație și detritusuri, cunoscute sub denumirea de *smegmă*, care acționează ca un iritant local. *Fimoza* este o afecțiune în care prepuțul nu poate acoperi cu ușurință glandul. Deși fimoza poate apărea ca anomalie congenitală, cel mai frecvent este o afecțiune dobândită, secundară cicatrizării prepuțului după episoade de balanopostită.

Neoplasmele

Peste 95% din neoplasmele penisului au originea în epiteliul scuamos. În Statele Unite, carcinoamele scuamocelulare ale penisului sunt relativ rare, reprezentând aproximativ 0,4% din cazurile de cancer apărute la bărbați. Totuși, în țările aflate în curs de dezvoltare, carcinomul penian apare cu o frecvență mult mai mare. Majoritatea cazurilor se înregistrează la pacienții necircumciși, cu vârsta peste 40 de ani. În patogeneza carcinomului scuamocelular al penisului au fost implicați mai mulți factori, reprezentați de igiena deficitară (cu expunerea consecutivă la carcinogeni potențiali conținuți în smegmă), fumatul și infecția cu virusul papilloma uman, în special cu subtipurile 16 și 18.

Carcinomul scuamocelular in situ al penisului (boala Bowen) apare la bărbații în vârstă, necircumciși și se prezintă, la examinarea macroscopică, sub forma unei plăci solitare pe corpul penisului. Examinarea histologică pune în evidență celule cu caractere morfologice maligne prezente în tot epidermul, fără invazia stromei subiacente (Fig. 17-1). Acestea vor da naștere, la aproximativ 10% din pacienți, unui carcinom scuamocelular infiltrativ.

Carcinomul scuamocelular invaziv al penisului se prezintă sub forma unei leziuni de culoare cenușie, cu cruste, papulară, cel mai frecvent localizată la nivelul glandului sau prepuțului. În multe cazuri, infiltrarea țesutului conjunctiv subiacent produce o leziune indurată, ulcerată, cu margini neregulate (Fig. 17-2). Histologic este un carcinom cheratinizat tipic, cu celule scuamoase. Prognosticul depinde de stadiul tumorii. În cazul leziunilor localizate, rata de supraviețuire la 5 ani este de 66% în timp ce carcinomul metastazat în ganglionii limfatici inghinali are o rată de supraviețuire de 27% la 5 ani. *Carcinomul verucos* este o varietate de carcinom scuamocelular, caracterizat printr-o arhitectură papilară, teoretic fără atipii

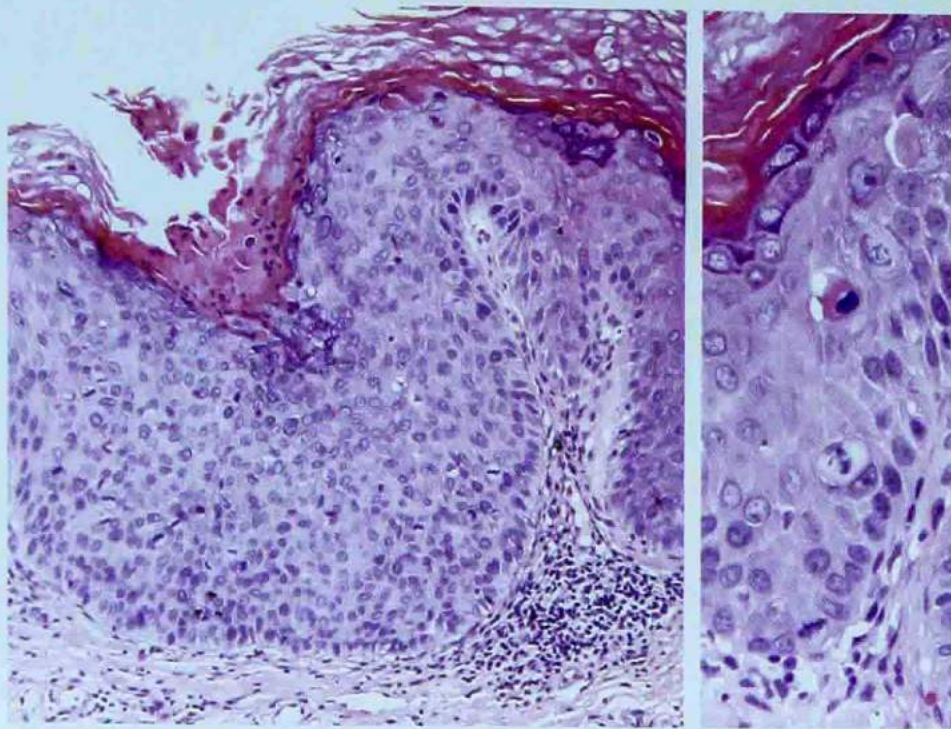


Figura 17-1 Carcinom in situ (boala Bowen) al penisului. Epiteliul situat deasupra membranei bazale intacte prezintă maturare întârziată și dezorganizare (stânga). Cu obiectiv mai mare (dreapta) se observă câteva mitoze, unele deasupra membranei bazale, o celulă discheratozică și pleiomorfism nuclear.

citologice și cu margini rotunjite, cu invaginări profunde. Carcinoamele verucoase sunt invazive local, dar nu metastazează.

SCROTUL, TESTICULUL ȘI EPIDIDIMUL

Tegumentul scrotului poate fi afectat de câteva procese inflamatorii, care cuprind infecții fungice localizate și dermatoze sistemice. Neoplaziile sacului scrotal sunt foarte rare. *Carcinomul scuamocelular*, cel mai des întâlnit dintre ele, este de interes istoric prin faptul că a fost prima afecțiune malignă umană asociată cu factori de mediu, datând din perioada în care Sir Percival Pott a observat incidența crescută a bolii la coșari. A urmat promulgarea decretului, de către Breasla Coșarilor, prin care membrii acesteia trebuiau să facă zilnic baie, rămânând una dintre cele mai eficiente măsuri de sănătate publică pentru prevenția cancerului. Câteva afecțiuni fără legătură cu testiculul și epididimul se pot prezenta și ele sub forma unei creșteri în volum a scrotului. *Hidrocelul*, cauza cea mai frecventă de hipertrofie scrotală, este produs de acumularea fluidului seros în interiorul tunicii vaginalis. Poate apărea ca răspuns la infecții sau tumori de vecinătate, sau poate fi idiopatic. Se poate diferenția cu ușurință de colecțiile purulente, limfatice sau hemoragice prin transiluminare (vizualizare sub acțiunea unei surse luminoase). Acumularea de sânge sau limfă în tunica vaginalis, denumite *hematocele* și, respectiv, *chilocel*, poate cauza de asemenea mărirea de volum a testiculului. În cazurile severe de obstrucție limfatică, cauzată de exemplu de filarioză, scrotul și membrul inferior se pot mări până la dimensiuni grotești - afecțiune numită *elefantiazis*.

REZUMAT

Leziunile penisului

- Carcinomul scuamocelular și leziunile sale precursorare sunt cele mai importante afecțiuni peniene. Multe dintre ele se asociază cu infecția HPV.
- Carcinomul scuamocelular apare la nivelul glandului sau al corpului penisului sub forma unei leziuni ulcerate, infiltrative care poate metastaza în ganglionii inghinali și, rareori, la distanță. Cele mai multe cazuri apar la bărbații necircumciși.
- Alte afecțiuni peniene importante cuprind anomaliiile congenitale în care este implicată deschiderea uretrei (epispadias, hipospadias) și bolile inflamatorii (balanita, fimoză).



Figura 17-2 Carcinom penian. Glandul este deformat de o formațiune ulcerată, infiltrativă.

Criptorhidismul și atrofia testiculară

Criptorhidismul reprezintă *lipsa coborârii testiculului în scrot*. În mod normal, acesta migrează din cavitatea abdominală în pelvis aproximativ în a treia lună de gestație, iar apoi, prin canalul inghinal în scrot pe parcursul ultimelor două luni de viață intrauterină. Diagnosticul de criptorhidism se poate stabili cu certitudine abia după vârsta de un an, în special la copiii prematuri, deoarece coborârea testiculului în scrot nu este întotdeauna completă la naștere. În jurul vârstei de un an, criptorhidismul afectează 1% din populația masculină. Această afecțiune este bilaterală la aproximativ 10% din pacienți. În marea majoritate a cazurilor, cauza criptorhidismului este necunoscută. Deoarece testiculul necoborât devine atrofic, criptorhidismul bilateral determină sterilitate. Însă, și criptorhidismul unilateral se poate asocia cu atrofia testiculului controlateral coborât, putând duce de asemenea la sterilitate. Pe lângă infertilitate, lipsa coborârii se asociază cu creșterea de 3-5 ori a riscului de *cancer testicular*. Pacienții cu criptorhidism unilateral au și ei risc crescut de a dezvolta cancer la nivelul testiculului controlateral, coborât normal, sugerând prezența unei anomalii răspunzătoare pentru creșterea riscului, alta decât simpla lipsă a coborârii. Coborârea și fixarea prin intervenție chirurgicală a testiculului necoborât în scrot (orhidopexie) înainte de pubertate scade probabilitatea de atrofia testiculară și reduce, dar nu elimină, riscul de cancer și infertilitate.

Testiculul afectat de criptorhidism poate avea dimensiuni normale în primii ani de viață, dar odată cu instalarea pubertății este de regulă prezent un anumit grad de atrofia. Dovezile microscopice ale atrofiei tubulare devin evidente în jurul vârstei de 5-6 ani, iar hialinizarea este prezentă la pubertate. În testiculul cu criptorhidism pot fi puse în evidență *focare intratubulare neoplazice cu celule germinale* (discutate ulterior) care reprezintă, cu mare probabilitate, precursorii unor tumori cu celule germinale care se vor

dezvolta ulterior. Modificări atrofile, similare celor apărute în testiculul afectat de criptorhidism, pot fi cauzate și de alte tipuri de agresiuni cum ar fi ischemia cronică, traumatismele, iradierea și chimioterapia antineoplazică, precum și afecțiuni asociate cu niveluri estrogenice crescute cronic (e.g. ciroza). Neoplazia intratubulară cu celule germinale nu reprezintă însă o caracteristică a acestor afecțiuni.

REZUMAT

Criptorhidismul

- Criptorhidismul constă în coborârea incompletă a testiculului, din cavitatea abdominală în scrot, și este prezent la aproximativ 1% din copiii de sex masculin cu vârsta de un an.
- Criptorhidismul bilateral și uneori chiar și criptorhidismul unilateral se asociază cu atrofie tubulară și sterilitate.
- Testiculul afectat de criptorhidism prezintă un risc de 3-5 ori mai mare de a dezvolta cancer testicular, care ia naștere din focarele intratubulare neoplazice cu celule germinale din interiorul tubulilor atrofici. Orhidopexia reduce riscul de sterilitate și cancer.

Leziunile inflamatorii

Leziunile inflamatorii ale testiculului sunt mai frecvente la nivelul epididimului decât al testiculului propriu-zis. Printre cele mai importante afecțiuni inflamatorii sunt bolile cu transmitere sexuală, care vor fi discutate ulterior în acest capitol. Alte cauze de inflamație testiculară sunt epididimita și orhita nespecifică, parotidita epidemică și tuberculoza. *Epididimita și orhita nespecifică* debutează de obicei ca o infecție primară a tractului urinar care diseminează ulterior la nivelul testiculului pe calea vas deferens sau prin limfaticile cordonului spermatic. Testiculul afectat este în mod tipic mărit de volum și sensibil, iar examenul histologic pune în evidență un infiltrat inflamator predominant neutrofilic. Orhita complică *parotidita epidemică* la peste 20% din adulții de sex masculin infectați, dar la copii este o complicație rară. Testiculul afectat prezintă edem și congestie și conține un infiltrat inflamator predominant limfo-plasmocitar. Orhita severă, cauzată de parotidita epidemică, poate conduce la necroză extensivă, la pierderea epiteliului seminifer, atrofie tubulară, fibroză și sterilitate. Unele afecțiuni, printre care infecțiile și leziunile autoimune, pot provoca și ele inflamație granulomatoasă testiculară. Dintre acestea, *tuberculoza* este cea mai frecventă. Tuberculoza testiculară debutează în general ca o epididimită, cu afectare secundară a testiculului. Histologic este prezentă inflamație granulomatoasă și necroză cazeoasă similară celei prezente în tuberculoza activă cu alte localizări.

Afecțiunile vasculare

Torsiunea sau răsucirea cordonului spermatic determină de obicei obstrucția drenajului venos testicular, fără afectarea patului arterial (care are perete mai gros și mai elastic), urmată de angorjare vasculară și infarct venos, dacă torsiunea nu este îndepărtată. Există două tipuri de torsiune testiculară. *Torsiunea neonatală* apare fie în uter, fie la scurt timp după naștere. Nu poate fi pusă în evidență nicio anomalie anatomică asociată, care să explice apariția ei. *Torsiunea la adult* apare în mod tipic în adolescență și se

manifestă prin durere testiculară cu debut brusc. Spre deosebire de torsiunea neonatală, torsiunea la adult apare ca urmare a unei anomalii anatomice bilaterale care conferă testiculului mobilitate crescută, dând naștere așa numitei variante „în limbă de clopot”. Apare frecvent fără o cauză evidentă; durerea cu debut brusc care anunță torsiunea poate trezi pacientul din somn.

Torsiunea este una dintre puținele urgențe urologice. Dacă testiculul este explorat chirurgical iar torsiunea cordonului poate fi corectată manual în primele 6 ore de la producere, există o mare probabilitate ca testiculul să rămână viabil. Pentru a preveni apariția torsiunii testiculului controlateral, acesta trebuie fixat chirurgical în scrot (orhidopexie).

Neoplasmul testicular

Neoplasmele testiculare apar la aproximativ 6 din 100.000 de bărbați. În grupa de vârstă cuprinsă între 15 și 34 de ani, când aceste neoplasme au incidență maximă, ele reprezintă cele mai frecvente tumori la bărbat. Tumori testiculare sunt un grup eterogen de neoplasme care cuprind tumori cu celule germinale și tumori stromale de cordoane sexuale. *La bărbați după pubertate, 95% din tumori apar din celulele germinale și toate sunt maligne.* Dimpotrivă, neoplasmele derivate din celulele Sertoli și Leydig (tumori stromale de cordoane sexuale) sunt foarte rare și de regulă benigne. În cele ce urmează, discuția se va concentra asupra tumorilor testiculare cu celulelor germinale.

Cauza neoplasmelor testiculare rămâne necunoscută. Tumori testiculare sunt mai frecvente la populația albă comparativ cu cea de culoare, iar incidența a crescut în populația albă în ultimele decade. Așa cum a fost specificat anterior, *criptorhidismul se asociază cu creșterea de 3-5 ori a riscului de cancer* la nivelul testiculului necoborât, precum și cu creșterea riscului de cancer al testiculului controlateral coborât. La aproximativ 10% din cazurile de cancer testicular este prezent un istoric de criptorhidism. Sindroamele intersexuale care cuprind sindromul de rezistență la androgeni și disgenezia gonadală, sunt și ele asociate cu creșterea frecvenței cancerului testicular. Este important istoricul familial deoarece frații pacienților cu tumori ale celulelor germinale au un risc crescut de 8-10 ori comparativ cu populația generală, ceea ce sugerează existența unor factori de risc ereditari. Dezvoltarea cancerului la un testicul se asociază cu creșterea marcată a riscului de neoplazie în testiculul controlateral. Un izocromozom al brațului scurt al cromozomului 12, i(12p) este prezent în aproape toate tumorile celulelor germinale, indiferent de tipul histologic. Gena (genele) mutantă produsă de această anomalie cromozomială precum și restul mutațiilor care contribuie la patogeniza moleculară a tumorilor celulelor germinale constituie subiect de cercetare.

Majoritatea tumorilor testiculare la bărbați după pubertate iau naștere din leziunea in situ *neoplazia intratubulară cu celule germinale*. Această leziune este prezentă în afecțiunile asociate cu risc înalt de a dezvolta tumori ale celulelor germinale (e.g. criptorhidism, disgenezie gonadală). Aceste leziuni in situ sunt prezente în țesutul testicular macroscopic „normal” adiacent tumorilor cu celule germinale în aproape toate cazurile.

Tumori testiculare ale celulelor germinale sunt subclasificate în seminoame și tumori cu celule germinale non-seminomatoase (Tabelul 17-1). Seminoamele, numite uneori seminoame „clasice” pentru a le deosebi de seminoamele spermatocitice mai rare (care vor fi discutate ulterior), reprezintă aproximativ 50% din neoplasmele testiculare cu celule germinale. Sunt identice histologic cu

Tabelul 17-1 Tumorile testiculare - rezumat

Tumora	Vârsta incidenței maxime (ani)	Morfologie	Marker(i) tumoral
Seminom	40-50	Placarde de celule poligonale identice, cu citoplasmă clară; limfocite la nivelul stromei	10% din pacienți au un nivel crescut de hCG
Carcinom embrionar	20-30	Celule slab diferențiate, pleiomorfe, dispuse în cordoane, placarde sau formațiuni papilare; majoritatea conțin elemente de sac vitelin și celule corio-carcinomatose.	Negativ (carcinom embrionar pur)
Tumorile sacului vitelin	3	Celule cubice sau cilindrice slab diferențiate, de tip endotelial	90% din pacienți prezintă un nivel crescut de AFP
Coriocarcinom	20-30	Citotrofoblast și sincitiotrofoblast fără formare de vilozități	100% din pacienți prezintă nivel crescut de hCG
Teratom	Toate vârstele	Țesuturi de la nivelul tuturor celor trei straturi de celule germinale, cu grad de diferențiere variabil	Negativ (teratom pur)
Tumora mixtă	15-30	Variabilă, dependentă de combinația de țesuturi; în mod obișnuit, teratom și carcinom embrionar	90% din pacienți prezintă nivel crescut de hCG și AFP

AFP alfa-fetoproteina; hCG, gonadotropina corionică umană.

disgerminoamele ovariene precum și cu germinoamele care apar la nivelul sistemului nervos central și în alte regiuni extragonadale.

MORFOLOGIE

Aspectul histologic al tumorilor cu celule germinale poate fi **pur** (adică sunt compuse dintr-un singur tip histologic) sau **mixt** (în 40% din cazuri). **Seminoamele** sunt tumori moi, bine demarcate, de culoare cenușiu-deschis care proemină pe suprafața de secțiune a testiculului (Fig. 17-3). Tumorile de mari dimensiuni conțin focare cu necroză de coagulare, de obicei fără hemoragie. Microscopic, seminoamele sunt alcătuite din **celule mari, uniforme, cu margini celulare distincte, cu citoplasmă clară, bogată în glicogen și cu nucleii rotunzi care conțin nucleoli evidenți** (Fig. 17-4). Celulele sunt de regulă dispuse în mici lobuli cu septuri fibroase intercalate. De obicei ori este prezent un infiltrat limfocitar care ocazional poate acoperi celulele neoplazice. Seminoamele pot fi însoțite și de o reacție granulomatoasă puțin intensă. În aproximativ 15% din cazuri sunt prezenți sincitiotrofoblaști care reprezintă sursa concentrației serice minim crescute de hCG, întâlnită la unii bărbați cu seminom pur. Prezența acestora nu are consecințe asupra prognosticului.

Deși seamănă ca denumire cu seminomul, **seminomul spermatocitic** este o entitate distinctă clinic și histologic. Este o tumora foarte rară. Față de alte tumori testiculare, apare la persoanele vârstnice; de regulă, pacienții au vârsta peste 65 de ani. Spre deosebire de seminoamele clasice, în cazul seminoamelor spermatocitice lipsește infiltratul limfocitar, granuloamele și sincitiotrofoblaștii; nu apar în asociere cu alte tipuri histologice de tumori cu celule germinale; nu se asociază cu neoplazii intratubulare ale celulelor germinale; și nu metastazează. Tumora este alcătuită de obicei din celule poligonale de mărimi variabile, dispuse în noduli sau plaje.

Carcinoamele embrionare sunt formațiuni bine definite, invazive, care conțin focare de hemoragie și necroză (Fig. 17-5). Leziunea primară poate fi mică, chiar și la pacienți cu metastaze sistemice. Celulele tumorale sunt **mari și au aspect primitiv, cu citoplasmă bazofilă, margini celulare slab definite și nucleii mari, cu nucleoli proeminenți**. Celulele neoplazice pot fi dispuse în plaje solide nediferențiate, sau pot conține structuri glandulare primitive și papile neregulate (Fig. 17-6). În majoritatea cazurilor, celulele caracteristice ale altor tumori cu celule germinale (e.g. tumora de sac vitelin, teratomul, coriocarcinomul) alternează cu zonele embrionare. Carcinoamele embrionare pure reprezintă doar 2-3% din tumorile testiculare cu celule germinale.



Figura 17-3 Seminom testicular care se prezintă ca o formațiune bine circumscrișă, palidă, cărnăasă, omogenă.

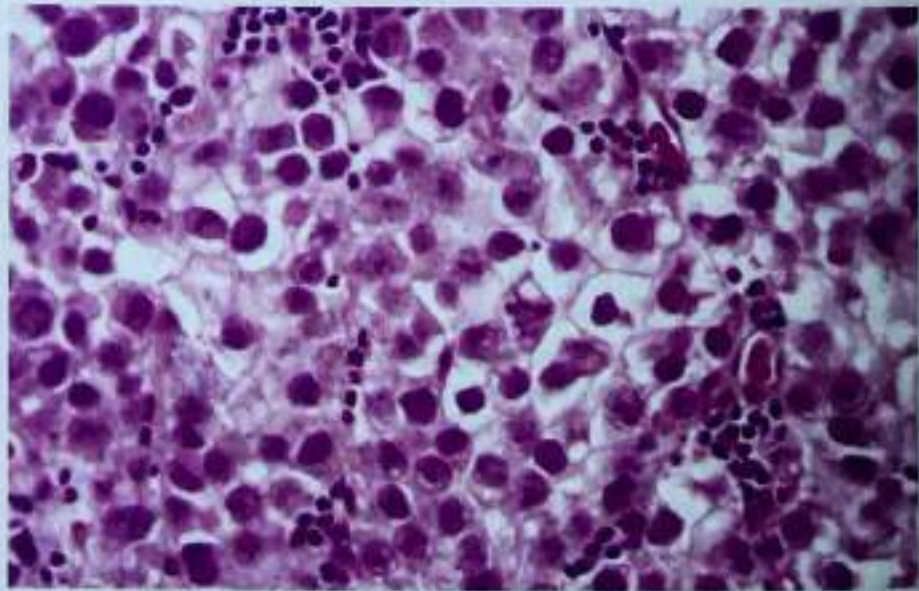


Figura 17-4 Seminom testicular. La examinarea microscopică se observă celule mari, cu membrană celulară distinctă, cu nucleii palizi și nucleoli bine reprezentați precum și un infiltrat limfocitar redus.

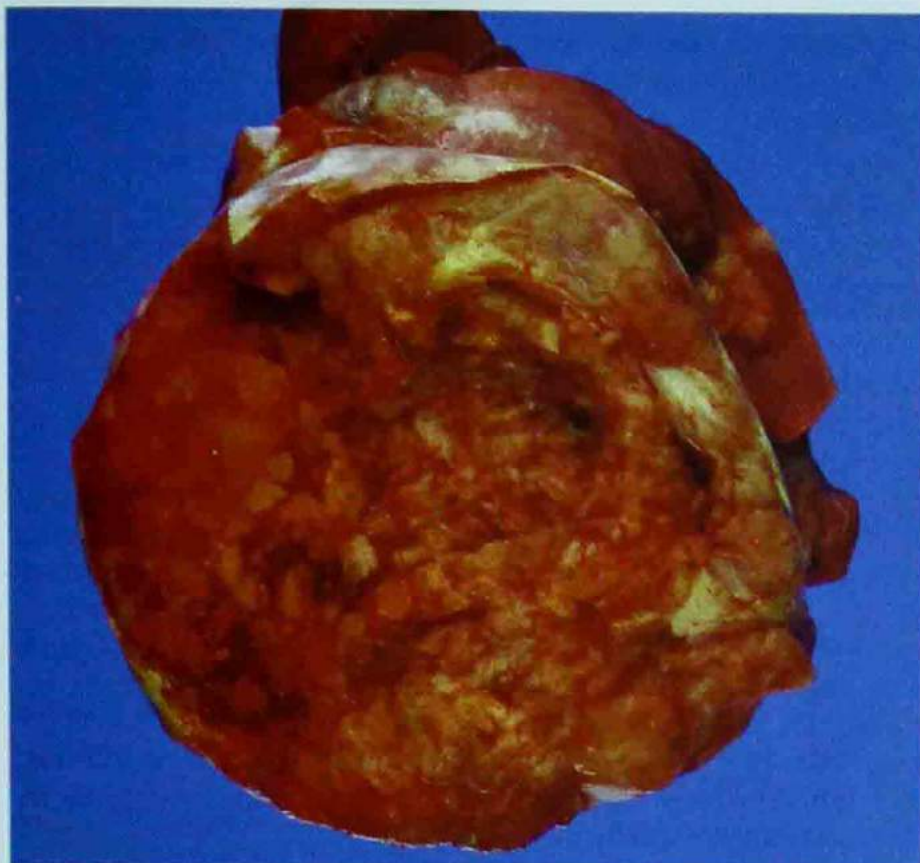


Figura 17-5 Carcinom embrionar. Spre deosebire de seminomul ilustrat în Fig. 17-3, această tumoră se prezintă ca o formațiune hemoragică.

Tumorile de sac vitelin sunt cele mai frecvente neoplazii testiculare primitive la copii cu vârsta sub 3 ani; la acest grup de vârstă prognosticul este foarte bun. La adult, tumorile de sac vitelin sunt de obicei asociate cu carcinomul embrionar. La examenul macroscopic, aceste tumori sunt deseori de mari dimensiuni și pot fi bine delimitate. Examenul histologic pune în evidență celule epiteliale cubice joase sau cilindrice care formează microchisturi, structuri sub formă de panglică (reticulare), plaje, glande și papile (Fig. 17-7). O caracteristică distinctă este prezența unor structuri asemănătoare cu glomerulii primitivi, așa numiți corpi **Schiller-Duval**. Tumorile prezintă frecvent granule hialine eozinofile în care pot fi puse în evidență, prin tehnici de imunohistochimie, α_1 -antitripsina și alfa fetoproteina (AFP). Așa cum se va menționa ulterior, AFP poate fi detectată și în ser.

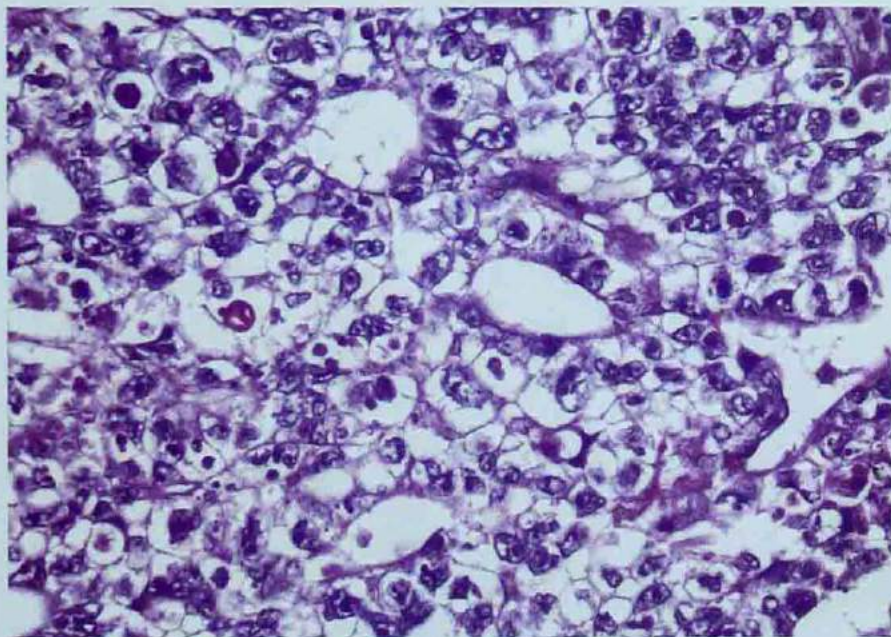


Figura 17-6 Carcinom embrionar. Se observă plajele de celule nediferențiate și structurile primitive de tip glandular. Nucleii sunt mari și hiperchromici.

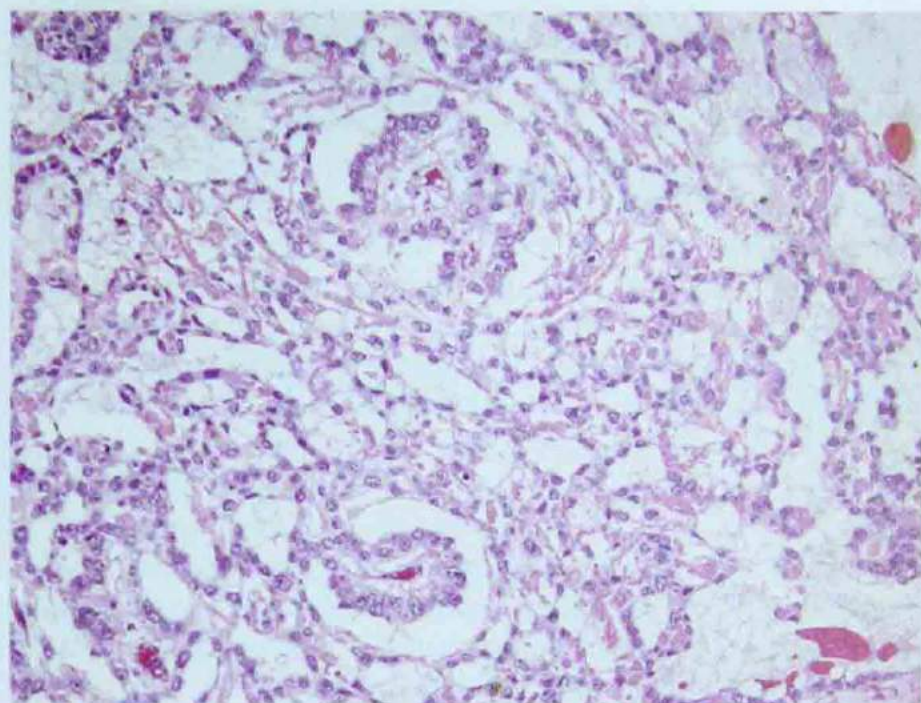


Figura 17-7 Tumoră de sac vitelin care conține arii de țesut microchistic cu textură laxă și structuri papilare asemănătoare unui glomerul primitiv (corpi Schiller-Duval).

Coriocarcinoamele sunt tumori în care celulele germinale neoplazice multipotente se diferențiază pe linie **trofoblastică**. La examinarea macroscopică, tumorile primare sunt de dimensiuni mici, nepalpabile, chiar și cele care au metastaze sistemice extinse. Examinarea microscopică arată că aceste tumori sunt alcătuite din plaje de celule cubice mici, intercalate neregulat cu (sau acoperite de) celule sincițiale mari, eozinofile, care conțin nuclei multipli de culoare închisă, pleiomorfi; acestea reprezintă diferențierea **citotrofoblastică** și, respectiv, **sincițiotrofoblastică** (Fig. 17-8). hCG din sincițiotrofoblaști poate fi identificat prin colorație imunohistochimică și are nivel crescut în ser.

Teratoamele sunt tumori în care celulele germinale neoplazice se diferențiază pe linii celulare somatice. Aceste tumori formează mase de consistență crescută care pe secțiune conțin chisturi și zone cartilaginoase evidente. Pot să apară la orice vârstă, din copilărie până în perioada de adult. Formele pure de teratom sunt de departe mai frecvente la copii,

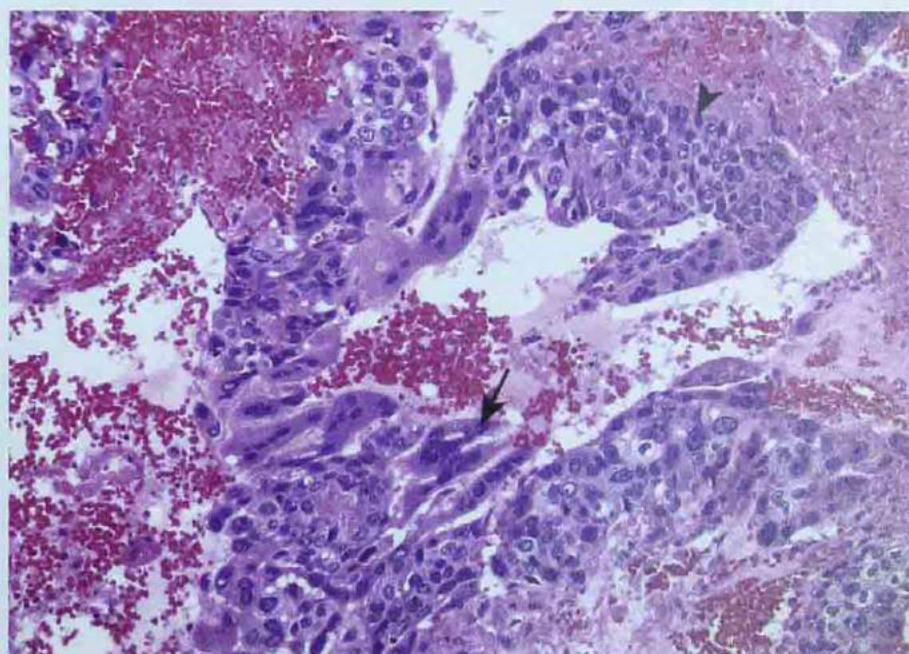


Figura 17-8 Coriocarcinom. Sunt prezente atât celulele citotrofoblastice cu nucleu central (vârf de săgeată, dreapta sus) cât și celule sincițiotrofoblastice cu nuclei hiperchromici multipli, răspândiți în citoplasma eozinofilă (săgeată, în mijloc). Hemoragia și necroza sunt semnificative.

situându-se pe locul al doilea ca frecvență după tumorile de sac vitelin. La adult, teratoamele pure sunt rare, constituind 2-3% din tumorile cu celule germinale și, asemenea carcinoamelor embrionare, majoritatea apar în combinație cu alte tipuri histologice. Teratoamele sunt alcătuite dintr-un amestec eterogen de celule diferențiate sau structuri complexe, cum ar fi țesut neural, fibre musculare, insule de cartilaj, grupări de epiteliu scuamos, resturi de țesut glandular tiroidian, epiteliu bronșic, precum și mici porțiuni de perete intestinal sau de substanță cerebrală, toate incluse într-o stromă fibroasă sau mixtă (Fig. 17-9). Elementele pot fi mature (similare cu diferite țesuturi prezente la adult) sau imature (cu caracteristici histologice specifice țesuturilor fetale sau embrionare). La bărbați, în perioada pre-pubertară, teratoamele sunt în mod tipic benigne, în timp ce teratoamele care apar după pubertate sunt maligne, având capacitatea de a metastaza indiferent dacă sunt alcătuite din elemente mature sau imature.

Chisturile dermoide și epidermoide, care apar frecvent la nivelul ovarului (Capitolul 18) sunt rare în cazul testiculului. Aceste tumori nu trebuie considerate teratoame deoarece sunt întotdeauna benigne, indiferent de vârsta pacientului.

Rareori, în interiorul unui teratom poate apărea o tumoră cu celule non-germinale - fenomen denumit „teratom cu transformare malignă”. Acest neoplasm poate fi un focar de

carcinom cu celule scuamoase, un adenocarcinom secretor de mucină, sau un sarcom. Importanța focarelor maligne cu celule non-germinale care apar într-un teratom constă în aceea că atunci când componentele celulare non-germinale migrează în afara testiculului, acestea nu răspund la chimioterapie; astfel, singura speranță de vindecare este posibilitatea de a rezeca metastazele.

Caracteristici clinice

Pacienții cu neoplasme testiculare cu celule germinale se prezintă de obicei cu o *formațiune testiculară nedureroasă* care (cu excepția cazului în care mărirea de volum este produsă de un hidrocel) nu este translucidă. Biopsierea neoplasmului testicular este asociată cu risc de diseminare a tumorii, ceea ce ar necesita excizia tegumentului scrotal asociată orhiectomiei. De aceea, abordarea standard a unei formațiuni testiculare solide constă în orhiectomie radicală, bazată pe prezumția de malignitate. Este posibil ca unele tumori, în special neoplasmele non-seminomatoase cu celule germinale, să fi metastazat la distanță la momentul diagnosticului, în absența unei leziuni testiculare palpabile.

Tumorile seminale și non-seminale diferă în ceea ce privește comportamentul și evoluția clinică. *Seminoamele rămân frecvent localizate la nivelul testiculului* pentru intervale destul de lungi și pot atinge dimensiuni considerabile înainte de a fi diagnosticate. Deseori, metastazele se produc în ganglionii limfatici iliaci și paraaortici, în special în regiunea

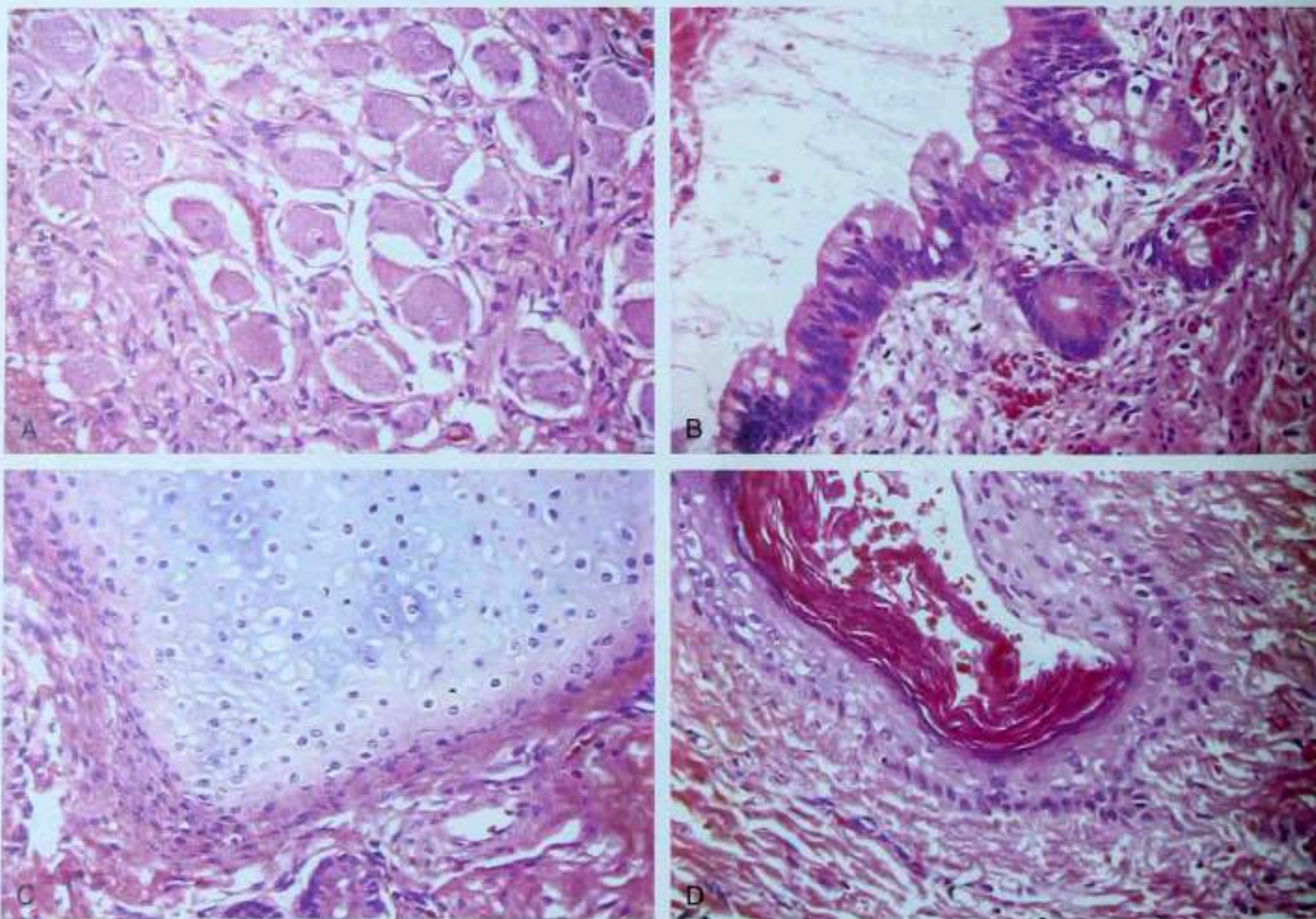


Figura 17-9 Teratom. Teratoamele testiculare conțin celule mature, aparținând liniilor celulare endodermice, mezodermice și ectodermice. **A-D**, Patru câmpuri diferite din același specimen tumoral, care conțin elemente neurale (ectodermice) (**A**), glandulare (endodermice) (**B**), cartilajinoase (mezodermice) (**C**) și epiteliale scuamoase (**D**).

lombară superioară. Metastazele hematogene apar în faza avansată a bolii. În schimb, neoplasmele non-seminale cu celule germinale tind să metastazeze mai devreme, atât pe cale limfatică cât și hematogenă. Metastazele hematogene se produc mai frecvent în ficat și plămâni. Leziunile metastatice pot fi identice cu tumora testiculară primară sau pot conține elemente ale altor tumori cu celule germinale.

Testarea markerilor tumoralilor secretați de tumorile cu celule germinale este importantă din două motive; acești markeri (enumerați în Tabelul 17-1 alături de caracteristicile clinice și morfologice cele mai reprezentative) sunt utili pentru stabilirea diagnosticului, dar au un rol chiar mai mare în urmărirea răspunsului tumoral la terapie după ce diagnosticul de certitudine este cunoscut. Gonadotropina corionică umană (hCG) este întotdeauna crescută la pacienții cu coriocarcinom și, așa cum s-a menționat, prezintă o creștere minimă la pacienții cu alte tipuri de tumori cu celule germinale care conțin doar celule sincitiotrofoblastice, fără citotrofoblaști. Creșterea alfa-fetoproteinei (AFP) la nivelul neoplasmului testicular indică prezența unor elemente tumorale de sac vitelin. Nivelul lactat-dehidrogenazei (LDH) se corelează cu încărcătura tumorală.

Tratamentul neoplasmelor testiculare cu celule germinale are o rată de succes remarcabilă. Deși anual apar peste 8000 de cazuri noi de cancer testicular în Statele Unite, boala este letală la mai puțin de 400 de bărbați. Ca o confirmare, după ce a fost tratat de cancer testicular cu metastaze la distanță, Lance Armstrong a obținut de șapte ori recordul la cursa de ciclism Tour de France! Seminomul, care are o mare radiosensibilitate și rămâne localizat pentru perioade lungi de timp, are cel mai bun prognostic. Peste 95% din pacienții aflați în stadii inițiale ale bolii pot fi vindecați. În tumorile non-seminale cu celule germinale, subtipul histologic nu influențează semnificativ prognosticul și ca urmare sunt tratate ca un grup. În aproximativ 90% din cazuri se obține remisiunea completă ca urmare a chimioterapiei agresive și majoritatea pacienților sunt vindecați. În schimb, coriocarcinomul pur are un prognostic sumbru. Cu toate acestea, atunci când reprezintă o componentă minoră a unei tumori mixte cu celule germinale, prognosticul nu este atât de mult influențat. În cazul tuturor tumorilor testiculare, recidivele apar de obicei în primii 2 ani după tratament, în mod tipic sub forma metastazelor la distanță.

- hCG este produsă de sincitiotrofoblaști și este întotdeauna crescută la pacienții cu coriocarcinom și la cei cu seminoame care conțin sincitiotrofoblaști. AFP este crescută atunci când există și o componentă tumorală de sac vitelin.

PROSTATA

Prostata poate fi împărțită în câteva regiuni distincte anatomic, dintre care cele mai importante sunt zona periferică și zona de tranziție (Fig. 17-10). Tipurile de leziuni proliferative care apar în fiecare din aceste regiuni sunt diferite. De exemplu, cele mai multe leziuni hiperplazice apar în zona de tranziție centrală, în timp ce majoritatea carcinoamelor (70-80%) se localizează în zonele periferice. Prostata conține glande alcătuite din două straturi de celule, un strat aplatizat de celule bazale și un strat apical de celule cilindrice secretorii. Stroma prostatică din jur este alcătuită dintr-un amestec de celule musculare netede și țesut fibros. Afecțiunile caracteristice acestui organ sunt infecțiile, inflamația, hiperplazia și neoplasmele, dintre care cancerul de prostată este de departe cel mai important din punct de vedere clinic.

Prostatita

Prostatita se împarte în patru categorii: (1) prostatită bacteriană acută (2-5% din cazuri), cauzată de aceleași microorganisme care produc alte infecții acute ale tractului

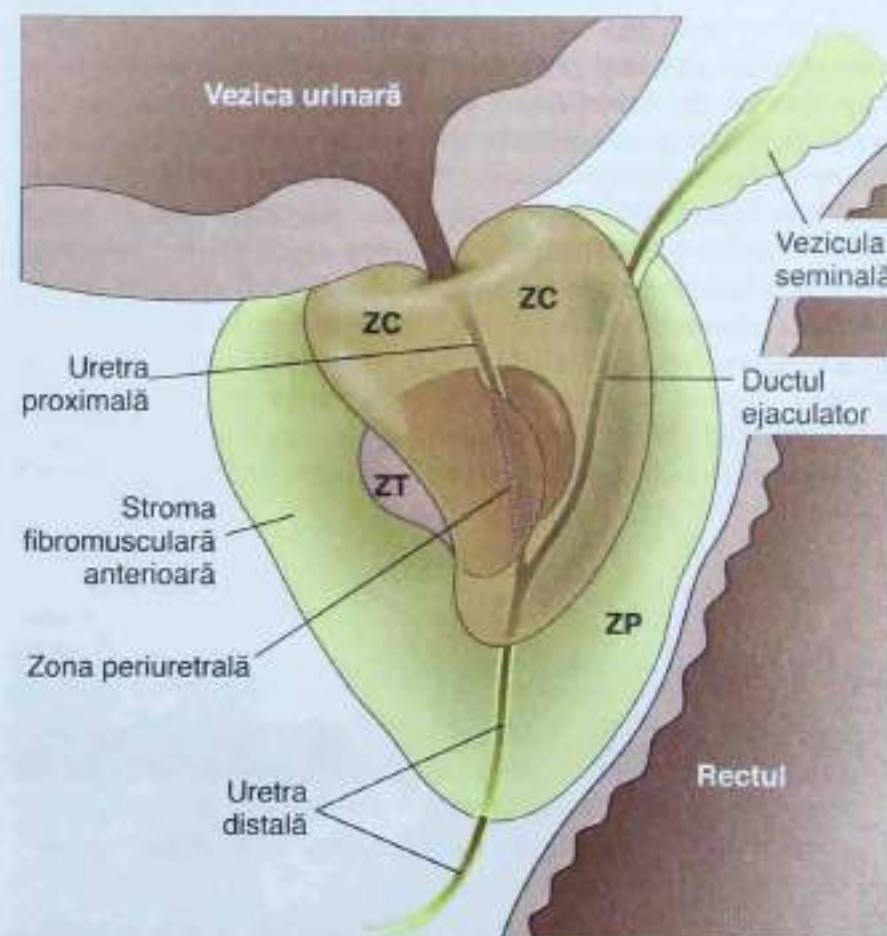


Figura 17-10 Prostata la adult. Prostata conține în mod normal câteva regiuni distincte: o zonă centrală (ZC), una periferică (ZP), o zonă de tranziție (ZT) și una periuretrală. Majoritatea carcinoamelor iau naștere din glandele periferice ale organului și frecvent sunt palpabile prin tușeu rectal. În schimb, hiperplazia nodulară are originea în glande cu localizare mai centrală și are probabilitate mai mare decât carcinomul de a produce obstrucție urinară în fazele inițiale ale evoluției.

REZUMAT

Tumorile testiculare

- Tumorile testiculare reprezintă cauza cea mai frecventă de mărire indolentă a volumului testicular. Apar deseori într-un testicul necoborât sau cu disgenezie testiculară.
- 95% din tumorile testiculare au originea în celulele germinale, iar restul provin din celulele Sertoli sau Leydig. Tumorile cu celule germinale pot fi constituite dintr-un singur tip histologic (60% din cazuri) sau din tipuri histologice mixte (40%).
- Cele mai frecvente tipuri histologice „pure” de tumoră cu celule germinale sunt: seminomul, carcinomul embrionar, tumorile de sac vitelin, coriocarcinomul și teratomul. Tumorile mixte conțin mai mult de un element, cele mai dese asocieri fiind între carcinomul embrionar, teratom și tumora de sac vitelin.
- Clinic, tumorile testiculare cu celule germinale pot fi împărțite în două grupuri: seminoame și tumori non-seminale. Seminoamele rămân localizate la nivel testicular pentru perioade lungi de timp și metastazează în principal în ganglionii limfatici para-aortici; metastazele la distanță sunt rare. Tumorile non-seminale tind să disemineze mai devreme, atât pe cale limfatică cât și hematogenă.

urinar; (2) *prostatită bacteriană cronică* (2-5% din cazuri), cauzată de germeni uropatogeni obișnuiți; (3) *prostatită nebacteriană cronică* sau *sindromul durerii pelviene cronice* (90-95% din cazuri) în care nu este identificat niciun germeni uropatogen, în ciuda prezenței simptomelor locale; și (4) *prostatită inflamatorie asimptomatică* (cu incidență necunoscută), asociată cu identificarea ocazională a leucocitelor în secrețiile prostatice, dar fără prezența germenilor uropatogeni.

La bărbații cu simptome de prostatită acută sau cronică nu se efectuează de obicei biopsie de prostată, deoarece informațiile obținute sunt de regulă nespecifice și nu sunt utile în managementul acestor pacienți. Există o excepție, și anume bărbații cu prostatită granulomatoasă, la care se poate stabili o etiologie specifică. În SUA cauza cea mai frecventă este instilarea bacilului Calmette-Guérin (BCG) în vezica urinară în cadrul tratamentului cancerului vezical superficial. BCG este o tulpină atenuată a bacilului tuberculozei, care la nivelul prostatei produce un tablou histologic ce nu poate fi deosebit de tuberculoză. Tuberculoza prostatică diseminată este rară în țările occidentale. Prostatita granulomatoasă fungică se întâlnește în mod tipic doar la gazdele imunocompromise. Prostatita granulomatoasă nespecifică este relativ frecventă și reprezintă o reacție la secrețiile provenite din ruperea ductelor și a acinilor prostatici. Este posibilă și formarea de granuloamele prostatice post-chirurgicale.

Caracteristici clinice

Clinic, *prostatita acută bacteriană* se manifestă prin febră, frisoane și disurie; se poate complica prin sepsis. La tușeul rectal, prostata este intens dureroasă și împăstată. *Prostatita cronică bacteriană* se asociază cu infecții recurente ale tractului urinar, alternând cu perioade asimptomatice. Manifestările la prezentare cuprind lombalgii, disurie, și disconfort perineal și suprapubian. Atât *prostatita bacteriană acută* cât și cea cronică sunt tratate cu antibiotice. Diagnosticul de *prostatită cronică nebacteriană* (sindromul durerii pelviene cronice) este dificil, iar pentru stabilirea lui sunt necesare: completarea chestionarului NIH Chronic Prostatitis Symptom Index de către pacient, tușeu rectal, examen sumar de urină și recoltarea unor probe repetate de urină și lichid prostatic, înainte, în timpul și după masaj prostatic. Această tehnică de recoltare a probelor evită contaminarea lor la nivelul vezicii urinare și a uretrei și este utilizată pentru a demonstra inflamația prostatei (prin prezența leucocitelor) în absența infecției. Nu există nicio terapie dovedită ca fiind eficientă pentru sindromul durerii pelviene cronice.

REZUMAT

Prostatita

- Prostatita bacteriană poate fi acută sau cronică; microorganismul cauzal este de obicei E. Coli sau un alt germeni gram-negativ.
- Prostatita cronică nebacteriană (cunoscută și sub numele de sindromul durerii pelviene cronice), în ciuda simptomatologiei identice cu cea a prostatei cronice bacteriene, are etiologie necunoscută și nu răspunde la antibiotice.
- Prostatita granulomatoasă are etiologie multifactorială, cu elemente atât infecțioase cât și neinfecțioase.

Hiperplazia benignă de prostată (hiperplazia nodulară)

Hiperplazia benignă de prostată (HBP) este o afecțiune foarte răspândită. Până la vârsta de 40 de ani este prezentă la un număr semnificativ de bărbați, iar numărul cazurilor crește progresiv cu vârsta, atingând procentul de 90% în decada a opta de viață. HBP se caracterizează prin proliferarea ambelor elemente, atât stromale cât și epiteliale, ceea ce duce la mărirea de volum a glandei și, în unele cazuri, la obstrucție urinară. Deși cauza HBP rămâne incomplet elucidată, este cunoscut faptul că un rol central îl are creșterea elementelor stromale și glandulare cauzată de excesul de androgeni. HBP nu apare la bărbații castrați înainte de pubertate și la cei cu boli genetice care blochează activitatea androgenilor. Dihidrotestosteronul (DHT), mediatorul final al creșterii prostatei, este sintetizat în prostată din testosteron circulant sub acțiunea enzimei 5α -reductază tip 2. DHT se leagă de receptorii nucleari pentru androgeni care reglează expresia genelor ce susțin creșterea și supraviețuirea celulelor epiteliale și stromale prostatice. Deși și testosteronul se poate lega de receptorii androgenici, stimulând creșterea, DHT este de 10 ori mai potent. Simptomele clinice ale obstrucției tractului urinar inferior, cauzate de hipertrofia prostatei, pot fi exacerbate de contracțiile mușchiului neted prostatic, mediate de receptorii α_1 -adrenergici.

MORFOLOGIE

Teoretic, HBP apare în toate cazurile la nivelul zonei interne, de tranziție, a prostatei. Prostata este mărită de volum, cântărește în general între 60-100 g, și conține un mare număr de noduli bine circumscriși care proemină pe suprafața de secțiune (Fig. 17-11). Nodulii pot fi de consistență solidă sau pot conține spații chistice, acestea din urmă reprezentând elemente glandulare dilatate. De obicei nodulii hiperplazici comprimă uretra, care ajunge să devină o deschidere îngustă. În unele cazuri, elementele hiperplazice glandulare și stromale situate imediat sub epiteliul uretrei prostatice proximale se pot proiecta în lumenul vezicii urinare ca niște formațiuni pedunculate, ce produc obstrucție uretrală de tip sferă-cavitate (asemănătoare unei valve).

Microscopic, nodulii hiperplazici sunt alcătuiți din proporții variabile de elemente glandulare și stromă fibromusculară. Glandele hiperplazice sunt alcătuite dintr-un strat de celule epiteliale cilindrice înalte și un strat periferic de celule bazale aplatizate (Fig. 17-12). Lumenul glandular conține deseori un granule mici de material proteic, numite **corpora amylacea**.

Caracteristici clinice

Manifestările clinice ale hiperplaziei de prostată apar la doar 10% din pacienții cu HBP dovedită histopatologic. Deoarece HBP afectează cu precădere porțiunea internă a prostatei, manifestările cele mai frecvente sunt asociate cu *obstrucția căilor urinare inferioare*, și constau în dificultatea de a iniția micțiunea (ezitare) și întreruperea intermitentă a jetului urinar în timpul eliminării. Aceste simptome se asociază frecvent cu micțiune imperioasă, polakiurie și nicturie, toate indicând iritația vezicii urinare. Simptome similare pot fi cauzate de stricturi uretrale sau pot fi produse de tulburări ale contractilității mușchiului detrusor al vezicii urinare, atât la femei cât și la bărbați. Prezența

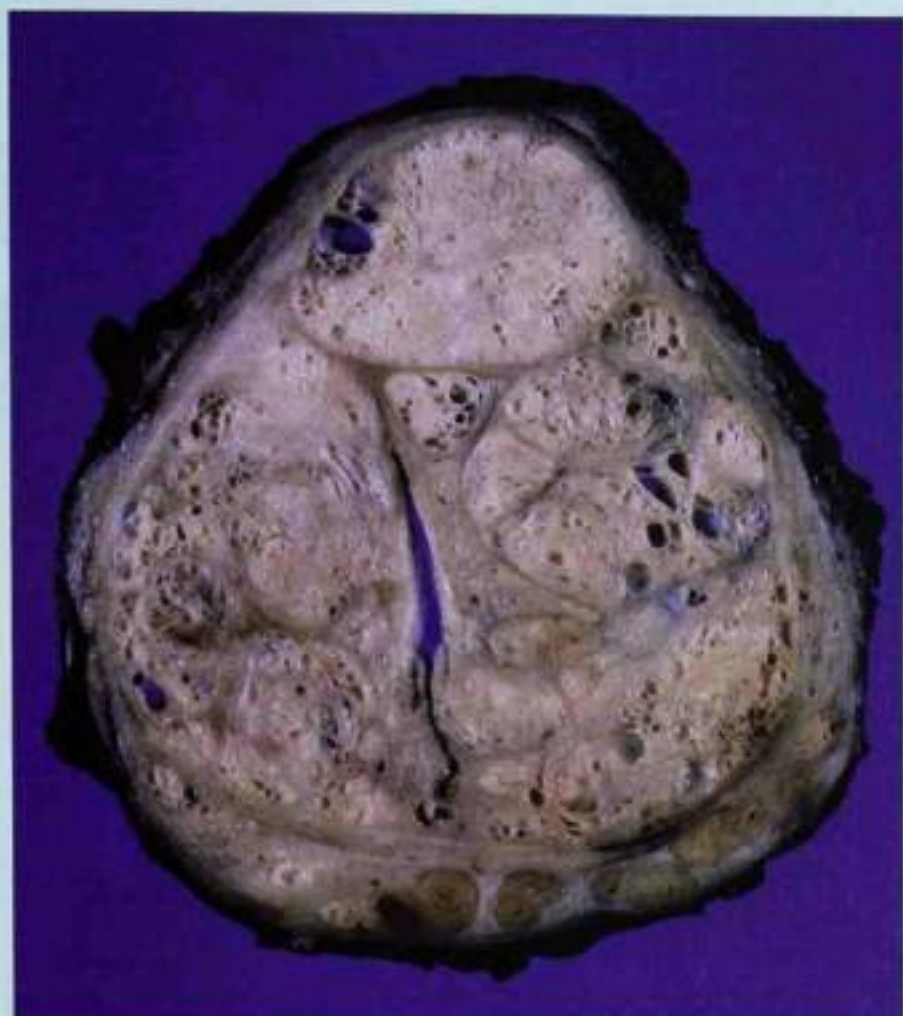


Figura 17-11 Hiperplazie prostatică nodulară. Nodulii bine definiți comprimă uretra care devine un lumen îngust ca o fantă.

urinei reziduale în vezica urinară ca urmare a obstrucției cronice crește riscul de infecții ale tractului urinar. La unii pacienți, HBP conduce la obstrucție urinară completă, urmată de distensia dureroasă a vezicii urinare și, în absența tratamentului, la hidronefroză (Capitolul 13). Tratamentul inițial este farmacologic, cu medicamente care inhibă sinteza DHT (Finestrade) sau produc relaxarea mușchilor netezi prin inhibarea blocanților alfa-adrenergici (Flomax). Tehnicile chirurgicale sunt rezervate cazurilor cu simptomatologie severă, rezistente la terapia medicamentoasă.

REZUMAT

Hiperplazia benignă de prostată

- HBP se caracterizează prin proliferarea elementelor benigne stromale și glandulare. DHT, un hormon androgen derivat din testosteron, este principalul stimul hormonal pentru proliferare.
- HBP afectează cel mai frecvent regiunea periuretrală internă a prostatei, iar nodulii comprimă uretra prostatică. La examinarea microscopică, nodulii prezintă proporții variabile de stromă și glande. Glandele hiperplazice sunt alcătuite din două straturi celulare: un strat intern de celule cilindrice și un strat extern de celule bazale aplatizate.
- Semnele și simptomele clinice sunt prezente la 10% din pacienți și includ: dificultate la inițierea micțiunii, micțiuni imperioase, nicturie și jet urinar slab. Obstrucția cronică predispune la infecții recurente ale tractului urinar. Afecțiunea poate produce și obstrucție urinară acută.

Carcinomul de prostată

Adenocarcinomul de prostată apare în principal la bărbații peste 50 de ani. Reprezintă cea mai frecventă formă de cancer la bărbați, iar în SUA a constituit 25% din cazurile de cancer la bărbat în 2009. Cu toate acestea, cancerul de prostată cauzează doar 9% din decesele prin cancer în SUA, adică un procent mai mic decât cancerul pulmonar și un procent egal cu cancerul colo-rectal. În plus, în ultimele câteva decade s-a produs o scădere drastică a mortalității prin acest tip de cancer.

Această evoluție relativ favorabilă este datorată în parte detectării crescute a bolii prin screening (care va fi descris ulterior), dar măsura în care aceste metode de screening sunt eficiente în salvarea vieții este un subiect controversat. Acest paradox aparent este legat de gradul mare de variabilitate a evoluției naturale a cancerului de prostată, de la forme agresive și rapid fatale până la forme fără semnificație clinică. Carcinomul de prostată este descoperit accidental la autopsie la bărbați care au decedat din alte cauze, astfel încât mult mai mulți bărbați mor cu cancer de

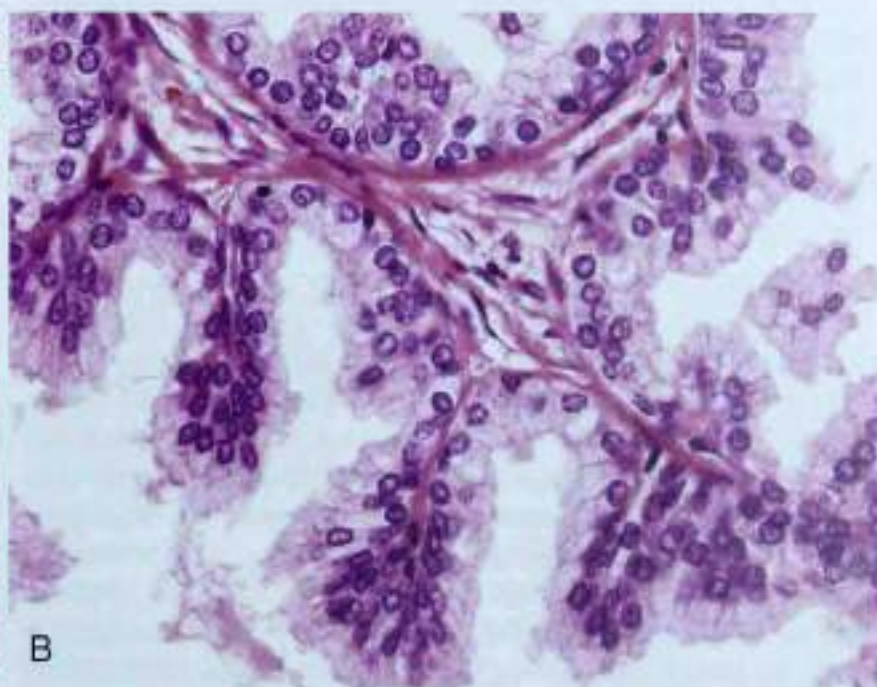
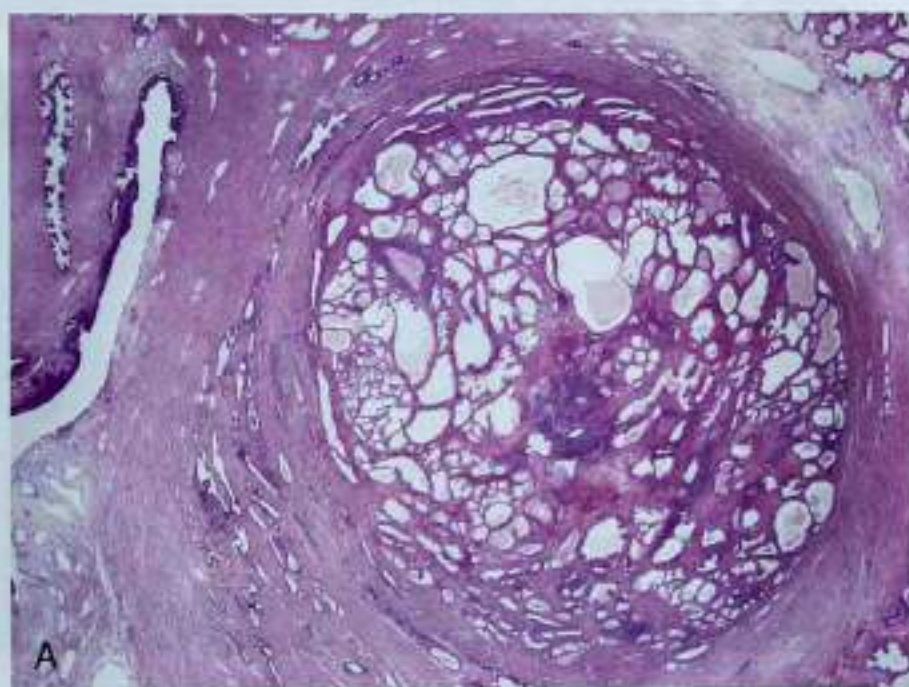


Figura 17-12 Hiperplazie nodulară de prostată. **A**, Imaginea de microscopie optică cu obiectiv mic arată un nodul bine conturat în partea dreaptă a câmpului, cu o porțiune din uretră vizibilă la stânga. În alte cazuri de hiperplazie nodulară, nodularitatea este cauzată mai curând de proliferarea stromei decât cea glandulară. **B**, Imaginea de microscopie optică cu obiectiv mare pune în evidență morfologia glandelor hiperplazice, lărgite, cu invaginări papilare.

prostată decât din cauza acestuia. La ora actuală nu este posibilă identificarea cu certitudine a tumorilor care vor fi „personaje negative”; astfel, în timp ce unii bărbați sunt fără îndoială salvați prin detectarea timpurie și tratamentul cancerului de prostată, este la fel de sigur că alții sunt „tratați” pentru tumori fără consecință clinică.

PATOGENEZĂ

Observațiile clinice și experimentale sugerează că hormonii androgeni, factorii ereditari, factorii de mediu și mutațiile somatice dobândite au un rol în patogeniza cancerului de prostată.

- **Hormonii androgeni** au un rol central. Cancerul de prostată nu se dezvoltă la bărbații castrați înainte de pubertate, ceea ce indică faptul că androgenii reprezintă contextul celular („solul”) în care se dezvoltă acest tip de cancer. Această dependență de androgeni se extinde la cancerul în faza avansată, care adeseori regresează un timp ca răspuns la castrarea chirurgicală sau chimică. De notat că **tumorile rezistente la terapia anti-androgenică dobândesc frecvent mutații care permit receptorilor pentru androgeni să activeze expresia genelor țintă chiar și în absența hormonilor**. Astfel, creșterea și supraviețuirea tumorilor care recidivează după terapia anti-androgenică depinde de producția genelor reglate de receptorii pentru androgeni în ceea ce privește acestora. Totuși, deși cancerul de prostată (ca și țesutul prostatic normal) este dependent de androgeni, nu există nicio dovadă că hormonii androgeni inițiază carcinogeneza.
- **Factorii ereditari** au o contribuție, fiind cunoscut riscul crescut la rudele de gradul întâi ale pacienților cu cancer de prostată. Incidența acestui tip de cancer este foarte mică la asiatici și cea mai ridicată la populația de culoare precum și în țările scandinave. Studiile de asociere genomică (GWAS) au identificat un număr de variante genetice asociate cu risc crescut, printre care o variantă localizată în apropierea oncogenei MYC de pe cromozomul 8q24 care pare să contribuie la incidența crescută a cancerului de prostată la bărbații de origine africană. De asemenea, la bărbații americani de origine caucaziană, predispoziția pentru cancerul de prostată a fost legată de un locus de susceptibilitate aflat pe cromozomul 1 q24-q25.
- **Factorii de mediu** joacă și ei un rol, așa cum a fost sugerat de faptul că la emigranții japonezi din Statele Unite incidența afecțiunii crește (deși nu la nivelul observat la americanii nativi). De asemenea, pe măsură ce alimentația în țările asiatice începe să aibă tot mai multe elemente occidentale, incidența cancerului de prostată în această zonă a lumii a început să fie în creștere. Cu toate acestea, relația între anumite componente specifice ale dietei și riscul de a dezvolta cancer de prostată nu a fost stabilită.
- **Mutațiile somatice dobândite** sunt (ca și în alte tipuri de cancer) inițiatorii reali ai transformărilor celulare. O clasă importantă de mutații somatice este rearanjarea genică prin care se creează gene de fuziune alcătuite din promotorul reglat de androgeni al genei *TMPRSS2* și din secvența de codare a familiei ETS a factorilor de transcripție (cel mai obișnuit fiind ERG). **Genele de fuziune *TMPRSS2-ETS*** apar în aproximativ 40-50% din cazurile de cancer de prostată; este posibil ca creșterea necontrolată a expresiei factorilor de transcripție ETS să interfere cu diferențierea

celulară a epitelului prostatic. Alte mutații conduc la activarea căii de semnalizare oncogene PI3K/AKT; dintre ele, cele mai frecvente sunt **mutațiile care inactivează gena supresoare tumorală *PTEN***, care acționează ca o frână în activitatea PI3K.

MORFOLOGIE

Majoritatea carcinoamelor detectate clinic nu sunt vizibile macroscopic. Leziunile aflate în stadii mai avansate au aspectul unor formațiuni ferme, de culoare alb-cenușie, cu marginile imprecis delimitate, care infiltrează țesutul glandular adiacent (Fig. 17-13).

La examenul histologic, majoritatea leziunilor sunt adenocarcinoame moderat diferențiate alcătuite din glande ușor vizibile. În mod tipic, aceste glande au dimensiuni mai mici decât glandele benigne și sunt alcătuite dintr-un singur strat uniform de celule epiteliale cubice sau cilindrice joase, fiind lipsite de stratul de celule bazale prezent în glandele benigne. În contrast cu glandele benigne, glandele maligne sunt aglutinate și le lipsesc invaginările papilare. Aspectul citoplasmei celulelor tumorale variază de la palid-clar (ca în glandele benigne) până la aspect amfofil (purpuriu închis). Nucleii sunt mari și conțin frecvent unul sau mai mulți nucleoli evidenți (Fig. 17-14). Există o variabilitate a mărimii și formei nucleului, dar în general pleiomorfismul nu este marcat. Mitozele sunt neobișnuite. Pe măsura creșterii gradului tumoral apar structuri glandulare neregulate sau cu margini zdrențuite, glande cribriforme, plaje de celule sau celule individuale infiltrative. În aproximativ 80% din cazuri, în țesutul prostatic rezecat pentru carcinom sunt prezente și leziuni precursorare denumite neoplazie intraepitelială prostatică de grad înalt (HGPIN).

Gradarea cancerului de prostată se face conform sistemului Gleason, creat în 1967 și revizuit în 2005, care clasifică cancerul de prostată în cinci grade pe baza diferențierii glandulare. Tumora de gradul I este cel mai bine diferențiată, iar tumora de gradul 5 nu prezintă diferențiere glandulară. Deoarece în majoritatea tumorilor există mai mult de un tip arhitectural, gradul principal este atribuit aspectului dominant, iar gradul secundar este atribuit tipului arhitectural imediat următor ca extensie. Cele două grade numerice sunt adunate



Figura 17-13 Adenocarcinom de prostată. Țesutul carcinomatos se observă pe fața posterioară (stânga jos). De notat că țesutul tumoral solid de culoare mai albă contrastează cu aspectul spongios al regiunii periferice benigne din partea controlaterală.

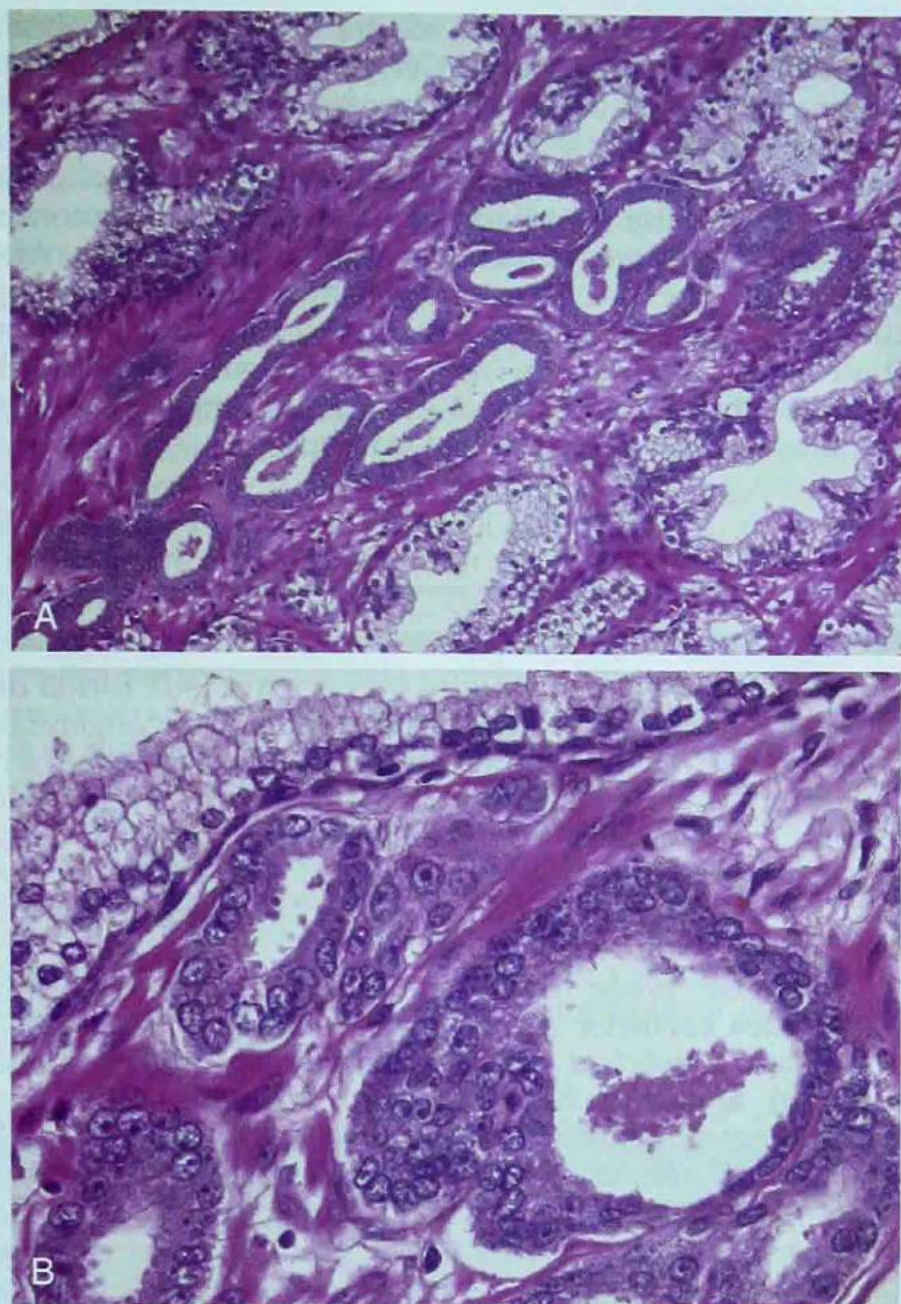


Figura 17-14 A, Adenocarcinom de prostată alcătuit din glande mici aglomerate printre glande benigne mai mari. **B**, Pe imaginea cu obiectiv mai mare se observă câteva glande maligne mici, cu nucleu mărit, nucleoli proeminenți și citoplasmă închisă la culoare, comparativ cu glanda benignă mai mare (sus).

și astfel se obține scorul Gleason combinat. Pentru tumorile care prezintă un singur tip arhitectural se consideră că gradul principal și cel secundar sunt aceleași, și astfel numărul se dublează. Judecând în acest mod, tumorile cele mai diferențiate au un scor Gleason de 2 (1+1), iar pentru tumorile cele mai slab diferențiate se atribuie scorul 10 (5+5).

Caracteristici clinice

Numai un număr mic de carcinoame este descoperit accidental prin examen histologic al țesutului prostatic îndepărtat prin rezecție transuretrală pentru HBP. Aproximativ 70-80% din cancerul de prostată apar la nivelul glandelor externe (periferice) și sunt palpabile la tușeul rectal sub forma unor noduli neregulați, de consistență crescută. Totuși, majoritatea leziunilor din cancerul de prostată sunt mici, nepalpabile, asimptomatice și sunt descoperite prin puncție-biopsie efectuată atunci când pacientul prezintă un nivel seric crescut al antigenului specific al prostatei (PSA) (care va fi discutat ulterior). Datorită localizării periferice, cancerul de prostată are probabilitate mai mică decât HBP să producă obstrucție uretrală în stadiile inițiale. Cancerul localizat avansat infiltrază frecvent veziculele seminale și regiunile periuretrale ale prostatei și poate invada țesuturile moi adiacente, peretele vezicii urinare, sau (mai rar) rectul. În stadiile avansate ale bolii, metastazele osoase (în special

la nivelul coloanei vertebrale) sunt frecvente și produc leziuni osteoblastice (producătoare de țesut osos) care pot fi detectate prin scintigrafie osoasă cu radioizotopi. Sensibilitatea și specificitatea redusă a investigațiilor imagistice ale prostatei limitează utilitatea lor diagnostică în detectarea cancerului de prostată în stadiu incipient.

Măsurarea nivelului PSA este cel mai important test utilizat pentru diagnosticul și abordarea cancerului de prostată dar, așa cum se va vedea, are anumite limitări. PSA este produs de epiteliul prostatei și în mod normal este secretat în spermă. Este o serin-protează a cărei funcție este de a cliva și lichefia coagulul seminal format după ejaculare. În majoritatea laboratoarelor, un nivel seric al PSA de 4 ng/ml reprezintă granița între valoarea normală și cea anormală, deși unele ghiduri sugerează că valori peste 2,5 ng/ml sunt anormale. Chiar dacă testul de screening prin măsurarea PSA poate detecta cancerul de prostată în stadiu incipient, multe tipuri ale acestui cancer au o creștere lentă și sunt lipsite de semnificație clinică, nefiind necesar tratamentul. În plus, tratamentul pentru cancerul de prostată se asociază adesea cu complicații importante, în special disfuncție erectilă și incontinență.

PSA este organ-specific, dar nu este cancer-specific, iar aceasta este una din limitările testului PSA. Nivelul seric al PSA este crescut și în HBP, prostatită, infarct prostatic, manipularea prostatei și ejaculare. Pe de altă parte, 20-40% din pacienții cu cancer de prostată limitat la organ au valori ale PSA sub 4,0 ng/ml. Cunoșcând aceste probleme au fost propuse o serie de îmbunătățiri privind estimarea și interpretarea valorilor PSA, cu scopul creșterii specificității și sensibilității testului. Una dintre abordări este corecția PSA în funcție de mărimea estimată a prostatei, pentru a corela creșterile PSA asociate cu creșterea dimensiunilor prostatei (e.g. cele implicate în HBP). O altă abordare constă în utilizarea unei scale culisante care ține cont de creșterea PSA care se produce cu vârsta. A treia abordare constă în monitorizarea modificărilor nivelului PSA prin măsurători consecutive efectuate în timp. Bărbații cu cancer de prostată prezintă o rată mai mare de creștere a nivelului PSA comparativ cu bărbații care nu au această afecțiune. O creștere semnificativă a nivelului seric al PSA, chiar dacă PSA se află în limite „normale”, trebuie să reprezinte un semnal de alarmă. Nu în ultimul rând, PSA prezent în ser este în majoritate legat de proteinele plasmatică, dar include și o mică fracțiune liberă. Procentul de PSA liber (raportul dintre PSA liber și PSA total) este mai mic la bărbații cu cancer de prostată comparativ cu cei care au afecțiuni benigne ale prostatei.

După ce diagnosticul a fost stabilit, măsurătorile seriale ale PSA sunt foarte utile pentru a monitoriza răspunsul la terapie. De exemplu, un nivel crescut al PSA după prostatectomie radicală sau radioterapie pentru boala localizată indică recidiva sau diseminarea bolii.

Cele mai utilizate tipuri de tratament pentru cancerul de prostată localizat clinic sunt prostatectomia radicală și radioterapia. Prognosticul după prostatectomie radicală depinde de stadiul patologic, de statusul marginilor leziunii și de gradul Gleason. Gradul Gleason, stadiul clinic și nivelul seric al PSA sunt factori predictivi importanți ai evoluției după radioterapie. Deoarece multe dintre tipurile de cancer de prostată au o evoluție lentă, supravegherea activă („așteptarea prin observare”) este o abordare potrivită pentru bărbații vârstnici, pentru pacienții cu comorbidități severe, precum și pentru unii bărbați tineri cu niveluri serice scăzute ale PSA și tumoră de dimensiuni mici și grad scăzut. Carcinomul metastazat aflat în stadiu avansat se tratează prin privare de androgeni, realizată fie prin orhiectomie fie prin administrarea agonistilor sintetici ai

hormonului eliberator de hormon luteinizant (LHRH) care produc orhiectomie farmacologică. Deși terapia antiandrogenică induce remisiunea, pot apărea clone independente de androgeni, care duc la progresia rapidă a bolii și deces. Așa cum s-a menționat anterior, aceste clone mutante continuă să exprime o multitudine de gene care în prostata normală sunt dependente de androgeni.

REZUMAT

Carcinomul de prostată

- Carcinomul de prostată este o formă obișnuită de cancer la bărbații cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 de ani. Forma de boală agresivă apare mai frecvent la bărbații americani de culoare comparativ cu rasa albă, în timp ce leziunile oculte nesemnificative clinic par să se manifeste în mod egal la ambele rase.
- Carcinoamele de prostată cuprind forme care variază de la leziuni fără consecințe clinice, până la tumori agresive cu prognostic fatal.
- Cele mai frecvente mutații dobândite întâlnite în cancerul de prostată sunt genele de fuziune *TPRSS2-ETS* și cele care activează calea de semnalizare *PI3K/AKT*.
- Carcinoamele de prostată apar cel mai frecvent la nivelul regiunii periferice externe a glandei și pot fi palpate prin tușeu rectal, deși adeseori multe dintre ele nu sunt palpabile.
- Microscopic sunt adenocarcinoame cu grad variabil de diferențiere. Glandele neoplazice sunt alcătuite dintr-un singur strat de celule.
- Gradarea cancerului de prostată prin sistemul Gleason se corelează cu stadiul de evoluție și cu prognosticul.
- Formele de cancer localizate sunt silențioase clinic și sunt detectate prin monitorizarea de rutină a concentrației PSA la bărbații în vârstă. Metastazele osoase (de obicei leziuni osteoblastice) corespund fazei avansate a bolii.
- Măsurarea nivelului seric al PSA este un test de screening util dar imperfect, care deseori are rezultate fals negative sau fals pozitive. În schimb, măsurarea nivelului PSA după tratament are valoare mare în monitorizarea progresiei și recidivei bolii.

URETERUL, VEZICA URINARĂ ȘI URETRA

Bazinetul renal (pelvisul renal), ureterele, vezica urinară și uretra sunt tapetate de uroteliu. Sub mucoasă se află lamina proprie și, mai profund, musculara proprie (mușchiul detrusor), care formează peretele vezicii urinare.

Ureterul

Obstrucția joncțiunii dintre ureter și bazinetul renal, o afecțiune congenitală, conduce la hidronefroza. Se manifestă de obicei la copilul mic sau în copilărie, mult mai frecvent la băieți. Reprezintă cauza cea mai frecventă de hidronefroza la aceste grupe de vârstă (Capitolul 13).

Tumorile maligne primare ale ureterului sunt similare cu cele apar la nivelul bazinetului renal, al calicelor și vezicii urinare și majoritatea sunt carcinoame uroteliale.

Fibroza retroperitoneală este o cauză mai rară de stenoza sau obstrucție și se caracterizează printr-un proces inflamator proliferativ fibros care cuprinde structurile retroperitoneale,

cauzând hidronefroza. Această afecțiune apare mai frecvent la vârste medii și avansate. Cel puțin o parte din aceste cazuri sunt legate de o entitate descrisă recent, în care creșterile IgG4 serice se asociază cu leziuni fibro-inflamatorii bogate în plasmocite secretoare de IgG (Capitolul 4). Regiunile afectate sunt pancreasul, spațiul retroperitoneal și glandele salivare, pentru a menționa doar câteva. Alte cazuri sunt asociate cu expunerea la medicamente (derivați de ergot, blocante adrenergice) sau cu afecțiuni maligne (limfoame, carcinoame de tract urinar). Majoritatea cazurilor însă nu au o cauză evidentă și sunt considerate primare sau idiopatice (boala Ormond).

Vezica urinară

Afecțiuni non-neoplazice

Diverticulul vezicii urinare este o evaginare (sub formă de buzunar) a peretelui vezical. Diverticulii pot fi congenitali dar cel mai frecvent sunt leziuni dobândite, care apar ca o consecință a obstrucției uretrale persistente cauzată de exemplu de hiperplazia benignă de prostată. Deși majoritatea diverticulilor sunt mici și asimptomatici pot provoca uneori stază urinară, ceea ce favorizează apariția infecțiilor.

Cistita se poate manifesta sub mai multe forme. Majoritatea cazurilor au la origine inflamația nespecifică acută sau cronică a vezicii urinare. Agenții etiologici obișnuiți ai cistitei bacteriene sunt bacteriile coliforme. Pacienții care primesc tratament cu medicație citotoxică antitumorală, de tipul ciclofosfamidei, dezvoltă uneori cistită hemoragică. Infecția cu adenovirus produce de asemenea cistită hemoragică. În continuare sunt definite câteva tipuri de cistită pe baza aspectului morfologic sau a factorilor cauzali.

- *Cistita interstițială* (i.e. sindromul durerii pelviene cronice) este o formă dureroasă persistentă de cistită cronică, care apare mai frecvent la femei. Se caracterizează prin durere suprapubică intermitentă, deseori severă, polakiurie, micțiuni imperioase, hematurie și disurie, fără evidențierea unei infecții bacteriene. Cistoscopia pune în evidență fisuri și hemoragii punctate (glomerulații) în mucoasa vezicii urinare. Examenul histologic este nespecific. În timp poate apărea fibroză transmurală, cu vezică urinară contractată.
- *Malakoplakia* apare cel mai frecvent la nivelul vezicii urinare și este cauzată de defecte ale funcției fagocitare sau de degradare a macrofagelor, astfel încât fagozomii sunt supraîncărcați cu produși bacterieni nedigerati. Macrofagele au citoplasmă granulară abundentă, ocupată cu fagozomi plini cu detritusuri bacteriene corpusculare și membranoase. În plus, în interiorul macrofagelor sunt prezenți în mod tipic corpi Michaelis-Gutmann, care sunt concrețiuni laminare mineralizate formate prin depunerea calciului în lizozomii măriți de volum, cunoscuți sub denumirea de.
- *Cistita polipoidă* este o afecțiune inflamatorie produsă prin iritarea mucoasei vezicii urinare și caracterizată prin proiecții polipoide bulbare largi ale uroteliului, apărute ca urmare a edemului submucos marcat. Cistita polipoidă poate fi confundată cu carcinomul urotelial papilar, atât clinic cât și histologic.

La nivelul vezicii urinare pot apărea diverse leziuni de metaplazie. Cuiburile de uroteliu (*cuiburi Brunn*) pot crește în profunzimea laminei proprii, iar celulele lor epiteliale centrale se pot diferenția în diverse moduri: în epiteliu

cilindric sau cuboidal (*cistita glandulară*); în spații chistice pline cu lichid clar, tapetate de uroteliu aplatizat (*cistită chistică*); sau sub formă de celule caliciforme similare mucoasei intestinale (*metaplazie intestinală sau colonică*). Ca răspuns la leziune, uroteliul suferă deseori *metaplazie scuamoasă* care trebuie diferențiată de epiteliul scuamos normal prezent la femei la nivelul trigonului vezical.

Neoplasmele

Cancerul vezicii urinare reprezintă aproximativ 7% din cazurile de cancer și 3% din decesele prin cancer în SUA. Marea majoritate a cazurilor de cancer al vezicii urinare (90%) sunt carcinoame uroteliale. Carcinomul vezicii urinare apare mai frecvent la bărbați decât la femei, în țările industrializate comparativ cu cele aflate în curs de dezvoltare, și în mediul urban față de cel rural. Aproximativ 80% din pacienți au vârsta cuprinsă între 50 și 80 de ani. Carcinoamele scuamocelulare reprezintă aproximativ 3-7% din cazurile de cancer de vezică urinară din SUA, dar sunt mult mai frecvente în țările în care schistosomiaza este endemică. În mod tipic, ele prezintă cheratinizare extensivă și sunt aproape întotdeauna asociate cu iritația și infecția cronică a vezicii. Adenocarcinoamele vezicii urinare sunt rare și sunt identice histologic cu cele care afectează tractul gastrointestinal. Unele iau naștere din vestigiile de uracă în domul vezicii sau în asociere cu metaplazie intestinală extensivă.

PATOGENEZĂ

Cancerul de vezică urinară, cu rare excepții, nu este familial. Printre cei mai obișnuiți factori implicați în producerea carcinomului urotelial sunt: fumatul, diferiți carcinogeni din mediul ocupațional și infecțiile cu *Schistosoma haematobium* în regiunile în care aceasta este endemică, cum ar fi Egiptul. Cancerul apărut pe zonele infectate cu acest parazit, se produce pe un fond de inflamație cronică care, după cum se știe, se asociază și cu alte tipuri de cancer (Capitolul 5). A fost propus un model privind carcinogeneza la nivelul vezicii urinare conform căruia tumora are ca punct de pornire apariția delețiilor în zonele 9p și 9q ale genelor supresoare tumorale, care conduc la formarea unor tumori papilare superficiale dintre care o parte pot dobândi ulterior mutații TP53 cu evoluție către metastazare. O a doua cale, posibil inițiată de mutații TP53, conduce inițial la carcinom in situ iar apoi, prin pierderea cromozomului 9, evoluează către metastazare. Modificările genetice subiacente din tumorile superficiale cuprind: mutațiile la nivelul receptorului 3 al factorului de creștere fibroblastic (FGFR3) și activarea căii Ras (de fapt, cancerul de vezică urinară a fost printre primele neoplasme umane care prezentau mutații activatoare ale oncogenei *Ras*), în timp ce tumorile musculare invazive care apar mai rar, aveau deseori mutații cu alterarea funcției, care implicau TP53 și RB, gena supresoare tumorală a retinoblastomului.

MORFOLOGIE

Se cunosc două leziuni precursorale distincte ale carcinomului urotelial invaziv (Fig. 17-15). Cea mai frecventă este tumora papilară neinvazivă (Fig. 17-16). Cea de-a doua leziune precursoră este carcinomul in situ (CIS), descris mai jos. La

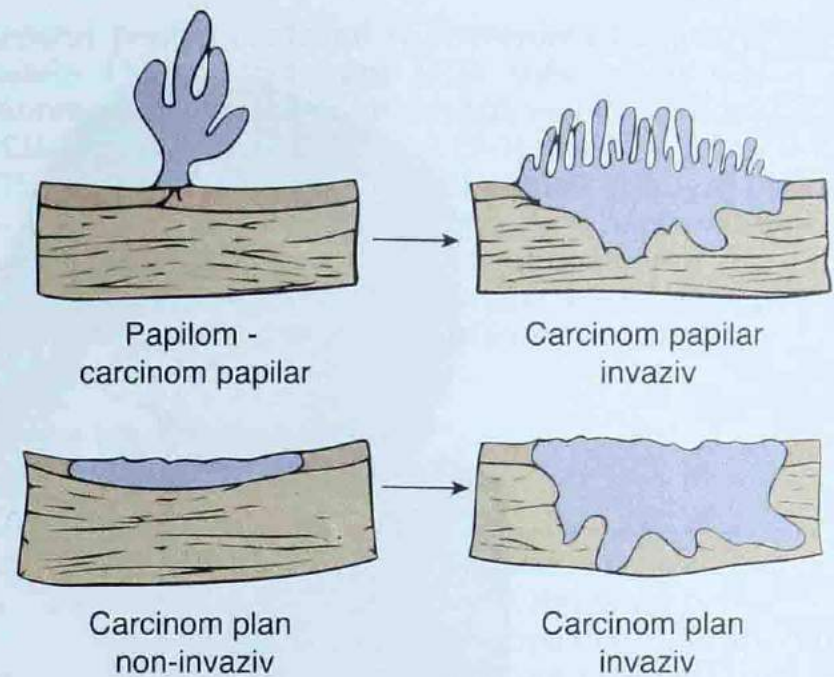


Figura 17-15 Leziunile precursorale ale carcinomului urotelial invaziv.

aproximativ jumătate dintre pacienții cu cancer vezical invaziv nu poate fi pusă în evidență nicio leziune precursoră; în astfel de cazuri se presupune că pe leziunea precursoră s-a dezvoltat componenta cu grad înalt de invazivitate.

Neoplasmele uroteliale papilare neinvazive au diverse atipii celulare, iar gradarea lor reflectă comportamentul biologic (Tabelul 17-2). Sistemul de gradare utilizat de rutină clasifică tumorile după cum urmează: (1) **papilom**; (2) **neoplasm urotelial papilar cu potențial malign redus (PUNLMP)**; (3) **carcinom urotelial papilar de grad scăzut**; și (4) **carcinom urotelial papilar de grad înalt** (Fig. 17-17). Aceste neoplasme papilare exofitice trebuie diferențiate de **papilomul urotelial inversat**, care este în totalitate benign și nu se asociază cu creșterea riscului de carcinom.

CIS este definit prin prezența (la examenul citologic) celulelor maligne la nivelul unui uroteliu plan (Fig. 17-18). Ca și în cazul carcinomului urotelial papilar de grad înalt, celulele tumorale din CIS sunt lipsite de coeziune. Ca urmare, apare o eliminare a celulelor maligne în urină, unde pot fi detectate



Figura 17-16 Aspect cistoscopic al unei tumori uroteliale papilare, similară unui coral, aflată în interiorul vezicii urinare.

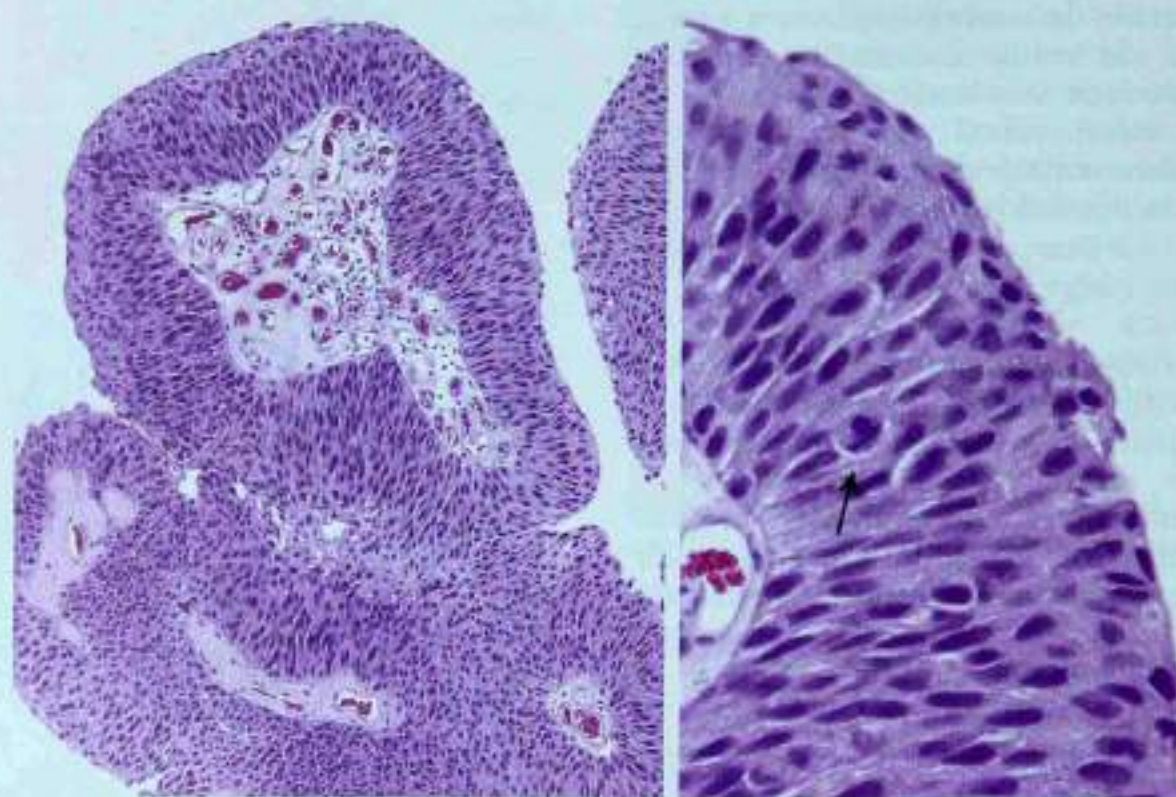


Figura 17-17 Carcinom urotelial papilar non-invaziv de grad scăzut. Cu obiectiv mai mare (dreapta) se observă nuclee ușor neregulate cu mitoze împrăștiate (săgeata).

prin examen citologic. CIS este în general multifocal și afectează uneori cea mai mare parte a suprafeței vezicii urinare sau se poate extinde în uretere și uretră. Fără tratament, 50-75% din cazuri evoluează către cancer invaziv al musculareii.

Cancerul urotelial invaziv asociat cu cancerul urotelial papilar (de obicei de grad înalt) sau cu CIS poate invada superficial lamina proprie sau se poate extinde mai profund la nivelul musculareii. Subestimarea extinderii invaziei tumorale în probele de biopsie poate fi o problemă importantă. **Extensia invaziei și diseminarea (stadializarea) la momentul diagnosticului inițial reprezintă factorul de prognostic cel mai important.** Aproape toate carcinoamele uroteliale infiltrative sunt de grad înalt.

Caracteristici clinice

Pacienții cu tumori ale vezicii urinare se prezintă cel mai frecvent cu *hematurie nedureroasă*. Pacienții cu tumori uroteliale, indiferent de gradul acestora, au risc de a dezvolta noi tumori după excizie, iar recidivele sunt de grad mai ridicat. Riscul de recidivă este legat de mai mulți factori: mărimea, stadiul, gradul, caracterul multifocal, indexul mitotic și displazia asociată a tumorii și/sau prezența CIS în

mucoasa din jur. Majoritatea recidivelor tumorale au localizări diferite de cea a leziunii inițiale, deși prezintă aceleași anomalii clonale; din acest motiv sunt considerate recidive adevărate, care apar prin eliminarea celulelor tumorale originale și implantarea în alte zone. În timp ce carcinoamele uroteliale papilare de grad înalt se asociază frecvent cu carcinom urotelial invaziv concomitent sau ulterior, neoplasmale uroteliale papilare de grad scăzut prezintă frecvent recidive dar invadează rareori (Tabelul 17-2).

Tratamentul cancerului de vezică urinară depinde de gradul și stadiul tumorii, dar și de caracterul plan sau papilar al leziunii. În cazul tumorilor papilare localizate, de mici dimensiuni și cu grad scăzut, rezecția inițială transuretrală este diagnostică și constituie o măsură terapeutică suficientă. Pacienții cu tumori care prezintă risc mare de recidivă sau potențial evolutiv sunt tratați în mod obișnuit prin imunoterapie topică ce constă în instilații

Tabelul 17-2 Neoplasme uroteliale papilare non-invazive

Neoplasm	Recidive	Invazie coexistentă	Evoluție	Deces
Papilom	Rare	Nu există	Rară*	Nu apare
PUNLMP	30%	Nu există	2%	Nu apare
LGUC	45%	<10%	8-10%	2-3%
HGUC	45%	Până la 80%	30%	20%

HGUC, carcinom urotelial papilar de grad înalt; LGUC, carcinom urotelial papilar de grad scăzut; PUNLMP, neoplazie papilară urotelială cu potențial malign incert.

*Au existat cazuri rare de progresie a bolii la pacienții imunocompromiși.

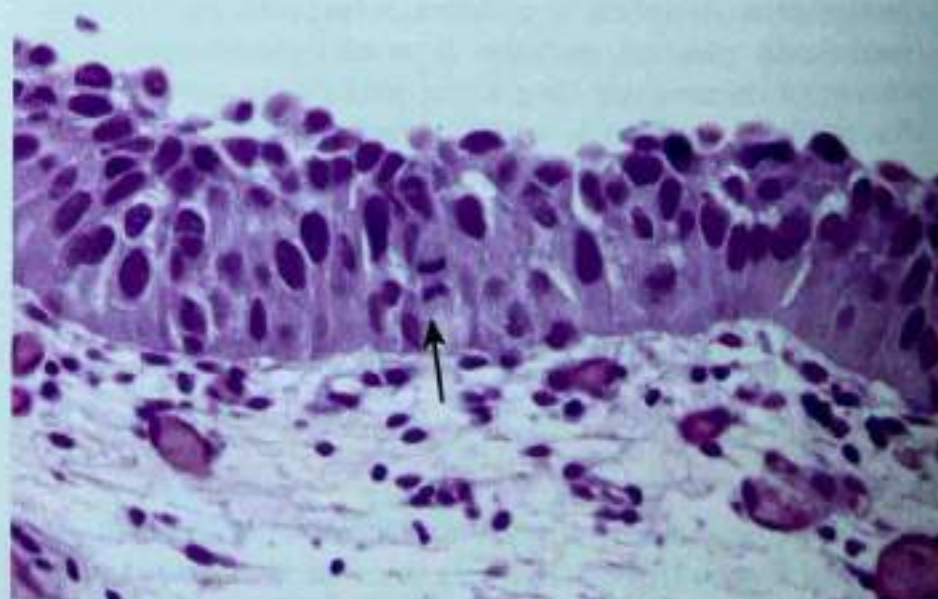


Figura 17-18 Carcinom in situ (CIS) cu nuclee hiperchromi măriți și o mitoză (săgeata).

intravezicale cu o tulpină atenuată a bacilului tuberculos, denumită bacilul Calmette-Guérin (BCG). BCG determină o reacție granulomatoasă caracteristică prin care declanșează un răspuns imun antitumoral local eficient. Pacienții vor fi monitorizați prin cistoscopie periodică și examen citologic al urinei pentru tot restul vieții, cu scopul de a depista eventuale recidive tumorale. Cistectomia radicală este rezervată numai în următoarele cazuri: (1) tumori care au invadat musculara proprie; (2) CIS sau cancer papilar de grad înalt rezistent la terapia cu BCG; și (3) CIS extins în uretra prostatică și în ductele prostatice, acolo unde BCG nu poate lua contact cu celulele neoplazice. Cancerul avansat al vezicii urinare este tratat prin chimioterapie, care reprezintă o abordare paliativă și nu una curativă.

BOLILE CU TRANSMITERE SEXUALĂ

Bolile cu transmitere sexuală (BTS) au complicat de secole existența umană. La nivel mondial se înregistrează anual aproximativ 15 milioane de cazuri noi; dintre acestea, 4 milioane afectează persoane cu vârsta cuprinsă între 15 și 19 ani, iar 6 milioane au vârsta între 20 și 25 de ani. Din primele 10 boli infecțioase cu raportare obligatorie la

Centrul pentru controlul și prevenirea bolilor (CDC) din Statele Unite, cinci sunt BTS: infecția cu Chlamydia, gonoreea, sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDA), sifilisul și hepatita B (Tabelul 17-3). În SUA, primele două BTS ca frecvență sunt herpesul genital și infecția genitală cu HPV, dar acestea nu sunt boli cu raportare obligatorie la CDC. Unele dintre entitățile menționate, precum infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), infecția HPV, hepatita B și infecția cu *E. histolytica* sunt discutate în alte capitole.

Sifilisul

Sifilisul (luesul) este o infecție veneriană cronică, provocată de spirocheta *Treponema pallidum*. Observată pentru prima dată în forma sa epidermică în Europa în secolul 16, sifilisul este o infecție endemică în toate zonele lumii. În Statele Unite sunt raportate anual aproximativ 6000 de cazuri noi, dar acest număr a început să crească începând cu anul 2000. De exemplu, sifilisul primar și cel secundar la femeile cu vârsta peste 10 ani a crescut de la 0,8 la 100.000 în 2004 la 1,5 la 100.000 în 2009. Există o discrepanță frapantă în funcție de rasă: afro-americanii sunt afectați de 30 de ori mai frecvent decât populația albă.

Tabelul 17-3 Clasificarea celor mai importante boli cu transmitere sexuală

Germen patogen	Afecțiune asociată - distribuție pe sexe		
	Bărbați	Ambele sexe	Femei
Virusuri			
Virusul herpes simplex		Herpes primar și recurent, herpes neonatal	
Virusul hepatitei B		Hepatită	
Virusul papilloma uman	Cancer penian (unele cazuri)	Condyloma acuminatum	Displazie și cancer de col uterin, cancer vulvar
Virusul imunodeficienței umane		Sindromul imunodeficienței dobândite	
Chlamydii			
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Uretrită, epididimită, proctită	Limfogranulomatoză veneriană	Sindrom uretral, cervicită, bartholinită, salpingită și sechele
Micoplasme			
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Uretrită		Cervicită
Bacterii			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Epididimită, prostatită, stricturi uretrale	Uretrită, proctită, faringită, infecție gonococică diseminată	Cervicită, endometrită, bartholinită, salpingită și sechelele acestora (infertilitate, sarcină ectopică, salpingită recurentă)
<i>Treponema pallidum</i>		Sifilis	
<i>Haemophilus ducreyi</i>		Șancroid	
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>		Granulom inghinal (donovanoză)	
<i>Shigella</i> spp.	Enterocolită*		
<i>Campylobacter</i> spp.	Enterocolită*		
Protozoare			
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Uretrită, balanită	Vaginită	
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amibiază*		
<i>Giardia lamblia</i>	Giardioză*		

*Apare mai frecvent la bărbații care au relații sexuale cu persoane de același sex.

Date actualizate după Krieger JN: Biology of sexually transmitted diseases. Urol Clin North Am 11:15, 1984.

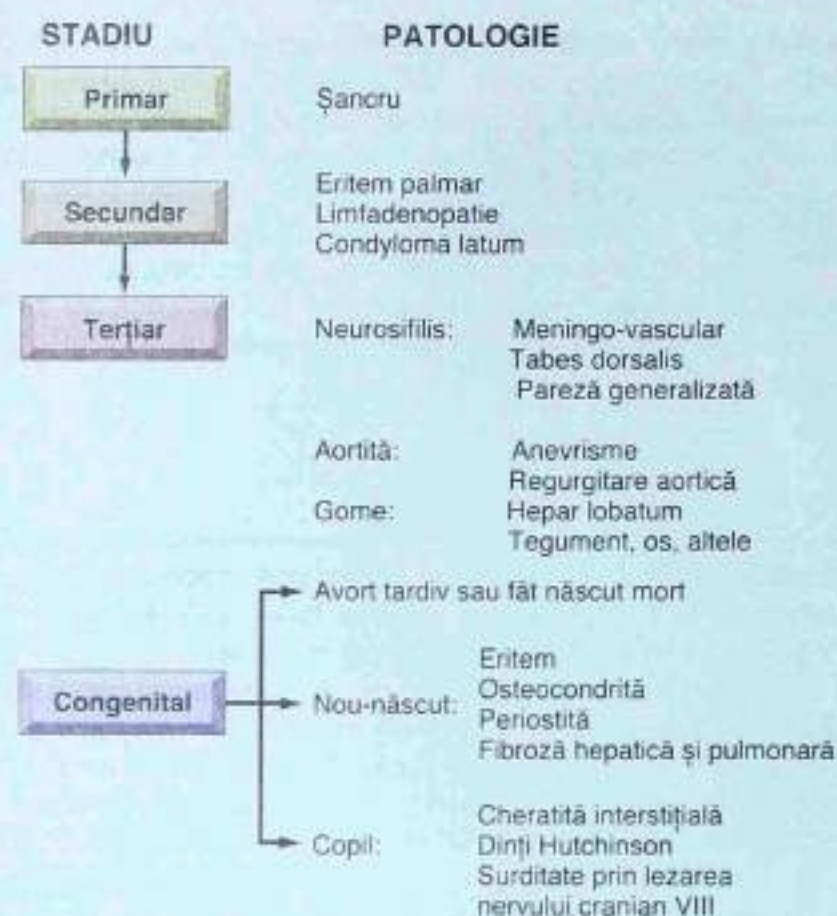


Figura 17-19 Manifestări ale sifilisului.

T. pallidum este un microorganism pretențios, a cărui singură gazdă este omul. Sursa uzuală de infecție este contactul cu o leziune cutanată sau mucoasă a unui partener sexual, leziune aflată în stadiile inițiale (primar sau secundar) ale sifilisului. De la nivelul acestor leziuni, microorganismul se transmite în timpul contactului sexual prin mici excoriații cutanate sau mucoase ale partenerului neinfestat. În cazurile congenitale, *T. pallidum* se transmite transplacentar, de la mamă la făt, în special în stadiile incipiente ale infecției materne.

Odată pătrunsă în organism, bacteria diseminează rapid la distanță pe cale limfatică și hematogenă, înaintea apariției leziunilor la nivelul porții de intrare. Această diseminare largă determină manifestările foarte variate ale bolii (Fig. 17-19), care la adult pot fi împărțite în stadiul primar, secundar și tertiar. În intervalul 9-90 de zile (în medie 21 de zile) de la infecție, apare leziunea primară numită șancru la locul de intrare a spirochetei. Diseminarea sistemică a microorganismului continuă pe parcursul acestei perioade, timp în care gazda dezvoltă un răspuns imun. Se formează două tipuri de anticorpi: anticorpii care reacționează încrucișat cu celulele gazdă (anticorpi netreponemici) și anticorpii împotriva antigenelor treponemice. Acest răspuns umoral nu reușește însă să distrugă microorganismul.

Șancrul din sifilisul primar se vindecă spontan în decurs de 4-6 săptămâni și este urmat, la aproximativ 25% din pacienții netratați, de stadiul de sifilis secundar. Manifestările sifilisului secundar, care vor fi discutate în detaliu, cuprind limfadenopatie generalizată și diverse leziuni cutaneomucoase. Leziunile cutaneomucoase din sifilisul primar și secundar sunt foarte bogate în spirochete și extrem de contagioase. Ca și șancrul, leziunile din sifilisul secundar se vindecă fără terapie antimicrobiană specifică, iar din acest moment pacienții se află în faza latentă incipientă a bolii. Serviciul de Sănătate Publică din Statele Unite limitează definiția sifilisului latent incipient la o perioadă de 1 an după infecție. Leziunile cutaneomucoase pot să reapară pe parcursul acestei faze a bolii.

Pacienții cu sifilis netratat intră apoi într-o fază asimptomatică, denumită faza latentă avansată a bolii. În aproximativ o treime din cazuri apar simptome noi în următorii 5-20 de ani. Această fază simptomatică avansată, sau sifilis tertiar, este caracterizată prin apariția leziunilor în sistemul cardiovascular, în sistemul nervos central sau, mai rar, în alte organe. Spirochetele se pun mult mai greu în evidență în stadiile avansate ale bolii, iar pacienții au potențial infecțios mult mai redus decât în stadiile primar și secundar ale bolii. Sifilisul este frecvent întâlnit la pacienții infectați cu HIV. Ca toate celelalte boli ulcerative genitale, sifilisul facilitează transmiterea HIV, iar HIV stimulează evoluția sifilisului.

MORFOLOGIE

Leziunea microscopică patognomonică în sifilis este **endarterita proliferativă** însoțită de un **infiltrat inflamator bogat în plasmocite**. Endarterita are un rol central în toate leziunile tisulare din sifilis, dar patogeniza acesteia nu este înțeleasă; nu există nicio dovadă că spirochetele produc leziuni directe ale țesuturilor gazdei. Se crede că răspunsul imun al gazdei induce activarea și proliferarea celulelor endoteliale care stau la baza endarteritei, iar aceasta duce în final la fibroză perivasculară și îngustarea lumenului. Spirochetele pot fi puse în evidență cu ușurință în probele histologice din leziunile incipiente prin colorații argente standard (e.g. colorația Warthin-Starry). În sifilisul tertiar, prin lezarea unor zone mari de parenchim se formează **goma**, o masă fermă de țesut necrotic, neregulată, înconjurată de țesut conjunctiv elastic. La examinarea microscopică, goma conține o zonă centrală de necroză de coagulare înconjurată de un infiltrat inflamator mixt alcătuit din limfocite, plasmocite, macrofage activate (celule epitelioid), ocazional celule gigante și o zonă periferică de țesut fibros dens.

Sifilisul primar

Șancrul sifilitic este indurat și a fost denumit „șancru dur” pentru a-l diferenția de „șancrul moale” din șancroidul cauzat de *Haemophilus ducreyi* (discutat ulterior). La bărbați, șancrul primar este localizat cel mai frecvent la nivelul penisului. La femei pot fi prezente leziuni multiple, de regulă în vagin sau la nivelul colului uterin. Șancrul debutează sub forma unei papule mici, ferme, care crește gradat producând o ulceratie nedureroasă cu margini bine definite, indurate și o bază „curată”, umedă (Fig. 17-20). Ganglionii limfatici regionali sunt ușor măriți de volum și fermi, dar nedureroși. La examinarea histologică a ulceratiei se observă infiltratul limfo-plasmocitar tipic și modificările vasculare proliferative descrise mai sus. Chiar și fără terapie șancrul primar se vindecă după o perioadă de câteva săptămâni, lăsând o cicatrice fină.

Sifilisul secundar

La aproximativ 2 luni de la vindecarea șancrului apar leziunile de sifilis secundar. Manifestările sifilisului secundar sunt diverse, dar în mod tipic includ o combinație între limfadenopatie generalizată și leziuni cutaneomucoase variate. De obicei leziunile cutanate sunt simetrice și pot fi maculo-papulare, cu cruste sau pustuloase. Este frecventă afectarea palmelor și a plantelor. La nivelul zonelor cu tegument umed, cum ar fi regiunea ano-genitală, regiunea

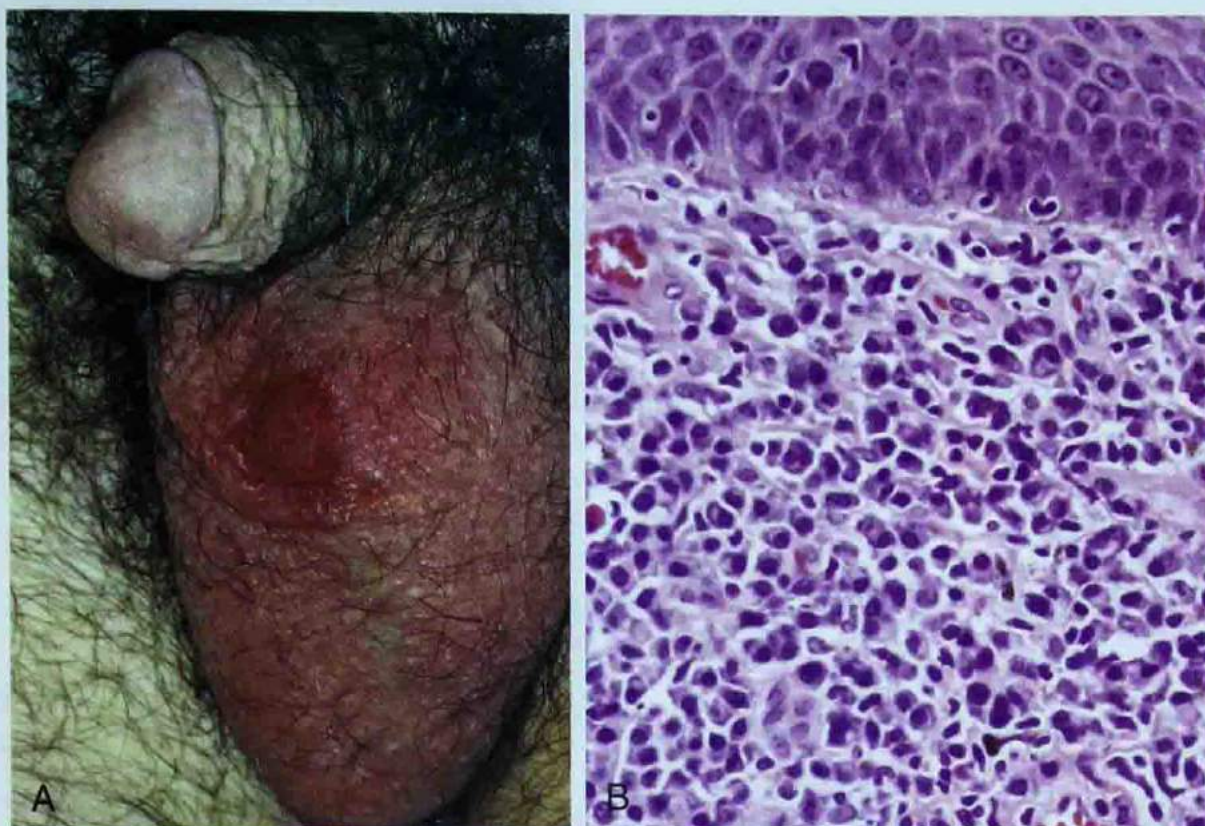


Figura 17-20 A, Șancru sifilitic al scrotului. Aceste leziuni sunt nedureroase, în ciuda prezenței ulcerăției, și se vindecă spontan. B, O caracteristică histologică a șancrului este infiltratul difuz cu plasmocite situat sub epitelul scuamos cutanat.

internă a coapselor și axila pot apărea leziuni cu bază largă, reliefate, numite *condylomata lata* (a nu fi confundate cu *condyloma acuminata* cauzate de HPV (Capitolele 18 și 23). Leziuni mucoase superficiale asemănătoare cu *condylomata lata* pot apărea oriunde, dar cel mai des sunt întâlnite la nivelul cavității orale și faringelui și al organelor genitale externe.

Examenul histologic al leziunilor cutaneomucoase din faza secundară a bolii pune în evidență *endarterita proliferativă* caracteristică, însoțită de un *infiltrat inflamator limfo-plasmocitar*. Aceste leziuni cutaneomucoase conțin spirochete, care pot fi prezente în număr foarte mare, motiv pentru care sunt contagioase. Limfadenopatia afectează cel mai des ganglionii cervicali și inghinali. Examenul histologic al acestor ganglioni demonstrează hiperplazia centrilor germinali însoțită de creșterea numărului de plasmocite sau, mai rar, de granuloame sau neutrofile.

Manifestările mai puțin comune ale sifilisului secundar includ hepatită, boală renală, afectare oculară (irită) și tulburări gastrointestinale. Leziunile cutaneomucoase ale sifilisului secundar se vindecă în câteva săptămâni, după care boala intră în faza latentă incipientă care durează aproximativ 1 an. Leziunile pot să reapară în orice moment pe parcursul acestei perioade latente, iar aceste leziuni sunt la fel de contagioase.

Sifilisul terțiar

Sifilisul terțiar se dezvoltă la aproximativ o treime din pacienții netratați, de obicei după o perioadă de latență de cel puțin 5 ani. Complicațiile asociate acestei faze a sifilisului se împart în trei mari categorii: sifilisul cardiovascular, neurosifilisul și așa numitul sifilis terțiar benign, care poate apărea singur sau asociat cu celelalte tipuri. Sifilisul cardiovascular se manifestă sub formă de *aortită sifilitică* și reprezintă peste 80% din cazurile de sifilis terțiar; apare mult mai frecvent la bărbați decât la femei. Caracteristicile morfologice și clinice ale aortitei sifilitice sunt discutate în detaliu în Capitolul 9. *Neurosifilisul* reprezintă 10% din cazurile de sifilis terțiar în general, dar apare cu frecvență mai mare la pacienții cu infecție HIV concomitentă; este

discutat în detaliu în Capitolul 22. Sifilisul terțiar „benign” este o formă foarte rară, caracterizată prin apariția gomei cu diferite localizări. Aceste leziuni sunt probabil legate de reacția de hipersensibilitate întârziată. Gomele apar cel mai frecvent la nivelul oaselor, tegumentului și mucoaselor din căile respiratorii superioare și cavitatea orală, dar pot afecta orice organ. *Spirochetele* pot fi rareori puse în evidență în gome. Cândva frecvente, gomele au devenit excepțional de rare grație antibioterapiei (de exemplu, penicilina). În prezent sunt întâlnite predominant la pacienții cu SIDA.

Sifilisul congenital

T. pallidum se poate transmite transplacentar, de la mama infectată la făt, în orice moment pe parcursul sarcinii. Probabilitatea de transmitere este mai mare în stadiile incipiente ale bolii (primar și secundar) când *spirochetele* sunt mai numeroase. Deoarece manifestările bolii materne pot fi estompate, testul serologic pentru sifilis este obligatoriu în orice sarcină. Semnele sifilisului congenital nu se dezvoltă înainte de a patra lună de sarcină. În absența tratamentului, aproximativ 40% din feții infectați mor in utero, de obicei după luna a patra. Incidența sifilisului congenital a crescut cu 23% în SUA între anii 2003 și 2008.

Manifestările *sifilisului congenital* includ făt născut mort, sifilis infantil și sifilis congenital tardiv. La copiii născuți morți, semnele cele mai frecvente ale bolii sunt *hepatomegalia*, *anomaliile osoase*, *fibroza pancreatică* și *pneumonita*. Ficatul prezintă frecvent hematopoieză extramedulară și inflamația tractului portal. Modificările osoase includ inflamația și distrugerea joncțiunii osteocondrale în oasele lungi și, ocazional, resorbția osoasă și fibroza oaselor late ale cutiei craniene. Plămânii sunt fermi și au aspect palid datorită prezenței celulelor inflamatorii și a fibrozei septurilor alveolare (*pneumonia alba*). *Spirochetele* pot fi cu ușurință puse în evidență pe speciemenle tisulare. În cazurile de sifilis congenital placenta este mărită, palidă și edematoasă. Examenul microscopic pune în evidență *endarterita proliferativă* care afectează vasele fetale, o reacție inflamatorie mononucleară (inflamația vilozităților) și imaturitatea vilozităților.

Sifilisul infantil reprezintă sifilisul congenital al copiilor născuți vii, care se manifestă clinic la naștere sau în primele câteva luni de viață. Sugarii afectați prezintă rinită cronică (sforăie) și leziuni cutaneomucoase similare celor din sifilisul secundar al adultului. Pot fi prezente și modificări viscerale și osoase asemănătoare celor observate la copiii născuți morți.

Sifilisul congenital tardiv se referă la cazurile de sifilis congenital netratat cu o durată de evoluție de peste doi ani. Manifestările clasice formează triada Hutchinson: incizură la nivelul incisivilor centrali, cheratită interstițială cu cecitate, și surditate prin lezarea nervului cranian VIII. Alte manifestări pot include așa-numita tibie în iatagan, deformare cauzată de inflamația cronică a periostului tibiei, molari deformați („molari dudă”), meningită cronică, corioretinită și gome la nivelul osului și cartilajului nazal, care produc deformarea numită „nas în șă”.

Testele serologice pentru sifilis

Deși au fost concepute teste pentru sifilis bazate pe reacția de polimerizare în lanț (PCR), serologia rămâne metoda principală de diagnostic. Există două categorii de teste serologice pentru sifilis: teste care depistează anticorpi netreponemici și teste care depistează anticorpi treponemici. Testele netreponemice măsoară titrul anticorpilor anti-cardiolipină, un antigen prezent atât în țesuturile gazdei cât și în peretele celular al treponemei. Acești anticorpi sunt detectați prin două teste: reagină plasmatică rapidă (RPR) și testul VDRL. Testele netreponemice se pozitivează de obicei după 4-6 săptămâni de la infecție și sunt intens pozitive în faza secundară a infecției. *Totuși, rezultatele testelor anticorpilor netreponemici se pot nega pe parcursul fazei terțiare sau, dimpotrivă, se pot menține la valori intens pozitive la unii pacienți după tratament.* Merită menționate încă două aspecte legate de testele anticorpilor netreponemici:

- *Rezultatele testelor anticorpilor netreponemici sunt frecvent negative în stadiile incipiente ale bolii, chiar și în prezența șancrului primar.* De aceea, pe parcursul acestei perioade, vizualizarea directă a spirochetelor în câmp întunecat sau prin microscopie cu imunofluorescență poate fi singura metodă de confirmare a diagnosticului.
- *Un procent de 15% din rezultatele pozitive la testul VDRL nu au legătură cu sifilisul.* Aceste rezultate fals pozitive, care pot fi acute (tranzitorii) sau cronice (persistente) cresc ca frecvență cu vârsta și se asociază cu diverse afecțiuni, inclusiv cu sindromul anticorpilor antifosfolipidici (Capitolul 3).

Testele anticorpilor treponemici devin și ele pozitive la 4-6 săptămâni de la infecție, dar spre deosebire de testele anticorpilor netreponemici rămân pozitive timp indefinit, chiar și după un tratament eficient. *Aceste teste au rezultate intens pozitive în teoretic toate cazurile de sifilis secundar.* Cu toate acestea nu se recomandă ca teste de screening, deoarece rămân pozitive după tratament și au o rată ridicată de rezultate fals pozitive (aproximativ 2%) în populația generală.

La pacienții cu sifilis și infecție HIV concomitentă, răspunsul serologic poate fi întârziat, exagerat (rezultate fals pozitive) sau absent. *Totuși, în multe cazuri, aceste teste se dovedesc utile pentru diagnosticul și managementul sifilisului la pacienții cu SIDA.*

REZUMAT

Sifilisul

- Sifilisul este cauzat de *T. pallidum* și are trei stadii. În sifilisul primar se dezvoltă o leziune nedureroasă numită șancru la nivelul organelor genitale externe, asociată cu limfadenopatie regională. Sifilisul secundar se manifestă prin limfadenopatie generalizată și leziuni cutaneomucoase care pot fi maculopapulare sau pot lua forma unor leziuni reliefate denumite condylomata lata. Sifilisul terțiar poate determina aortită proximală și insuficiență aortică; poate afecta creierul, meningele și măduva spinării; sau poate produce leziuni granulomatoase focale, numite gome, în diverse organe.
- Sifilisul congenital este cauzat de transmiterea materno-fetală a spirochetelor, mai ales când mama se află în stadiile primar și secundar ale bolii. Poate determina nașterea unui făt mort sau leziuni tisulare hepatice, splenice, pulmonare, osoase și pancreatice.
- La examenul histologic, majoritatea leziunilor de sifilis prezintă endarterită proliferativă și un infiltrat inflamator bogat în plasmocite. Gomele sunt alcătuite dintr-o zonă centrală necrotică înconjurată de infiltrat limfo-plasmocitar și celule epitelioide.
- Modalitatea principală de diagnostic a sifilisului este testarea serologică. Testele care depistează anticorpi netreponemici (VDRL și RPR) sunt de obicei pozitive în stadiile incipiente ale bolii, dar pot deveni negative în fazele avansate. Rezultatele testelor anticorpilor treponemici specifici devin pozitive mai târziu și rămân pozitive timp indefinit. Treponemele pot fi puse în evidență prin examinarea microscopică a leziunilor primare și secundare.

Gonoreea

Gonoreea este o infecție a tractului urogenital inferior, cu transmitere pe cale sexuală, cauzată de *Neisseria gonorrhoeae*. Dintre afecțiunile cu declarare obligatorie în SUA, gonoreea se află pe locul doi, după infecția chlamydiană a tractului urogenital (care va fi discutată ulterior). Prin cele 650.000 de cazuri estimate anual în SUA, gonoreea rămâne o problemă majoră de sănătate publică. Gravitatea infecției gonococice a crescut odată cu apariția tulpinilor de *N. gonorrhoeae* rezistente la multiple antibiotice.

Omul este singurul rezervor natural pentru *N. gonorrhoeae*. Acest microorganism este foarte pretențios, iar dobândirea infecției necesită contactul direct cu mucoasa unei persoane infectate, de obicei în timpul unui contact sexual. Bacteria se atașează inițial la epiteliul mucoasei, în special la epiteliul de tip cilindric sau de tranziție, utilizând o diversitate de molecule de adeziune membranare și structuri denumite *pili* (Capitolul 8). Această aderență împiedică îndepărtarea microorganismului de către fluidele organismului cum ar fi urina și mucusul endocervical. Microorganismul pătrunde apoi printre celulele epiteliale și invadează țesuturile mai profunde ale gazdei.

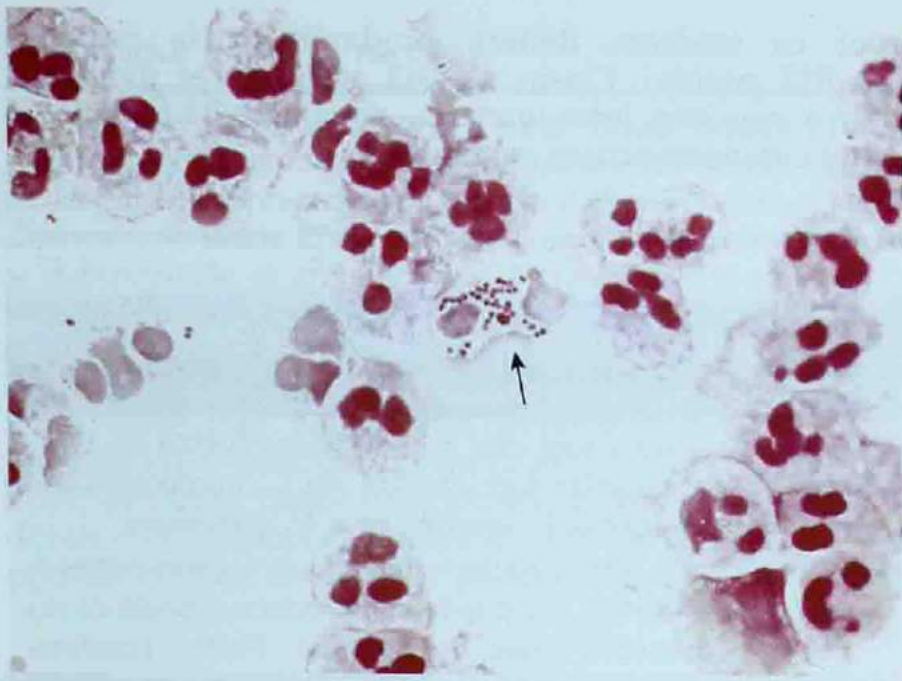


Figura 17-21 *Neisseria gonorrhoeae*. Colorația Gram a secreției uretrale pune în evidență diplococii gram-negativi, intracelulari (săgeata).

(Prin bunăvoința Dr. Rita Gander, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas)

MORFOLOGIE

N. gonorrhoeae provoacă o reacție inflamatorie intensă, purulentă. La bărbați se manifestă cel mai frecvent sub forma unei **scurgeri uretrale purulente**, asociată cu edemul și congestia meatului urinar. Colorația Gram a exsudatului purulent pune în evidență diplococii gram-negativi, mulți dintre ei fiind prezenți în citoplasma neutrofilelor (Fig. 17-21). Ascensionarea infecției poate determina **prostatită acută**, **epididimită** (Fig. 17-22) sau **orhită**. Cazurile severe se pot complica prin abcese. Exsudatul uretral și cel endocervical sunt mai puțin abundente la femei, în timp ce inflamația acută a structurilor adiacente, cum sunt glandele Bartholin, este



Figura 17-22 Epididimită acută cauzată de infecția gonococică. Epididimul este afectat de un abces. În partea dreaptă este vizibil testiculul normal.

destul de frecventă. Ascensionarea infecției la nivelul uterului, trompelor uterine și a ovarelor conduce la **salpingită acută**, complicată uneori prin formarea de abcese tubo-ovariene. Procesul inflamator acut este urmat de apariția țesutului de granulație și fibroză, care determină stricturi și alte deformări permanente ale structurilor implicate, și astfel apare **boala inflamatorie pelviană** (Capitolul 18).

Caracteristici clinice

La majoritatea bărbaților infectați, gonoreea se manifestă prin *disurie*, *polakiurie* și un *exsudat uretral muco-purulent*, apărute în primele 2-7 zile de la momentul infecției inițiale. Tratamentul cu agenți antimicrobieni adecvați conduce la eradicarea microorganismului și la dispariția rapidă a simptomelor. Infecțiile netratate pot ascensiona și pot afecta prostata, veziculele seminale, epididimul și testicululele. Cazurile neglijate se pot complica prin stricturi uretrale cronice și, în cazurile mai avansate, prin sterilitate ireversibilă. Bărbații netratați pot deveni purtători cronici ai *N. gonorrhoeae*.

La femei, infecția acută dobândită prin contact sexual vaginal poate fi asimptomatică sau se poate asocia cu *disurie*, *durere pelviană joasă* și *secreție vaginală*. Cazurile netratate se pot complica prin ascensionarea infecției care produce inflamația acută a trompelor uterine (salpingită) și a ovarelor. Infecția poate produce fibroza trompelor uterine cu infertilitate consecutivă și risc crescut de sarcină ectopică. Infecția gonococică a tractului genital superior poate disemina în cavitatea peritoneală, unde exsudatul se poate extinde dincolo de recesul para-colic drept până la cupola hepatică, determinând perihepatită gonococică. În funcție de practicile sexuale, alte localizări ale infecției primare, atât la bărbați cât și la femei, includ oro-faringele și regiunea ano-rectală, cu apariția faringitei acute și, respectiv a proctitei.

Infecția diseminată apare mult mai rar comparativ cu infecția localizată, fiind prezentă în 0,5-3% din cazurile de gonoree. Este mai frecventă la femei decât la bărbați. Manifestările uzuale includ teno-sinovită, artrită și leziuni cutanate pustuloase sau hemoragice. Prezentarea prin endocardită și meningită este rară. Tulpinile care provoacă infecția diseminată sunt de obicei rezistente la acțiunea litică a complementului; totuși, un număr restrâns de pacienți care prezintă un deficit ereditare ale sistemului complementului este susceptibil la infecția sistemică, indiferent de tulpina infectantă.

Infecția gonococică poate fi transmisă la copil, în timpul pasajului prin canalul de naștere. Nou-născutul dezvoltă o infecție purulentă la nivel ocular (oftalmia neonatală), care în trecut era o cauză importantă de cecitate. Aplicarea unui unguent cu antibiotic la nivelul globilor oculari la nou-născuții infectați a redus substanțial această afecțiune.

Pentru a diagnostica infecția gonococică se utilizează atât cultura cât și diferite teste de detectare a acizilor nucleici specifici microorganismului. Efectuarea culturii microbiene are avantajul că permite determinarea sensibilității microorganismului la antibiotice. Testele bazate pe acizi nucleici sunt mai rapide și relativ mai sensibile decât cultura, fiind utilizate tot mai des.

Șancroidul (șancrul moale)

Șancroidul, denumit uneori „a treia” boală venerică (după sifilis și gonoree) este o infecție ulcerativă acută, cauzată de *Haemophilus ducreyi*, un cocobacil gram-negativ de mici dimensiuni. Boala apare mai frecvent în regiunile tropicale și subtropicale și are prevalență crescută în populația cu statut socio-economic precar, în special la bărbații care au contact regulat cu prostituate. Șancroidul este una dintre cele mai obișnuite cauze de ulcer genital în Africa și sud-estul Asiei, unde reprezintă un cofactor important în transmiterea infecției HIV. Șancroidul este probabil subdiagnosticat în SUA, deoarece majoritatea clinicilor pentru BTS nu sunt dotate cu facilitatea de a izola *H. ducreyi*, iar testele bazate pe PCR nu sunt disponibile pe scară largă.

MORFOLOGIE

La 4-7 zile după inoculare, la nivelul organelor genitale externe apare o **papulă eritematoasă** sensibilă. La bărbați, leziunea primară apare de obicei la nivelul penisului; la femei, majoritatea leziunilor apar în vagin sau în regiunea periuretrală. În decurs de câteva zile suprafața leziunii primare se erodează și produce o **ulcerație neregulată**, care este dureroasă mai frecvent la bărbați decât la femei. Spre deosebire de șancrul primar din sifilis, ulcerarea din șancroid nu este indurată, și în plus pot fi prezente leziuni multiple. Baza ulcerării este acoperită de un exsudat aspru, de culoare galben-cenușie. **Ganglionii limfatici** regionali, în special cei din regiunea inghinală, își măresc volumul și devin sensibili la aproape 50% din cazuri în circa 1-2 săptămâni de la inocularea primară. În cazurile netratate, ganglionii inflamați și măriți de volum (adenopatie luetică) pot eroda tegumentul de acoperire producând o ulcerare cronică, ce drenează.

La examinarea microscopică, ulcerul din șancroid este alcătuit dintr-o zonă superficială cu detritusuri neutrofile și fibrină, și o zonă subiacentă de țesut de granulație, care conține arii de necroză și vase trombozate. Sub stratul cu țesut de granulație este prezent un infiltrat inflamator limfoplasmocitar dens. Microorganismele cocobacilare sunt uneori puse în evidență pe preparatele colorate Gram sau prin colorație argentică, dar de cele mai multe ori sunt mascate de proliferări bacteriene mixte prezente la baza ulcerului. Diagnosticul de certitudine al șancroidului se stabilește prin identificarea *H. ducreyi* pe medii speciale de cultură care nu sunt disponibile pe scară largă în comerț; chiar și prin utilizarea acestor medii de cultură, sensibilitatea este sub 80%. Din acest motiv diagnosticul se stabilește de cele mai multe ori pe criterii clinice.

Granulomul inghinal

Granulomul inghinal este o boală inflamatorie cronică produsă de *Calymmatobacterium granulomatis*, un cocobacil minuscul, încapsulat, înrudit cu genul *Klebsiella*. Această boală este neobișnuită în SUA și în țările Europei vestice, dar endemică în zonele rurale din unele regiuni tropicale și subtropicale. Atunci când apare în zone urbane, transmiterea *C. granulomatis* este asociată cu un istoric de parteneri sexuali multipli. Cazurile netratate prezintă fibroză extinsă, asociată frecvent cu obstrucție limfatică și limfedem (elefantiazis) al organelor genitale externe.

Cultura microorganismului este dificilă, iar testele bazate pe PCR nu sunt disponibile pe scară largă.

MORFOLOGIE

Granulomul inghinal debutează printr-o leziune papulară supradenivelată care afectează epiteliul scuamos stratificat, umed, al organelor genitale. Leziunea poate ulcera, cu apariția unui țesut de granulație abundent care formează o masă protuberantă, moale și nedureroasă. Pe măsură ce crește, marginile leziunii devin mai reliefate și indurate. În cazurile netratate se produce fibroză extensivă și deformantă, uneori asociată cu formarea stricturilor uretrale, vulvare sau anale. Ganglionii limfatici regionali sunt cruțați sau prezintă doar modificări reactive nespecifice, spre deosebire de șancroid.

Examinarea microscopică a leziunilor active arată hiperplazie epitelială marcată la marginile ulcerului, care uneori mimează carcinomul (**hiperplazie pseudo-epiteliomatoasă**). La baza ulcerului și sub epiteliu este prezent un amestec de neutrofile și celule mononucleare. Microorganismele pot fi puse în evidență pe frotiu din exsudat colorat Giemsa, și apar sub formă de cocobacili minusculi în interiorul vacuolelor din macrofage (corpi Donovan). Prezența microorganismului poate fi demonstrată și prin colorații argentice (e.g. colorația Warthin-Starry).

REZUMAT

Limfogranulomatoza veneriană, șancroidul și granulomul inghinal

- LGV este cauzată de serotipuri de *C. trachomatis* diferite de cele care produc UNG. LGV se manifestă prin uretrită, leziuni genitale ulcerative, limfadenopatie și leziuni rectale. Leziunile prezintă atât componentă inflamatorie acută cât și cronică; în evoluție apare fibroza, cu limfedem consecutiv și formarea de stricturi rectale.
- Infecția cu *H. ducreyi* produce o infecție genitală ulcerativă acută, dureroasă, numită șancroid. În multe cazuri infecția afectează limfoganglionii inghinali, care prezintă adenopatie și ulcerării. Ulcerația prezintă un strat superficial de inflamație acută și necroză și o zonă profundă cu țesut de granulație și infiltrat cu mononucleare. Diagnosticul se stabilește prin cultura microorganismului.
- *Granulomul inghinal* este o BTS fibrozantă cronică, cauzată de *C. granulomatis*. Leziunea inițială papulară de la nivelul organelor genitale se extinde și ulcerează, formând în unele cazuri stricturi uretrale, vulvare sau anale. La examenul microscopic se observă țesut de granulație și hiperplazie epitelială importantă, care pot mima aspectul histologic al carcinomului scuamocelular. Microorganismele sunt vizibile sub forma cocobacililor intracelulari mici aflați în interiorul vacuolelor din macrofage (corpi Donovan).

Trichomoniază

T. vaginalis este un protozoar care se transmite pe cale sexuală și care frecvent produce vaginită. Forma trofozoită aderă la mucoasa vaginală, unde provoacă leziuni superficiale. La femei, infecția cu *T. vaginalis* se asociază

frecvent cu distrugerea bacililor Döderlein, producători de acid. Poate fi asimptomatică sau se poate asocia cu prurit și leucoree vaginală abundentă, spumoasă, de culoare alb-gălbuie. Colonizarea uretrei poate cauza polakiurie și disurie. De obicei, infecția cu *T. vaginalis* este asimptomatică la bărbați, dar în unele cazuri se poate manifesta sub forma UNG. Microorganismul poate fi pus în evidență cu ușurință pe frotiu din secreție vaginală.

Herpes simplex genital

Infecția herpetică genitală, sau herpesul genital, este o BTS frecventă, care afectează un număr de aproximativ 50 de milioane de persoane în SUA. Deși ambele tipuri de virus herpes simplex, HSV-1 și HSV-2, pot produce infecții ano-genitale sau orale, majoritatea cazurilor de herpes ano-genital sunt cauzate de HSV-2. Cu toate acestea, în ultimii ani s-a observat creșterea numărului de infecții genitale cauzate de HSV-1, parțial datorită creșterii practicilor sexuale orale. Infecția genitală cu HSV se poate produce în orice populație activă sexual. Ca și în cazul altor BTS, riscul de infecție este direct legat de numărul de parteneri sexuali. Până la 95% din bărbații seropozitivi pentru HIV care au relații sexuale cu persoane de același sex sunt seropozitivi și pentru HSV-1 și/sau HSV-2. HSV se transmite prin contactul virusului cu leziuni mucoase sau cutanate, la o gazdă susceptibilă. Acest mod de transmitere necesită contactul direct cu o persoană infectată, deoarece virusul este rapid inactivat la temperatura camerei, mai ales în atmosferă uscată.

MORFOLOGIE

Leziunile inițiale ale infecției genitale cu HSV sunt **vezicule eritematoase dureroase** apărute pe mucoasa sau tegumentul organelor genitale și ale regiunilor extragenitale adiacente. Regiunea ano-rectală este o localizare extrem de frecventă a infecției primare la bărbații homosexuali. Histologic se observă **vezicule intraepiteliale** asociate cu detritusuri celulare necrotice, neutrofile și celule cu incluzii virale caracteristice. **Incluziunea clasică Cowdry tip A** are aspectul unei structuri intranucleare omogene, de culoare purpuriu deschis, înconjurată de un halou clar. De obicei, celulele infectate fuzionează și formează sinciții multinucleate. Incluziile se colorează rapid cu anticorpii anti-HSV, ceea ce permite diagnosticul specific, rapid, al infecției cu HSV pe secțiuni histologice sau pe frotiuri. Testele imunohistochimice au înlocuit aproape în totalitate detectarea infecției HSV prin examinare citologică, care este mai puțin sensibilă și poate da rezultate fals pozitive.

Caracteristici clinice

Așa cum s-a menționat mai sus, atât HSV-1 cât și HSV-2 pot cauza infecție genitală sau orală, cu leziuni cutaneomucoase primare sau recurente care nu pot fi deosebite clinic. Manifestările infecției cu HSV variază considerabil în funcție de forma primară sau recurentă a infecției. Infecția primară cu HSV-2 este adesea paucisimptomatică. La persoanele aflate la primul episod, leziunile veziculare localizate dureroase se asociază cu disurie, scurgere uretrală, limfadenopatie regională dureroasă și manifestări sistemice care includ febră, mialgii și cefalee. În această perioadă HSV se răspândește activ în organism, iar perioada de contagiozitate continuă până când leziunile mucoase s-au vindecat complet. Semnele și simptomele pot persista mai multe săptămâni pe parcursul

fazei primare a bolii. HSV-1 determină recurențe mai frecvent decât HSV-2, iar acestea sunt de obicei mai ușoare și de durată mai scurtă decât episodul primar. Ca și în infecția primară, perioada de contagiozitate continuă atât timp cât leziunile persistă.

La adulții imunocompetenți, herpesul genital nu pune viața în pericol. În schimb, HSV constituie un pericol major la pacienții imunocompromiși, la care poate provoca forma fatală, diseminată de boală. *Infecția herpetică neonatală* are de asemenea potențial letal, și apare la aproximativ jumătate dintre copiii născuți pe cale vaginală ale căror mame au infecție genitală primară sau recurentă cu HSV. Nou-născutul dobândește infecția virală în timpul pasajului prin canalul de naștere. Incidența herpesului neonatal a crescut în paralel cu creșterea numărului infecțiilor genitale cu HSV. *Manifestările herpesului neonatal, care apar în mod tipic în a doua săptămână de viață, cuprind eritem, encefalită, pneumonită și necroză hepatică.* Aproximativ 60% din copiii cu herpes neonatal mor ca urmare a acestei boli, iar jumătate din supraviețuitori prezintă morbiditate semnificativă. Diagnosticul de laborator al herpesului genital se bazează pe cultura virusului. Totuși trebuie notat că sensibilitatea diagnosticului prin această metodă este redusă, în special în cazul leziunilor recurente, și scade rapid pe măsură ce leziunile încep să se vindece. Sunt disponibile și teste de diagnostic molecular, dar acestea sunt utilizate mai ales pentru cazurile de herpes extragenital, în mod special în infecțiile sistemului nervos central.

Infecția cu virusul papilloma uman

Virusul papilloma uman (HPV, human papilloma virus) produce diverse tipuri de leziuni proliferative scuamoase la nivelul tractului genital, de exemplu condyloma acuminatum, dar și unele leziuni precanceroase care suferă transformare malignă și care cel mai frecvent afectează colul uterin (Capitolul 18) dar apar și la nivelul penisului, vulvei și amigdalelor orofaringiene. *Condylomata acuminata*, cunoscută și sub denumirea de veruci veneriene, este cauzată de HPV tipurile 6 și 11. Aceste leziuni apar la nivelul penisului precum și al organelor genitale feminine. Nu trebuie confundate cu condylomata lata din sifilisul secundar. Infecția genitală cu HPV poate fi transmisă nou-născutului în timpul nașterii pe cale vaginală. La acești nou-născuți se pot dezvolta ulterior papiloame ale tractului respirator superior, recurente, și care pot pune viața în pericol.

MORFOLOGIE

La bărbat, condylomata acuminata apare de obicei la nivelul șanțului coronal penian sau pe fața internă a prepuțului, și are dimensiuni diferite, de la leziuni sesile mici, până la leziuni proliferative papilare mari cu diametru de câțiva centimetri. La femei apare de obicei la nivelul vulvei. Aspectul microscopic al acestor leziuni este ilustrat în Capitolul 18.

REZUMAT

Infecția cu virusul herpes simplex și infecția cu virusul papilloma uman

- HSV-2 și, mai rar, HSV-1 pot cauza infecții genitale. Infecția inițială (primară) determină apariția unor vezicule

intraepiteliale dureroase, eritematoase, pe mucoasa și tegumentul organelor genitale externe, asociate cu limfadenopatie regională. Leziunile recurente apar mai frecvent după infecția cu HSV-1 decât cu HSV-2 și în general sunt mai puțin dureroase și mai restrânse comparativ cu leziunile primare.

- La examinarea histologică, veziculele din infecția cu HSV conțin celule necrozate și celule gigante multinucleate fuzionate, cu incluzii intranucleare (Cowdry tip A) care se colorează cu anticorpii anti-HSV.
- Herpesul neonatal poate pune viața în pericol și apare la copiii născuți pe cale vaginală de mame cu herpes genital. Acești copii prezintă herpes generalizat, asociat frecvent cu encefalită, și ca urmare au rată mare a mortalității.
- HPV determină diverse tipuri de leziuni proliferative la nivelul mucoasei genitale, care includ condyloma acuminatum, leziuni precanceroase și cancer invaziv.

BIBLIOGRAFIE

- Bahrami A, Ro JY, Ayala AG: An overview of testicular germ cell tumors. Arch Pathol Lab Med 131:1267, 2007.
- Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ, et al: Penile cancer: epidemiology, pathogenesis, and prevention. World J Urol 27:141, 2009. [A systematic review of the literature evaluating penile carcinogenesis, risk factors, and molecular mechanisms involved.]
- Bushman W: Etiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin N Am 36:403, 2009.
- Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 55:1, 2006. [An excellent updated review along with treatment recommendations.]

- Clark PE: Bladder cancer. Curr Opin Oncol 19:241, 2007. [Reviews the diagnosis and management of both more superficial and advanced bladder cancer.]
- Donovan B: Sexually transmitted infections other than HIV. Lancet 363:545, 2004. [A clinical review of STDs.]
- Epstein JI: An update of the Gleason grading system. J Urol 183:433, 2010.
- Gori S, Porrozzio S, Roila F, et al: Germ cell tumours of the testis. Crit Rev Oncol Hematol 53:141, 2005. [An informative review of the predisposing factors, clinical features, and treatment of testicular neoplasms.]
- Hsing AW, Chokkalingam AP: Prostate cancer epidemiology. Front Biosci 11:1388, 2006.
- Loeb SA, Catalona WJ: Prostate-specific antigen in clinical practice. Cancer Lett 249:30, 2007. [An excellent summary of clinical use of PSA.]
- Le BV, Schaeffer AJ: Genitourinary pain syndromes, prostatitis and lower urinary tract symptoms. Urol Clin North Am 36:527, 2009. [A recent review of the etiology, diagnosis, symptoms, and treatment of prostatitis and interstitial cystitis along with pelvic pain syndromes.]
- Lee PK, Wilkins KB: Condyloma and other infections including human immunodeficiency virus. Surg Clin North Am 90:99, 2010.
- Makarov DV, Loeb S, Getzenberg RH, Partin AW: Biomarkers for prostate cancer. Annu Rev Med 60:139, 2009. [A review covering PSA and possible new prostate cancer biomarkers that are under evaluation.]
- Mitra AP, Cole RJ: Molecular pathogenesis and diagnostics of bladder cancer. Annu Rev Pathol 4:251, 2008.
- Nelson WG, De Marzo AM, Yegnasubramanian S: Epigenetic alterations in human prostate cancers. Endocrinology 150:3991, 2009.
- Patel AK, Chapple CR: Medical management of lower urinary tract symptoms in men: current treatment and future approaches. Nat Clin Pract Urol 5:211, 2008. [This article also clarifies the terminology used to evaluate men with lower urinary tract symptoms.]
- Rapley EA, Nathanson KL: Predisposition alleles for testicular germ cell tumour. Curr Opin Genes Dev 20:225, 2010. [An update on inherited risk factors in germ cell tumors.]
- Shand RL, Gelmann EP: Molecular biology of prostate-cancer pathogenesis. Curr Opin Urol 16:123, 2006.
- Sulak PJ: Sexually transmitted diseases. Semin Reprod Med 21:399, 2003. [An exhaustive review of STDs.]

Sistemul genital feminin și glanda mamară

CUPRINSUL CAPITOLULUI

VULVA 681

Vulvita 681

Afecțiuni epiteliale non-neoplazice 682

Lichen scleros 682

Lichen simplu cronic 682

Tumorile 683

Condiloame 683

Carcinomul vulvar 683

Boala Paget extra-mamară 683

VAGINUL 684

Vaginita 684

Neoplasme maligne 684

Carcinomul scuamocelular 684

Adenocarcinomul cu celule clare 685

Sarcomul botrioid 685

COLUL UTERIN 685

Cervicita 685

Neoplazia colului uterin 685

Carcinomul invaziv de col uterin 687

Polipul endocervical 689

CORPUL UTERIN 689

Endometrita 689

Adenomioza 689

Endometrioza 698

Sângerările uterine anormale 690

Leziunile proliferative ale endometrului
și ale miometrului 691

Hiperplazia endometrială 691

Carcinomul endometrial 692

Polipii endometriali 693

Leiomiomul 693

Leiomiosarcomul 694

TROMPELE UTERINE 695

OVARELE 695

Chisturile foliculare și luteale 695

Boala ovarelor polichistice 695

Tumorile ovariene 696

Tumorile epitelului de suprafață 696

Tumorile seroase 697

Tumorile mucinoase 697

Tumorile endometrioidice 698

Tumora Brenner 698

Alte tumori ovariene 698

Teratoamele 698

AFECȚIUNILE DIN PERIOADA SARCINII 700

Inflamațiile și infecțiile placentei 701

Sarcina ectopică 701

Boala trofoblastică gestațională 701

Mola hidatiformă: completă și parțială 701

Mola invazivă 702

Coriocarcinomul gestațional 703

Tumora trofoblastică cu sediu
placentar 703

Preeclampsia/eclampsia (toxemia de
sarcină) 703

GLANDA MAMARĂ 704

Modificările fibrochistice 705

Modificările neproliferative 705

Modificările proliferative 705

Relația dintre modificările fibrochistice și
carcinomul mamar 706

Procese inflamatorii 707

Tumorile mamare 707

Fibroadenomul 707

Tumora Phyllodes 707

Papilomul intraductal 708

Carcinomul 708

Leziunile mamare la bărbat 714

Ginecomastia 714

Carcinomul 714

VULVA

Vulva este organul genital feminin extern și cuprinde tegumentul cu pilozitate și mucoasa acestei regiuni. Cel mai frecvent, afecțiunile vulvei sunt inflamatorii, fiind mai curând neplăcute decât severe. Tumorile maligne ale vulvei, deși au risc vital, sunt rare.

VULVITA

Una dintre cele mai frecvente cauze de vulvită este inflamația reactivă ca răspuns la un stimul exogen, care poate fi un agent iritant (dermatită iritativă de contact) sau de natură alergică (dermatită alergică de contact). Leziunile

provocate de grataj, secundar pruritului intens, exacerbează deseori afecțiunea primară.

Dermatita eczematoasă iritativă de contact se manifestă prin papule și plăci eritematoase bine delimitate, care formează vezicule și cruste (Capitolul 23) și poate fi o reacție la urină, săpun, detergenți, antiseptice, deodorante sau alcool. Dermatita alergică are un aspect clinic similar și poate fi provocată de alergie la parfumuri; de aditivii din creme, loțiuni și săpunuri; de tratamentele chimice aplicate pe îmbrăcăminte; precum și de alți antigeni.

Vulvitele pot fi cauzate și de infecții, care în acest caz sunt frecvent transmise pe cale sexuală (Capitolul 17). Agenții infecțioși întâlniți cel mai frecvent în America de Nord sunt virusul papilloma uman (HPV), care determină apariția condiloamelor acuminate și a neoplaziei intraepiteliale vulvare (VIN) (discutată ulterior); virusul herpes simplex (VHS-1 și VHS-2), care provoacă herpesul genital, cu erupție veziculară caracteristică; *N. gonorrhoeae*,

Apreciem contribuțiile aduse de Dr. Susan Lester (bolile glandei mamare) și de Dr. Anthony Montag (bolile sistemului genital feminin) cărora le mulțumim.

care produce infecție supurativă a glandelor vulvo-vaginale; *Treponema pallidum*, agentul etiologic al sifilisului, care produce șancru primar la locul de inoculare, pe aria vulvară; și *Candida*, o altă cauză potențială de vulvită.

O complicație importantă a vulvitei este obstrucția ductelor excretorii ale glandelor Bartholin. Obstrucția poate conduce la dilatarea dureroasă a glandelor (chist Bartholin) cu formare de abces.

AFECTIUNI EPITELIALE NON-NEOPLAZICE

Epiteliul mucoasei vulvare poate suferi două tipuri de modificări: subțiere atrofică, urmată de apariția lichemului scleros, sau îngroșare hiperplazică, manifestată sub formă de lichen simplu cronic.

Lichenul scleros

Lichenul scleros se caracterizează prin subțierea și atrofia epidermului, ștergerea reliefului papilar, degenerarea hidropică a celulelor bazale, fibroza dermului, și apariția unui infiltrat inflamator redus, perivascular, alcătuit din celule mononucleare (Fig. 18-1). Se prezintă sub forma unor plăci netede albe (denumite *leucoplazie*) sau a unor papule, care în timp se pot extinde și fuziona. Când este afectată vulva în întregime, labiile devin oarecum atrofice și indurate, iar orificiul vaginal este îngustat. Lichenul scleros apare la toate grupele de vârstă, dar cel mai frecvent sunt afectate femeile după menopauză. Patogeneza este incomplet cunoscută, dar prezența limfocitelor T activate în infiltratul inflamator subepitelial și frecvența crescută a bolilor autoimune la femeile afectate sugerează o etiologie autoimună. Lichenul scleros este o afecțiune benignă; cu toate acestea, un mic procent din femeile care prezintă lichen scleros simptomatic (1-5%) dezvoltă carcinom vulvar scuamocelular.

Lichen simplu cronic

Lichenul simplu cronic este caracterizat prin îngroșarea epitelului (în special a straturilor granulos) și hipercheratoză. La nivelul straturilor bazal și supra-bazal se observă o creștere a activității mitotice; cu toate acestea, nu există atipii epiteliale (Fig. 18-1). Uneori, infiltratul leucocitar dermic este destul de pronunțat. Aceste modificări nespecifice sunt consecința iritației cronice, cauzată frecvent de prurit asociat unei dermatoze inflamatorii subiacente. Lichenul simplu cronic apare sub forma unei zone de leucoplazie. Leziunile izolate nu prezintă risc crescut pentru cancer, dar lichenul simplu cronic este prezent frecvent la periferia unui cancer vulvar diagnosticat, ceea ce ridică ipoteza unei asocieri cu boala neoplazică.

Lichenul scleros și lichenul simplu cronic pot coexista în diferite zone ale corpului la unele persoane, și ambele leziuni se pot prezenta sub formă de leucoplazie. Macule și plăci similare sunt întâlnite frecvent și în alte tipuri de dermatoze benigne, cum ar fi psoriazisul și lichenul plan (Capitolul 23), precum și în leziunile maligne ale vulvei, cum ar fi carcinomul scuamocelular in situ sau carcinomul scuamocelular invaziv. De aceea, pentru a diferenția aceste

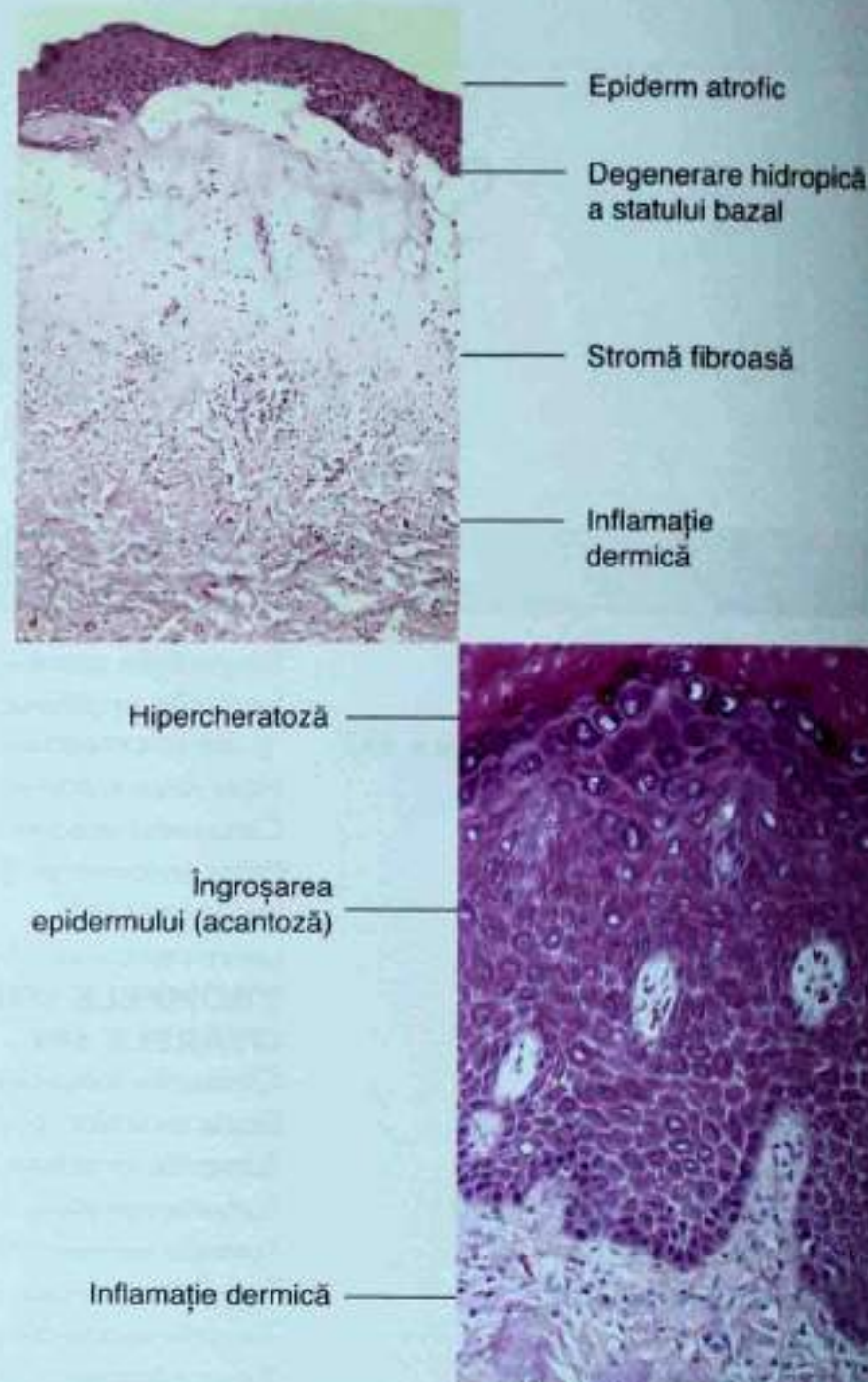


Figura 18-1 În caseta superioară, lichen scleros. În caseta inferioară, lichen simplu cronic. Pe figură sunt indicate caracteristicile principale ale leziunilor.

leziuni cu aspect clinic similar sunt necesare biopsia și examinarea microscopică.

REZUMAT

Afecțiuni epiteliale non-neoplazice

- Lichenul scleros este caracterizat prin atrofie epitelială, frecvent însoțită de fibroză dermică.
- Lichenul scleros prezintă un risc ușor crescut pentru dezvoltarea carcinomului scuamocelular.
- Lichenul simplu cronic se caracterizează prin îngroșarea epitelului (hiperplazie), asociată de obicei cu infiltrat inflamator.
- Leziunile de lichen scleros și lichen simplu cronic trebuie biopsiate pentru a le diferenția de alte cauze de leucoplazie, cum ar fi carcinomul scuamocelular vulvar.

TUMORI

Condiloame

Denumirea de *condilom* este dată oricărei leziuni vulvare cu aspect de neg. Majoritatea leziunilor de acest tip pot fi incluse în una din cele două categorii distincte. *Condilomul plan* (*condylomata lata*), rar întâlnit la ora actuală, este o leziune plană, umedă și ușor reliefată care apare în sifilisul secundar (Capitolul 17). *Condilomul acuminat* (*condylomata acuminata*), mult mai frecvent, poate fi papilar și reliefat sau mai aplatizat și rugos. Pot apărea oriunde pe suprafața ano-genitală, uneori sub forma unei singure leziuni dar mai frecvent ca leziuni multiple. Atunci când sunt localizate la nivelul vulvei, au diametru cuprins între câțiva milimetri și mai mulți centimetri și au culoare de la roșu-roz la roz-brun (Fig. 18-2). La examenul histologic, leziunea celulară caracteristică este koilocitoza, o modificare citopatică reprezentată de vacuolizarea perinucleară a citoplasmei și aspectul încrețit al membranei nucleare, specifică infecției HPV (Fig. 18-2; vezi și Capitolul 17). Într-adevăr, există o asocierie puternică între condilomul acuminat și HPV, subtipurile 6 și 11. HPV se poate transmite pe cale sexuală și aceleași leziuni apar la bărbat la nivelul penisului și în



Figura 18-2 A, Condiloame vulvare numeroase. **B,** Modificările histopatologice din condilomul acuminat sunt: acantoză, hipercheratoză și vacuolizarea citoplasmei (koilocitoză, central).

(A, Prin amabilitatea Dr. Alex. Ferenczy, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.)

zona perianală. Infecția cu tipurile 6 și 11 de HPV prezintă risc redus de transformare malignă, iar condiloamele vulvare nu evoluează de obicei spre cancer.

Carcinomul vulvar

Carcinomul vulvar reprezintă aproximativ 3% din totalul cancerelor genitale feminine, și apare mai frecvent la femeile cu vârstă peste 60 de ani. Aproximativ 90% din carcinoame sunt scuamocelulare; celelalte tumori sunt în principal adenocarcinoame sau carcinoame bazocelulare.

Există două forme diferite de carcinom scuamocelular vulvar. Forma mai rară este cauzată de tulpinile HPV cu risc înalt (în special subtipurile 16 și 18) și apare la femeile de vârstă medie, în special la fumătoare. În această formă, debutul carcinomului este precedat frecvent de modificări precanceroase epiteliale, denumite *neoplazie vulvară intraepitelială* (VIN). În majoritatea cazurilor VIN evoluează către grade de atipie tot mai accentuată și în final se transformă în carcinom in situ; totuși, evoluția către carcinom invaziv nu este inevitabilă și de obicei se produce după mai mulți ani. Factorii de mediu, cum ar fi fumatul și deficitul imun par să crească riscul pentru transformare malignă.

A doua formă de carcinom vulvar apare la femeile în vârstă. Nu se asociază cu HPV, dar este precedat deseori de mai mulți ani în care au loc modificări epiteliale reactive, în principal de lichen scleros. Epiteliul superficial nu prezintă de obicei modificări citologice specifice pentru VIN, dar pot fi prezente atipii minore ale stratului bazal și cheratinizare bazală. Tumorile invazive de acest tip au tendința de a fi bine diferențiate și intens cheratinizate.

MORFOLOGIE

VIN sunt carcinoame vulvare incipiente, care se manifestă prin zone de **leucoplazie** sub forma unor macule albicioase de epiteliu îngroșat. În aproximativ un sfert din cazuri leziunile sunt pigmentate datorită prezenței melaninei. Cu timpul, aceste zone se transformă fie în **tumori exofitice**, fie în **tumori endofitice** ulcerative. Tumorile HPV pozitive sunt multifocale și verucoase, și de obicei sunt carcinoame scuamocelulare slab diferențiate, în timp ce tumorile HPV negative sunt de regulă carcinoame scuamocelulare cheratinizate, bine diferențiate, unifocale.

Ambele forme de carcinom vulvar tind să rămână localizate în zona de origine timp de mulți ani, dar în final devin invazive și inițial diseminează în ganglionii limfatici regionali. Riscul de metastază se corelează cu mărimea tumorii și cu profunzimea invaziei. Femeile care prezintă tumori mai mici de 2 cm în diametru au o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 90% după excizia radicală, în timp ce femeile cu leziuni în stadii avansate au rată de supraviețuire la 10 ani de numai 20%.

Boala Paget extra-mamară

Boala Paget reprezintă o proliferare intraepidermică de celule epiteliale maligne care poate apărea pe tegumentul vulvar sau pe mamelon. Totuși, spre deosebire de localizarea mamară, în care boala Paget este practic

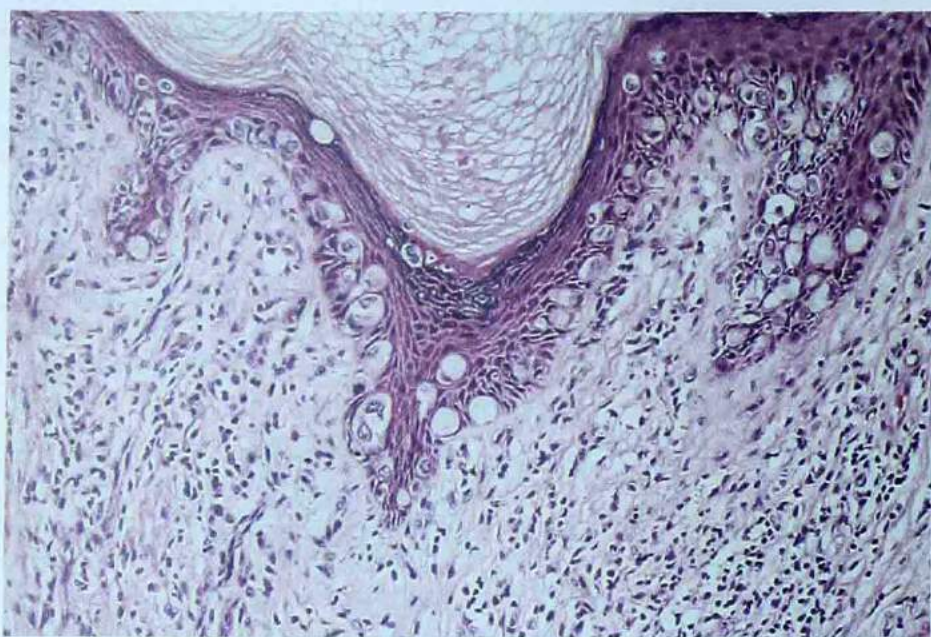


Figura 18-3 Boală Paget vulvară, cu celule tumorale mari cu citoplasmă abundentă clară, dispersate în grosimea epidermului.

întotdeauna asociată cu un carcinom subiacent, majoritatea cazurilor de boală Paget vulvară (extra-mamară) nu au tumoră subiacentă evidentă. Cu toate acestea, celulele Paget vulvare au originea cel mai frecvent din celulele epidermice progenitoare. Doar ocazional boala Paget vulvară se asociază cu o tumoră subepitelială sau submucoasă cu origine într-o structură anexă, de obicei în glandele sudoripare.

Boala Paget se manifestă sub forma unui placard eritematos, cu scuame și cruste, care poate mima aspectul unei dermatite inflamatorii. La examenul histologic, celulele epitelioide mari cu citoplasmă abundentă palidă, fin granulară, și ocazional cu vacuole citoplasmice, infiltrază epidermul, izolate sau grupate (Fig. 18-3).

VAGINUL

La femeile adulte, vaginul este rareori sediul unei afecțiuni primare. Mai frecvent este afectat secundar de un cancer sau de o infecție a organelor vecine (e.g. colul uterin, vulva, vezica urinară, rectul).

Din fericire, anomaliiile congenitale ale vaginului sunt rare și cuprind absența totală a vaginului, vagin septat sau dublu (asociat de obicei cu un col uterin septat și, uneori, cu uter septat) și chisturi congenitale laterale Gartner, care iau naștere din vestigii persistente ale ductelor Wolff.

VAGINITA

Vaginita este o afecțiune relativ frecventă, de obicei tranzitorie și fără consecințe clinice. Se asociază cu apariția unei secreții vaginale abundente (leucoree). Este cauzată de diverse microorganisme: bacterii, fungi și paraziți. Multe dintre acestea sunt comensuale (aparțin florei normale vaginale) și devin patogene numai atunci când există anumite condiții predispozante, precum diabetul zaharat, antibioterapia sistemică (care produce distrugerea florei microbiene normale), imunodeficiența, sarcina sau avortul recent. La femeile adulte, infecția gonoreică primară a vaginului este rară. Celelalte microorganisme care merită menționate, deoarece sunt implicate frecvent, sunt *Candida albicans* și *Trichomonas vaginalis*. Vaginita candidozică (moniliaza) este caracterizată prin leucoree alb-lăptoasă.

Prezența mucinei, detectată prin colorație PAS (cu acid periodic și reactiv Schiff), este utilă în diferențierea bolii Paget de melanomul vulvar, care nu conține mucină.

Boala Paget intraepidermică poate persista timp de mai mulți ani sau decade fără semne de invazie. Totuși, atunci când se asociază o tumoră a anexelor cutanate, celulele Paget pot invada local, iar în final metastazează la distanță. Apariția metastazelor se asociază cu un prognostic rezervat.

REZUMAT

Carcinomul scuamocelular vulvar

- Carcinoamele scuamocelulare vulvare, asociate cu infecția HPV, sunt de obicei leziuni slab diferențiate și uneori au aspect multifocal. Evoluiează frecvent dintr-o neoplazie intraepitelială vulvară (NIV).
- Carcinoamele scuamocelulare vulvare, fără legătură cu infecția HPV, apar la femeile în vârstă, sunt de obicei bine diferențiate și unifocale și sunt frecvent asociate cu lichen scleros și alte boli inflamatorii.

Boala Paget vulvară

- Boala Paget vulvară se caracterizează prin plăci eritematoase cu scuame, cauzate de proliferarea celulelor epiteliale maligne aflate în grosimea epidermului; de obicei nu se asociază cu carcinom subiacent, spre deosebire de boala Paget a mamelonului.
- Reacția pozitivă la colorația PAS diferențiază boala Paget de melanom.

Acest microorganism face parte din flora vaginală normală la aproximativ 5% din femei, astfel încât apariția unei infecții simptomatice reflectă aproape întotdeauna prezența uneia dintre condițiile predispozante enumerate mai sus sau suprainfecția cu o tulpină nouă, mai agresivă. *T. vaginalis* produce o secreție apoasă, abundentă, cenușiu-verzuie în care parazitul poate fi identificat prin microscopie. Și *Trichomonas* poate fi identificat la aproximativ 10% din femeile asimptomatice; astfel, infecția activă este cauzată de obicei de transmiterea pe cale sexuală a unei noi tulpini.

NEOPLASMELE MALIGNNE

Carcinomul scuamocelular

Carcinomul scuamocelular vaginal este foarte rar întâlnit și de obicei apare la femeile cu vârsta peste 60 de ani în prezența unor factori de risc similari celor asociați cu carcinomul de col uterin (care va fi discutat ulterior). Neoplazia intraepitelială vaginală este o leziune precursoră care se asociază aproape întotdeauna cu infecția HPV. Carcinomul scuamocelular invaziv vaginal se asociază cu prezența ADN HPV în peste jumătate din cazuri și probabil este derivat din VIN HPV-pozitiv.

Adenocarcinomul cu celule clare

În 1970, adenocarcinomul cu celule clare, o tumoră foarte rară, a fost identificat la mai multe femei tinere ale căror mame au primit dietilstilbestrol pe parcursul sarcinii pentru a preveni un avort spontan. Concluzia studiilor de urmărire a fost o incidență scăzută a acestui tip de tumoră la persoanele expuse la dietilstilbestrol in utero (mai puțin de 1 la 1000, dar de aproximativ 40 de ori mai mare comparativ cu populația neexpusă). Astfel, deoarece acest agent a fost larg utilizat în acea perioadă, se pare că se asociază cu un risc crescut de cancer la persoanele expuse. La aproximativ o treime din femeile expuse, în mucoasa vaginală apar mici incluzii glandulare sau microchistice. Aceste leziuni benigne au aspect de focare granulare roșii,

care la examinarea histologică apar tapetate de celule secretoare de mucus sau cilindrice ciliate. Această afecțiune clinică este numită *adenoză vaginală* și constituie o leziune precursoră pentru adenocarcinomul cu celule clare.

Sarcomul botrioid

Sarcomul botrioid (rhabdomiosarcomul embrionar) este o formă rară de cancer vaginal primar care are aspectul unor mase polipoide moi. Apare de obicei la sugari și la copii cu vârsta sub 5 ani. Poate avea și alte localizări, cum ar fi vezica urinară și ductele biliare. Aceste leziuni vor fi discutate în detaliu în Capitolul 20.

COLUL UTERIN

Majoritatea leziunilor colului uterin sunt reprezentate de inflamații relativ banale (cervicită), dar colul uterin constituie și localizarea unuia dintre cele mai răspândite cancere la femeile de pe tot globul.

CERVICITA

Leziunile inflamatorii ale colului uterin sunt foarte frecvente și se asociază cu secreție vaginală purulentă. Cervicitele pot fi subclasificate în infecțioase și neinfecțioase, deși diferențierea lor este dificilă din cauza prezenței florei vaginale normale care cuprinde aerobi și anaerobi vaginali ocazionali, streptococi, stafilococi, enterococi și *Escherichia coli*.

Microorganisme mult mai importante sunt *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *T. vaginalis*, *Candida spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, HSV-2 (agentul etiologic al herpesului genital) și unele tipuri de HPV, majoritatea fiind transmise pe cale sexuală. *C. trachomatis* este de departe cel mai frecvent dintre acești germeni patogeni și determină aproximativ 40% din cazurile de cervicită întâlnite în clinicile pentru boli cu transmitere sexuală (BTS). Deși mai puțin frecvente, infecțiile herpetice trebuie menționate deoarece transmiterea de la mamă la făt în timpul nașterii poate cauza la nou-născut o infecție herpetică sistemică severă, uneori fatală.

teoretic, prezente întotdeauna. Este utilă doar identificarea patogenilor cunoscuți.

NEOPLAZIA COLULUI UTERIN

Majoritatea tumorilor colului uterin au origine epitelială și sunt cauzate de tulpini oncogene ale virusului papilloma uman (HPV). În perioada de dezvoltare embrionară, epiteliul endocervical alcătuit din celule cilindrice, secretor de mucus, se unește cu epiteliul scuamos exocervical, la nivelul ostiumului cervical. Odată cu debutul pubertății, joncțiunea scuamo-cilindrică suferă o eversiune și astfel epiteliul cilindric devine expus la nivelul exocolului. Celulele cilindrice expuse pot suferi un proces de metaplazie scuamoasă, cu apariția unei regiuni numite *zonă de transformare* (Fig. 18-4).

PATOGENEZĂ

HPV, agentul cauzal al neoplaziei cervicale, are tropism pentru celulele scuamoase imature din zona de transformare. Majoritatea infecțiilor HPV sunt tranzitorii, iar virusurile sunt eliminate în decurs de câteva luni printr-un răspuns inflamator acut sau cronic. Există însă infecții care totuși persistă, iar unele

MORFOLOGIE

Cervicita nespecifică poate fi **acută** sau **cronică**. **Forma acută**, relativ rară, este întâlnită predominant la femeile aflate în perioada post-partum și este cauzată de obicei de stafilococi și streptococi. Cervicita cronică se caracterizează prin inflamație și regenerare epitelială care apare frecvent, în diverse grade, la femeile de vârstă fertilă. Eiteliul cervical poate prezenta hiperplazie și modificări reactive atât ale mucoasei scuamoase cât și a celei cilindrice. Uneori, epiteliul cilindric suferă metaplazie scuamoasă.

Cervicita este frecvent diagnosticată prin examinare de rutină sau datorită leucoreei. Cultura din secreția vaginală trebuie interpretată cu prudență deoarece (așa cum s-a menționat anterior) microorganismele comensuale sunt,

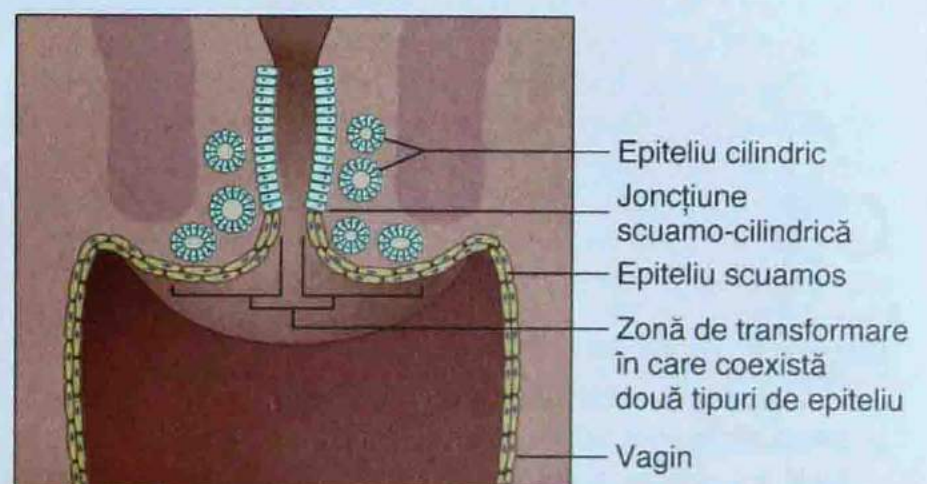


Figura 18-4 Dezvoltarea zonei de transformare cervicală.

dintre ele evoluează către neoplazie intraepitelială cervicală (CIN, engl. cervical intraepithelial neoplasia), o leziune precursoră din care se dezvoltă majoritatea carcinoamelor invazive cervicale.

HPV este detectat prin metode moleculare în aproape toate cazurile de CIN și de carcinom cervical. Astfel, factorii principali de risc pentru dezvoltarea CIN și a carcinomului invaziv sunt direct legați de expunerea la HPV și cuprind:

- Vârsta tânără la primul contact sexual
- Parteneri sexuali multipli
- Partener cu multiple parteneri sexuale anterioare
- Infecție persistentă cu tulpini de virus papilloma cu risc înalt

Deși infecția cu HPV apare în cele mai imature celule scuamoase din stratul bazal, replicarea ADN-ului HPV are loc în celulele mai superficiale de același tip, mai diferențiate. În mod normal, în nucleul celulelor scuamoase aflate în acest stadiu de dezvoltare nu are loc replicarea ADN, în schimb în celulele scuamoase infectate cu HPV acest proces este prezent, ca o consecință a expresiei celor două oncoproteine potente, codate în genomul HPV, numite E6 și E7. Aceste proteine se leagă și inactivează doi supresori tumorali esențiali, respectiv p53 și Rb (Capitolul 5) și prin aceasta stimulează creșterea și susceptibilitatea la mutații adiționale care pot conduce în final la carcinogenază.

Serotipurile de HPV cunoscute pot fi clasificate în tipuri cu risc înalt și cu risc scăzut, pe baza capacității lor de a induce carcinogeneza. Infecția HPV cu risc înalt reprezintă factorul de risc cel mai important pentru dezvoltarea CIN și a carcinomului. Două tulpini de HPV cu risc înalt, tipurile 16 și 18, determină aproximativ 70% din cazurile de CIN și carcinom cervical. În general, infecțiile cu serotipurile HPV cu risc înalt au o probabilitate mai mare să persiste, ceea ce reprezintă un factor de risc pentru evoluția către carcinom. Aceste subtipuri de HPV au o capacitate mare de a se integra în genomul celulei gazdă, eveniment legat de progresia bolii. Pe de altă parte, tulpinile HPV cu risc redus (e.g. tipurile 6 și 11) se asociază cu dezvoltarea condiloamelor tractului genital inferior (Fig. 18-5) și nu se integrează în genomul gazdei, rămânând mai frecvent sub formă de ADN viral epizomal liber. În ciuda asocierii strânse dintre infecția cu HPV și cancerul de col uterin, HPV nu este suficient pentru a declanșa procesul neoplazic. Așa cum s-a menționat anterior, unele leziuni precursoră de grad înalt, produse de infecția cu HPV nu evoluează către cancer invaziv. Progresia displaziei cervicale către cancer cervical a fost atribuită mai multor factori, cum ar fi statusul imun sau hormonal, sau co-infecția cu alți agenți cu transmitere sexuală. Recent, în peste 20% din cazurile de cancer de col uterin au fost identificate mutații somatice dobândite ale genei supresoare tumorale *LKB1*. Aceasta a fost pentru prima dată identificată ca genă mutantă în sindromul Peutz-Jeghers, o afecțiune autozomal dominantă caracterizată prin polipi hamartomatoși ai tractului GI (Capitolul 14) și prin risc semnificativ crescut pentru afecțiuni maligne epiteliale cu diferite localizări anatomice, inclusiv colul uterin. De asemenea *LKB1* este frecvent inactivată în cancerul pulmonar. Proteina *LKB1* este o serin-treonin kinază care fosforilează și activează AMPK, un senzor metabolic. AMPK reglează creșterea celulară prin intermediul complexului mTOR.

Neoplazia intraepitelială cervicală (CIN)

Carcinogeneza provocată de HPV debutează cu modificarea epitelială precanceroasă denumită CIN, care adeseori precede cu mulți ani, uneori cu decade, dezvoltarea unui cancer. Astfel,

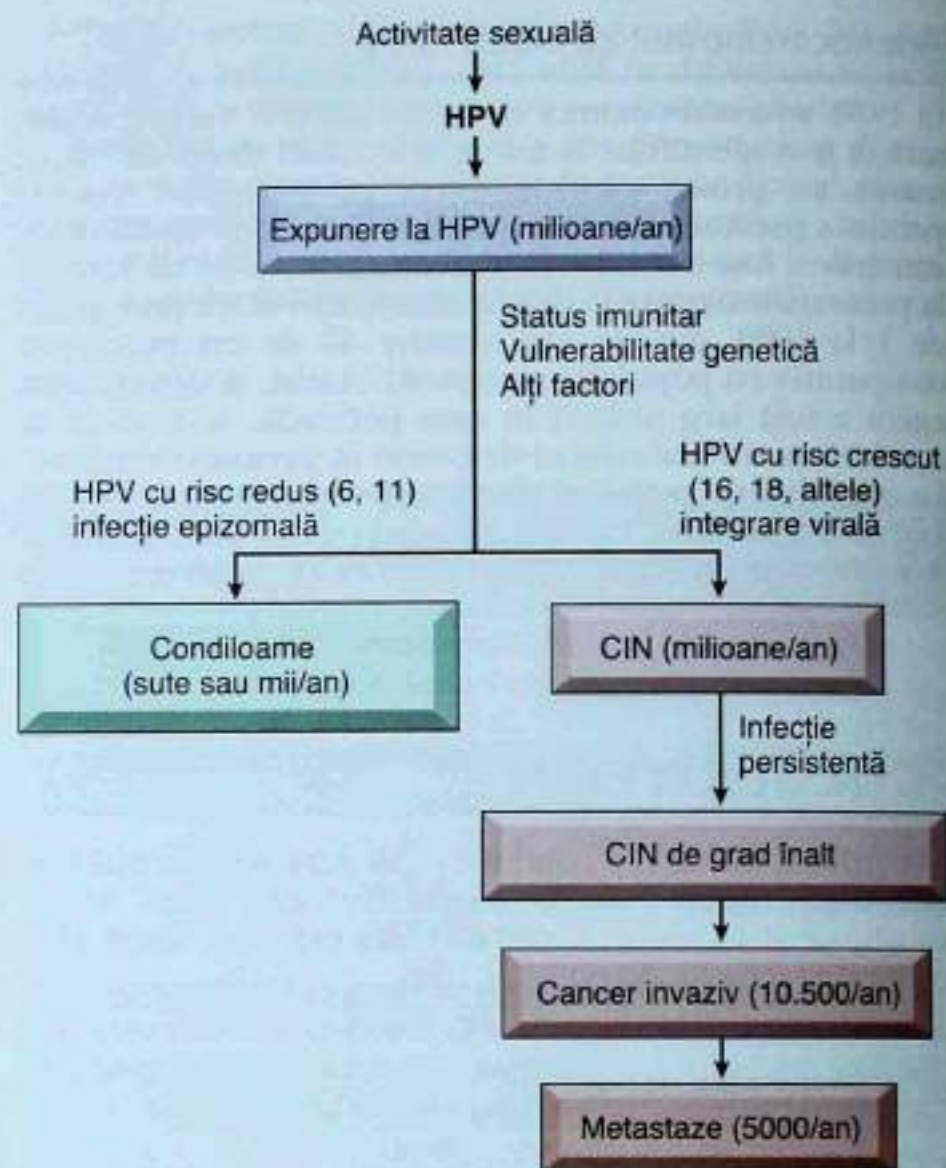


Figura 18-5 Consecințele posibile ale infecției cu virusul papilloma uman (HPV). Evoluția este asociată cu integrarea virusului și dobândirea unor mutații adiționale, așa cum sunt discutate în text. CIN, neoplazie intraepitelială cervicală.

CIN prezintă un vârf al incidenței în jurul vârstei de 30 de ani, în timp ce carcinomul invaziv în jurul vârstei de 45 de ani.

De obicei, CIN debutează ca o displazie de grad scăzut (CIN I) și evoluează cu timpul către displazie moderată (CIN II) și apoi severă (CIN III); au fost descrise totuși și excepții, când unele paciente prezentau deja CIN III la momentul diagnosticului. În general, cu cât este mai mare gradul CIN, cu atât este mai mare probabilitatea de evoluție; de notat totuși că în multe cazuri chiar și leziunile de grad înalt nu vor progresa spre cancer, și chiar pot regresa. Deoarece deciziile privind îngrijirea pacientei implică două opțiuni (monitorizare versus tratament chirurgical) acest sistem cu trei grade de severitate a fost simplificat recent la sistemul cu două grade, în care CIN I a fost redenumit **leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut (LSIL)** iar CIN II și CIN III au fost combinate într-o singură categorie considerată ca **leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt (HSIL)**. Așa cum se vede în Tabelul 18-1, decizia de a trata HSIL și de a monitoriza LSIL se bazează pe diferența dintre evoluția naturală a acestor două categorii de leziuni.

Tabelul 18-1 Evoluția naturală a leziunilor scuamoase intraepiteliale (SIL)

Leziune	Regresie	Persistență	Evoluție progresivă
LSIL (CIN I)	60%	30%	10% (către HSIL)
HSIL (CIN II, III)	30%	60%	10% (către carcinom)*

LSIL, SIL de grad scăzut; HSIL, SIL de grad înalt.

* Evoluția în 10 ani.

Leziunile precanceroase ale colului uterin se asociază cu modificări ale preparatelor citologice (frotiu Pap) care pot fi detectate cu mult timp înainte ca orice anomalie să fie vizibilă la inspecție. Pentru detectarea precoce a modificărilor displazice se efectuează testul Papanicolaou (Pap), care constă în recoltarea de celule din zona de transformare și examinarea la microscop. Până în prezent, frotiul Pap rămâne cel mai eficient test de screening al cancerului conceput vreodată. În Statele Unite, screening-ul prin testul Pap a scăzut spectaculos incidența tumorilor invazive de col uterin la aproximativ 12.000 de cazuri anual, cu o mortalitate de aproximativ 4000 pe an; de fapt, cancerul de col uterin nu se mai situează printre primele 10 cauze de deces prin cancer la femeile din S.U.A. Paradoxal, incidența CIN a crescut până la nivelul actual de peste 50.000 de cazuri anual. Cu certitudine, creșterea posibilității de detectare a contribuit la acest fenomen.

Vaccinul tetravalent pentru tulpinile 6, 11, 16 și 18 ale HPV recent introdus este foarte eficient în prevenirea infecției HPV și se speră ca acesta să scadă dramatic frecvența verucilor genitale și a cazurilor de cancer de col uterin asociate cu aceste serotipuri ale HPV. În ciuda eficienței sale, vaccinarea nu înlocuiește necesitatea screening-ului de rutină pentru cancer de col uterin - multe dintre femeile cu risc crescut sunt deja infectate, iar vaccinul protejează doar împotriva unora din multiplele serotipuri oncogene de HPV.

o variație și mai mare a mărimii celulelor și nucleului, cu aspect granular al cromatinei, cu dispoziție dezordonată a celulelor precum și cu mitoze normale și anormale; aceste modificări afectează teoretic toate straturile epitelului. Modificările de koilocitoză sunt de obicei absente. Aceste caracteristici histologice se corelează cu aspectele citologice prezentate în Figura 18-7. Așa cum s-a menționat anterior, pentru scopuri clinice, CIN se clasifică în LSIL (CIN I) și HSIL (CIN II și CIN III).

CIN este asimptomatică și poate fi depistată prin examen Papanicolaou. În cazurile cu rezultat anormal la frotiul Pap se efectuează colposcopie, în cadrul căreia se utilizează acid acetic pentru a pune în evidență localizarea leziunilor și zonele care trebuie biopsiate. La femeile cu LSIL documentată prin biopsie abordarea este conservatoare și constă în monitorizare frecventă, pe când leziunile de HSIL sunt tratate prin excizie chirurgicală (conizație). La pacientele cu HSIL sunt obligatorii frotiuri și examinări clinice de urmărire pe tot parcursul vieții, deoarece la aceste femei se menține riscul de cancer de col uterin, vulvar și vaginal cauzate de HPV.

Carcinomul invaziv de col uterin

Cele mai frecvente carcinoame de col uterin sunt cele scuamocelulare (75%), urmate de adenocarcinoame și carcinoame mixte adeno-scuamoase (20%) și de carcinoamele neuroendocrine cu celule mici (mai puțin de 5%). Toate aceste tipuri de carcinom sunt cauzate de HPV. De notat creșterea în ultimele decenii a frecvenței relative a adenocarcinoamelor ca urmare a scăderii incidenței carcinomului scuamocelular invaziv și a detectării suboptimale a leziunilor glandulare prin frotiu Pap.

Carcinomul scuamocelular are o incidență maximă în jurul vârstei de 45 de ani, la aproximativ 10-15 ani de la detectarea leziunii precursoră CIN. Așa cum s-a discutat anterior, evoluția CIN către carcinom invaziv este variabilă și imprevizibilă și se produce în prezența infecției cu HPV precum și a mutațiilor unor gene ca *LKB*. Factorii de risc pentru progresie cuprind: fumatul și infecția cu virusul

MORFOLOGIE

Figura 18-6 ilustrează cele trei stadii ale CIN. **CIN I** se caracterizează prin modificări displazice în treimea inferioară a epitelului scuamos și modificări de koilocitoză în straturile superficiale ale epitelului. În **CIN II**, displazia se extinde în treimea medie a epitelului și ia forma maturării întârziate a cheratinocitelor. Se asociază și cu unele variații în mărimea celulei și a nucleului, cu aspectul granular al cromatinei nucleare precum și cu prezența mitozelor deasupra stratului bazal care se extind până în treimea medie a epitelului. Stratul superficial prezintă diferențiere și, uneori, modificările de koilocitoză descrise. Următorul stadiu, **CIN III**, se caracterizează printr-o inhibiție aproape completă a maturării,

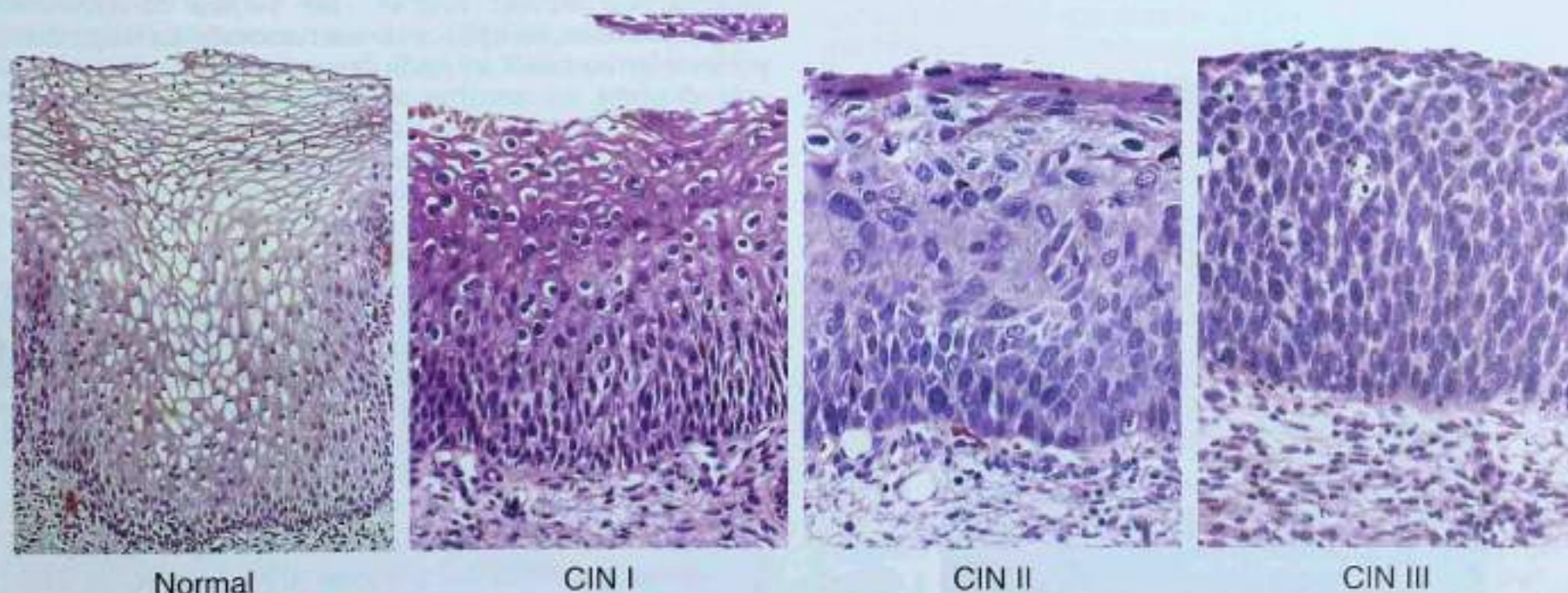


Figura 18-6 Spectrul neoplaziilor intraepiteliale de col uterin (CIN), în comparație cu epitelul scuamos normal: CIN I cu atipii și koilocite; CIN II cu atipii progresive în toate straturile epitelului; și CIN III (carcinom in situ) cu atipii difuze și lipsa maturării.

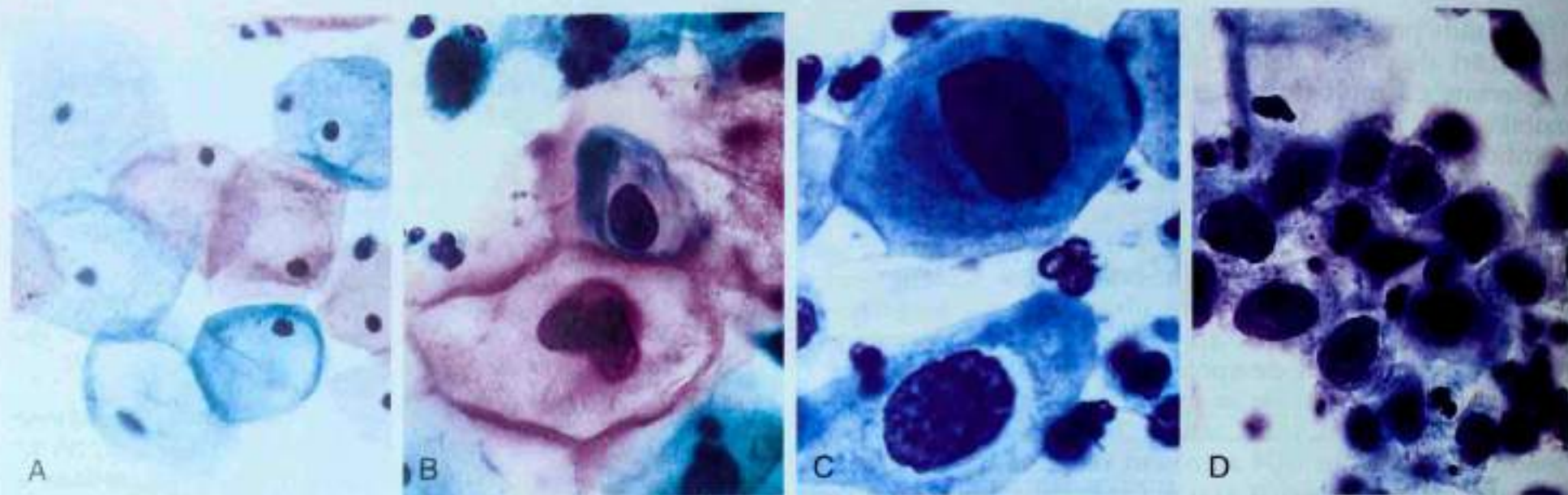


Figura 18-7 Caracteristicile citologice ale neoplaziei intraepiteliale de col uterin (CIN) pe un frotiu Papanicolaou. Celulele scuamoase superficiale se pot colora fie în roșu fie în albastru. **A**, Celule epiteliale scuamoase superficiale exfoliate normale. **B**, CIN I - leziune scuamoasă intraepitelială de grad scăzut (LSIL). **C** și **D**, CIN II și CIN III, respectiv - ambele sunt leziuni intraepiteliale scuamoase de grad înalt (HSIL). De notat, reducerea cantității de citoplasmă și creșterea raportului nucleu-citoplasmatic pe măsura creșterii gradului leziunii. Această observație reflectă scăderea progresivă a diferențierii celulare la nivelul suprafeței leziunilor cervicale de unde s-au exfoliat aceste celule (Figura 18-6).

(Prin amabilitatea Dr. Edmund S. Cibas, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

imunodeficienței umane (HIV), acest ultim factor sugerând că testarea periodică a imunității poate contribui la controlul progresiei CIN. Deși factorii de risc sunt utili pentru stratificarea pacienților la care transformarea CIN în carcinom are probabilitate crescută, singura modalitate viabilă de a monitoriza evoluția bolii constă în examinarea fizică frecventă asociată cu biopsia leziunilor suspecte.

ganglionii limfatici pelvieni se corelează cu profunzimea invaziei tumorale și cu prezența celulelor tumorale în spațiile vasculare. Riscul de metastază crește de la mai puțin de 1% pentru tumorile cu invazie sub 3 mm până la aproximativ 10% dacă invazia a depășit 3 mm. Cu excepția unor tumori rare, care prezintă diferențiere neuroendocrină și care au toate comportament agresiv, carcinoamele de col uterin sunt clasificate pe baza gradului de diferențiere scuamoasă.

MORFOLOGIE

Carcinoamele invazive ale colului uterin se dezvoltă la nivelul **zonei de transformare** și pot varia de la focare microscopice de invazie stromală până la tumori exofitice vizibile macroscopic (Fig. 18-8). Tumorile care interesează toată circumferința colului uterin și penetrează stroma subiacentă produc aspectul de **col uterin în butoi**, care poate fi pus în evidență prin palpare directă. Extinderea în țesuturile moi ale parametrelor poate fixa uterul la structurile pelviene de vecinătate. Probabilitatea de diseminare în

Evoluția clinică

Cancerul invaziv de col uterin este întâlnit mai frecvent la femeile care nu au efectuat niciodată un frotiu Pap sau care nu au fost la un control de screening timp de mulți ani. În astfel de cazuri, cancerul de col uterin este frecvent simptomatic, iar pacientele se prezintă la consultație pentru sângerări vaginale inexplicabile, leucoree, contact sexual dureros (dispareunie) sau disurie. Tratamentul este chirurgical, cu histerectomie și eviscerare limfoganglionară; carcinoamele microinvazive de mici dimensiuni pot fi tratate prin conizație. Mortalitatea se corelează cel mai puternic cu stadiul tumorii, iar pentru carcinoamele neuroendocrine, cu tipul celulelor tumorale. La majoritatea pacienților cu boală în stadiu avansat decesul se produce mai degrabă ca rezultat al invaziei locale decât prin metastazele la distanță. O cauză frecventă de deces este insuficiența renală cauzată de obstrucția vezicii urinare și a ureterelor.

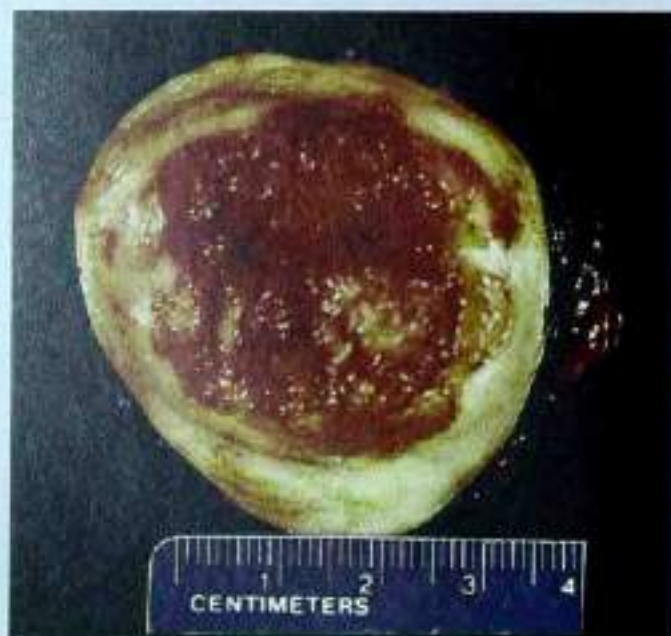


Figura 18-8 Ostiumul cervical înconjurat de un carcinom invaziv exofitic.

REZUMAT

Neoplazia de col uterin

- Factorii de risc pentru carcinomul de col uterin sunt asociați cu expunerea la HPV și sunt reprezentați de vârsta tânără la primul contact sexual, parteneri sexuali multipli, precum și alți factori care includ fumatul și imunodeficiența.
- Aproape toate carcinoamele de col uterin sunt cauzate de infecția cu HPV, în special tipurile cu risc înalt: 16, 18, 31 și 33; vaccinul HPV este eficient în prevenirea infecțiilor cauzate de tipurile 16 și 18.

- HPV exprimă proteinele E6 și E7 care inactivează supresorii tumorali p53 și, respectiv, Rb, conducând la creșterea proliferării celulare și la supresia apoptozei induse de leziunile ADN. Este implicată și pierderea genei *LKB 1*.
- În displaziile de col uterin de grad înalt (CIN II și III), HPV este încorporat în genomul celulei gazdă.
- Nu toate infecțiile HPV progresează către CIN III sau către carcinom invaziv. De obicei, intervalul de la infecție la declanșarea bolii invazive este de peste 10 ani. În general, riscul de progresie a bolii este proporțional cu gradul displaziei.
- Frotiul Pap reprezintă un instrument de screening foarte eficient în depistarea displaziei și a carcinomului de col uterin și a redus semnificativ incidența acestuia din urmă.

CORPUL UTERIN

Corpul uterin este alcătuit din mucoasa endometrială și din țesutul muscular neted subiacent, denumit miometru. Vor fi discutate aici cele mai frecvente și importante afecțiuni ale uterului.

ENDOMETRITA

Inflamația endometrului se clasifică în acută și cronică în funcție de predominanța polimorfonuclearelor neutrofile, respectiv a limfocitelor și plasmocitelor în infiltratul inflamator. Pentru a stabili diagnosticul de endometrită cronică este necesară prezența plasmocitelor, întrucât limfocitele sunt normal întâlnite în endometru.

Endometrita este frecvent consecința bolii inflamatorii pelviene și este cauzată deseori de *N. gonorrhoeae* sau de *C. trachomatis*. La examinarea histologică este prezent un infiltrat cu neutrofile în endometru superficial și în glande, care coexistă cu infiltratul stromal limfo-plasmocitar. În infecția cu *Chlamydia* se întâlnesc mai frecvent foliculii limfoizi proeminenți. Infecția tuberculoasă poate determina endometrită granulomatoasă, asociată deseori cu salpingită și peritonită de aceeași cauză. Deși în SUA se întâlnește în principal la persoanele imunocompromise, endometrita tuberculoasă este frecventă în țările unde tuberculoza reprezintă o afecțiune endemică și trebuie inclusă în diagnosticul diferențial al bolii inflamatorii pelviene la femeile care au emigrat recent din zone endemice.

Endometrita poate fi cauzată și de retenția produsului de concepție, consecutivă avortului sau nașterii, sau de prezența unui corp străin cum ar fi un dispozitiv intrauterin. Țesutul de retenție și corpul străin acționează ca un punct de plecare pentru infecțiile ascendente cu floră vaginală sau intestinală. Îndepărtarea țesutului sau a corpului străin este urmată în mod normal de vindecare.

Clinic, toate formele de endometrită se pot manifesta cu febră, dureri abdominale și anomalii menstruale. În plus, apare un risc crescut de infertilitate și sarcină ectopică în urma lezării și fibrozării trompelor uterine.

Polipul endocervical

Polipii endocervicali sunt mase polipoide benigne care proemină din mucoasa endocervicală (uneori prin exocervix). Pot avea dimensiuni de câțiva centimetri, sunt moi și elastici la palpare, cu suprafață netedă și lucioasă, iar baza prezintă spații cu dilatații chistice acoperite de secreții mucoase. Epiteliul de suprafață și marginea chisturilor bazale sunt alcătuite din aceleași celule cilindrice secretoare de mucus care acoperă și canalul cervical. Stroma este edemațiată și poate conține celule mononucleare izolate. Inflamația cronică asociată poate provoca metaplazia scuamoasă a epiteliului de acoperire și ulceratii. Aceste leziuni pot sângera, ceea ce ridică suspiciuni privind severitatea, dar nu prezintă potențial malign.

ADENOMIOZA

Noțiunea de *adenomioză* se referă la creșterea stratului bazal al endometrului în miometru. Profund în miometru se găsesc cuiburi de stromă, glande sau ambele componente ale endometrului interpusse între fibrele musculare. Prezența aberantă a țesutului endometrial induce hipertrofia reactivă a miometrului, și în timp uterul devine voluminos, globular, cu perete frecvent îngroșat. Deoarece în adenomioză glandele au originea în stratul bazal al endometrului, ele nu vor suferi sângerare ciclică. Cu toate acestea, adenomioza marcată poate provoca menoragie, dismenoree și durere pelviană înainte de menstruație.

ENDOMETRIOZA

Endometrioza este definită prin prezența glandelor și a stromei endometriale în afara endometrului. Apare la aproximativ 10% din femeile aflate la vârstă fertilă și la aproape jumătate din femeile cu infertilitate. Este frecvent multifocală și implică structurile pelviene (ovarele, fundul de sac Douglas, ligamentele uterine, trompele și septul rectovaginal). Mai rar sunt afectate regiuni mai îndepărtate, situate în cavitatea peritoneală sau în țesuturile periombilicale. Foarte rar sunt afectate regiuni aflate la distanță cum ar fi ganglionii limfatici, plămânii și chiar cordul, mușchii scheletici și oasele.

Există trei ipoteze care explică originea acestor leziuni dispersate (Fig. 18-9). *Teoria regurgitării*, care este preferată la ora actuală, propune ipoteza că fluxul menstrual retrograd către trompele uterine conduce la implantarea acestui țesut. *Teoria metaplazică*, pe de altă parte, consideră drept cauză diferențierea endometrială a epiteliului celomic (din care provine endometru). Aceste două teorii nu explică totuși leziunile prezente în ganglionii limfatici, mușchii scheletici sau plămâni. De aceea a fost propusă a treia teorie, respectiv *teoria diseminării vasculare sau limfatice*, pentru a explica implanturile extrapelviene și ganglionare. Teoretic, toate aceste căi sunt posibile în anumite cazuri.

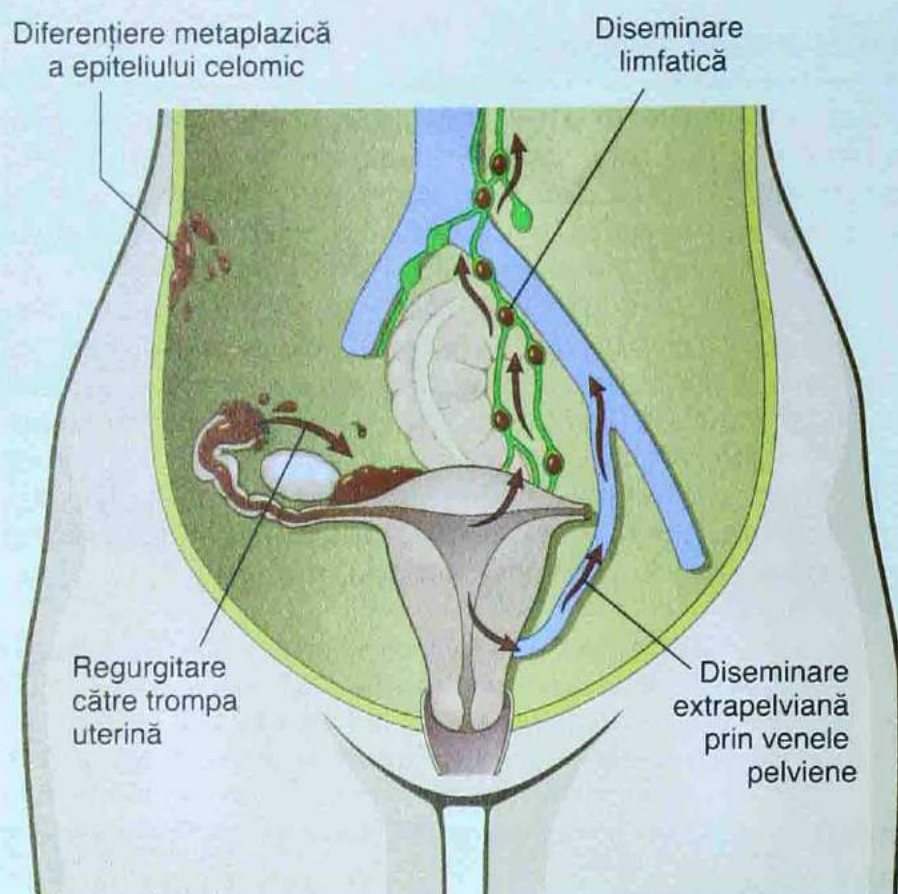


Figura 18-9 Teoriile privind originea endometriozei.

Studiile recente sugerează faptul că *țesutul din endometrioza nu este doar ectopic ci și anormal*. Comparativ cu endometrul normal, acesta prezintă un nivel crescut de mediatori ai inflamației, în particular prostaglandina E₂, și o producție crescută de estrogeni datorată activității crescute a aromatazei din celulele stromale. Aceste modificări cresc supraviețuirea și persistența țesutului endometrial cu localizare ectopică (caracteristica de bază în patogeneza endometriozei) și ajută la explicarea efectelor benefice ale inhibitorilor COX-2 și ale aromatazei în tratamentul endometriozei.

MORFOLOGIE

Spre deosebire de adenomioză, **endometrioza** conține aproape întotdeauna **endometru funcțional**, care suferă sângerare ciclică. Deoarece sângele se acumulează în aceste focare aberante, ele se prezintă macroscopic ca niște noduli sau implanturi de culoare roșu-brun. Au mărime care variază de la dimensiuni microscopice până la un diametru de 1-2 cm și sunt localizate pe seroase sau imediat subseros. Frecvent, leziunile individuale se unesc formând mase de dimensiuni mai mari. Atunci când sunt implicate ovarele, leziunile pot forma chisturi mari, pline cu sânge care cu timpul devin maronii (**chisturi ciocolatii**) (Fig. 18-10). Prin acumularea și organizarea sângelui se produce fibroză extinsă, cu formarea de aderențe între structurile pelviene, obturarea fimbriilor trompelor uterine și distorsiuni ale trompelor uterine și ale ovarelor. Diagnosticul histologic se face prin punerea în evidență a două din următoarele trei componente ale leziunii: glande endometriale, stroma endometrială și pigmentul hemosiderină.

Caracteristici clinice

Manifestările clinice ale endometriozei depind de localizarea leziunilor. Fibroza extensivă a trompelor uterine și a ovarelor produce frecvent disconfort în cadranele



Figura 18-10 Endometrioza ovariană. Secțiunea prin ovar arată un chist endometriozic de mari dimensiuni, care conține sânge degradat („chist ciocolatiu”).

abdominale inferioare și, posibil, sterilitate. Implicarea peretelui rectal poate produce dureri la defecație în timp ce afectarea seroasei uterine și a vezicii urinare poate cauza dispareunie (contact sexual dureros) și, respectiv, disurie. Aproape toate cazurile se caracterizează prin dismenoree și durere pelviană severă cauzate de sângerarea intrapelviană și de aderențele periuterine.

SÂNGERĂRILE UTERINE ANORMALE

Femeile se prezintă frecvent la consultație pentru sângerări uterine anormale cum ar fi *menoragie* (sângerare profuză sau prelungită în perioada menstruației), *metroragie* (sângerări anormale între menstrue), sau sângerare postmenopauză. Cauzele frecvente de sângerare sunt polipii endometriali, leiomiomul, hiperplazia endometrială, carcinomul endometrial și endometrita.

Cauza probabilă a sângerării uterine în fiecare caz particular depinde în oarecare măsură de vârsta pacientei (Tabelul 18-2). Sângerarea uterină anormală, în absența unei leziuni uterine organice, se numește *sângerare uterină disfuncțională*. Diferitele cauze ale sângerării uterine anormale, fie că sunt de natură disfuncțională fie că sunt secundare unei leziuni organice, pot fi împărțite în patru grupe:

Tabelul 18-2 Cauzele sângerării uterine anormale pe grupe de vârstă

Grupă de vârstă	Cauză(e)
Prepubertate	Pubertate precoce (de cauză hipotalamică, hipofizară sau ovariană)
Adolescență	Ciclu anovulator
Vârstă fertilă	Complicațiile sarcinii (avort, boală trofoblastică, sarcină ectopică) Afecțiuni proliferative (leiomiom, adenomioză, polip, hiperplazie endometrială, carcinom) Ciclu anovulator Sângerare ovulatorie disfuncțională (e.g. fază luteală inadecvată)
Perimenopauză	Ciclu anovulator Eliminare neregulată Afecțiuni proliferative (carcinom, hiperplazie, polipi)
Postmenopauză	Afecțiuni proliferative (carcinom, hiperplazie, polipi) Atrofie endometrială

- **Insuficiență ovulatorie.** Ciclurile anovulatorii sunt foarte frecvente la ambele extremități ale perioadei fertile și sunt cauzate de: (1) disfuncțiile axei hipotalamo-hipofizare, ale suprarenalei, sau ale tiroidei; (2) leziunile ovariene funcționale care produc exces de estrogeni; (3) malnutriție, obezitate și afecțiuni debilitante; și (4) stres sever fizic sau emoțional. Indiferent de cauză, insuficiența ovulatorie provoacă un exces de estrogeni raportat la progesteron. Din acest motiv, endometrul trece prin faza proliferativă care nu va fi urmată de faza secretorie normală. Glandele endometriale pot prezenta modificări chistice minore sau pot avea o dispoziție dezordonată (Fig. 18-11, A), în timp ce stroma endometrială, care necesită progesteron pentru creștere, poate fi foarte redusă. Acest complex de modificări predispune endometrul la rupere și sângerare anormală.
- **Fază luteală inadecvată.** Corpul galben (corpus luteum) poate prezenta o maturare anormală sau poate regresa prematur, ceea ce duce la o lipsă relativă de progesteron. În aceste condiții, endometrul nu va mai suferi modificările secretorii firești.
- **Sângerări provocate de contracepție.** Contraceptivele orale de generație veche, care conțin estrogeni sintetici și progestative, provoacă o diversitate de răspunsuri ale endometrului cum ar fi: abundența stromei cu aspect decidual și glande inactive, non-secretorii. Pilulele aflate în uz la ora actuală nu mai cauzează astfel de modificări.
- **Afecțiunile endomiometrială,** care cuprind endometrita cronică, polipii endometriali și leiomiomele submucoase.

REZUMAT

Afecțiunile non-neoplazice ale endometrului

- Endometrioza constă în prezența glandelor și a stromei endometrială în afara uterului și poate afecta peritoneul pelvian și abdominal. Rareori există afectare la distanță, de exemplu ganglionii limfatici și plămâni.
- Endometrul ectopic din endometrioza suferă sângerare ciclică, aceasta fiind o cauză frecventă de dismenoree și durere pelviană.
- Adenomioza constă în creșterea endometrului în grosimea miometrului, cu hipertrofie uterină consecutivă. Spre deosebire de endometrioza, nu se produce sângerare ciclică.

LEZIUNILE PROLIFERATIVE ALE ENDOMETRULUI ȘI ALE MIOMETRULUI

Cele mai frecvente leziuni proliferative ale corpului uterin sunt hiperplazia endometrială, carcinoamele endometriale, polipii endometriali și tumorile musculaturii netede. Toate acestea pot avea ca manifestare precoce sângerarea uterină anormală.

Hiperplazia endometrială

Dacă excesul relativ de estrogeni față de progestative este suficient de prelungit sau marcat, poate induce proliferare endometrială severă (hiperplazie), care este o leziune precursoră importantă a carcinomului endometrial.

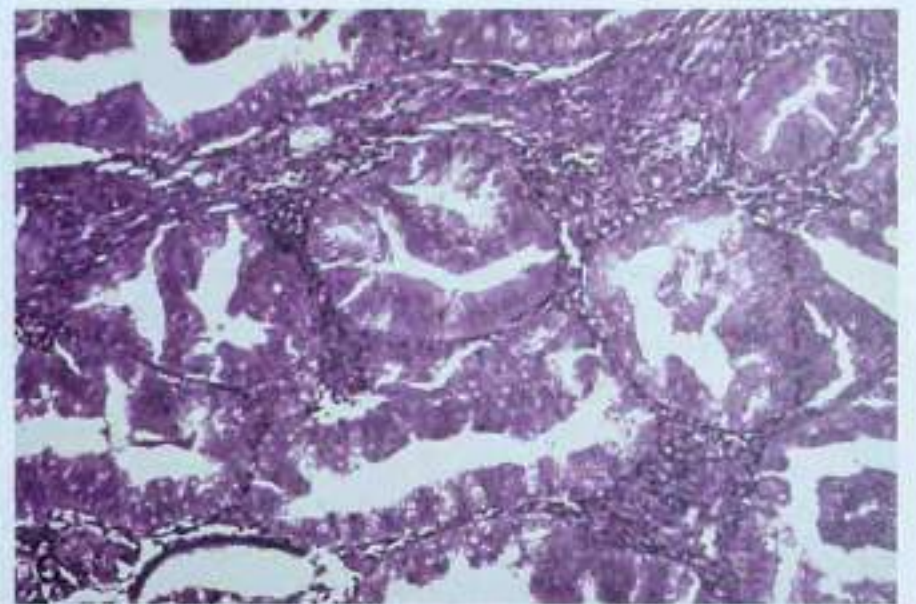
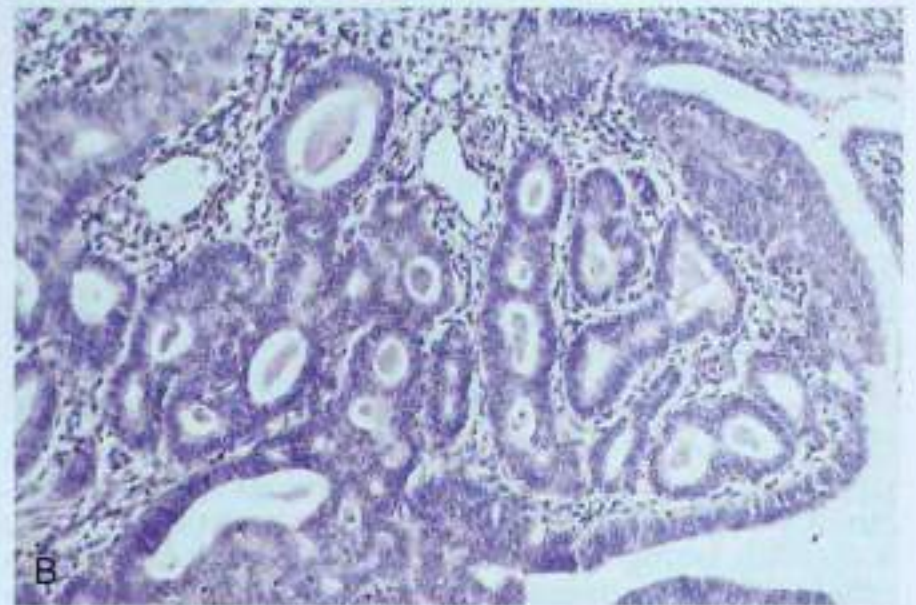
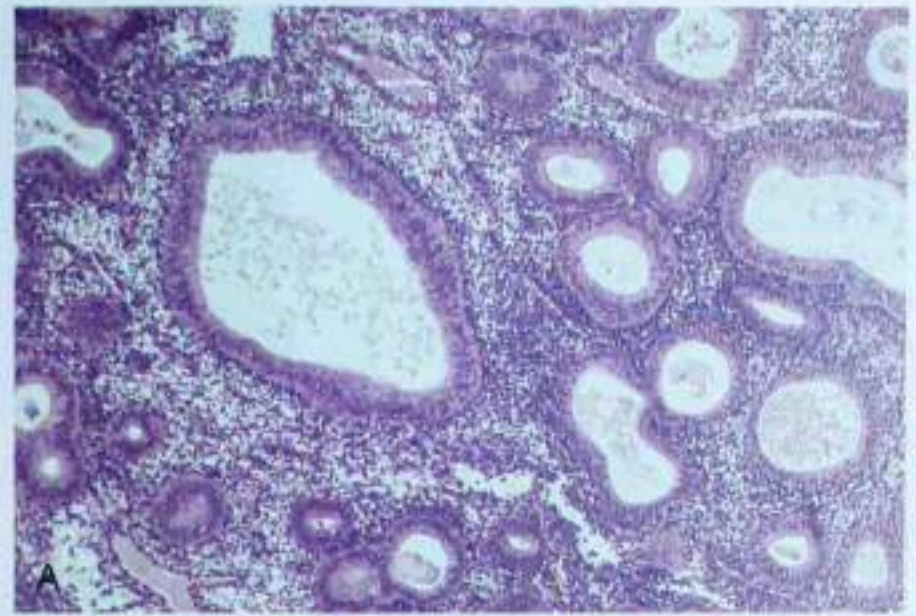


Figura 18-11 Hiperplazie endometrială. **A**, Endometru anovulator sau „dezordonat”, conținând glande dilatate. **B**, Hiperplazie complexă fără atipii, caracterizată prin cuiburi de glande dispuse compact. **C**, Hiperplazie complexă cu atipii, cu aglomerări glandulare și atipii celulare.

Cauzele posibile ale excesului de estrogeni cuprind tulburări de ovulație (de exemplu în perimenopauză), administrarea prelungită de steroizi estrogenici fără a fi contrabalansați de progestative, și bolile ovariene cu producție de estrogeni (cum ar fi boala ovarelor polichistice și tumorile ovariene de granuloasă și tecale). O cauză frecventă a excesului de estrogeni este reprezentată de obezitate, deoarece țesutul adipos transformă precursorii steroidieni în estrogeni.

Severitatea hiperplaziei se corelează cu nivelul și durata excesului de estrogeni și se clasifică pe baza structurii arhitecturale (simplă versus complexă) și pe baza prezenței

sau absenței atipiilor citologice (Fig. 18-11, B și C). Riscul de dezvoltare a carcinomului este legat de prezența atipiilor celulare. Hiperplazia complexă fără atipii celulare prezintă risc redus (mai mic de 5%) de a progresa către carcinom endometrial, în timp ce hiperplazia complexă cu atipii celulare se asociază cu un grad de risc mult mai ridicat (de 20-50%). Atunci când este pusă în evidență hiperplazie cu atipii, aceasta trebuie atent evaluată pentru a depista prezența cancerului și trebuie monitorizată prin biopsii endometriale seriale.

În timp hiperplazia poate prolifera autonom, chiar în absența estrogenilor, și în final poate da naștere unui carcinom. Într-un număr semnificativ de cazuri, hiperplazia este asociată cu mutații inactivatoare ale genei supresoare tumorale *PTEN*, un important inhibitor în calea de semnalizare PI-3-kinaza/AKP. Dobândirea mutațiilor *PTEN* este considerată una din etapele cheie în transformarea hiperplaziei în carcinom endometrial, care de asemenea prezintă mutații *PTEN*.

Carcinomul endometrial

În Statele Unite și în multe țări vestice, carcinomul endometrial este cel mai frecvent tip de cancer al tractului genital feminin. În general apare între 55 și 65 de ani și este neobișnuit înaintea vârstei de 40 de ani. Carcinoamele endometriale cuprind două tipuri distincte de cancer: *carcinomul endometrioid* și *carcinomul seros al endometrului*. Aceste două tipuri sunt diferite histologic și patogenice. Carcinoamele endometrioid se dezvoltă în asociere cu excesul de estrogeni și cu hiperplazia endometrială la femeile în perimenopauză, în timp ce carcinoamele seroase se dezvoltă pe zonele de atrofie endometrială la femeile vârstnice după menopauză.

PATOGENEZĂ

Tipul endometrioid reprezintă pentru 80% din cazurile de carcinom endometrial. Aceste tumori sunt denumite **endometrioid** datorită similarității lor histologice cu glandele endometriale normale. Factorii de risc pentru acest tip de carcinom sunt: (1) obezitatea, (2) diabetul, (3) hipertensiunea, (4) infertilitatea și (5) expunerea la estrogeni în absența progesteronului. Mulți dintre acești factori de risc determină stimularea estrogenică crescută a endometrului urmată de hiperplazia acestuia. Se știe că terapia de substituție prelungită cu estrogeni și tumorile ovariene secretoare de estrogeni cresc riscul pentru tipul endometrioid de carcinom endometrial. În plus, carcinomul mamar (care este și el dependent de estrogen) apare la femeile cu cancer endometrial (și invers) mult mai frecvent. **Mutațiile genelor de reparare a erorilor și ale genei supresoare tumorale *PTEN* reprezintă evenimente precoce în dezvoltarea gradată a carcinomului endometrioid.** Femeile cu mutații *PTEN* de linie germinală (sindromul Cowden) au risc crescut pentru acest tip de cancer. Pot să apară și mutații ale *TP53* dar acestea sunt relativ rare și se presupune că ar fi evenimente tardive în geneza acestui tip de tumoră.

Tipul seros de carcinom endometrial este mult mai puțin frecvent, reprezentând doar 15% din tumori. În aproape toate cazurile apar mutații ale genei supresoare tumorale *TP53*, în timp ce mutațiile genelor de reparare a erorilor ADN-ului și *PTEN* sunt rare.

MORFOLOGIE

Carcinoamele endometrioid se aseamănă mult cu endometrul normal și pot fi exofitice sau infiltrative (Fig. 18-12, A și B). Ele pot fi de diverse tipuri histologice: cu diferențiere mucinoasă, tubară (ciliată) și scuamoasă (ocasional adenoscuamoasă). Tumorile au originea în mucoasă și pot invada miometrul și pătrunde în spațiile vasculare. De asemenea pot metastaza în ganglionii regionali. Carcinoamele endometrioid sunt de grad I până la III, în funcție de gradul de diferențiere. **Carcinoamele seroase**, pe de altă parte, formează mai frecvent papile și nu glande ca în carcinomul endometrioid, și conțin mai multe atipii citologice. Ele au un comportament agresiv și sunt, prin definiție, de grad înalt. Examinarea imunohistochimică pune frecvent în evidență o expresie crescută a proteinei p53 în carcinomul seros (Fig. 18-12, C și D), aspect care se corelează cu prezența mutațiilor *TP53* (proteina p53 mutantă se acumulează și astfel este mult mai ușor de detectat prin colorare).

Evoluție clinică

Carcinoamele endometriale se manifestă de obicei prin leucoree și sângerări neregulate, frecvent la femei aflate după menopauză. Odată cu progresia bolii, uterul crește în dimensiuni și poate deveni fixat la structurile din jur, pe măsură ce cancerul infiltrează țesuturile înconjurătoare. Aceste tumori metastazează de obicei tardiv, dar dacă sunt lăsate netratate, pot disemina în ganglionii regionali precum și la distanță. Sub tratament, rata de supraviețuire la 5 ani pentru carcinoamele aflate în stadii precoce este de 90%, dar acest procent scade mult pentru tumorile de grad înalt. Prognosticul carcinoamelor seroase depinde de stadializarea operatorie și de screening-ul citologic al lichidului de lavaj peritoneal; această ultimă investigație este absolut necesară deoarece tumorile seroase de dimensiuni foarte mici sau superficiale pot totuși disemina, pe calea trompelor uterine, în cavitatea peritoneală.

REZUMAT

Hiperplazia endometrială și carcinomul endometrial

- Hiperplazia endometrială rezultă din excesul de estrogeni endogeni sau exogeni.
- Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperplaziei endometriale cuprind ciclurile anovulatorii, sindromul ovarelor polichistice, tumorile ovariene care secretă estrogeni, obezitatea și terapia estrogenică fără asociere de progestative.
- Severitatea hiperplaziei este gradată pe baza unor criterii arhitecturale (simplu versus complex) și citologice (normal versus atipic). Riscul de a dezvolta carcinom este asociat predominant cu atipiile citologice.
- Pe baza datelor clinice și moleculare, carcinomul endometrial a fost clasificat în două tipuri majore:
 - **Carcinomul endometrioid** se asociază cu excesul de estrogeni și hiperplazia endometrului. Modificările moleculare precoce cuprind inactivarea genelor de reparare a erorilor ADN-ului și a genei *PTEN*.
 - **Carcinomul seros** al endometrului apare la femeile în vârstă și se asociază frecvent cu atrofie endometrială. Unul din evenimentele inițiale este reprezentat de mutațiile genei *TP53*.

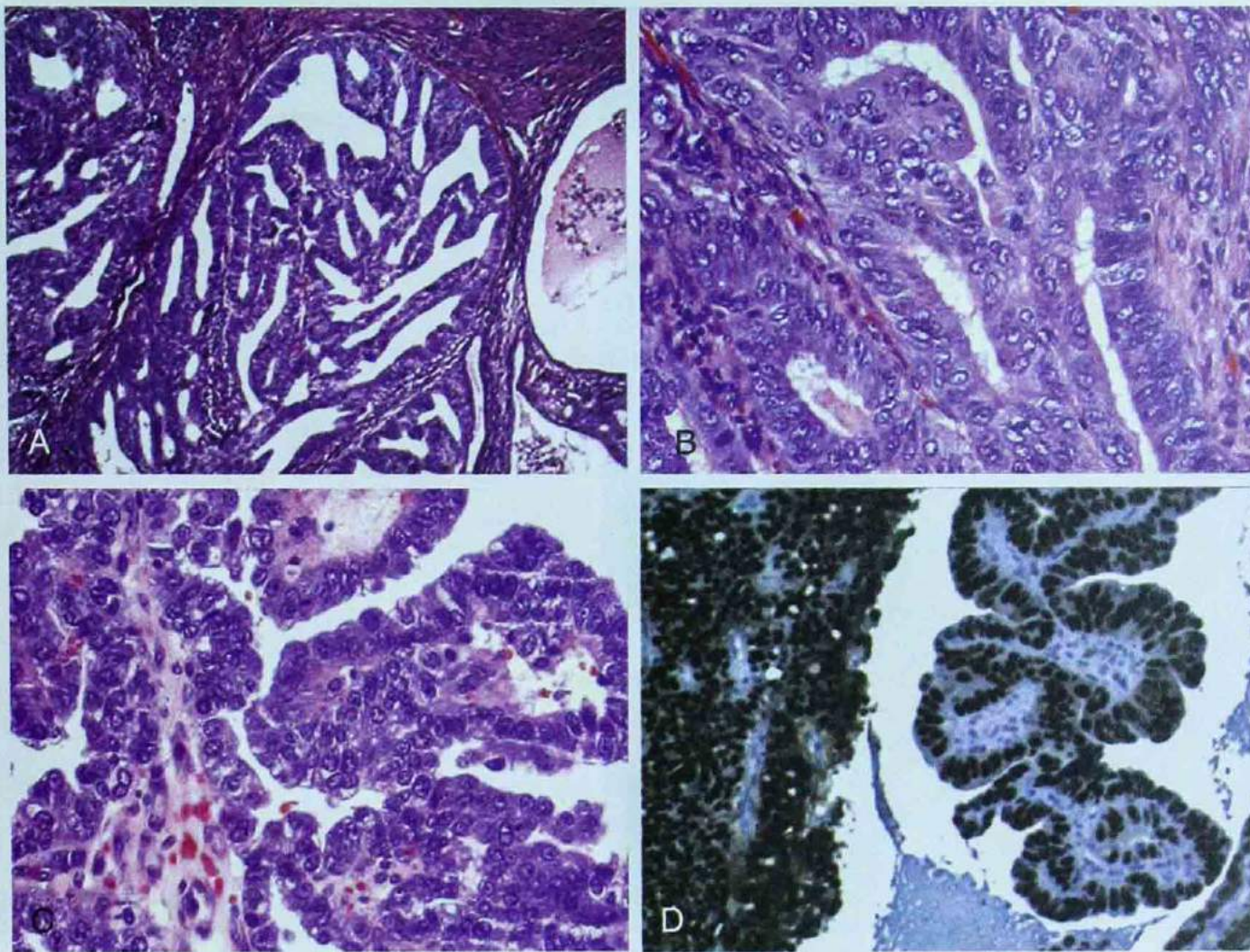


Figura 18-12 Carcinom endometrial. **A**, Tipul endometrioid, cu infiltrarea miometrului și atectură cribriformă. **B**, Examinarea cu obiectiv mai mare relevă pierderea polarității și atipiile nucleare. **C**, Carcinom seros de endometru, cu formare de papile și atipii citologice marcate. **D**, Colorația imunohistochimică pune în evidență expresia p53, asociată cu mutațiile genei TP53.

- Stadiul este factorul cel mai important care determină supraviețuirea în ambele tipuri. Tumorile seroase au tendința să prezinte mai frecvent extensie extrauterină și din acest motiv au un prognostic mai grav decât carcinoamele endometrioidice.

Polipii endometriali

Aceste leziuni sesile, de obicei emisferice, are dimensiuni cuprinse între 0,5 și 3 cm în diametru. Polipii mai mari pot proemina de la nivelul mucoasei endometrială în cavitatea uterină. La examenul histologic sunt alcătuiți din endometru asemănător stratului bazal, conținând frecvent mici artere cu perete muscular. O parte din glande prezintă arhitectură endometrială normală, dar cel mai frecvent sunt dilatate chistic. Celulele stromale sunt monoclonale, cu rearanjarea regiunii cromozomiale 6p21, constituind astfel componenta neoplazică a polipului.

Deși polipii pot apărea la orice vârstă, cel mai frecvent sunt depistați în perioada perimenopauză. Semnificația lor clinică este legată de sângerările uterine anormale și, mai important, de riscul (deși mic) de malignizare.

Leiomiomul

Tumorile benigne derivate din celulele musculare netede ale miometrului sunt denumite corespunzător *leiomiome*. Cu toate acestea, datorită consistenței lor ferme, sunt adeseori numite *fibroame*. Leiomiomele sunt cele mai frecvente tumori benigne la femei, afectând între 30 și 50%

din femeile de vârstă fertilă și sunt considerabil mai des întâlnite la pacientele de culoare comparativ cu rasa albă. Aceste tumori sunt monoclonale și se asociază cu unele anomalii cromozomiale recurente diferite, printre care rearanjamente genice ale cromozomilor 6 și 12, care sunt întâlnite și în alte neoplasme benigne, cum ar fi polipii endometriali și lipoamele. Estrogenii și probabil contraceptivele orale stimulează creșterea leiomiomelor; după menopauză aceste tumori regresează.

MORFOLOGIE

Leiomiomele sunt mase tumorale **bine circumscrise**, ferme, de culoare alb-cenușie, prezentând pe **suprafața de secțiune un aspect fasciculat** caracteristic. Pot fi formațiuni unice, dar cel mai frecvent se prezintă sub formă de **tumori multiple** răspândite în peretele uterului, cu dimensiuni care variază de la mici noduli până la tumori mari (Fig. 18-13). Unele tumori sunt cuprinse în grosimea miometrului (intramurale), în timp ce altele pot fi situate imediat sub endometru (submucoase) sau sub seroasă (subseroase). Tumorile subseroase se pot extinde în afară prezentând un mic pedicul sau se pot chiar atașa de organele din jur de la care pot prelua vascularizația (leiomiome **parazite**). La examenul histologic, tumorile sunt alcătuite din **fascicule de celule musculare netede** asemănătoare cu cele din miometrul normal. Pot fi prezente focare de fibroză, calcifiere și ramolism degenerativ.

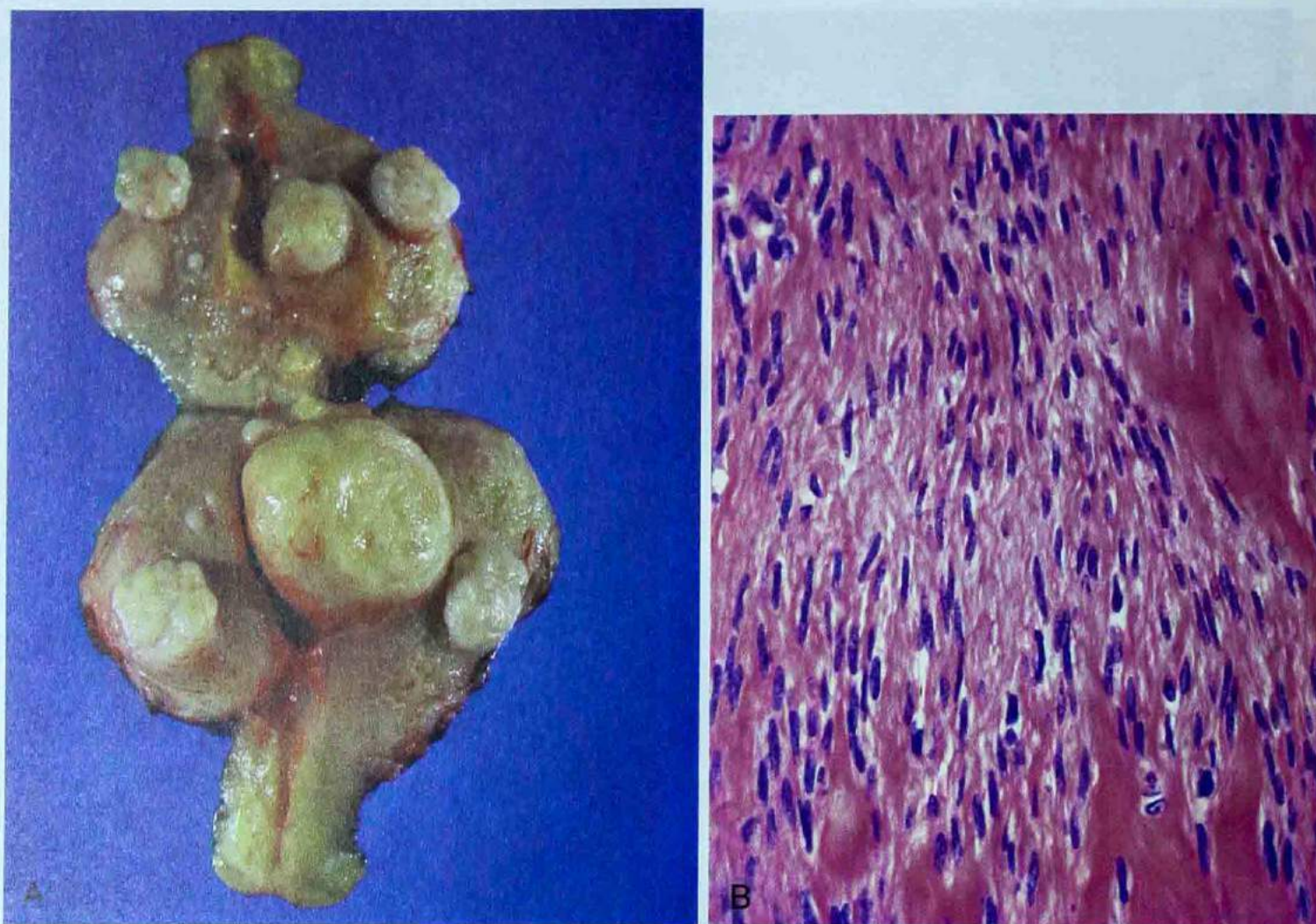


Figura 18-13 Leiomioame uterine. **A**, La deschiderea uterului au fost observate multiple tumori submucoase, miometriale și subseroase de culoare alb-cenușii, fiecare prezentând pe secțiune un aspect fasciculat caracteristic. **B**, Aspectul microscopic al leiomiomului arată fascicule de celule musculare netede cu aspect aparent normal.

Leiomioamele uterine sunt frecvent asimptomatice fiind descoperite accidental la un examen ginecologic de rutină. Manifestarea de debut cel mai des întâlnită este menoragia, cu sau fără metroragie. Leiomioamele de mari dimensiuni pot fi palpate chiar de pacientă sau pot provoca o senzație de tracțiune. Aceste tumori nu se transformă aproape niciodată în sarcom, iar prezența unor leziuni multiple nu crește riscul de malignizare.

Leiomiosarcomul

Leiomiosarcoamele apar de novo din celulele mezenchimale ale miometrului și nu din leiomioame preexistente. Sunt aproape întotdeauna solitare și se întâlnesc cel mai frecvent la femei după menopauză, spre deosebire de leiomioame care sunt deseori multiple și apar de obicei înainte de menopauză.

sau malign. Elementele diagnostice ale leiomiosarcomului cuprind: **necroză tumorală, atipii citologice și activitate mitotică**. Deoarece creșterea activității mitotice este uneori întâlnită și în cazul tumorilor benigne ale mușchilor netezi, în special la femeile tinere, pentru a pune diagnosticul de tumoră malignă trebuie să fie prezente toate cele trei criterii.

În aceste tipuri de cancer, recidiva după extirpare este obișnuită și multe dintre ele metastazează, de obicei în plămâni, având o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 40%. Prognosticul tumorilor anaplastice este mai grav decât cel al tumorilor bine diferențiate.

MORFOLOGIE

Leiomiosarcoamele sunt de obicei **mase tumorale moi, hemoragice, necrotice**. Aspectul histologic este foarte variat, de la tumori asemănătoare cu leiomioamele până la neoplasmul cu grad înalt de anaplazie. Tumorile bine diferențiate, care se află la granița dintre leiomiom și leiomiosarcom, sunt uneori considerate ca tumori ale țesutului muscular neted cu potențial malign incert; în astfel de cazuri doar timpul decide dacă tumora are comportament benign

REZUMAT

Neoplasmele musculaturii netede uterine

- Tumorile benigne ale musculaturii netede uterine, numite leiomioame, apar frecvent și sunt deseori multiple; se pot manifesta prin menoragie sau ca formațiuni pelviene, sau pot fi diagnosticate prin infertilitatea pe care o produc.
- Tumorile maligne ale musculaturii netede uterine, numite leiomiosarcoame, apar de novo, nu din leiomioame.
- Criteriile de malignitate sunt necroza, atipia citologică și activitatea mitotică.

TROMPELE UTERINE

Cea mai frecventă afecțiune a trompelor uterine este inflamația (salpingita), care apare aproape întotdeauna ca o componentă a bolii inflamatorii pelviene. Tulburări mai rare sunt sarcina ectopică (tubară), endometrioza și, rareori, tumorile primare.

Inflamația trompei uterine are aproape întotdeauna etiologie microbiană. Ca urmare a scăderii incidenței gonoreei, la ora actuală sunt incriminate microorganisme non-gonococice, cum ar fi *Chlamydia*, *Mycoplasma hominis*, microbii coliformi și (în perioada postpartum) streptococii și stafilococii. Modificările morfologice produse de gonococi sunt similare celor de la nivelul tractului genital masculin (Capitolul 17). Agenții infecțioși non-gonococici pot traversa peretele trompelor uterine și pot produce infecții la distanță, cu însămânțarea meningelui, a articulațiilor și uneori chiar a valvelor cardiace. Salpingita tuberculoasă este mult mai rară și se întâlnește aproape întotdeauna în asociere cu endometrita tuberculoasă. Toate tipurile de salpingită pot provoca febră, dureri în etajul abdominal inferior sau pelviene precum și formațiuni pelviene, ca rezultat al distensiei trompelor fie prin edem, fie prin acumularea de detritus leucocitar (Figura 18-14). Dacă infecția persistă, aderența trompei inflamate la ovar și la țesutul ligamentar adiacent poate conduce la *abces tubo-ovarian*, denumit complex tubo-ovarian după remiterea infecției. Mai severe sunt aderențele plicilor tubare care se asociază cu risc crescut de sarcină ectopică tubară (discutată ulterior). Lezarea sau obstrucția lumenului tubar poate provoca sterilitate permanentă.

Adenocarcinomul primar al trompei uterine poate fi, din punct de vedere histologic, de tip seros sau endometrioid. Deși mai puțin frecvente comparativ cu tumorile ovariene, carcinoamele seroase ale trompelor uterine apar mai des la femeile cu mutații ale genei *BRCA*. În studiile în care s-a efectuat ovariectomie profilactică la aceste paciente, 10% aveau focare oculte de celule maligne, egal repartizate la nivelul ovarului și al trompei uterine, unde apar deseori în fimbrii. Această observație a condus la concluzia că originea carcinoamelor seroase sporadice „ovariene” (discutate mai

târziu) ar putea fi tot la nivelul trompelor uterine, o idee care rămâne controversată. Deoarece trompele uterine asigură accesul la cavitatea peritoneală, carcinoamele tubare afectează adesea, la momentul examinării, omentul și cavitatea peritoneală.

REZUMAT

Bolile trompelor uterine

- Salpingita este de obicei o componentă a bolii inflamatorii pelviene; aceasta conduce la fibroza mucoasei tubare, crescând riscul de sarcină ectopică tubară.
- Carcinoamele trompei uterine se manifestă de obicei în stadii avansate, când cavitatea peritoneală este deja afectată.



Figura 18-14 Boală inflamatorie pelviană, bilaterală și asimetrică. Trompa uterină și ovarul de partea stângă a uterului sunt total acoperite de o masă inflamatorie hemoragică. De partea opusă, trompa aderă la ovarul adiacent.

OVARELE

CHISTURILE FOLICULARE ȘI LUTEALE

Chisturile foliculare și luteale ovariene sunt atât de frecvente încât pot fi considerate variante fiziologice normale. Aceste leziuni benigne provin din foliculii de Graaf care nu s-au rupt sau din cei ruși dar care s-au închis imediat. Aceste chisturi sunt deseori multiple și se dezvoltă subiacent seroasei ovarului. Au de obicei dimensiuni mici (1-1,5 cm) și sunt pline cu lichid seros clar. Ocazional devin suficient de mari (4-5 cm) pentru a fi palpate și pot provoca durere pelviană. Atunci când au dimensiuni mici sunt mărginite de celule de granuloasă sau de celule luteale, dar pe măsură ce se acumulează lichid, presiunea poate cauza atrofia acestora. Uneori aceste chisturi se rup, provocând sângerare intraperitoneală și simptome peritoneale (abdomen acut).

BOALA OVARELOR POLICHISTICE

Boala ovarelor polichistice (denumită anterior *sindromul Stein-Leventhal*) este o afecțiune în care un mare număr de chisturi foliculare localizate în ovare produc hormoni androgeni și estrogeni în exces. De regulă este diagnosticată după menarhă, la adolescente sau la femeile adulte tinere care se prezintă cu oligomenoree, hirsutism, infertilitate și uneori cu obezitate.

De obicei ovarele au dimensiuni duble față de normal, sunt de culoare alb-cenușie, și au un strat cortical subțire și presărat cu chisturi subcorticeale cu diametrul cuprins între 0,5 și 1,5 cm. La examenul histologic se pune în evidență o capsulă ovariană îngroșată, fibrozată, care acoperă numeroși foliculi chistici mărginiți de celule de granuloasă și hiperplazie tecală luteinizată. Este demnă de remarcat absența corpului galben din ovar.

La majoritatea pacientelor, principalele modificări biochimice sunt producția excesivă de hormoni androgeni, concentrația crescută a hormonului luteinizant și concentrația scăzută a hormonului foliculostimulant. Cauza acestor modificări nu este complet înțeleasă, dar se presupune că ovarele produc un exces de androgeni care sunt transformați în țesutul adipos periferic în hormoni estrogeni care inhibă secreția hipofizară de hormon foliculostimulant.

TUMORILE OVARIENE

Cu peste 20.000 de cazuri noi diagnosticate anual, cancerul ovarian reprezintă a opta cauză de cancer la femei, în SUA. De asemenea este a cincea cauză de mortalitate prin cancer la femei, cu un număr de aproximativ 14.000 de decese în 2010. Tumorile ovariene sunt extrem de variate. Această diversitate poate fi atribuită prezenței celor trei tipuri de celule normale ovariene: epiteliul multipotent de suprafață (celomic), celulele germinale totipotente și celulele stromale de cordoane sexuale, fiecare dintre ele dând naștere mai multor tumori diferite (Fig. 18-15).

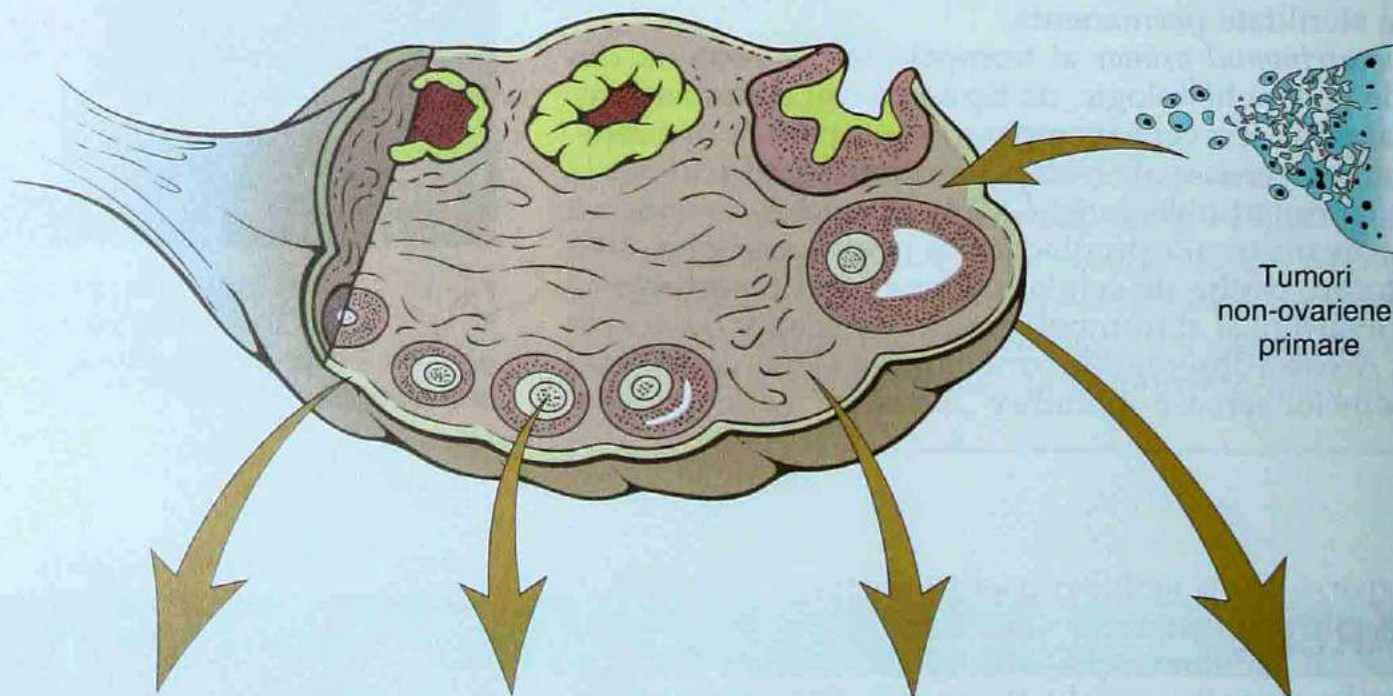
Marea majoritate a tumorilor ovariene primare sunt neoplazii ale epiteliului de suprafață și, în forma lor malignă, reprezintă aproape 90% din cazurile de cancer ovarian. Tumorile celulelor germinale și cele stromale de cordoane sexuale sunt mult mai rare; deși reprezintă

20-30% din tumorile ovariene, ele sunt responsabile pentru mai puțin de 10% din tumorile maligne ovariene.

Tumorile epiteliului de suprafață

Marea majoritate a neoplaziilor ovariene provin din epiteliul celomic care acoperă suprafața ovarului. Prin repetate ovulații și cicatrizări, suprafața epiteliului devine inclusă în cortexul ovarian, formând mici chisturi epiteliale. Acestea pot suferi metaplazie sau transformare neoplazică dând naștere unui mare număr de tumori epiteliale. Leziunile benigne sunt de obicei chistice (chistadenom) și pot avea o componentă stromală (chistadenofibrom). Tumorile maligne pot fi și ele chistice (chistadenocarcinom) sau solide (carcinom). Unele tumori ovariene epiteliale sunt cuprinse într-o categorie intermediară, de graniță, denumită *tumori cu potențial malign redus*. Acestea sunt considerate mai curând cancer de grad scăzut, cu potențial invaziv limitat și cu prognostic mai bun decât cel al carcinoamelor ovariene cert maligne.

Factorii de risc majori pentru cancer ovarian cuprind nuliparitatea, istoricul familial și mutațiile de linie germinală ale genelor supresoare tumorale. Există o incidență crescută a carcinoamelor la femeile necăsătorite și la cele căsătorite dar cu număr mic de nașteri. Interesant este că utilizarea prelungită a contraceptivelor orale reduce în oarecare măsură acest risc. Circa 5-10% din cazurile de cancer ovarian sunt familiale, iar majoritatea acestora sunt asociate



ORIGINE	CELULE EPITELIALE DE SUPRAFAȚĂ (tumori ale epiteliului de suprafață și stromale)	CELULE GERMINALE	CELULE STROMALE DE CORDOANE SEXUALE	METASTAZE OVARIENE
Frecvența generală	65–70%	15–20%	5–10%	5%
Proporția tumorilor ovariene maligne	90%	3–5%	2–3%	5%
Grupa de vârstă afectată	Peste 20 de ani	0-25 de ani	Toate vârstele	Variabil
Tipuri	• Tumoră seroasă • Tumoră mucinoasă • Tumoră endometrioidă • Tumoră cu celule clare • Tumoră Brenner • Chistadenofibrom	• Teratom • Disgerminom • Tumora sinusului endodermal • Coriocarcinom	• Fibrom • Tumori de granuloasă și tecale • Tumoră cu celule Sertoli-Leydig	

Figura 18-15 Originea, frecvența și distribuția pe vârste a diferitelor neoplasme ovariene.

cu mutații ale genelor supresoare tumorale *BRCA1* și *BRCA2*. Așa cum se va discuta ulterior, aceste mutații sunt asociate și cu cancerul mamar ereditar. Riscul mediu, pe durata vieții, de cancer ovarian ajunge la 30% la purtătoarele mutației *BRCA1*; la purtătoarele *BRCA2* riscul este relativ mai redus. Spre deosebire de cancerul ovarian familial, mutațiile *BRCA1* și *BRCA2* se întâlnesc doar la 8-10% din cazurile de cancer ovarian sporadic care pot apărea prin mecanisme moleculare alternative.

Tumori seroase

Tumori seroase sunt cele mai frecvente tumori ale epiteliului ovarian. Aproximativ 60% sunt benigne, 15% au potențial malign scăzut, iar 25% sunt maligne. Leziunile benigne apar de obicei la femei cu vârsta cuprinsă între 30 și 40 de ani, în timp ce tumori maligne seroase sunt mai frecvente între 45 și 65 de ani. Considerate împreună, tumori seroase de graniță și maligne sunt cele mai răspândite tipuri de cancer ovarian și reprezintă aproximativ 60% din toate tipurile de cancer ovarian.

Dovezi noi indică faptul că există două tipuri de carcinom seros: de grad scăzut și de grad înalt. Primul tip provine din leziunile benigne sau de graniță și evoluează lent, gradat, către carcinom invaziv. Aceste tumori sunt asociate cu mutații ale genelor *KRAS*, *BRAF* sau *ERBB2*. Tumori seroase de grad înalt se dezvoltă rapid. Așa cum s-a menționat deja, cel puțin o parte din aceste leziuni de grad înalt provin mai curând din carcinoamele intraepiteliale tubare decât din epiteliul celomic ovarian. „Secvențierea profundă” recentă a carcinoamelor seroase de grad înalt a confirmat faptul că 96% din tumori prezintă mutații ale *TP53*. Mutațiile care afectează calea de semnalizare Notch și *FOXO1*, un factor de transcripție considerat anterior ca fiind implicat în patogeniza carcinomului ovarian, au fost și ele puse în evidență într-o minoritate semnificativă de tumori.



Figura 18-16 Tumori seroase ovariene. **A**, Chistadenom seros de graniță, secționat pentru a pune în evidență cavitatea chistului mărginită de proiecții papilare delicate. **B**, Chistadenocarcinom. Chistul a fost secționat pentru a pune în evidență o masă tumorală voluminoasă.

(Prin amabilitatea Dr. Christopher Crum, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

care prezintă mai puține atipii citologice și, tipic, invazie stromală redusă sau absentă. Tumori cu potențial malign redus pot însămânța peritoneul, dar din fericire implanturile tumorale sunt de obicei „non-invazive”. În general, tumori seroase maligne diseminează în ganglionii limfatici regionali, inclusiv în cei periaortici; metastazele limfatice și hematogene la distanță sunt rare.

Prognosticul pacientelor cu chistadenocarcinom invaziv seros este rezervat, chiar și după intervenție chirurgicală, iradiere și chimioterapie, și depinde de stadiul bolii la momentul diagnosticului. Dacă tumora este limitată la ovar, carcinoamele au o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 70%, în timp ce tumori cu potențial malign redus sunt asociate cu o supraviețuire de aproape 100%. Cancerele care au depășit capsula ovariană au rată de supraviețuire la 10 ani mai mică de 15%.

Tumori mucinoase

Tumori mucinoase sunt, în cele mai multe aspecte, similare celor seroase, diferența esențială fiind aceea că epiteliul neoplazic este alcătuit din celule secretoare de mucină. Aceste tumori apar la femeile din același grup de vârstă la care au fost observate și tumori seroase, dar au o probabilitate considerabil mai mică de a fi maligne. Per global, doar 10% din tumori mucinoase sunt maligne; alte 10% au potențial malign redus, iar 80% sunt benigne.

MORFOLOGIE

Majoritatea tumorilor seroase sunt structuri chistice de dimensiuni mari, sferice sau ovoidale, având diametrul de 30-40 cm. **Aproximativ 25% din tumori benigne sunt bilaterale.** În tumori benigne, seroasa de acoperire este netedă și lucioasă. În schimb, suprafața chistadenocarcinomului prezintă neregularități nodulare, reprezentând zonele în care tumora a pătruns în seroasă. Pe secțiune, tumori chistice mici pot avea o singură cavitate, dar cele de dimensiuni mai mari sunt deseori împărțite prin septuri multiple în formațiuni multiloculare. Spațiile chistice sunt de obicei pline cu un lichid seros clar. Proiecțiile papilare pătrund în cavitățile chistice, fiind mult mai mari în tumori maligne (Fig. 18-16).

La examenul histologic, tumori benigne conțin un singur strat de **celule epiteliale cilindrice înalte** care mărginesc chistul sau chisturile. Celulele sunt deseori ciliate. **Corpii psamomatoși** (concrețiuni calcificate laminate concentrice) apar frecvent în vârful papilelor. În carcinoame se observă anaplazia celulelor care tapetează chisturile și invazia stromei; formațiunile papilare sunt complexe și multistratificate, iar cuiburile sau plajele nediferențiate de celule maligne invadează țesutul fibros axial. Între formele cert benigne și cele evident maligne se situează **tumori cu potențial malign scăzut**,

MORFOLOGIE

La examinarea macroscopică, tumorile mucinoase se prezintă ca formațiuni chistice care pot fi imposibil de diferențiat de tumorile seroase cu excepția conținutului de mucină al chistului. Totuși, **acestea sunt de obicei de dimensiuni mari și multichistice** (Fig. 18-17, A). **Elementele sugestive pentru caracterul malign sunt invazia în seroasă și zonele solide de creștere.** La examenul histologic, chisturile sunt mărginite de celule epiteliale producătoare de mucină (Fig. 18-17, B). Tumorile maligne se caracterizează prin prezența unei arhitecturi complexe, cuprinzând zone solide cu stratificare celulară, atipii citologice și invazia stromei.

Comparativ cu tumorile seroase, cele mucinoase au probabilitate mult mai mică de a fi bilaterale. Această caracteristică este uneori utilă pentru diferențierea tumorilor mucinoase ale ovarului de metastazele de adenocarcinom mucinos de la o tumoră primară de tract gastrointestinal (așa-numita **tumoră Krukenberg**) care determină mai frecvent formațiuni ovariene bilaterale.

Ruperea tumorilor ovariene mucinoase poate duce la însămânțarea peritoneului; totuși, aceste depozite sunt de regulă tranzitorii și nu determină tumori în peritoneu. Implantarea celulelor tumorale mucinoase la nivelul peritoneului cu producerea unor cantități mari de mucină se numește **pseudomyxoma peritonei (pseudomixomul peritoneal)**; în cele mai multe cazuri, afecțiunea este cauzată de metastaze din tractul gastrointestinal, în principal de la apendice (Capitolul 14).

Prognosticul chistadenocarcinomului mucinos este oarecum mai bun decât în cazul corespondentului său seros, deși factorul determinant major privind evoluția este mai curând stadiul decât tipul histologic (seros versus mucinos).

Tumorile endometrioide

Aceste tumori pot fi solide sau chistice; se dezvoltă uneori în asociere cu endometrioza. La examenul microscopic se caracterizează prin formarea de glande tubulare, similare celor endometriale, în pereții spațiilor chistice. Deși există și

forme benigne și de graniță, de obicei tumorile endometrioide sunt maligne. Sunt bilaterale în aproximativ 30% din cazuri, iar 15-30% din femeile cu astfel de tumori ovariene prezintă concomitent carcinom endometrial. Similar carcinomului endometrial de tip endometrioid, carcinomul endometrioid al ovarului prezintă mutații ale genei supresoare tumorale *PTEN*.

Tumora Brenner

Tumora Brenner este o tumoră ovariană foarte rară, solidă, de obicei unilaterală, alcătuită din stromă abundentă care conține cuiburi de epiteliu de tip tranzițional, care seamănă cu cel al tractului urinar. Ocazional cuiburile sunt chistice și sunt mărginite de celule cilindrice secretoare de mucus. Tumorile Brenner sunt de obicei fin încapsulate și au culoare alb-cenușie pe secțiune, având diametru cuprins între câțiva cm și 20 cm. Aceste tumori se pot dezvolta din epiteliul de suprafață sau din epiteliul urogenital rămas în creasta germinală. Deși majoritatea sunt benigne, au fost descrise atât tumori maligne cât și de graniță.

ALTE TUMORI OVARIENE

În ovar apar multe alte tipuri de tumori de celule germinale sau cu origine în stroma cordoanelor sexuale, dar numai teratoamele cu originea în celulele germinale sunt destul de frecvente pentru a merita să fie descrise. În Tabelul 18-3 sunt prezentate câteva caracteristici ale altor neoplasme cu originea în celulele germinale și cordoanele sexuale.

Teratoamele

Teratoamele reprezintă 15-20% din tumorile ovariene. O caracteristică a acestor tumori ale celulelor germinale este tendința lor de apariție în primele 2 decade de viață; pentru ca situația să fie și mai gravă, cu cât pacienta este mai tânără probabilitatea ca tumoră să fie malignă este mai mare. Peste 90% din aceste neoplasme ale celulelor germinale sunt totuși teratoame chistice benigne bine diferențiate; varianta slab diferențiată, malignă, este rară.

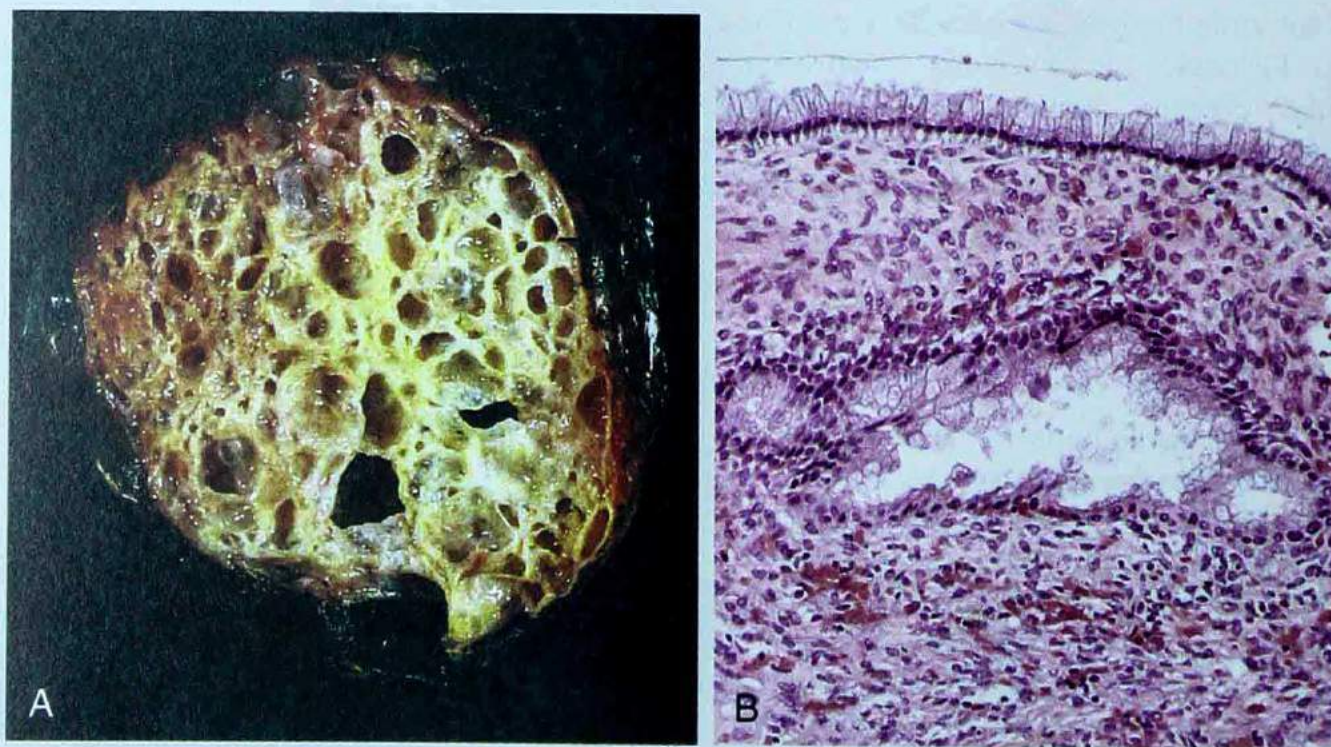


Figura 18-17 Chistadenom mucinos ovarian. **A**, Chistadenom mucinos cu aspect multichistic și septuri fine. Se observă prezența mucinei lucioase printre chisturi. **B**, Celulele cilindrice care tapetează chistadenomul mucinos.

Tabelul 18-3 Principalele caracteristici ale neoplasmelor ovariene cu origine în celulele germinale și cordoanele sexuale

Neoplasm	Incidența maximă	Localizare	Caracteristici morfologice	Comportament
Cu originea în celulele germinale				
Disgerminom	A doua și a treia decadă de viață Se asociază cu disgenezie gonadală	Unilaterală în 80-90% din cazuri	Echivalentul seminomului testicular Formațiune solidă de dimensiuni variabile, de culoare cenușie Plaje sau cordoane de celule mari, clare, separate de benzi fibroase Stroma poate conține limfocite și ocazional granuloame	Toate sunt de natură malignă, dar numai o treime sunt agresive și diseminează; toate sunt radiosensibile; rata de vindecare este de 80%
Coriocarcinom	Primele 3 decade de viață	Unilateral	Identice cu tumora placentară Deseori are dimensiuni mici, cu focare hemoragice și două tipuri de epiteliu: citotrofoblast și sincitiotrofoblast	Metastazează precoce și produce numeroase metastaze Focarul primar poate degenera, rămânând doar metastazele Spre deosebire de tumorile gestaționale, tumorile ovariene primare sunt rezistente la chimioterapie
Tumorile cordoanelor sexuale				
Celule de granuloasă și tecale	Majoritatea apar după menopauză, dar pot apărea la orice vârstă	Unilaterale	Au dimensiuni variabile, culoare galben-cenușiu (cu spații chistice) Sunt alcătuite din celule cuboidale, aparținând granuloasei, dispuse în cordoane, plaje sau trabecule, precum și din celule tecale fusiforme sau rotunde, încărcate cu lipide Elementele de granuloasă pot forma structuri asemănătoare foliculului ovarian, numite corpi Call-Exner	Pot produce mari cantități de estrogeni (din elementele tecale) și astfel pot favoriza carcinomul endometrial și mamar Elementele de granuloasă pot fi maligne (5-25%)
Tecom-fibrom	La orice vârstă	Unilateral	Structuri solide, de culoare cenușie, fibroase și celule tecale gălbui (pline cu lipide) rotunjite	Majoritatea sunt inactive hormonal Unele produc estrogeni Aproximativ 40% din ele, din motive necunoscute, produc ascită și hidrotorax (sindromul Meigs) Sunt rareori maligne
Celule Sertoli-Leydig	La toate vârstele	Unilateral	De obicei au dimensiuni mici, sunt de culoare cenușie sau brun-gălbui, solide Reproduc dezvoltarea testiculelor, fiind alcătuite din tubuli și cordoane precum și din celule Sertoli rotunde, eozinofile	Multe din ele au efect masculinizant sau defeminizant Sunt rareori maligne
Metastaze ovariene				
	La vârste mai avansate	Majoritatea bilaterale	Se prezintă de regulă ca formațiuni solide alb-cenușii ajungând la dimensiuni de până la 20 cm în diametru Celule tumorale anaplazice, cordoane și glande dispersate într-o stromă fibroasă Celulele pot avea aspect de „inel cu pecete”, secretoare de mucină	Tumorile primare se găsesc în tractul gastrointestinal (tumorile Krukenberg), în glanda mamară și în plămâni

Teratoame chistice benigne (mature)

Aproape toate teratoamele chistice benigne (mature) sunt caracterizate prin prezența țesutului matur, derivat din toate cele trei straturi de celule germinale: ectoderm, endoderm și mezoderm. De obicei, aceste tumori conțin chisturi tapetate de epiderm, pline cu resturi de anexe cutanate - de aceea sunt numite frecvent *chisturi dermoide*. Majoritatea sunt diagnosticate la femeile tinere, la care se identifică formațiuni ovariene, sau sunt descoperite accidental la radiografie sau tomografie abdominală deoarece conțin focare de calcificare produse de structurile de tip dentar conținute în tumoră. Aproximativ 90% sunt unilaterale, mai frecvent de partea dreaptă. Rareori depășesc 10 cm în diametru. Pe secțiune sunt structuri chistice pline cu sebum și ghemuri de păr, tapetate de

epiderm acoperit cu fire de păr (Fig. 18-18). Uneori se identifică proiecții nodulare din care proemină dinți. Ocazional pot fi prezente focare de os și cartilaj, cuiburi de epiteliu bronșic sau gastrointestinal precum și alte tipuri de țesut.

Din motive necunoscute, aceste neoplasme produc uneori infertilitate și sunt predispuse la torsiune (în 10-15% din cazuri), ceea ce constituie o urgență chirurgicală. O complicație paraneoplazică rară dar interesantă este encefalita limbică, care se poate dezvolta la femeile cu teratoame ce conțin țesut neuronal matur, și care se remite frecvent prin rezecția tumorii. În aproximativ 1% din cazuri se produce transformare malignă, de obicei în carcinom scuamocelular.

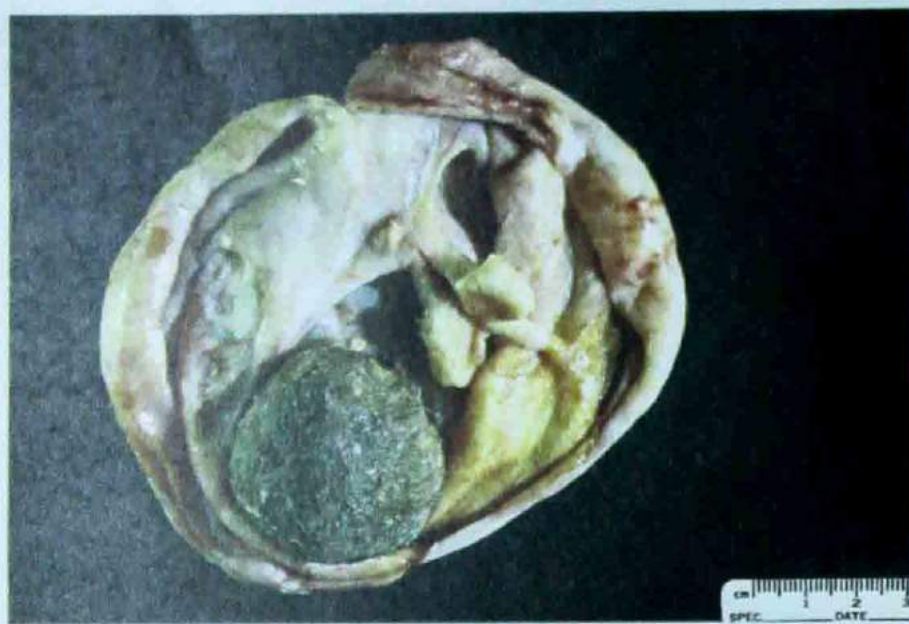


Figura 18-18 Teratom chistic matur (chist dermoid) al ovarului. Se observă un ghem de păr (în partea inferioară) și un amestec de țesuturi. (Prin amabilitatea Dr. Christopher Crum, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Teratoame maligne imature

Teratoamele maligne (imature) apar devreme, vârsta medie de debut fiind 18 ani. Acestea diferă semnificativ de teratoamele benigne mature, deoarece sunt deseori de mari dimensiuni, predominant solide pe secțiune și cu arii de necroză; rareori sunt prezente focare chistice cu conținut sebaceu, păr, și alte caracteristici similare cu cele ale teratoamelor mature. La examinarea microscopică, elementul caracteristic este prezența elementelor imature sau minim diferențiate cartilaginoase, osoase, musculare, nervoase sau aparținând altor țesuturi. Focarele de diferențiere neuroepitelială au un potențial fatal deosebit din cauza comportamentului agresiv și a capacității de a metastaza la distanță. Teratoamele imature sunt clasificate atât pe grade cât și pe stadii, în intenția de a prezice cât mai exact comportamentul. Tumorile de gradul I, aflate în primul stadiu pot fi vindecate prin terapie adecvată, în timp ce tumorile cu grad și stadiu mai mare sunt asociate cu un prognostic mai rezervat.

Teratoamele alcătuite din țesut specializat

Un subtip rar de teratom este alcătuit în totalitate din țesut specializat. Cel mai cunoscut exemplu este *struma ovarii*, alcătuit în totalitate din țesut tiroidian matur, care poate provoca hipertiroidism. Aceste tumori au aspectul unor formațiuni ovariene de mici dimensiuni, solide, unilaterale, de culoare brună. Alt teratom cu țesut specializat este carcinoidul ovarian, care în cazuri rare poate produce sindrom carcinoid.

Corelații clinice

Tratamentul tuturor neoplasmelor ovariene este o provocare clinică deosebită deoarece semnele și simptomele apar de obicei doar atunci când tumorile sunt în stadii destul de avansate. Prezentarea clinică este foarte asemănătoare, cu excepția neoplasmelor funcționale care

au efecte hormonale. Tumorile ovariene ale epitelului de suprafață sunt de obicei asimptomatice până când devin suficient de mari pentru a cauza simptome date de presiunea locală (e.g. durere, tulburări gastrointestinale, polakiurie). Astfel, aproximativ 30% din neoplasmele ovariene sunt descoperite accidental la examinarea ginecologică de rutină. Formațiunile de dimensiuni mai mari, în special tumorile epiteliale, pot cauza o creștere a circumferinței abdominale. Formațiunile mai mici, în special chisturile dermoide, se pot răsuci în jurul pediculului lor (torsione), producând durere abdominală severă care simulează un abdomen acut. Metastazarea tumorilor seroase maligne determină apariția ascitei, în timp ce tumorile ovariene funcționale ajung să fie depistate datorită endocrinopatiilor pe care le produc.

Din nefericire, tratamentul tumorilor ovariene rămâne nesatisfăcător; de la mijlocul anilor '70 s-a obținut doar o creștere modestă a ratei de supraviețuire. Sunt necesare metode de screening care să detecteze tumorile într-un stadiu incipient, deoarece cele existente în prezent au valoare limitată. Un astfel de marker este proteina CA-125 care are valori crescute în ser la 75-90% din femeile cu cancer epitelial ovarian. Cu toate acestea, CA-125 are valori sub limita detectabilă la aproximativ 50% din femeile cu cancer limitat la ovar; invers, prezintă frecvent valori crescute în diferite afecțiuni benigne și cancere non-ovariene. De aceea, utilitatea lui ca test de screening la femeile asimptomatice aflate la menopauză este limitată. În prezent, măsurarea CA-125 are valoare ridicată în monitorizarea răspunsului la terapie.

REZUMAT

Tumorile ovariene

- Tumorile pot avea origine în epiteliu, celulele stromale ale cordoanelor sexuale sau celulele germinale.
- Tumorile epiteliale sunt cele mai frecvente tumori ovariene maligne și apar mai ales la femeile cu vârsta peste 40 de ani.
- Principalele tipuri de tumori epiteliale sunt seroase, mucinoase și endometrioid. Fiecare prezintă câte o formă benignă, malignă și de graniță (cu potențial malign scăzut).
- Tumorile stromale ale cordoanelor sexuale pot prezenta diferențiere de tip celule granuloase, Sertoli, Leydig sau stromale ovariene. În funcție de tipul de diferențiere pot produce hormoni estrogeni sau androgeni.
- Tumorile celulelor germinale (majoritatea fiind teratoame chistice) sunt tipul cel mai întâlnit de tumori ovariene la femeile tinere; majoritatea sunt benigne.
- Tumorile celulelor germinale se pot diferenția către ovogonii (disgerminom), către țesutul embrionar primitiv (tumori embrionare), sacul vitelin (tumora sinusului endodermic), țesut placentar (coriocarcinom) sau către diferite țesuturi fetale (teratom).

AFECTIUNILE DIN PERIOADA SARCINII

Afecțiunile apărute pe parcursul sarcinii și tulburările placentare reprezintă factori importanți de morbiditate și mortalitate atât pentru mamă cât și pentru făt. În această

secțiune vor fi analizate câteva afecțiuni în cazul cărora cunoașterea leziunilor morfologice contribuie la înțelegerea manifestărilor clinice.

INFLAMAȚIILE ȘI INFECȚIILE PLACENTEI

Infecțiile pot ajunge la placentă pe una din următoarele două căi: (1) ascendent, prin canalul de naștere, sau (2) prin diseminare hematogenă (transplacentar).

Infecțiile ascendente sunt de departe cele mai frecvente; de cele mai multe ori sunt bacteriene și se asociază cu ruperea prematură a membranelor fetale. La examinarea microscopică, corioamniosul prezintă infiltrat cu neutrofile asociat cu edem și congestie (corioamniotită acută). Prin extinderea dincolo de membrane, infecția poate afecta cordonul ombilical și vilozitățile placentare, cauzând vasculită acută de cordon (funisită, sau inflamația cordonului ombilical). Infecțiile ascendente sunt cauzate de *Mycoplasma*, *Candida* și numeroase bacterii din flora vaginală.

Rareori infecțiile placentare se pot produce prin *diseminare hematogenă* a bacteriilor și a altor microorganisme; la examenul histologic, structurile cel mai frecvent afectate sunt vilozitățile placentare (vilită). Această infecție poate fi cauzată de sifilis, tuberculoză, listerioză, toxoplasmoză precum și de diverse virusuri (rubeolic, citomegalovirus, virusul herpes simplex). Cele mai frecvente infecții transplacentare care pot afecta fătul sunt grupate sub acronimul TORCH (toxoplasmoză, alte infecții [other], rubeolă, infecție cu citomegalovirus, herpes) (Capitolul 6).

SARCINA ECTOPICĂ

Sarcina ectopică este definită ca implantarea unui ovul fecundat la orice nivel, altul decât uterul. Un procent de aproximativ 1% din sarcini sunt ectopice. În peste 90% din cazuri, implantarea are loc în trompele uterine (sarcină tubară); alte localizări pot fi ovarele și cavitatea abdominală. Orice factor care întârzie trecerea ovulului prin trompele uterine predispune la sarcină ectopică. În aproape jumătate din cazuri, încetinirea migrării poate fi atribuită inflamației cronice și cicatricilor tubare; de asemenea, tumorile intrauterine și endometrioza pot împiedica migrarea ovulului. În cealaltă jumătate din sarcinile tubare nu poate fi pusă în evidență nicio cauză anatomică. Sarcina ovariană se produce probabil în foarte rarele situații în care ovulul este fecundat chiar în momentul ruperii foliculului. Sarcina în interiorul cavității abdominale apare în momentul în care ovulul fecundat este expulzat din capătul fimbriat al trompei uterine și se implantează în peritoneu.

MORFOLOGIE

Indiferent de localizarea sarcinii ectopice, dezvoltarea inițială a acesteia are loc normal, cu formarea țesutului placentar, a sacului amniotic și modificări deciduale. În sarcina tubară, placenta se extinde și poate pătrunde prin peretele trompei uterine, cauzând hematom intratubar (hematosalpinx), hemoragie intraperitoneală sau ambele. Trompa uterină este de obicei dilatată de cheaguri de sânge recente conținând porțiuni de țesut placentar de culoare cenușie și resturi fetale. Diagnosticul histologic are la baza vizualizarea vilozităților placentare sau, rareori, a embrionului.

Până în momentul ruperii, sarcina ectopică nu poate fi diferențiată de o sarcină normală deoarece determină amenoree și creșterea nivelului seric și urinar al hormonilor placentari. Sub influența acestor hormoni, endometrul (în aproximativ 50% din cazuri) suferă modificările caracteristice de sarcină hipersecretorii și deciduale. Absența nivelului ridicat de gonadotropine nu exclude totuși diagnosticul, deoarece este frecventă atașarea slabă și necroza placentei ectopice. Ruptura unei sarcini ectopice poate fi extrem de periculoasă, și are debut brusc cu durere abdominală intensă și semne de abdomen acut, care pot fi urmate de șoc. Este necesară intervenția chirurgicală promptă.

REZUMAT

Sarcina ectopică

- Sarcina ectopică este definită ca implantarea ovulului fecundat în afara corpului uterin. Aproximativ 1% din sarcini se implantează ectopic; localizarea cea mai frecventă este trompa uterină.
- Salpingita cronică, urmată de fibroză, este un factor de risc major pentru sarcina ectopică tubară.
- Ruptura unei sarcini ectopice este o urgență medicală, care lăsată netratată poate conduce la exsanguinare și deces.

BOALA TROFOBlastică GESTAȚIONALĂ

Tumorile trofoblastice gestaționale au fost împărțite pe criterii histopatologice în trei categorii morfologice care se suprapun parțial: *mola hidatiformă*, *mola invazivă* și *coriocarcinomul*. Aceste tumori au agresivitate variată, de la mola hidatiformă benignă la coriocarcinomul cu grad înalt de malignitate. Toate acestea produc gonadotropină corionică umană (hCG), care poate avea valori serice și urinare mult mai mari comparativ cu cele din sarcina normală. Creșterea sau scăderea nivelului acestui hormon în sânge sau urină este utilă nu numai în diagnostic, ci și în monitorizarea eficienței tratamentului. Clinicienii preferă termenul generic de *boală trofoblastică gestațională* deoarece răspunsul la terapie, apreciat după nivelul hCG, este mult mai important decât clasificarea patologică a leziunilor. Totuși, genetica, patologia și evoluția naturală a acestor afecțiuni sunt diferite și vor fi discutate în cele ce urmează.

Mola hidatiformă: completă și parțială

Mola hidatiformă tipică este o formațiune voluminoasă care conține vilozități corionice dilatate, uneori cu dilatații chistice, cu aspect macroscopic de ciorchine. Vilozitățile dilatate sunt acoperite de proporții diferite de epiteliu corionic, cu aspect care variază de la normal la extrem de atipic. Există două subtipuri de mola hidatiformă: *completă* și *parțială*. Mola hidatiformă completă este incompatibilă cu embriogeneza și nu conține niciodată elemente fetale. Toate vilozitățile corionice sunt anormale iar celulele epiteliale corionice sunt diploide (46,XX sau, foarte rar, 46,XY). Mola hidatiformă parțială este compatibilă cu formarea embrionului și de aceea poate conține elemente fetale, poate prezenta unele vilozități normale și este aproape întotdeauna triploidă (e.g. 69,XXY) (Tabelul 18-4).

Tabelul 18-4 Caracteristicile moli hidatiforme complete și parțiale

Caracteristică	Mola completă	Mola parțială
Cariotip	46,XX (46,XY)	Triploidă (69,XXY)
Edemul vilozităților	Toate vilozitățile	Unele vilozități
Proliferare trofoblastică	Difuză; circumferențială	Focală; minimă
Nivelul seric al hCG	Crescut	Mai puțin crescut
Nivelul tisular al hCG	++++	+
Riscul de coriocarcinom consecutiv	2%	Rar

hCG, gonadotropina corionică umană.

Ambele tipuri rezultă dintr-o fecundare anormală. În mola completă, întregul material genetic este asigurat de doi spermatozoizi (sau un spermatozoid diploid), astfel încât celulele diploide conțin doar cromozomi paterni, în timp ce în mola parțială ovulul normal este fecundat de doi spermatozoizi (sau un spermatozoid diploid), rezultând un cariotip triploid cu preponderența genelor paterne.

În Statele Unite și în alte țări vestice, incidența moli hidatiforme complete este de 1-1,5 la 2000 de sarcini. Din motive necunoscute, incidența este mai mare în țările asiatice. Mola este mai frecventă înaintea vârstei de 20 de ani și după 40 de ani, iar prezența acestei afecțiuni în istoric crește riscul apariției ei la sarcinile ulterioare. Deși în trecut mola era descoperită de regulă între 12-14 săptămâni de sarcină, monitorizarea timpurie prin ecografie a unei sarcini „prea mari pentru vârsta gestațională” a scăzut vârsta de diagnosticare. Atât în cazul moli complete cât și a celei parțiale, creșterea nivelului hCG în sângele matern și absența zgomotelor cordului fetal sunt tipice.

MORFOLOGIE

Uterul poate avea dimensiuni normale în stadiile incipiente ale bolii, dar în cazurile avansate cavitatea uterină este dilatată de o formațiune friabilă delicată, care conține structuri chistice translucide, cu pereți subțiri (Fig. 18-19). Elementele fetale sunt rareori prezente în mola completă, dar apar frecvent în mola parțială. La examenul microscopic, **mola completă** este alcătuită din vilozități corionice dilatate hidropice, slab vascularizate, cu stromă redusă, mixomatoasă, edematoasă. Epiteliul corionic prezintă aproape întotdeauna proliferare atât a citotrofoblastului cât și a sincitiotrofoblastului (Fig. 18-20). Gradarea histologică pentru a prezice evoluția clinică a moli a fost înlocuită de monitorizarea nivelului hCG. În **mola parțială**, edemul vilozităților afectează doar unele vilozități, iar proliferarea trofoblastică este focală și minimă. Vilozitățile moli parțiale au o margine neregulată, festonată. În majoritatea cazurilor de mola parțială sunt prezente câteva celule fetale, de la câteva hematii în vilozitățile placentare până la (în cazuri rare) un fetus complet format.

În general, 80-90% din mole nu prezintă recidive după chiuretaj; 10% din molele complete sunt invazive. Iar 2-3% dau naștere coriocarcinomului.

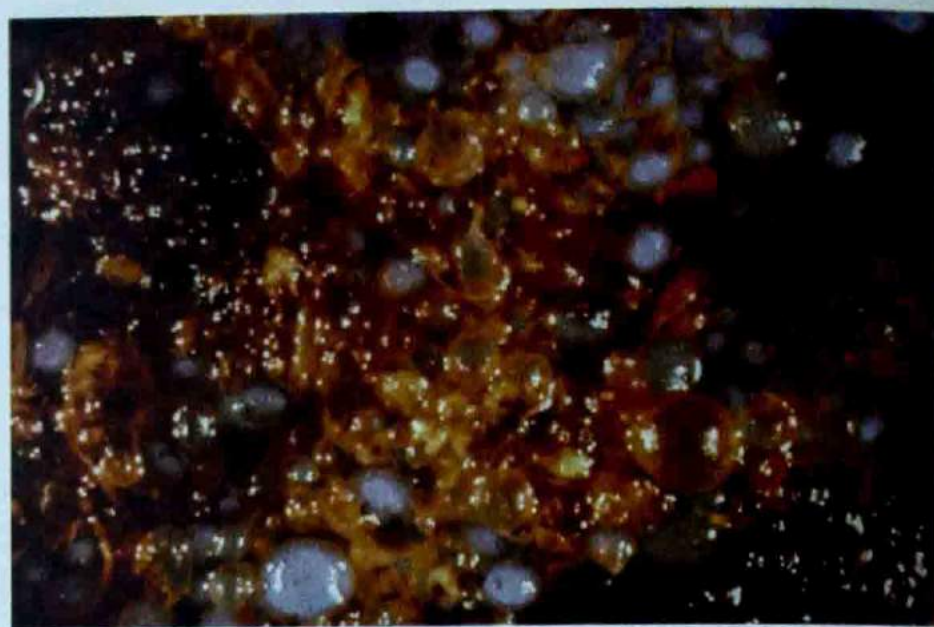


Figura 18-19 Molă hidatiformă completă, alcătuită din numeroase vilozități dilatate (hidropice).

Mola invazivă

Mola invazivă este o mola completă care prezintă un caracter invaziv local ridicat, dar nu are potențialul metastatic al coriocarcinomului. Mola invazivă conține vilozități hidropice care penetrează profund peretele uterin și pot cauza rupturi sau uneori hemoragii care pun viața în pericol. La examinarea microscopică, epiteliul vilozităților prezintă modificări atipice, cu proliferarea componentelor trofoblastice și sincitiale.

Deși caracterul extrem de invaziv al moli face excizia dificilă, nu apar metastaze. Vilozitățile hidropice pot emboliza în organe aflate la distanță, cum ar fi plămânul și creierul, dar aceste embolii nu reprezintă metastaze reale și pot regresa spontan. Din cauza invaziei profunde în miometru, mola invazivă este dificil de îndepărtat complet prin chiuretaj și de aceea, dacă nivelul seric al β -hCG rămâne ridicat, este necesar un tratament suplimentar. Din

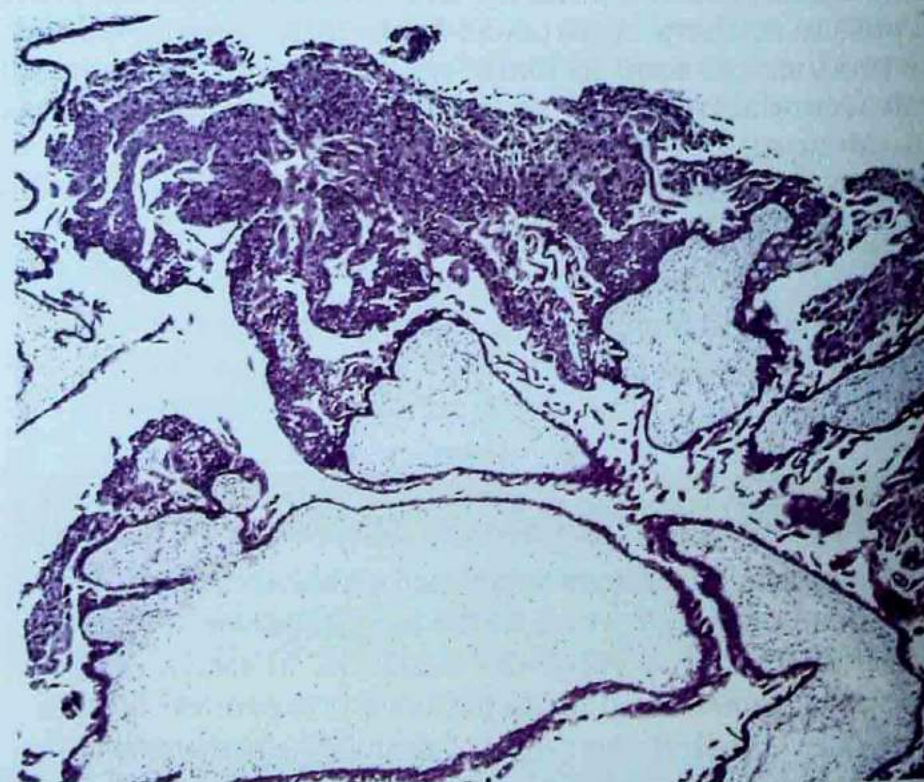


Figura 18-20 Molă hidatiformă completă. În această imagine de microscopie optică, vilozitățile hidropice dilatate (în partea inferioară) și proliferarea epiteliului corionic (în partea superioară) sunt evidente.

(Prin amabilitatea Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

fericire, în majoritatea cazurilor vindecarea este posibilă prin chimioterapie.

Coriocarcinomul gestațional

Coriocarcinomul, o tumoră malignă foarte agresivă, ia naștere fie din epiteliul corionic gestațional, fie, mai rar, din celulele multipotente prezente în gonade (tumoră a celulelor germinale). Acest tip de tumoră este rar în țările vestice; în Statele Unite, apare la aproximativ 1 din 30.000 de sarcini, dar este mult mai frecventă în țările asiatice și africane, unde are o incidență de 1 la 2000 de sarcini. Aproximativ 50% din coriocarcinoame iau naștere din mola hidatiformă completă; aproape 25% apar după un avort; restul de 25% din cazuri apar după o sarcină normală. Altfel spus, cu cât este mai anormală sarcina, cu atât riscul de a dezvolta coriocarcinom gestațional este mai mare. În majoritatea cazurilor, coriocarcinomul se manifestă prin leucoree sanguinolentă, brună, asociată cu creșterea titrului de β -hCG în sânge și urină, fără apariția unei hipertrofii uterine marcate așa cum ar trebui în cazul molei. În general, titrul β -hCG este mult mai mare decât cel asociat molei.

MORFOLOGIE

Coriocarcinomul este o tumoră uterină hemoragică, necrotică. Uneori necroza este atât de extinsă, încât numai o mică parte din tumoră rămâne viabilă. În aceste condiții, formațiunea primară se poate „auto-distruge” și rămân doar metastazele ca dovadă a bolii. În stadiu incipient tumora pătrunde în miometru și în vasele de sânge. **Spre deosebire de mola hidatiformă și de mola invazivă, vilozitățile corionice nu sunt formate; în schimb, tumora este alcătuită din citotrofoblast și sincitiotrofoblast de tip cuboidal anaplazic (Fig. 18-21).**

La momentul diagnosticului, majoritatea coriocarcinoamelor au diseminat deja la distanță, pe cale hematogenă, în plămâni (50%), vagin (30-40%), creier, ficat sau rinichi. Invazia limfatică se produce rar.

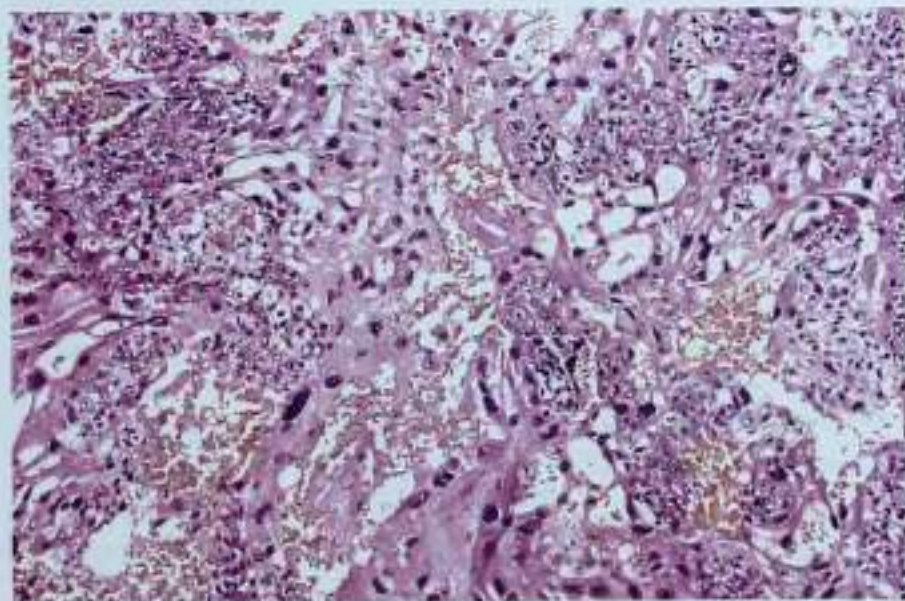


Figura 18-21 Coriocarcinom. Acest câmp microscopic conține atât citotrofoblast neoplazic cât și sincitiotrofoblast multinucleat.

(Prin amabilitatea Dr. David R. Genest, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

În ciuda naturii extrem de agresive a coriocarcinomului placentar, aceste tumori sunt foarte sensibile la chimioterapie. Aproape 100% din pacientele cu coriocarcinom placentar se vindecă, inclusiv cele cu metastaze la distanță (de ex. pulmonare). În schimb, răspunsul la chimioterapie al coriocarcinoamelor cu origine în gonade (ovar sau testicul) este relativ slab. Această diferență remarcabilă de prognostic poate fi legată de prezența antigenelor paterne în cazul coriocarcinomului placentar, care lipsesc în tumorile gonadale. Așa cum este de așteptat, răspunsul imun matern împotriva antigenelor străine (paterne) contribuie la eliminarea tumorii, fiind un adjuvant al chimioterapiei.

Tumora trofoblastică cu sediu placentar

Tumorile trofoblastice cu sediu placentar au originea în placenta sau trofoblastul intermediar. Aceste tumori diploide rare, frecvent cu cariotip XX, apar tipic la câteva luni după sarcină. Deoarece trofoblastul intermediar nu produce cantități mari de hCG, concentrația acestuia este doar ușor crescută. Mai caracteristic, aceste tumori produc lactogen placentar uman. De obicei au creștere lentă și prognostic în general favorabil dacă tumora este atașată de endometriu. Totuși, trebuie notat că tumorile trofoblastice cu sediu placentar nu sunt la fel de sensibile la chimioterapie ca alte tumori trofoblastice, iar prognosticul este rezervat dacă s-a produs extensia dincolo de uter.

REZUMAT

Boala trofoblastică gestațională

- Mola este cauzată de contribuția anormală a cromozomilor paterni la sarcină.
- Mola parțială este triploidă și cuprinde două seturi de cromozomi paterni. În mod tipic conține țesut fetal. Rata de persistență a bolii este redusă.
- Mola completă este diploidă și toți cromozomii sunt paterni. Nu este prezent țesut fetal sau embrionar.
- 10-15% din cazurile de mola completă se asociază cu persistența bolii care ia forma molei invazive. Doar 2% din cazurile de mola completă progresează către coriocarcinom.
- Coriocarcinomul gestațional este o tumoră foarte invazivă și frecvent metastatică, care spre deosebire de coriocarcinomul ovarian răspunde la chimioterapie și este curabilă în cele mai multe cazuri.
- Tumora trofoblastică cu sediu placentar ia naștere din trofoblastul intermediar, are creștere lentă, produce lactogen placentar uman, și răspunde nesatisfăcător la chimioterapie.

PREECLAMPSIA/ECLAMPSIA (TOXEMIA DE SARCINĂ)

Preeclampsia se definește prin apariția hipertensiunii, asociată cu proteinurie și edem, în al treilea trimestru de sarcină. Acest sindrom apare la 5-10% din sarcini, în special la prima sarcină în cazul femeilor cu vârsta peste 35 de ani.

Atunci când afecțiunea este severă pot apărea convulsii, iar sindromul este numit *eclampsie*. Uneori, preeclampsia și eclampsia sunt încă denumite *toxemie de sarcină*, aceasta fiind terminologia folosită în trecut foarte mult timp. Cu toate acestea, nicio toxină nu a fost pusă în evidență în sânge, iar acest termen consacrat poate conduce la o interpretare greșită. Recunoașterea și tratamentul precoce al preeclampsiei a făcut ca în prezent eclampsia și în special eclampsia fatală să fie rare.

Evenimentele declanșatoare exacte care inițiază aceste sindroame sunt necunoscute, dar o caracteristică comună a tuturor acestor cazuri este *fluxul sanguin matern insuficient către placenta, secundar remodelării inadecvate a arterelor spiralate din patul vascular uteroplacentar*. În sarcina normală, pereții musculoelastici ai arterelor spiralate sunt invadați de trofoblaști, ceea ce determină dilatarea lor sub forma unor sinusoide vasculare largi. În preeclampsie și eclampsie, această remodelare vasculară este insuficientă, pereții musculoelastici nu se dilată și vasele rămân înguste. Scăderea fluxului sanguin uteroplacentar duce la hipoxie și disfuncție placentară, urmată de tranziția la o stare antiangiogenică sistemică. În mod specific are loc creșterea nivelurilor circulante de factor solubil antiangiogenic Flt1 (sFlt1) și endoglină solubilă (sEng) și scăderea nivelurilor de factori proangiogenici cum sunt VEGF și PlGF. Se presupune că aceste tulburări conduc la *disfuncția celulelor endoteliale, hiperreactivitate vasculară și microangiopatie*. Mecanismele de bază ale eclampsiei nu au fost definite, dar consecințele severe ale afecțiunii sunt bine cunoscute:

- *Infarctul placentar*, cauzat de hipoperfuzia cronică
- *Hipertensiunea arterială*, determinată de scăderea sintezei endoteliale de substanțe vasodilatatoare - prostaciclina (prostaglandina I_2) și prostaglandină E_2 - și de creșterea producției de tromboxan A_2 cu efect vasoconstrictor
- *Hipercoagulabilitatea*, cauzată de disfuncția endotelială și de eliberarea factorului tisular placentar
- *Insuficiența organică*, manifestată cel mai evident la nivel renal și hepatic, care apare la pacientele cu eclampsie complet constituită. Aproximativ 10% din pacientele cu preeclampsie severă dezvoltă așa-numitul sindrom HELLP, caracterizat prin hemoliză, creșterea enzimelor hepatice și scăderea trombocitelor.

MORFOLOGIE

Modificările morfologice din preeclampsie și eclampsie sunt variabile și se corelează, într-o anumită măsură, cu severitatea bolii. **Anomaliile placentare** cuprind:

- **Infarctul** care poate fi o caracteristică a sarcinii normale, dar apare mult mai frecvent în preeclampsia severă și eclampsie.
- **Hemoragia retroplacentară**
- **Maturarea prematură a vilozităților placentare**, asociată cu edem al vilozităților, hipovascularizație și producerea crescută de agregate epiteliale sincitiale
- **Necroză fibrinoidă** și acumularea focală de macrofage care conțin lipide (ateroză acută) în vasele deciduale

Caracteristici clinice

Preeclampsia debutează insidios în săptămânile 24-25 de sarcină cu edem, proteinurie și creșterea tensiunii arteriale. Dacă progresează către eclampsie, se produce disfuncție renală, creșterea suplimentară a tensiunii arteriale și pot apărea convulsii. Terapia instituită cât mai rapid previne modificările organice, iar toate anomaliile se remit după naștere sau operație cezariană.

REZUMAT

Preeclampsia/eclampsia

- Preeclampsia este cauzată de anomalii ale fluxului sanguin matern și placentar, care produc ischemie și infarct placentar, și de anomalii ale sintezei substanțelor vasodilatatoare.
- Preeclampsia se caracterizează prin edem, proteinurie și hipertensiune arterială în trimestrele doi și trei de sarcină.
- Eclampsia se caracterizează, în plus, prin apariția convulsiilor. Poate fi fatală dacă se asociază cu leziuni organice multiple.

GLANDA MAMARĂ

Leziunile glandei mamare sunt mult mai frecvente la femeie decât la bărbat și de obicei se prezintă sub forma unor noduli sau formațiuni tumorale palpabile, uneori dureroase. Din fericire majoritatea sunt benigne dar, așa cum este bine cunoscut, cancerul mamar reprezintă forma cea mai frecventă de cancer la femei (cu excepția cancerelor cutanate) și ocupă locul al doilea după cancerul pulmonar drept cauză de deces prin cancer. De aceea, tot mai des femeile se prezintă la consultație pentru orice *formațiune mamară* care ridică ușoare semne de suspiciune (Fig. 18-22).

Inițial vor fi discutate leziunile benigne non-neoplazice. Înainte de a aborda modificările fibrochistice care sunt foarte frecvente, vor fi menționate pe scurt câteva leziuni relativ minore. *Mameloane supranumerare* pot fi localizate oriunde de-a lungul crestei embrionare (linia laptelui). În afară de

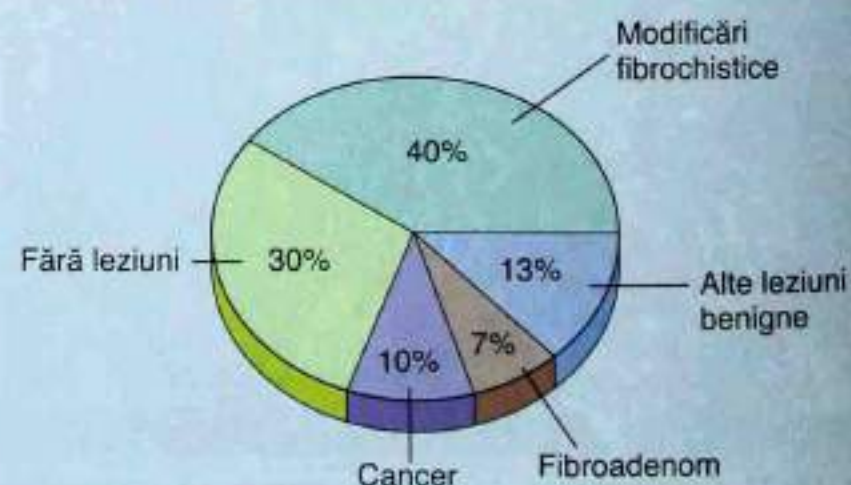


Figura 18-22 Rezultatul examenului histopatologic în cazul unui lot de femei care s-au prezentat pentru evaluarea unei „formațiuni” mamare.

faptul că reprezintă curiozități, aceste anomalii congenitale sunt afectate de aceleași boli care afectează glanda mamară normală. *Inversiunea congenitală a mamelonului* are semnificație clinică deoarece modificări similare pot fi produse de un cancer subiacent. *Galactocelul* apare în perioada de lactație prin dilatarea chistică a unui duct obliterat. În afară de faptul că aceste „formațiuni” sunt dureroase, chisturile se pot rupe și determină o reacție inflamatorie locală, cu producerea unui focar indurat care sugerează eronat caracterul malign.

MODIFICĂRILE FIBROCHISTICE

Termenul de *fibrochistic* se aplică la diverse modificări ale glandei mamare feminine care constau din formarea de chisturi și fibroză. În trecut, aceste leziuni erau numite *boală fibrochistică*. Însă, deoarece majoritatea acestor modificări au semnificație clinică minoră cu excepția necesității de a le deosebi de cancer, se preferă termenul de *modificări fibrochistice*.

În general, modificările fibrochistice sunt anomaliile mamare cele mai frecvente la femeile aflate în perioada premenopauză. Modificările tind să apară în perioada fertilă și cel mai probabil sunt consecința *modificărilor mamare ciclice care se produc în mod normal într-un ciclu menstrual*. Se pare că terapia estrogenică și contraceptivele orale nu cresc incidența acestor modificări; de fapt, contraceptivele orale pot scădea riscul.

Modificările fibrochistice pot fi împărțite în tipuri non-proliferative și proliferative, care vor fi descrise în continuare.

Modificări non-proliferative

Chisturile și fibroza

Modificările non-proliferative sunt tipul cel mai frecvent de leziuni fibrochistice, caracterizate prin creșterea stromei fibroase asociată cu dilatarea ductelor și formarea unor chisturi de mărime variabilă.

MORFOLOGIE

Modificările fibrochistice pot fi unice, prin formarea unui singur chist mare la nivelul unui sân, dar de obicei sunt multifocale și frecvent bilaterale. Zonele afectate sunt imprecis delimitate, cu creșterea difuză a densității și nodularitate discretă la mamografie. Chisturile au diametru cuprins între sub 1 cm până la 5 cm. Nesecționat au culoare de la brun la albastru (**chisturi albastre în dom**) și conțin un fluid apos, tulbure (Fig. 18-23). Secrețiile din interiorul chistului se pot calcifica, iar la mamografie apar sub formă de microcalcificări. Examenul histologic evidențiază un epiteliu care la chisturile mari poate fi aplatizat sau chiar complet atrofic (Fig. 18-24). Frecvent, celulele bazale sunt mari și au formă poligonală, având citoplasmă abundentă granulară, eozinofilă și nuclei mici, rotunzi, hiperchromi. Acest tip de morfologie se numește **metaplazie apocrină** și este, teoretic, întotdeauna benignă.

Stroma care înconjoară toate tipurile de chisturi este în general alcătuită din țesut fibros comprimat, care a pierdut aspectul delicat, mixomatos al stromei mamare normale. Un infiltrat stromal limfocitar este frecvent în toate tipurile de modificări fibrochistice.

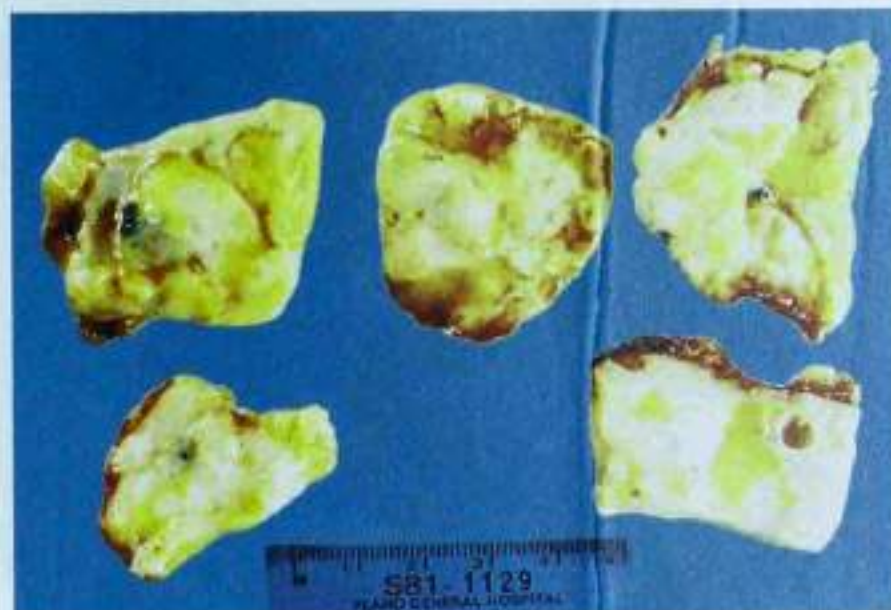


Figura 18-23 Modificări fibrochistice într-o probă de biopsie mamară. Zonele albe multifocale, imprecis delimitate sunt focare de fibroză. În proba din partea dreaptă jos se observă un chist secționat gol; în cele două probe din partea stângă sunt prezentate chisturi în dom, albastre, nedeschise.

(Prin amabilitatea Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Modificările proliferative

Hiperplazia epitelială

Ductele și lobulii normali ai glandei mamare sunt acoperiți de două straturi de celule - un strat luminal acoperind un al doilea strat de celule mioepiteliale. *Hiperplazia epitelială* se caracterizează prin prezența unui număr mai mare de două straturi de celule. Spectrul hiperplaziei epiteliale variază de la hiperplazia ușoară, cu celule normale, până la hiperplazia atipică, cu elemente similare unui carcinom in situ.

MORFOLOGIE

Aspectul macroscopic al hiperplaziei epiteliale nu are caracteristici distincte, ci predomină modificările fibroase și chistice care coexistă. La examinarea histologică este prezent un spectru aproape infinit de modificări proliferative. Ductele,



Figura 18-24 Modificări fibrochistice non-proliferative într-o probă de biopsie mamară. Pe acest câmp sunt evidente ducte dilatate, cu apariția de microchisturi, iar în dreapta, peretele unui chist de mari dimensiuni tapetat de celule epiteliale.

(Prin amabilitatea Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

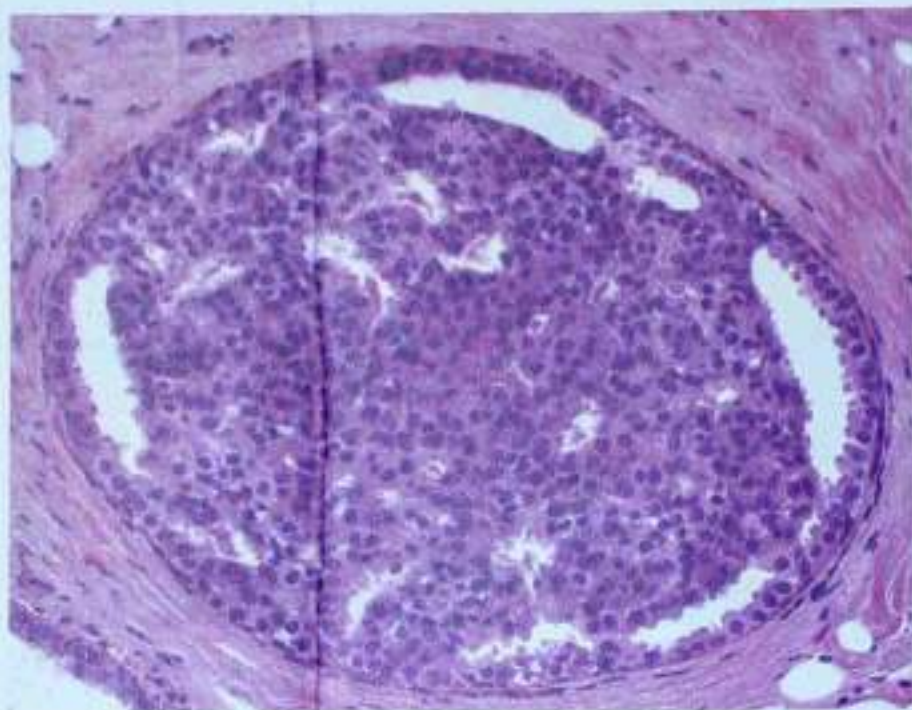


Figura 18-25 Hiperplazie epitelială pe o probă de biopsie mamară. Lumenul ductului este ocupat de o populație eterogenă de celule cu morfologie diferită. La periferie se observă fenestrații neregulate cu aspect de fantă.

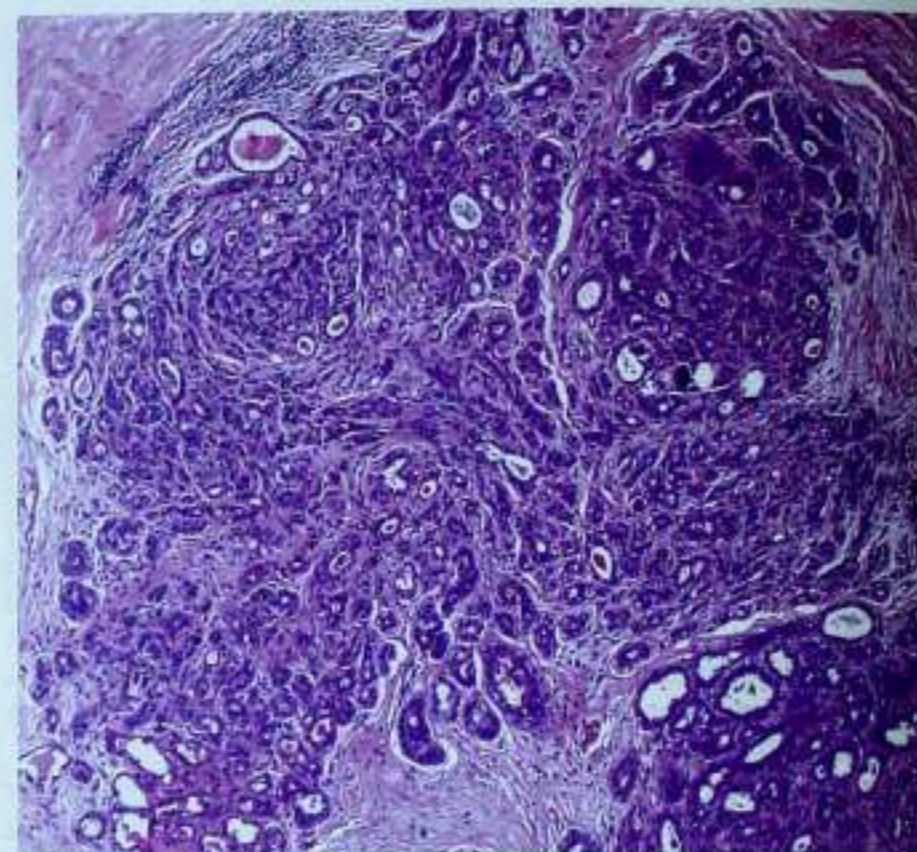


Figura 18-26 Adenoză sclerozantă, biopsie mamară. Unitatea ducto-lobulară terminală este lărgită, iar acinii sunt compresionați și distorsionați de stroma densă înconjurătoare. Spre deosebire de carcinomul mamar, acinii au o dispoziție spiralată, iar marginea exterioară este netă.

ductulele și lobulii pot fi ocupați de celule cuboidale ordonate printre care pot fi distinse mici structuri glandulare (denumite **fenestrații**) (Fig. 18-25). Uneori proliferările epiteliale proemină sub forma unor excrescențe papilare mici, multiple în lumenul ductal (**papilomatoză ductală**). Gradul de hiperplazie, apreciat în parte după numărul de straturi ale epitelului intraductal, poate fi ușor, moderat sau marcat. Ocazional, hiperplazia produce microcalcificări la mamografie, ridicând problema prezenței unui cancer.

În unele cazuri, celulele hiperplazice prezintă caracteristici similare cu cele ale carcinomului ductal in situ (care va fi descris ulterior). Acest tip de hiperplazie este numită **hiperplazie ductală atipică**. Termenul de **hiperplazie lobulară atipică** este utilizat pentru a descrie hiperplazia care prezintă modificări apropiate dar care nu întrunesc criteriile de diagnostic pentru carcinom lobular in situ. Atât hiperplazia ductală atipică cât și hiperplazia lobulară atipică sunt asociate cu risc crescut de carcinom invaziv.

Adenoza sclerozantă

Tipul de modificare fibrochistică denumit **adenoză sclerozantă** apare mai rar decât chisturile și hiperplazia, dar prezintă importanță deoarece caracteristicile sale clinice și morfologice sunt similare cu cele ale carcinomului. Aceste leziuni se caracterizează prin fibroză intralobulară marcată și proliferarea ductelor mici și a acinilor.

MORFOLOGIE

La examinarea macroscopică, leziunea prezintă consistență fermă, elastică, similară cu cea a cancerului mamar. Examenul histologic arată **proliferarea caracteristică a spațiilor luminale (adenoză) tapetate de celule epiteliale și mioepiteliale**, producând formațiuni alcătuite din mici glande în interiorul unei strome fibroase (Fig. 18-26). Glandele înghesuite sunt dispuse spate în spate, în contact una cu alta

printr-unul sau mai multe straturi de celule. Fibroza marcată a stromei, care comprimă și distorsionează epiteliul proliferat, se asociază întotdeauna cu adenoză - de unde denumirea de **adenoză sclerozantă**. Această proliferare excesivă a țesutului fibros poate comprima total lumenul acinilor și al ductelor, care au aspectul unor cordoane celulare solide - structură care este dificil de diferențiat histologic de carcinomul ductal invaziv. Prezența stratului epitelial dublu și identificarea elementelor mioepiteliale sunt elemente utile pentru stabilirea unui diagnostic corect.

Relația dintre modificările fibrochistice și carcinomul mamar

Modificările fibrochistice au caracteristici clinice care le pot diferenția de cancer, dar singura modalitate de a stabili un diagnostic de certitudine este biopsia și examenul histologic. Deși modificările fibrochistice sunt benigne, unele elemente conferă un risc crescut de apariție a cancerului:

- *Risc minim sau absent de carcinom mamar:* fibroză, modificări chistice, metaplazie apocrină, hiperplazie ușoară
- *Risc ușor crescut (de 1,5-2 ori):* hiperplazie moderată până la activă (fără atipii), papilomatoză ductală, adenoză sclerozantă
- *Risc semnificativ crescut (de 5 ori):* hiperplazie atipică, ductală sau lobulară

Modificările proliferative fibrochistice sunt de obicei bilaterale și multifocale și se asociază cu risc crescut de dezvoltare ulterioară a carcinomului la ambii sâni.

REZUMAT

Modificări fibrochistice

- Modificările fibrochistice pot fi clasificate în non-proliferative (chistice) și proliferative.
- Leziunile proliferative cuprind proliferările epiteliale ale ductelor și lobulilor (cu sau fără atipii) și adenoză (proliferarea ductelor terminale), asociată uneori cu fibroză (adenoză sclerozantă).
- Hiperplazia atipică (ductală sau lobulară) este asociată cu creșterea de cinci ori a riscului de carcinom.

PROCESELE INFLAMATORII

Procesele inflamatorii care afectează glanda mamară sunt rare și se asociază de obicei cu durere și sensibilitate la nivelul zonelor afectate. În această categorie sunt incluse mai multe forme de mastită și steatonecroza traumatică, niciuna dintre ele nefiind asociată cu risc crescut de cancer.

Mastita acută este cauzată de infecția bacteriană a țesutului mamar, de obicei cu *Staphylococcus aureus*. Marea majoritate a cazurilor apar în primele săptămâni de alăptare, când tegumentul mamelonului este vulnerabil la apariția fisurilor. Clinic, infecțiile stafilococice produc modificări inflamatorii acute tipice, care pot progresa către formarea unor abcese unice sau multiple.

Ectazia ductală mamară (mastita cu plasmocite) este o inflamație cronică non-bacteriană a glandei mamare, cauzată de precipitarea secrețiilor în ductele secretorii principale. Dilatarea și ruperea ductelor determină modificări reactive în țesutul înconjurător, care pot lua aspectul unei formațiuni periareolare imprecis delimitate, cu retracția mamelonului, asemănătoare cu modificările produse de unele forme de cancer. Este o afecțiune rară, care apare de obicei la femeile cu vârsta cuprinsă între 40 și 60 de ani, care au născut.

MORFOLOGIE

În general, modificările inflamatorii sunt limitate la nivelul unei zone drenate de unul sau mai multe ducte excretorii principale ale mamelonului. La examinarea histologică, ductele sunt ocupate cu detritus granular, care conține uneori leucocite și macrofage încărcate cu lipide. Epiteliul ductului este de obicei distrus. **Caracteristica principală este prezența unui infiltrat limfo-plasmocitar semnificativ și ocazional a unor granuloame în stroma periductală.**

Steatonecroza este o leziune rară, inofensivă, care este importantă doar pentru că se manifestă prin apariția unui nodul. Majoritatea femeilor care se prezintă cu această afecțiune au un traumatism mamar în antecedente.

MORFOLOGIE

În faza incipientă a steatonecrozei traumatice leziunea este mică, ușor dureroasă, rareori are diametru mai mare de 2 cm și este bine delimitată. Constă dintr-un focar central de

adipocite necrozate, înconjurat de neutrofile și macrofage pline cu lipide, uneori cu celule gigante. Această leziune devine cu timpul încapsulată prin țesut fibros și leucocite mononucleare, fiind în final înlocuită de țesut cicatricial sau de un chist care conține detritus necrotic. Se pot produce calcificări atât la nivelul cicatricii cât și în peretele chistului.

TUMORILE MAMARE

Tumorile sunt cele mai importante leziuni ale glandei mamare la femei. Deși pot avea originea atât în țesutul conjunctiv cât și în structurile epiteliale, de obicei neoplasmele mamare iau naștere din structuri epiteliale.

Fibroadenomul

Fibroadenomul este de departe cel mai frecvent neoplasm benign mamar la femei. Este o tumoră bifazică, alcătuită din stromă fibroblastică și din glande acoperite de epitelii; cu toate acestea, doar celulele stromale sunt clonale și în mod real neoplazice. Fibroadenomul apare tipic la femeile tinere, cu incidența maximă în a treia decadă de viață. În mod obișnuit se prezintă sub formă de mase solitare, distincte și mobile. Se crede că la dezvoltarea lor contribuie creșterea absolută sau relativă a secreției de estrogeni. În plus, fibroadenoamele pot crește în volum în ultima fază a ciclului menstrual și în timpul sarcinii; după menopauză pot regresa și se pot calcifica.

MORFOLOGIE

Fibroadenomul se prezintă ca o formațiune distinctă, cu diametrul cuprins între 1 și 10 cm, de consistență fermă (Fig. 18-27). Pe secțiune are culoare alb-cafenie uniformă, punctată de mici pete galben-roz de consistență mai redusă, reprezentând zonele glandulare. La examinarea histologică se observă o stromă fibroblastică laxă care conține spații asemănătoare ductelor, tapetate cu epitelii, de diferite forme și mărimi. Ca și în țesutul mamar normal, aceste spații glandulare sunt acoperite de celule lumenale și mioepiteliale, cu o membrană bazală bine definită, intactă.

Tumorile phyllodes

Ca și fibroadenomul, tumora phyllodes este bifazică, fiind alcătuită din celule stromale neoplazice și glande acoperite de epitelii. Totuși, elementul stromal al acestor tumori are celularitate mai mare și este mai abundent, formând proiecții asemănătoare unei frunze (phyllodes în limba greacă înseamnă „sub formă de frunză”), tapetate de epitelii. Aceste tumori sunt mult mai rare decât fibroadenoamele și apar de novo, nu din fibroadenoame preexistente. În trecut purtau denumirea alambicată de *chistosarcom phyllodes* - un termen incorect, deoarece de regulă aceste tumori sunt benigne. Modificările care sugerează caracterul malign sunt creșterea celularității stromale, anaplazia, activitatea mitotică mare, creșterea rapidă în dimensiuni și marginile infiltrative. Din fericire, majoritatea tumorilor phyllodes rămân localizate și tratamentul prin excizie este curativ; leziunile maligne pot produce recidive, dar și acestea au tendința de a rămâne localizate. Numai 15% din cazuri au toate caracterele malignității și metastazează la distanță.



Figura 18-27 Fibroadenom. **A**, Radiografia evidențiază o formațiune bine delimitată. **B**, Pe această probă macroscopică se observă o formațiune bine circumscrisă, delimitată clar de țesutul adipos înconjurător. **C**, În această imagine de microscopie optică se observă proliferarea stromei intralobulare care comprimă glandele incluse în ea și țesutul adiacent, fiind net delimitată de acesta.

Papilomul intraductal

Papilomul intraductal este o proliferare papilară neoplazică benignă. Se întâlnește mai frecvent la femeile în premenopauză. De obicei aceste leziuni sunt solitare și localizate în interiorul ductelor sau sinusurilor galactofore principale. Caracteristicile clinice la prezentare pot fi:

- Scurgere mamelonară serosă sau sanguinolentă
- Prezența unei tumori subareolare mici cu diametrul de câțiva milimetri
- În cazuri rare, retracția mamelonului

MORFOLOGIE

Tumora este de obicei solitară și are diametrul sub 1 cm și constă dintr-o proliferare delicată, ramificată în interiorul unui duct dilatat. La examenul histologic este alcătuită din multiple papile, fiecare având o zonă centrală formată din țesut conjunctiv acoperit de celule epiteliale în dublu strat, stratul extern, luminal, acoperindu-l pe cel mioepitelial. Prezența acestui epitelii în dublu strat permite diferențierea papilomului intraductal de carcinomul papilar intraductal care poate avea caracteristici clinice similare papilomului benign.

Carcinomul

În anul 2010 peste 200.000 de femei din Statele Unite au fost diagnosticate cu cancer mamar invaziv și aproximativ 40.000 de femei au decedat în urma acestei afecțiuni, ceea ce plasează acest tip de cancer pe locul al doilea după cancerul pulmonar drept cauză de deces prin cancer la femei. Riscul pe tot parcursul vieții de a dezvolta cancer mamar este de 1 la 8 la femeile din SUA. În ultimele 3 decade, rata mortalității la femeile diagnosticate cu cancer mamar a scăzut de la 30% la 20%, în principal ca efect al îmbunătățirii metodelor de screening și tratament.

Epidemiologie și factori de risc

A fost identificat un mare număr de factori de risc pentru cancerul mamar. Tabelul 18-5 împarte factorii de risc în funcție de gradul de certitudine, indicând, atunci când a fost posibil, riscul relativ al fiecăruia. În continuare sunt prezentați pe scurt cei mai importanți factori de risc.

Vârsta. Riscul crește constant pe parcursul vieții, în special după menopauză, atingând un maxim în jurul vârstei de 80 de ani; 75% din femeile cu cancer mamar au vârsta peste 50 de ani și numai 5% au sub 40 de ani.

Variații geografice. Pentru diferite țări au fost raportate diferențe surprinzătoare în privința ratei incidenței și a mortalității prin cancer mamar. Riscul de a dezvolta această boală este semnificativ mai mare în America de Nord și în partea nordică a Europei comparativ cu Asia și Africa. Spre exemplu, ratele incidenței și ale mortalității sunt de cinci ori mai mari în SUA decât în Japonia. Aceste diferențe par

Tabelul 18-5 Factorii de risc pentru cancerul mamar

Factor de risc	Risc relativ
Factori cerți	
Zona geografică	Variază pe zone geografice
Vârsta	Crește după 30 de ani
Istoricul familial	
Rude de gradul întâi cu cancer mamar	1,2-3,0
Premenopauză	3,1
Premenopauză și bilateral	8,5-9,0
Postmenopauză	1,5
Postmenopauză și bilateral	4,0-5,4
Istoricul ciclului menstrual	
Menarha <12 ani	1,3
Menopauza >55 ani	1,5-2,0
Sarcina	
Prima naștere între 25 și 29 de ani	1,5
Prima naștere după 30 de ani	1,9
Prima naștere după 35 de ani	2,0-3,0
Nulipare	3,0
Afecțiune mamară benignă	
Boală proliferativă fără atipii	1,6
Boală proliferativă cu hiperplazie atipică	>2,0
Carcinom lobular in situ	6,9-12,0
Alți factori posibili	
Estrogeni exogeni	
Contraceptive orale	
Obezitate	
Dietă bogată în lipide	
Consum de alcool	
Fumatul de țigarete	

Date reproduse după Blimoria MM, Morrow M: The women at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies. CA Cancer J Clin 46:263, 1995.

mai curând dependente de mediu decât de factori genetici, deoarece imigranții din zonele cu incidență joasă în cele cu incidență ridicată ajung adesea să aibă rata din țările de adopție și invers. Se pare că sunt implicate dieta, obiceiurile privind reproducerea și alăptarea.

Rasa/etnia. Frecvența cea mai mare a cancerului mamar apare la femeile albe non-hispanice. Totuși, femeile americane de origine hispanică sau africană au tendința de a dezvolta cancer la o vârstă mai tânără, iar probabilitatea ca tumora să fie agresivă și de a se prezenta într-un stadiu mai avansat este mai mare. În prezent se studiază aceste diferențe între etnii, care sunt credute că sunt datorate unei asocieri între diferențele genetice și factorii sociali, cum ar fi stilul de viață și accesul la serviciile de sănătate.

Alți factori de risc. Expunerea prelungită la estrogeni exogeni după menopauză, de exemplu prin administrarea terapiei de substituție hormonală, s-a dovedit utilă pentru prevenția osteoporozei. Cu toate acestea, conform studiilor recente, terapia cu durată relativ scurtă cu o combinație hormonală de estrogeni plus progestativ se asociază cu risc crescut de cancer mamar, cu diagnosticarea acestuia într-un stadiu mai avansat și o incidență mai mare a anomaliilor la mamografie. Deoarece raportul Women's Health Initiative din 2002 a sugerat că riscul terapiei combinate estrogen-progestative este mai mare comparativ cu beneficiile, a avut loc o scădere semnificativă a utilizării acestei terapii și reevaluarea terapiei hormonale perimenopauză.

Contraceptivele orale nu s-au dovedit a modifica riscul de cancer mamar, nici chiar la femeile care le-au utilizat pentru perioade îndelungate sau la cele cu istoric familial de cancer mamar.

Radiațiile ionizante aplicate la nivelul toracelui cresc riscul de cancer mamar. Gradul de risc depinde de doza de radiație, de timpul scurs de la expunere și de vârstă. Se pare că sunt afectate doar femeile care au fost iradiate înainte de vârsta de 30 de ani. Spre exemplu, cancerul mamar se dezvoltă la 20-30% din femeile care sunt iradiate în scop terapeutic pentru limfom Hodgkin pe perioada adolescenței și în a treia decadă de viață, dar riscul în cazul femeilor tratate la vârste mai înaintate nu este crescut. Dozele mici de radiații implicate în screening-ul mamografic nu au un efect semnificativ asupra incidenței cancerului mamar.

Mulți alți factori de risc, mai puțin bine dovediți, cum ar fi obezitatea, consumul de alcool și dieta bogată în grăsimi, au fost implicați în apariția cancerului mamar, prin analiza studiilor populaționale. Riscul asociat cu obezitatea este datorat, probabil, efectelor estrogenilor produși de țesutul adipos asupra sânelui.

PATOGENEZĂ

Cauzele cancerului mamar nu sunt complet înțelese. Totuși, există trei tipuri de factori care pot influența apariția cancerului mamar: (1) modificările genetice, (2) influențele hormonale și (3) factorii de mediu.

Modificările genetice. Ca și în cazul altor tipuri de cancer, la baza oncogenezei stau mutațiile care afectează proto-oncogenele și genele supresoare tumorale din epiteliul mamar. Cel mai bine a fost descrisă **supraexpresia proto-oncogenei HER2/NEU**, care este amplificată în până la 30% din cazurile de cancer mamar invaziv. Această genă este membră a familiei receptorului factorului de creștere epidermal, iar supraexpresia ei este asociată cu un prognostic rezervat. **Amplificarea genelor RAS și MYC a fost de asemenea raportată în unele tipuri de cancer mamar**

la om. Mutațiile bine-cunoscutele gene supresoare tumorale RB și TP53 pot fi și ele prezente. Un mare număr de gene, printre care și gena receptorului pentru estrogen, pot fi inactivate prin hipermetilarea promotorului. Cu siguranță, procesul de transformare cuprinde multiple modificări genetice dobândite care pot să apară în diverse combinații, dând naștere diferitelor subtipuri de cancer mamar. **Stabilirea profilului de expresie a genelor permite împărțirea cancerului mamar în patru subtipuri moleculare:** (1) luminal A (receptor pentru estrogen-pozitiv, HER2/NEU negativ); (2) luminal B (receptor pentru estrogen-pozitiv, HER2/NEU supraexprimat); (3) HER2/NEU pozitiv (HER2/NEU supraexprimat, receptorul pentru estrogen-negativ); și (4) de tip bazal (receptor pentru estrogen-negativ și HER2/NEU negativ). Aceste subtipuri prezintă fiecare o evoluție diferită și, în unele cazuri, terapii diferite.

Aproximativ 10% din cazurile de cancer mamar sunt asociate cu mutații specifice moștenite. Femeile purtătoare ale unei gene de susceptibilitate pentru cancer mamar prezintă probabilitate mai mare de a dezvolta cancer bilateral, de a avea alte forme familiale de cancer (e.g. cancer ovarian) sau istoric familial pozitiv (mai multe rude de gradul întâi afectate înainte de menopauză), de a dezvolta cancer mamar înainte de menopauză și de a aparține anumitor grupuri etnice (e.g. descendenți ai populației de evrei Ashkenazi). **Aproape o treime din femeile cu cancer mamar ereditar prezintă mutații ale genelor BRCA1 (locusul cromozomial 17q21.3) sau BRCA2 (localizată pe banda cromozomială 13q12-13).** Aceste gene codifică proteine mari, complexe, care nu prezintă omologie cu alte proteine sau între ele. Deși bazele moleculare privind legătura dintre aceste două gene și riscul apariției cancerului mamar nu au fost elucidate, se presupune că atât BRCA1 cât și BRCA2 intervin în repararea ADN-ului pe o cale comună (Capitolul 5).

Din punct de vedere genetic, BRCA1 și BRCA2 sunt genele supresoare tumorale clasice, iar cancerul se produce doar atunci când ambele alele sunt inactivate sau mutante, prima modificare genetică fiind cauzată de o mutație de linie germinală, iar a doua printr-o mutație somatică ulterioară. Sunt disponibile teste genetice, dar utilitatea lor este complicată de existența a sute de alele mutante diferite, dintre care doar o parte conferă susceptibilitate pentru cancer. Gradul de penetranță, vârsta la debutul cancerului precum și susceptibilitatea la alte tipuri de cancer diferă în funcție de mutația specifică. Totuși, majoritatea purtătoarelor dezvoltă cancer mamar până la vârsta de 70 de ani, comparativ cu doar 7% din femeile care nu sunt purtătoare ale unei mutații. Rolul acestor gene în cancerul mamar sporadic non-ereditar este mai puțin clar, deoarece mutațiile care afectează BRCA1 și BRCA2 sunt rare în aceste tipuri de tumori. Afecțiuni genetice mai puțin frecvente, asociate cu cancer mamar, sunt sindromul Li-Fraumeni (cauzat de mutații de linie germinală ale TP53) (Capitolul 5), sindromul Cowden (cauzat de mutații de linie germinală ale PTEN - menționată anterior, la carcinomul endometrial) (vezi și Capitolul 14) precum și la purtătoarele genei pentru ataxie-telangiectazie (Capitolul 5).

Influențe hormonale. Excesul de estrogeni endogeni sau, mai precis, dezechilibrul hormonal, are cu certitudine un rol important. Mulți dintre factorii de risc menționați (durata lungă a perioadei fertile, nuliparitatea și vârsta înaintată la

prima naștere) implică expunerea la excesul de estrogeni neantagonizați de progesteron (Tabelul 18-5). Tumorile ovariene funcționale care produc estrogeni sunt asociate cu cancerul mamar la femeile aflate după menopauză. Estrogenii stimulează producția factorilor de creștere precum factorul α de creștere și transformare, factorul de creștere derivat din plachete, factorul de creștere fibroblastic și alții, care pot stimula dezvoltarea tumorală prin mecanisme paracrine și autocrine.

Factorii de mediu. Rolul factorilor de mediu este sugerat de incidența variabilă a cancerului mamar în grupuri omogene genetic precum și de diferențele geografice în ceea ce privește prevalența, așa cum a fost discutat mai sus.

MORFOLOGIE

Cea mai frecventă localizare a tumorilor de sân este în cadranul supero-extern (50%), urmată de regiunea centrală (20%). Aproximativ 4% din femeile cu cancer mamar se prezintă cu tumori primare bilaterale sau cu leziuni în stadii evolutive diferite în același sân.

Cancerul mamar se clasifică în funcție de prezența sau absența invaziei membranei bazale limitante: cancerule care nu depășesc membrana bazală se numesc carcinoame in situ, iar cele care au depășit-o sunt numite carcinoame invazive sau infiltrative. Această clasificare cuprinde următoarele forme principale de carcinom mamar:

A. Non-invazive

1. Carcinomul ductal in situ (CDIS)
2. Carcinomul lobular in situ (CLIS)

B. Invazive (infiltrative)

1. Carcinomul ductal invaziv („fără alte specificații”), subtipul cel mai frecvent de carcinom invaziv
2. Carcinomul lobular invaziv
3. Carcinomul medular
4. Carcinomul coloid (carcinomul mucinos)
5. Carcinomul tubular
6. Alte tipuri

Carcinomul non-invaziv (in situ)

Există două tipuri de carcinom mamar non-invaziv: CDIS și CLIS. Studiile morfologice au arătat că ambele tipuri apar de obicei din celulele unității terminale ducto-lobulare. CDIS tinde să umple și să distorsioneze spațiile de tip ductal. Dimpotrivă, CLIS crește de obicei în volum dar nu modifică acinii lobulilor. Ambele tipuri sunt limitate de o membrană bazală și nu invadează stroma sau canalele limfovasculare.

CDIS poate avea o multitudine de aspecte histologice. Structura arhitecturală este complexă și include tipurile: solid, comedonal, cribriform, papilar, micropapilar și „lepidic”. În oricare dintre aceste tipuri poate fi prezentă necroza. Nucleii sunt în general uniformi și variază de la tipici și monotoni (grad nuclear scăzut) până la pleiomorfi (grad nuclear înalt). Subtipul comedonal, numit **comedocarcinom**, se caracterizează prin celule cu nuclei de grad înalt și necroză centrală extinsă (Fig. 18-28). Denumirea derivă din țesutul necrotic cu aspect de pastă de dinți care evacuează din ductele secționate la aplicarea unei presiuni ușoare. **Calcificările se asociază frecvent cu CDIS**, fiind consecința calcificării detritusului necrotic sau a calcificării materialului secretat. Proporția cancerului mamar

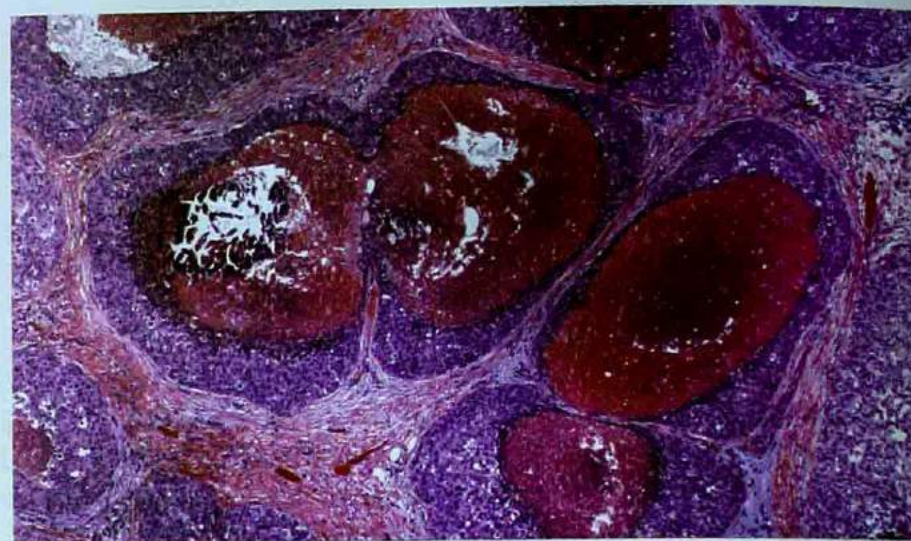


Figura 18-28 Carcinom ductal in situ (CDIS) de tip comedocarcinom. Câteva ducte adiacente sunt ocupate cu țesut tumoral fiind asociate cu zone centrale largi de detritus necrotic și calcificări. Acest tip de CDIS este diagnosticat cel mai frecvent radiologic, prin calcificări.

diagnosticat în stadiul CDIS este de numai 5% în populația care nu a fost supusă screening-ului, dar ajunge la 40% în urma screening-ului, datorită capacității mamografiei de a detecta calcificările. CDIS se manifestă doar rareori ca o formațiune palpabilă sau detectabilă radiologic. Prognosticul CDIS este excelent, cu o rată de supraviețuire pe termen lung după mamectomie simplă de peste 97%. La unele femei pot apărea metastaze la distanță fără recidivă locală; de obicei aceste paciente prezintă CDIS cu grad nuclear înalt, cu zona de invazie probabil mică, nedetectabilă. Cel puțin o treime din femeile cu zone de CDIS netratate de mici dimensiuni, cu grad nuclear scăzut, vor dezvolta probabil carcinom invaziv. Atunci când se dezvoltă un cancer invaziv, acesta va fi localizat în același sân și cadran ca și CDIS. Strategiile de tratament actuale au ca scop eradicarea CDIS prin excizie chirurgicală și iradiere. Tratamentul cu agenți antiestrogenici de tipul tamoxifen și aromatază pot scădea riscul de recidivă.

Boala Paget a mamelonului este cauzată de extinderea CDIS ascendent în ductele galactofore și în tegumentul adiacent al mamelonului, producând o leziune unilaterală exsudativă cu formare de cruste la nivelul mamelonului și tegumentului areolar. În aproape toate cazurile este prezent un carcinom subiacent și în aproximativ 50% din acestea carcinomul este invaziv. Prognosticul depinde de carcinomul subiacent și nu este influențat de prezența bolii Paget.

CLIS are un aspect uniform. Celulele sunt monomorfe, au nuclei rotunzi și formează cuiburi discoezive în interiorul lobulilor (Fig. 18-29). Vacuolele intracelulare de mucină (formând uneori celule „în inel cu pecete”) apar frecvent. Teoretic, CLIS este întotdeauna o descoperire accidentală, deoarece spre deosebire de CDIS prezintă rareori calcificări. Din acest motiv, incidența CLIS a rămas nemodificată în populațiile investigate prin mamografie de screening. Aproximativ o treime din femeile cu CLIS vor dezvolta în final carcinom invaziv. Spre deosebire de CDIS, **carcinomul invaziv poate apărea la orice sân**. Majoritatea acestor tumori sunt carcinoame lobulare invazive; totuși, carcinomul ductal invaziv poate avea originea și în CLIS. Astfel, **CLIS este atât un indicator al riscului crescut de carcinom la ambii sâni, cât și un precursor direct al unor tipuri de cancer**. Tratamentul actual constă fie în chimioprolaxie cu tamoxifen, urmată de monitorizare clinică și radiologică periodică fie, mai rar, mastectomie profilactică bilaterală.

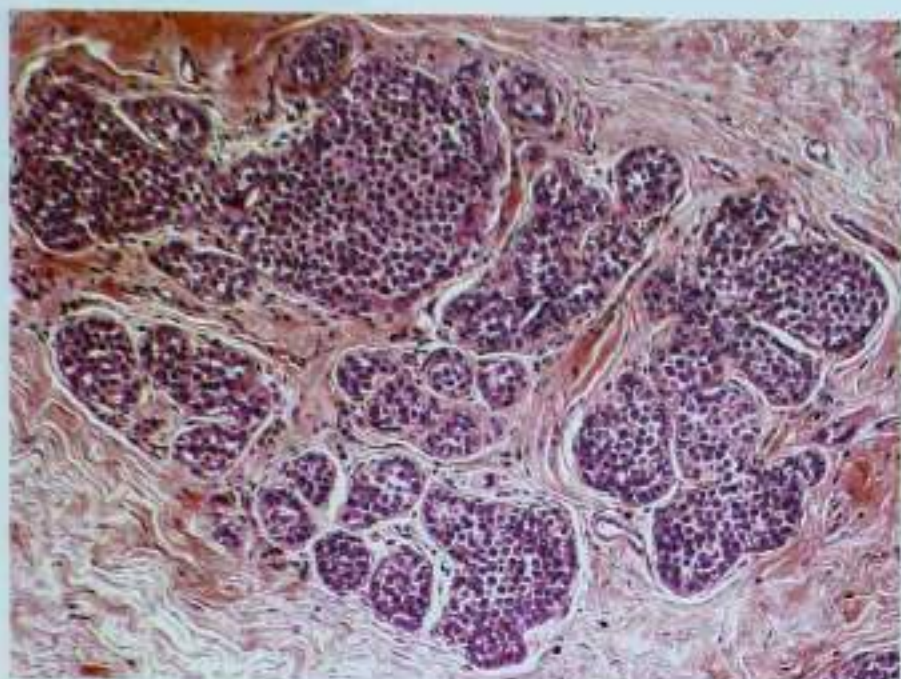


Figura 18-29 Carcinom lobular in situ. Populație monomorfă de celule mici, rotunde, discoezive, ocupând și măbind volumul acinilor unui lobul. Arhitectura lobulară este păstrată.

Carcinomul invaziv (infiltrativ)

Inițial vor fi descrise tipurile histologice specifice de carcinom invaziv, urmate de caracteristicile macroscopice comune tuturor.

Carcinomul ductal invaziv este o noțiune utilizată pentru toate carcinoamele care nu pot fi subclasificate în unul din tipurile specifice descrise mai jos. Majoritatea cazurilor de cancer (70-80%) se încadrează în acest grup. Acest tip de cancer se asociază de obicei cu CDIS și, mai rar, cu CLIS. Majoritatea carcinoamelor ductale produc o reacție desmoplazică ce înlocuiește țesutul adipos mamar normal (și care la mamografie se vede ca o zonă de densitate crescută) și creează o formațiune dură, palpabilă (Fig. 18-30). Aspectul microscopic este destul de eterogen, de la tumori cu formare



Figura 18-30 Carcinomul ductal invaziv este evident pe această biopsie mamară. Leziunea fibroasă dură infiltrază țesutul înconjurător și produce retecție.

de tubuli bine dezvoltati și nuclei cu grad scăzut până la tumori alcătuite din plaje de celule anaplastice (Fig. 18-31). Marginile tumorii sunt în mod tipic neregulate. Se poate observa invazia spațiilor limfo-vasculare. Aproximativ două treimi din aceste tumori exprimă receptori pentru estrogeni sau progesteron, iar aproape o treime supraexprimă HER2/NEU.

Carcinomul lobular invaziv este alcătuit din celule morfologic identice cu cele din CLIS. Două treimi din cazuri sunt asociate cu CLIS adiacent. Celulele invadează individual stroma și sunt frecvent dispuse în trabecule sau cordoane „de o celulă”. Acest mod specific de creștere se corelează cu prezența mutațiilor care inhibă funcția E-caderinei, o proteină de suprafață care contribuie la coeziunea celulelor epiteliului mamar normal. Deși majoritatea se prezintă sub forma unor tumori palpabile sau a unor zone dense pe mamografie, există un subgrup de tumori cu structură difuz invazivă, fără reacție desmoplazică și care pot fi clinic silențioase. Carcinomul

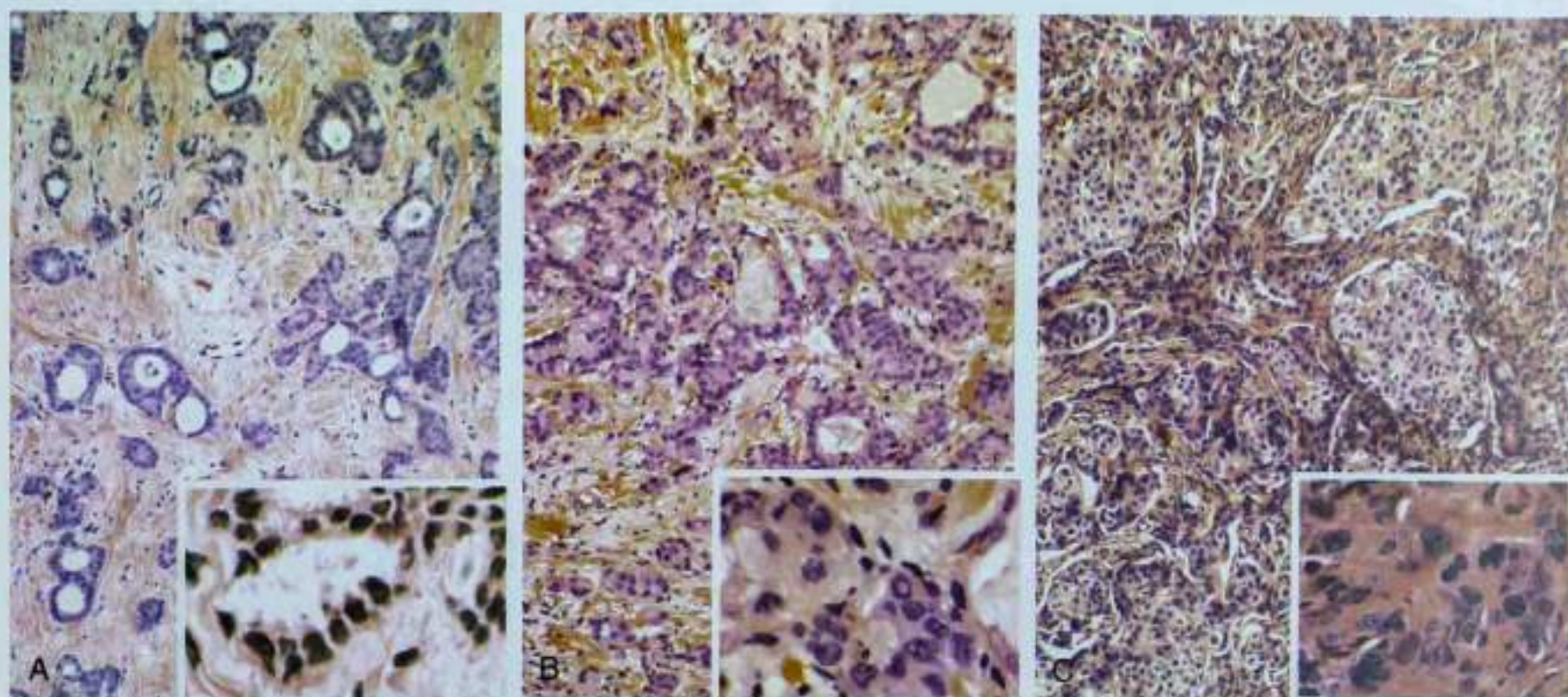


Figura 18-31 Carcinoame invazive mamare care nu aparțin unui tip particular (caseta prezintă fiecare tumoră cu un obiectiv mai mare). **A**, Carcinomul bine diferențiat conține glande tubulare și cribriforme, alcătuite din celule cu nuclei monomorfi mici dispuse într-o stromă desmoplazică. **B**, Carcinomul moderat diferențiat conține mai puțini tubuli și mai multe cuiburi celulare solide, cu nuclei pleiomorfi. **C**, Carcinomul slab diferențiat este infiltrativ prin plaje neregulate de celule pleiomorfe, conținând numeroase mitoze și zone de necroză tumorală.

lobular are un mod caracteristic de metastazare, comparativ cu celelalte tipuri de cancer mamar; cel mai frecvent diseminează în lichidul cefalorahidian, în seroase, tractul gastrointestinal, ovar, uter și măduva osoasă. În plus, carcinoamele lobulare sunt mai frecvent multicentrice și bilaterale (în 10-20% din cazuri). Aproape toate aceste carcinoame exprimă receptori hormonal, pe când supraexpresia HER2/NEU este rară. Aceste tumori reprezintă mai puțin de 20% din carcinoamele mamare.

Carcinomul inflamator se prezintă clinic sub forma unui sân mărit de volum, tumefiat și eritematos, fără o formațiune palpabilă. Carcinomul este în general slab diferențiat și difuz infiltrativ. Caracteristic, carcinomul invadează spațiile limfatice dermice. Obstrucția acestor canale limfatice determină apariția edemului, ceea ce produce aspectul clinic de „inflamație”; inflamația propriu-zisă este însă minimă sau absentă. Multe din aceste tumori metastazează la distanță; rata de supraviețuire la 5 ani este sub 50%, iar la pacientele cu metastaze în momentul diagnosticului este mai mică.

Carcinomul medular este un subtip rar de carcinom, reprezentând sub 1% din cazurile de cancer mamar. Acest tip de cancer este alcătuit din plaje de celule anaplazice mari, cu margini bine circumscrise, care „împing” țesutul adiacent (Fig. 18-32, A). Clinic pot fi confundate cu fibroadenomul. Apare invariabil un infiltrat limfo-plasmocitar marcat. CDIS este de obicei minim sau absent. Carcinomul medular apare cu frecvență ridicată la femeile cu mutație a *BRCA1*, deși majoritatea femeilor cu carcinom medular nu sunt purtătoare ale acestei mutații. Aceste carcinoame nu prezintă receptori pentru estrogeni și progesteron și nu supraexprimă HER2/NEU (combinație frecvent denumită ca **tripu-negativă**).

Carcinomul coloid (mucinos) este și el un subtip rar. Celulele tumorale secretă cantități mari de mucină extracelulară care disecă stroma înconjurătoare (Fig. 18-32, B). Ca și în cazul carcinomului medular, se prezintă frecvent ca niște formațiuni bine circumscrise, care pot fi confundate cu fibroadenoamele. Macroscopic, aceste tumori sunt moi și gelatinoase. Majoritatea exprimă receptori hormonal dar nu supraexprimă HER2/NEU.

Carcinomul tubular se prezintă rar ca o formațiune palpabilă, dar constituie 10% din carcinoamele invazive cu dimensiunea sub 1 cm, descoperite prin screening mamografic. Aspectul obișnuit pe mamografie constă în zone cu densitate crescută. La examinarea microscopică, carcinomul este alcătuit din tubuli evidenți, cu nucleii de grad scăzut. Metastazele în ganglionii limfatici sunt rare, iar prognosticul este excelent. Teoretic toate carcinoamele tubulare exprimă receptori hormonal și nu supraexprimă HER2/NEU.

Caracteristici comune ale carcinoamelor invazive

În toate formele de cancer mamar, progresia locală a bolii determină aceleași semne fizice. Cancerul invaziv are tendința de aderență și fixare la mușchiul pectoral sau la fascia toracică profundă și la tegumentul de acoperire, cu retracția consecutivă a tegumentului sau a mamelonului. Retracția mamelonară este un semn important deoarece poate fi prima indicație de malignitate. Afectarea căilor limfatice poate conduce la limfedem localizat. În aceste cazuri, tegumentul devine îngroșat în jurul foliculilor piloși măriți, aspect cunoscut sub denumirea de peau d'orange („coajă de portocală”).

Evoluție clinică

Cancerul mamar este descoperit de pacientă sau de medicul acesteia ca o formațiune înșelător de discretă, solitară, nedureroasă și mobilă. La momentul detectării și diagnosticării, carcinomul are de obicei dimensiuni de 2-3 cm, iar ganglionii limfatici regionali (cel mai frecvent axilari) sunt deja afectați în aproximativ 50% din cazuri. Prin screening mamografic, carcinoamele pot fi descoperite chiar înainte de a deveni palpabile. În medie, carcinomul invaziv descoperit prin screening mamografic are în jur de 1 cm și doar 15% din acestea au produs metastaze ganglionare. În plus, mamografia poate descoperi CDIS înainte de dezvoltarea carcinomului invaziv. Pe măsura înaintării în vârstă, țesutul mamar fibros este înlocuit cu țesut adipos, iar sensibilitatea detectării prin mamografie devine mai mare ca urmare a creșterii radiotransparenței sânului în contrast cu radiodensitatea formațiunii tumorale.

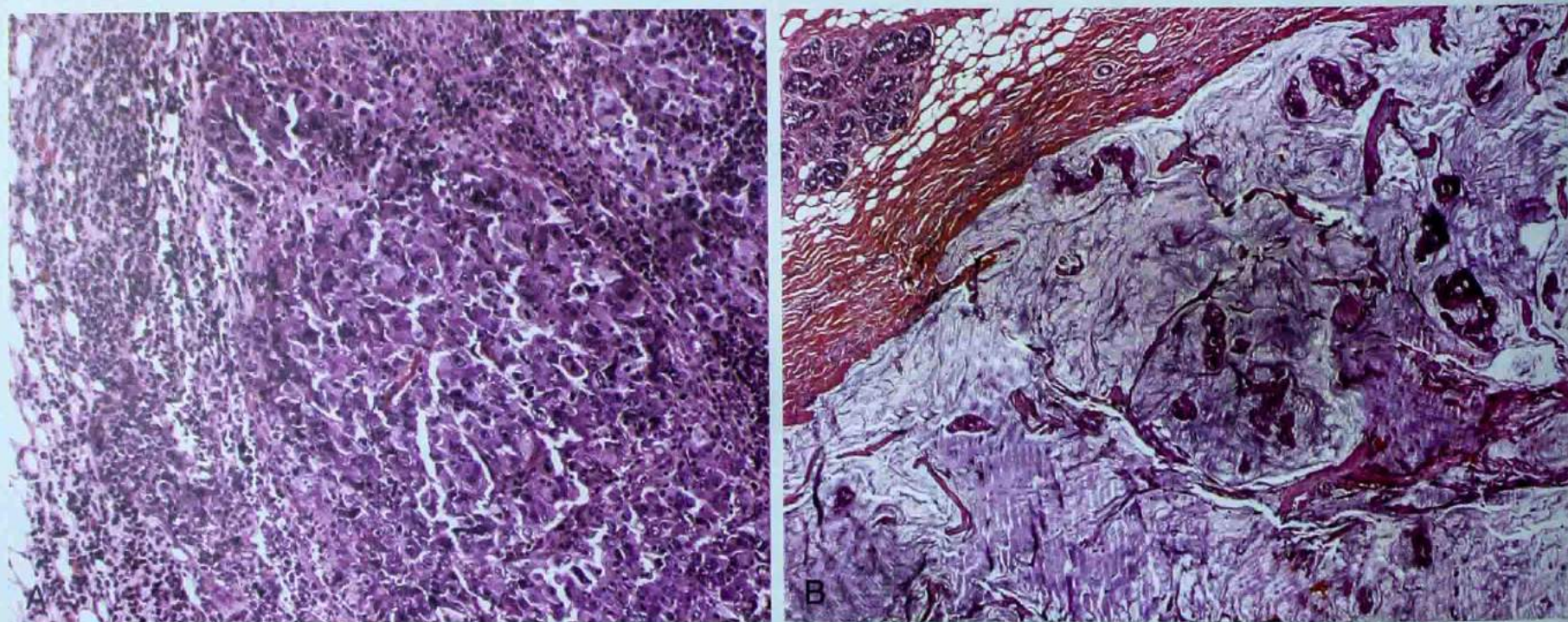


Figura 18-32 Tipuri de carcinom mamar. **A**, Carcinom medular. Celulele tumorale înalt pleiomorfe formează plaje coezive și se asociază cu un infiltrat reactiv abundent alcătuit din limfocite și plasmocite. **B**, Carcinom mucinos (coloid). Celulele tumorale formează mici grupuri în lacurile mari de mucină. De observat marginea caracteristică bine circumscrisă, asemănătoare formațiunilor benigne.

Există controverse privind momentul optim pentru a începe screening-ul mamografic, în încercarea de a menține echilibrul între beneficiile obținute prin detectarea precoce a cancerului la unele femei și riscul de expunere la radiații precum și morbiditatea și costurile asociate cu investigarea unor leziuni mamare benigne (fals pozitive). Imagistica prin rezonanță magnetică este recomandată ca investigație complementară mamografiei de screening la pacientele cu risc înalt, tinere, cu țesut mamar dens dificil de investigat prin mamografie.

Diseminarea cancerului mamar are loc pe căi limfatice și hematogene. Leziunile localizate în cadrul extern și central al sânului diseminează inițial în ganglionii axilari. Cele din cadranele mediale interne diseminează inițial în ganglionii limfatici aflați de-a lungul arterelor mamare interne. Diseminarea se poate produce și la distanță și poate afecta practic orice organ sau țesut. Localizările predilecte sunt plămânii, scheletul, ficatul, glandele suprarenale și (mai rar) creierul, dar nu este exclusă nicio localizare. *Metastazele pot deveni evidente clinic după mulți ani de la tratarea și vindecarea aparentă a leziunii primare, uneori chiar după 15 ani.* Totuși, cu fiecare an care trece fără recidiva bolii, probabilitatea de vindecare crește.

Prognosticul cancerului mamar este influențat de următorii factori, dintre care primii trei sunt componente ale stadializării TNM (tumoră-ganglion-metastază):

- *Dimensiunea tumorii și invazia tumorală.* Carcinoamele in situ au un prognostic excelent (rată de supraviețuire la 5 ani de peste 90%), ca și carcinoamele invazive sub 2 cm (rată de supraviețuire la 5 ani de 87%).
- *Prezența metastazelor în ganglionii limfatici.* Dacă nu sunt afectați ganglionii axilari, rata de supraviețuire la 5 ani se apropie de 80%. Supraviețuirea este invers proporțională cu numărul de ganglioni afectați și scade sub 50% la peste 16 ganglioni afectați. În prezent, biopsia ganglionului sentinela este procedura de elecție pentru stadializarea metastazelor axilare. Procedura identifică ganglionul (ganglionii) în care drenează parenchimul mamar, utilizând un trasor colorat sau radioactiv (uneori amândouă). Odată identificați, ganglionii sentinela sunt îndepărtați și examinați microscopic. Un ganglion limfatic sentinela care nu prezintă metastaze carcinoatoase („ganglion negativ”) sugerează cu mare probabilitate absența carcinomului metastatic în restul ganglionilor limfatici. Pe de altă parte, un „ganglion pozitiv” este indicație pentru evidare ganglionară axilară totală, utilizată pentru stadializarea bolii.
- *Metastazele la distanță.* Vindecarea este rareori posibilă după apariția metastazelor prin diseminare pe cale hematogenă, dar chimioterapia poate prelungi supraviețuirea (rata de supraviețuire la 5 ani este de aproximativ 15%).
- *Gradul histologic.* Sistemul de gradare cel mai des utilizat pentru cancerul mamar are la bază evaluarea formării tubulilor, a gradului nuclear și a ratei mitotice. Carcinoamele bine diferențiate sunt asociate cu un prognostic semnificativ mai bun decât cele slab diferențiate. Carcinoamele moderat diferențiate au inițial un prognostic bun, dar supraviețuirea la 20 de ani se apropie de cea a carcinomului slab diferențiat.
- *Tipul histologic de carcinom.* Toate tipurile specifice de carcinom mamar (tubular, medular și mucinos) se asociază cu un prognostic relativ mai bun decât carcinoamele fără alte specificații (carcinoame ductale). O excepție importantă este carcinomul inflamator, care are un prognostic rezervat.

- *Prezența sau absența receptorilor pentru estrogen sau progesteron.* Prezența receptorilor hormonal conferă un prognostic relativ mai bun. Motivul practic pentru care se determină prezența acestor receptori este prezicerea răspunsului la terapie. Rata cea mai mare de răspuns (aproximativ 80%) la terapia antiestrogenică (ovarectomie sau tamoxifen) se observă la femeile cu tumori ale căror celule exprimă ambele tipuri de receptori, atât pentru estrogen cât și pentru progesteron. Dacă sunt prezenți doar receptori pentru estrogen, rata de răspuns este mai mică (25-45%). Dacă sunt absente ambele tipuri de receptori, rata de răspuns este foarte mică (sub 10%).
- *Supraexpresia HER2/NEU.* Supraexpresia acestei proteine de membrană este aproape întotdeauna cauzată de amplificarea genică și poate fi determinată prin imunohistochimie (prin care se determină nivelul acestei proteine) sau prin hibridizare cu fluorescență in situ (prin care se determină numărul de copii ale genei). Supraexpresia este asociată cu un prognostic rezervat. Totuși, importanța clinică a evaluării HER2/NEU constă în prezicerea răspunsului la trastuzumab (Herceptin), un anticorp monoclonal care se leagă și inhibă funcția HER2/NEU. Acesta rămâne cel mai bine studiat exemplu de terapie eficientă îndreptată împotriva unei leziuni moleculare specifice tumorale.

Motivul pentru care unele tipuri de cancer recidivează după terapia administrată postoperator în timp ce altele nu, rămâne un mister. Așa cum s-a menționat deja, prin realizarea profilului de expresie a genelor în cancerul mamar pe microrețele (tehnologia cipurilor genice) (Capitolul 5) au fost definite mai multe clase moleculare de cancer mamar și de asemenea au fost create teste comerciale care pot prezice răspunsul tumorii la chimioterapie. În prezent există date insuficiente cu privire la valoarea de prognostic a acestor teste.

REZUMAT

Carcinomul mamar

- Riscul pe tot parcursul vieții de a dezvolta cancer mamar la femeile americane este de 1 la 8.
- Majoritatea cazurilor (75%) de cancer mamar sunt diagnosticate după vârsta de 50 de ani.
- Riscul de apariție a cancerului mamar este asociat cu expunerea la estrogeni, cu factori genetici, perioada îndelungată între menarhă și menopauză, prezența unor leziuni proliferative atipice și istoricul familial de cancer mamar la rudele de gradul întâi, mai ales dacă afecțiunea a fost multifocală sau a apărut menopauză.
- Aproximativ 10% din toate cazurile de cancer mamar sunt cauzate de mutații ereditare; genele *BRCA1* și *BRCA2* sunt implicate în o treime din cazurile asociate cu mutații ale unei singure gene.
- Carcinomul ductal in situ (CDIS) este un precursor al carcinomului ductal invaziv și este descoperit la examinarea mamografică datorită calcificărilor. Atunci când carcinomul apare la o femeie cu diagnostic de CDIS în antecedente, acesta este de obicei un carcinom ductal invaziv și apare la același sân.
- Carcinomul lobular in situ (CLIS) este adesea descoperit accidental și de obicei nu se asociază cu calcificări. Atunci

când carcinomul apare la o femeie diagnosticată anterior cu CLIS, acesta apare fie la același sân fie la celălalt și de obicei este un carcinom lobular invaziv dar poate fi și carcinom ductal invaziv.

- Evoluția naturală a cancerului mamar este lungă, iar metastazele apar uneori după decade de la diagnosticul inițial.
- Prognosticul depinde de dimensiunea tumorii, de invazia ganglionilor limfatici, de prezența metastazelor la distanță în momentul diagnosticului, de gradul tumorii și de tipul histologic.
- Statusul receptorilor pentru estrogen și progesteron precum și expresia HER2/NEU sunt de obicei principalii determinanți ai răspunsului la tratament. Tumorile care exprimă receptori pentru estrogen au o probabilitate mai mare de a răspunde la tamoxifen. Tumorile care supraexprimă HER2/NEU sunt deseori tratate cu trastuzumab.

LEZIUNILE MAMARE LA BĂRBAT

La bărbat, glanda mamară rudimentară este relativ rar afectată de procese patologice. Doar două tipuri de afecțiuni apar mai frecvent: ginecomastia și carcinomul.

Ginecomastia

Ca și la femei, glanda mamară la bărbat suferă influențe hormonale, dar este considerabil mai puțin sensibilă în această privință comparativ cu același organ la femei. Astfel, creșterea în dimensiuni a gladei mamare la bărbat, sau ginecomastia, poate apărea ca răspuns la excesul absolut sau relativ de estrogen. Cea mai importantă cauză de hiperestrogenism la bărbați este ciroza și incapacitatea ficatului de a metaboliza estrogenul. Alte cauze includ sindromul Klinefelter, steroizii anabolizanți și unii agenți farmacologici. Ginecomastia fiziologică apare deseori la pubertate și la vârste foarte avansate.

Caracteristicile morfologice ale ginecomastiei sunt creșterea cantității de țesut conjunctiv și hiperplazia epitelială ductală; formarea de lobuli este rară. Clinic, subareolar se dezvoltă o zonă mărită de volum, asemănătoare unui buton, de obicei bilateral, dar ocazional unilateral.

Carcinomul

Cancerul mamar este rar la bărbat, având incidența mai mică de 1% din cea raportată la femei. De obicei este diagnosticat la vârste avansate. Deoarece la bărbat țesutul mamar este în cantitate foarte redusă, tumora infiltrază rapid tegumentul de acoperire și peretele toracic subiacent. Atât morfologic cât și biologic aceste tumori se aseamănă cu carcinomul invaziv care afectează femeile. Din nefericire, atunci când aceste tumori sunt descoperite, aproape jumătate au metastazat deja în ganglionii limfatici regionali sau la distanță.

BIBLIOGRAFIE

- Amant F: Endometrial cancer. *Lancet* 366:491, 2005. [A comprehensive review of the subject.]
- Bulun SE: Mechanism of disease: endometriosis. *New Engl J Med* 360:268, 2009. [Excellent review of the molecular basis of endometriosis.]
- Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al: Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 350:1430, 2004. [An excellent clinical-pathologic and molecular genetics discussion.]
- Cannistra S: Cancer of ovary. *N Engl J Med* 351:2519, 2004. [A comprehensive review.]
- Christos S: Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 360:790, 2009. [A review of the molecular classification of breast cancer and its significance.]
- DiCristofano A, Ellenson LH: Endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol* 2:57, 2007. [A comprehensive discussion of pathogenesis.]
- Ehrmann DA: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 352:1223, 2004. [A detailed review.]
- Fox H, Wells M: Recent advances in the pathology of the vulva. *Histopathology* 42:209, 2003. [A short update on vulvar pathology.]
- Herrington CS: Recent advances in molecular gynaecological pathology. *Histopathology* 55:243, 2009. [A review of molecular genetics of cervical, ovarian, and endometrial neoplasia.]
- Kathleen RC: Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 4:287, 2009. [A good review on the subject with discussion of molecular genetics.]
- Moody CA: Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer* 10:550, 2010. [A review of current opinion on cervical carcinogenesis.]
- Santen RJ, Mansel R: Benign breast disorders. *N Engl J Med* 353:275, 2005. [A good review of benign breast lesions and risk of cancer.]
- Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS: Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 376:717, 2010. [A review of gestation trophoblastic including discussion regarding management.]
- Wilkinson N, Rollason TP: Recent advances in the pathology of smooth muscle tumours of the uterus. *Histopathology* 39:331, 2001. [A good introduction to smooth muscle tumors.]
- Wingo SN, Gallardo TD, Akbay EA, et al: Somatic LKB1 mutations promote cervical cancer progression. *PLoS One* 4:e5137, 2009. [A paper describing the role of LKB1 gene in cancer of the cervix.]
- Wooster R, Weber BL: Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 348:2339, 2003. [Discussion of genetics of breast and ovarian cancer.]
- Yager JD, Davidson NE: Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 354:273, 2006. [Role of estrogens including those used in hormonal replacement therapy in breast cancer.]

Sistemul endocrin

CUPRINSUL CAPITOLULUI

GLANDA HIPOFIZĂ 716

Hiperpituitarismul și adenoamele hipofizare 717

Prolactinoamele 719

Adenoamele secretoare de hormon de creștere (cu celule somatotrope) 719

Adenoamele secretoare de hormon adrenocorticotrop (cu celule corticotrope) 719

Alte neoplasme ale hipofizei anterioare 720

Hipopituitarismul 720

Afecțiunile hipofizei posterioare 721

GLANDA TIROIDĂ 721

Hipertiroidismul 722

Hipotiroidismul 723

Tiroiditele 724

Tiroidita cronică limfocitară (Hashimoto) 724

Tiroidita subacută granulomatoasă (de Quervain) 725

Tiroidita limfocitară subacută 726

Alte forme de tiroidită 726

Boala Graves 726

Gușa difuză și multinodulară 728

Neoplasmele glandei tiroide 728

Adenoame 729

Carcinoame 730

GLANDELE PARATIROIDE 735

Hiperparatiroidismul 735

Hiperparatiroidismul primar 736

Hiperparatiroidismul secundar 738

Hipoparatiroidismul 738

PANCREASUL ENDOCRIN 739

Diabetul zaharat 739

Diagnostic 739

Clasificare 739

Fiziologia secreției de insulină și homeostazia glucozei 739

Insulinorezistența 741

Disfuncția celulelor beta pancreatice 743

Formele monogenice de diabet zaharat 743

Complicațiile diabetului zaharat 743

Tumori neuroendocrine pancreatice 751

Insulinoamele 751

Gastrinoamele 752

GLANDELE**CORTICOSUPRARENAL 752**

Hiperfuncția corticosuprarenalei (hiperadrenalismul) 752

Hipercorticismul și sindromul Cushing 752

Hiperaldosteronismul 755

Sindroamele adrenogenitale 756

Insuficiența suprarenaliană 757

Insuficiența corticosuprarenaliană acută 757

Insuficiența corticosuprarenaliană cronică: boala Addison 757

Insuficiența corticosuprarenaliană secundară 758

Neoplasmele corticosuprarenaliene 759

GLANDELE**MEDULOSUPRARENAL 760**

Tumori glandei medulosuprarenale 760

Feocromocitomul 760

Neuroblastomul și alte neoplasme neuronale 761

SINDROAMELE DE NEOPLAZII ENDOCRINE MULTIPLE 761

Neoplazia endocrină multiplă tip 1 761

Neoplazia endocrină multiplă tip 2 762

Sistemul endocrin este format dintr-un grup de organe înalt integrate, cu localizări diferite, care mențin o stare de echilibru metabolic, sau homeostazia, între țesuturile organismului uman. Semnalizarea realizată de moleculele secretate extracelular poate fi clasificată în unul din următoarele trei tipuri - autocrină, paracrină sau endocrină - în funcție de distanța la care acționează semnalul (Capitolul 2). În semnalizarea *endocrină*, moleculele secretate, denumite *hormoni*, acționează asupra unor celule țintă aflate la distanță de locul de sinteză. Un hormon endocrin este transportat prin circulația sanguină de la locul eliberării sale la celulele țintă. Activitatea crescută a țesutului țintă exercită de obicei un fenomen de inhibiție asupra glandei care secretă hormonul stimulator, proces numit *feedback negativ*.

Hormonii pot fi clasificați în câteva categorii principale, în funcție de natura receptorilor lor:

- *Hormoni care induc semnale biochimice prin interacțiunea cu receptorii de pe suprafața celulelor:* Această mare clasă de

compuși cuprinde două grupuri: (1) hormonii peptidici, precum *hormonul de creștere* și *insulina* și (2) molecule mici, precum *adrenalina*. Legarea acestor hormoni de receptorii situați pe suprafața celulelor determină o creștere a moleculelor intracelulare, numite *mesageri secundari*, precum adenozin monofosfatul ciclic (AMPc), producția unor mediatori proveniți din fosfolipidele membranare (de exemplu, inozitol 1,4,5-trifosfat), și modificări ale concentrațiilor intracelulare ale calciului ionizat. Nivelurile ridicate ale unuia sau mai multora dintre acești compuși pot produce modificări în proliferarea, diferențierea, supraviețuirea și activitatea funcțională a celulelor, în principal prin reglarea expresiei anumitor gene.

- *Hormoni care difuzează prin membrana celulară și interacționează cu receptori intracelulari:* mulți hormoni liposolubili traversează membrana celulară prin difuziune și interacționează cu receptorii din citosol sau din nucleu. Complexele hormon-receptor formate se

leagă specific de elemente promotor și de amplificare ale ADN, modificând astfel expresia anumitor gene țintă. Hormonii de acest tip sunt *hormonii steroizi* (de exemplu, estrogenii, progesteronul, glucocorticoizii), *retinoizii* (vitamina A) și *tiroxina*.

Activitatea normală a sistemului endocrin poate fi perturbată de diverse procese, printre care alterarea sintezei sau secreției hormonilor, prezența unor interacțiuni anormale între hormoni și țesuturile lor țintă, precum și răspunsurile anormale ale organelor țintă la acțiunea hormonilor. În general, afecțiunile endocrine pot fi

clasificate ca (1) afecțiuni asociate cu *producția deficitară* sau *supraproducția* de hormoni, însoțite de consecințele clinice și biochimice corespunzătoare, sau (2) afecțiuni asociate cu dezvoltarea unor *leziuni tumorale*, care pot fi non-funcționale sau se pot însoți de supraproducția sau producția deficitară de hormoni.

Cu excepția leziunilor tumorale, studiul afecțiunilor endocrine se bazează în mare măsură pe determinările biochimice ale nivelurilor hormonilor, ale reglatorilor lor și ale altor metaboliți.

GLANDA HIPOFIZĂ

Glanda hipofiză este un organ mic, de forma unui bob de fasole, situat la baza creierului în șaua turcească. Ea se află în raport anatomic strâns cu hipotalamusul de care este legată atât printr-o *țijă*, alcătuită din axoni cu origine în hipotalamus, cât și printr-un plex venos bogat care formează o circulație portală. Alături de hipotalamus, hipofiza joacă un rol central în reglarea activității majorității celorlalte glande endocrine. Glanda hipofiză este alcătuită din două componente distincte din punct de vedere morfologic și funcțional: lobul anterior (adenohipofiza) și lobul posterior (neurohipofiza). Implicit, afecțiunile hipofizei pot fi împărțite în boli care afectează în principal lobul anterior și boli care afectează în special lobul posterior.

Hipofiza anterioară sau *adenohipofiza* este alcătuită din celule epiteliale derivate embriologic din cavitatea orală în curs de dezvoltare. Pe secțiunile histologice de rutină se evidențiază o gamă de celule policromatofile cu citoplasmă bazofilă, citoplasmă eozinofilă, sau citoplasmă palid colorată (*chromofobă*) (Fig. 19-1). Studiile detaliate realizate cu ajutorul microscopiei electronice și al tehnicilor imunocitochimice au demonstrat faptul că proprietățile de colorare ale acestor celule sunt legate de prezența în citoplasma lor a hormonilor tropi polipeptidici. Eliberarea hormonilor tropi se află sub controlul unor factori sintetizați în hipotalamus; cu toate că majoritatea factorilor hipotalamici sunt stimulatori și promovează secreția

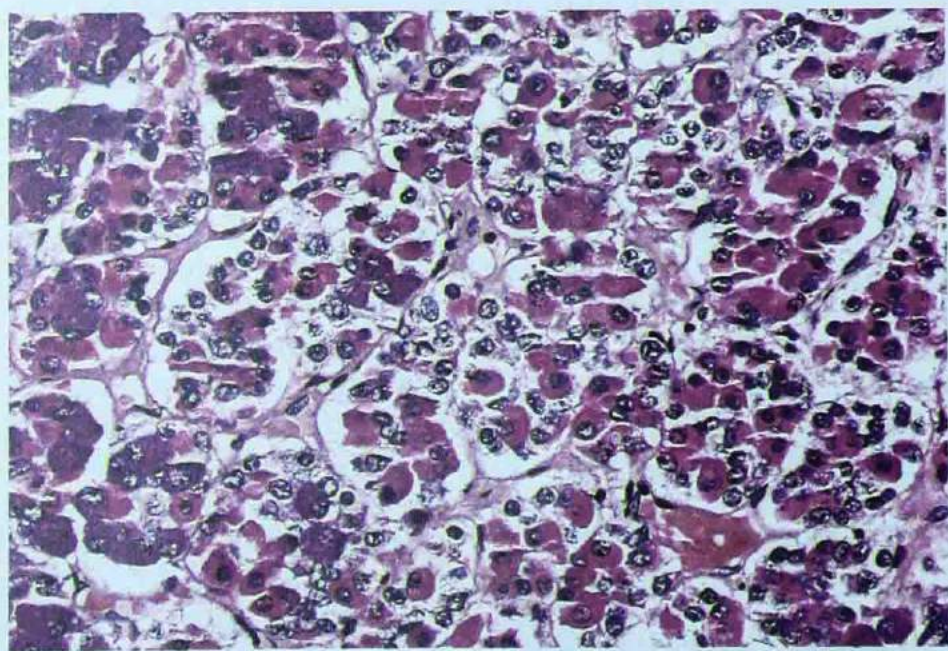


Figura 19-1 Arhitectura normală a hipofizei anterioare. Glanda este alcătuită din câteva tipuri celulare distincte ce conțin o varietate de hormoni stimulatori (tropi). Fiecare dintre hormoni prezintă proprietăți de colorare diferite, și de aceea pe preparatele histologice de rutină se observă un amestec de tipuri celulare. Se observă și existența unei rețele fine de reticulină.

hormonilor hipofizari, unii (de exemplu, somatostatina și dopamina) au efecte inhibitorii (Fig. 19-2). Doar rareori semnele și simptomele afecțiunilor hipofizare pot fi cauzate de excesul sau absența factorilor hipotalamici și nu de o boală primară a hipofizei.

Simptomele și semnele afecțiunilor hipofizare pot fi grupate după cum urmează:

- Efecte asociate cu *hiperpituitarism*: Hiperpituitarismul apare ca urmare a secreției excesive de hormoni tropi. De obicei are drept cauză un *adenom al hipofizei anterioare*, dar poate fi determinat și de alte leziuni hipofizare și extrahipofizare, după cum va fi descris mai jos. Simptomele și semnele hiperpituitarismului vor discutate ulterior în acest capitol în contextul fiecărei tumori.
- Efecte asociate cu *hipopituitarism*: Hipopituitarismul este cauzat de producția deficitară a hormonilor tropi, fiind rezultatul unor procese distructive, cum ar fi *leziuni ischemice*, *intervenții chirurgicale*, *iradiere* și *reacții inflamatorii*. În plus, un *adenom hipofizar non-funcțional* poate comprima și distruge parenchimul normal al hipofizei anterioare aflat adiacent, cauzând hipopituitarism.
- Efecte asociate cu *compresiunea locală*: Printre primele modificări produse prin efect compresiv sunt *anormaliile radiologice ale șei turcești*, care includ expansiunea selară, eroziunile osoase și distrugerea diafragmului șei turcești. Din cauza raporturilor anatomice foarte apropiate dintre nervii optici și chiasma optică, pe de o parte, și șaua turcească, pe de altă parte, leziunile hipofizare expansive comprimă frecvent fibrele nervului optic ce se încrucișează la nivelul chiasmei optice. Ca urmare apar *tulburări de câmp vizual*, care în mod clasic iau forma defectelor câmpurilor vizuale laterale (temporale) - așa-numita *hemianopsie bitemporală*. Ca în cazul oricărei formațiuni expansive intracraniene, adenoamele hipofizare produc semne și simptome de *hipertensiune intracraniană*, respectiv cefalee, greață și vărsături. Adenoamele hipofizare care se extind dincolo de șaua turcească, către baza creierului (adenom hipofizar invaziv) determină *convulsii* sau *hidrocefalie obstructivă*; afectarea nervilor cranieni poate conduce la *paralizia nervilor cranieni*. Ocazional, la nivelul unui adenom poate apărea o hemoragie acută, asociată cu dovezi clinice ale creșterii rapide în dimensiuni a leziunii și cu pierderea stării de conștientă, situație denumită *apoplexie hipofizară*. Apoplexia hipofizară acută reprezintă o urgență neurochirurgicală, deoarece poate fi rapid fatală.

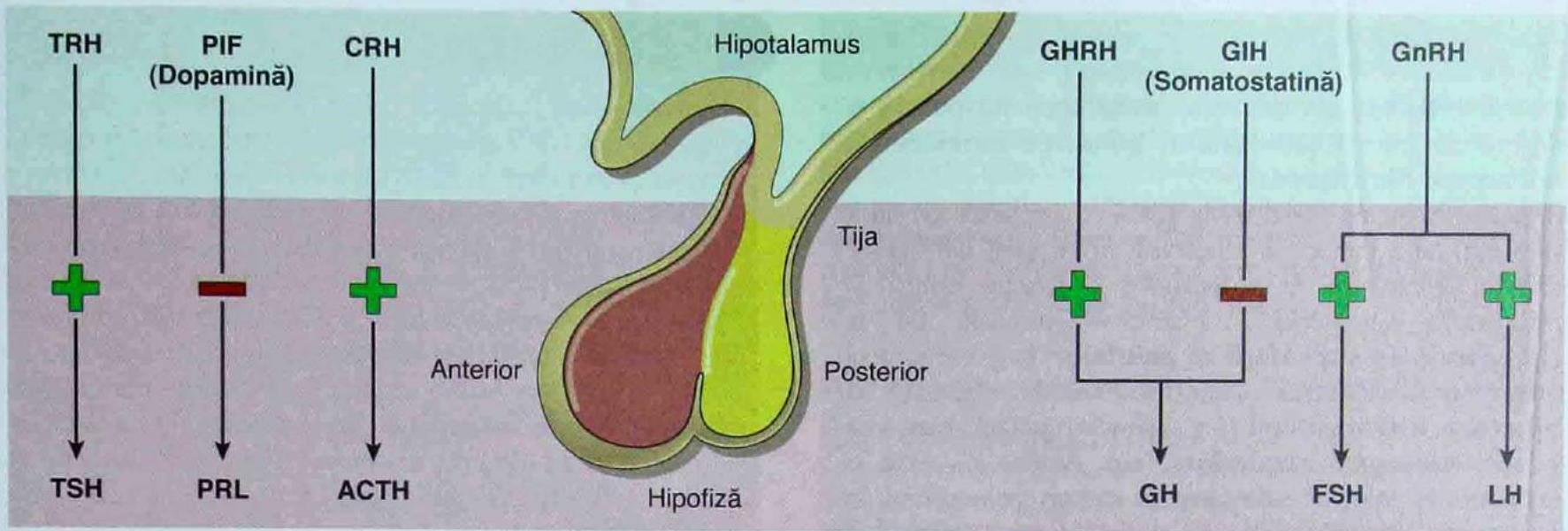


Figura 19-2 Adenohipofiza (hipofiza anterioară) secretă șase hormoni: hormonul adrenocorticotrop (ACTH) sau corticotropina; hormonul foliculostimulant (FSH); hormonul de creștere (GH) sau somatotrop (STH); hormonul luteinizant (LH); prolactina (PRL); și hormonul stimulator tiroidian (TSH) sau tireotropina. Acești hormoni se află la rândul lor sub controlul unor factori eliberatori hipotalamici stimulatori și inhibitori. Factorii eliberatori stimulatori sunt hormonul eliberator al corticotropinei (CRH), hormonul eliberator al hormonului de creștere (GHRH), hormonul eliberator al gonadotropinei (GnRH) și hormonul eliberator al tireotropinei (TRH). Factorii hipotalamici inhibitori sunt hormonul inhibitor al hormonului de creștere (GIH) sau somatostatina și factorul inhibitor al prolactinei (PIF), care este dopamina.

HIPERPITUITARISMUL ȘI ADENOAMELE HIPOFIZARE

Cea mai frecventă cauză de hiperpituitarism este un adenom al lobului anterior. Alte cauze mai puțin frecvente includ hiperplazia și carcinoamele hipofizei anterioare, secreția de hormoni de către unele tumori extrahipofizare, și unele afecțiuni hipotalamice. Trăsăturile caracteristice ale adenoamelor hipofizare sunt:

- Adenoamele hipofizare sunt clasificate în funcție de hormonul (sau hormonii) produs de către celulele neoplazice, identificat prin colorații imunohistochimice (Tabelul 19-1).
- Adenoamele hipofizare pot fi funcționale (adică asociate cu exces de hormoni și cu manifestările clinice corespunzătoare) sau non-funcționale (adică producția de hormoni este demonstrată numai la nivelul țesutului, nefiind însoțită de manifestări clinice ale excesului hormonal). Atât adenoamele hipofizare funcționale cât și cele non-funcționale sunt alcătuite dintr-un singur tip de celule și produc un singur hormon dominant, însă pot exista și excepții. Unele adenoame hipofizare pot secreta doi hormoni diferiți (combinația cea mai

frecventă fiind hormon de creștere și prolactină); rar, adenoamele hipofizare pot fi plurihormonale. La celălalt capăt al spectrului, adenoamele hipofizare pot fi cu adevărat „hormon-negative”, fapt indicat de absența pozitivității imunohistochimice, sau a prezenței unei producții hormonale identificate prin microscopie electronică.

- Majoritatea adenoamelor hipofizare apar ca leziuni sporadice (adică non-familiale). Totuși, în aproximativ 5% din cazuri ele se pot dezvolta ca urmare a unei predispoziții ereditare (a se vedea mai jos).
- Adenoamele hipofizare sunt clasificate, oarecum arbitrar, în microadenoame dacă au mai puțin de 1 cm în diametru și macroadenoame atunci când depășesc 1 cm în diametru.
- Adenoamele non-funcționale și hormon-negative sunt în general depistate clinic într-un stadiu mai avansat și prin urmare ele sunt mai degrabă macroadenoame decât leziuni asociate cu tulburări endocrine. În plus, adenoamele non-funcționale pot cauza hipopituitarism pe măsură ce comprimă și distrug parenchimul adiacent normal al hipofizei anterioare.

Tabelul 19-1 Clasificarea adenoamelor hipofizare

Tip de celulă hipofizară	Hormon	Tip de tumoră	Sindrom asociat*
Celule corticotrope	ACTH și alte peptide derivate din POMC	Dens granulare Fin granulare	Sindrom Cushing Sindrom Nelson
Celule somatotrope	GH	Dens granulare Fin granulare	Gigantism (copii) Acromegalie (adulți)
Celule lactotrope	Prolactină	Dens granulare Fin granulare	Galactoree și amenoree (la femei) Disfuncție sexuală, infertilitate
Celule mamosomatotrope	Prolactină, GH	Mamosomatotrope	Semne combinate ale excesului de GH și prolactină
Celule tireotrope	TSH	Tireotrope	Hipertiroidism
Celule gonadotrope	FSH, LH	Gonadotrope, adenoame cu „celule nule”, adenoame oncocitare	Hipogonadism, efecte de compresie tumorală și hipopituitarism

ACTH, hormonul adrenocorticotrop; FSH, hormonul foliculostimulant; GH, hormonul de creștere; LH, hormonul luteinizant; POMC, proopiomelanocortina; TSH, hormonul stimulator tiroidian.

*Adenoamele non-funcționale din fiecare categorie se manifestă în mod tipic cu efecte de compresie tumorală și frecvent cu hipopituitarism.

Date din Ezzat S, Asa SL: Mechanism of disease: the pathogenesis of pituitary tumors. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:220-230, 2006.

PATOGENEZĂ

Recentele progrese ale tehnicilor moleculare au permis o înțelegere mai bună a **anomaliilor genetice asociate cu adenoamele hipofizare**:

- Mutațiile proteinei care leagă guanina (proteina G) sunt cele mai bine cunoscute anomalii moleculare din aceste tumori. Proteinele G îndeplinesc o funcție critică în transducția semnalului, transmitând semnale de la **receptorii de suprafață ai celulelor** (e.g. receptorul hormonului eliberator al hormonului de creștere) la **efectorii intracelulari** (e.g. adenilat ciclaza), care vor genera **mesageri secundari** (e.g. AMPc). G_s este o proteină G stimulatorie care joacă un rol central în transducția semnalului în mai multe organe endocrine, inclusiv în glanda hipofiză. G_s este o proteină aflată în stare inactivă, în molecula căreia guanozin difosfatul (GDP) este legat de situsul de legare al guaninei al subunității alfa a G_s , codificat de gena *GNAS 1*. Stimularea receptorului hormonal determină disocierea GDP, iar guanozin trifosfatul (GTP) se leagă de $G_s\alpha$, activând astfel proteina G. $G_s\alpha$ legată de GTP interacționează direct cu efectorii (precum adenilat ciclaza) și îi activează, ceea ce duce la creșterea AMPc intracelular. AMPc acționează ca un puternic stimul mitogen pentru diverse tipuri de celule endocrine, promovând proliferarea celulară și sinteza și secreția de hormoni. Activarea $G_s\alpha$ și generarea consecutivă a AMPc sunt **tranzitorii** din cauza unei activități intrinseci de GTPază a subunității α care hidrolizează GTP în GDP. **Prezența unei mutații la nivelul subunității α ce interferează cu această activitate de GTPază va determina activarea constitutivă a $G_s\alpha$, generarea persistentă a AMPc și proliferare celulară necontrolată.** Aproximativ 40% din adenoamele cu celule somatotrope secretoare de hormon de creștere și o minoritate a adenoamelor cu celule corticotrope secretoare de hormon adrenocorticotrop (ACTH) prezintă mutații ale genei *GNAS 1*.
- Așa cum a fost menționat anterior, aproximativ 5% din adenoamele hipofizare se dezvoltă ca urmare a existenței unei predispoziții moștenite. **Până în prezent au fost identificate patru gene responsabile de apariția adenoamelor hipofizare familiale: *MEN 1*, *CDKN 1B*, *PRKAR 1A* și *AIP*.** Mutațiile inactivatoare de linie germinală ale genei *MEN 1* sunt responsabile de sindromul neoplaziei endocrine multiple de tip 1 (MEN-1) (care va discuta în detaliu în acest capitol). Produsul genei *CDKN 1B* este reglatorul punctelor cheie ale ciclului celular, p27 sau KIP1; mutațiile de linie germinală ale *CDKN 1B* sunt responsabile de apariția la unii pacienți a unui sindrom „asemănător MEN-1”, în care anomaliile MEN-1 sunt absente. Gena care codifică **proteina care interacționează cu receptorul AH (AIP, aryl hydrocarbon receptor-interacting protein)** este o genă recent descrisă ce conferă predispoziție pentru adenoamele hipofizare, iar pacienții cu mutații de linie germinală ale *AIP* dezvoltă frecvent adenoame secretoare de GH la o vârstă mai tânără (înainte de 35 de ani) decât vârsta tipică a pacienților cu adenoame sporadice secretoare de GH.
- Mutațiile *TP53* de la nivelul adenoamelor hipofizare se asociază cu o evoluție mai agresivă a acestora, caracterizată prin invazie și recurență.

MORFOLOGIE

În mod clasic, adenomul hipofizar este o leziune bine circumscrișă, de consistență moale, care poate fi limitată la nivelul șei turcești în cazul tumorilor mai mici. Leziunile mai voluminoase pot comprima chiasma optică și structurile adiacente (Fig. 19-3), pot eroda șaua turcească și procesele clinoidale anterioare și se pot extinde local în sinusurile cavernos și sfenoidal. În până la 30% din cazuri, adenoamele nu prezintă capsulă și infiltrază țesutul osos adiacent, dura mater și (rar) creierul. Prezența focarelor de hemoragie și/sau necroză este frecventă în cazul adenoamelor voluminoase.

Adenoamele hipofizare sunt alcătuite din celule poligonale relativ uniforme, dispuse în plaje, cordoane sau papile. Țesutul conjunctiv de susținere (reticulina) este slab reprezentat, fapt responsabil de consistența moale, gelatinoasă a multora dintre aceste tumori. Nucleii celulelor neoplazice pot fi uniformi sau pleiomorfi. Activitatea mitotică este de obicei limitată. Citoplasma celulelor constituente poate fi acidofilă, bazofilă sau cromofobă, în funcție de tipul și cantitatea produsului de secreție din celulă, fiind relativ uniformă în cadrul neoplasmului. **Acest monomorfism celular, precum și absența unei rețele semnificative de reticulină, deosebesc adenoamele hipofizare de parenchimul non-neoplazic al hipofizei anterioare** (Fig. 19-4). Statusul funcțional al adenomului nu poate fi stabilit cu exactitate pe baza aspectului histologic. Adenoamele cu mutații *TP53* prezintă deseori o activitate mitotică intensă și rate de proliferare mai mari, fiind numite **adenoame atipice** pentru a sublinia potențialul lor pentru evoluție agresivă.



Figura 19-3 Adenom hipofizar. Acest adenom non-funcțional masiv s-a dezvoltat mult în afara limitelor șei turcești și a deformat țesutul cerebral adiacent. În momentul diagnosticului, adenoamele non-funcționale tind să fie mai voluminoase decât cele care secretă un hormon.

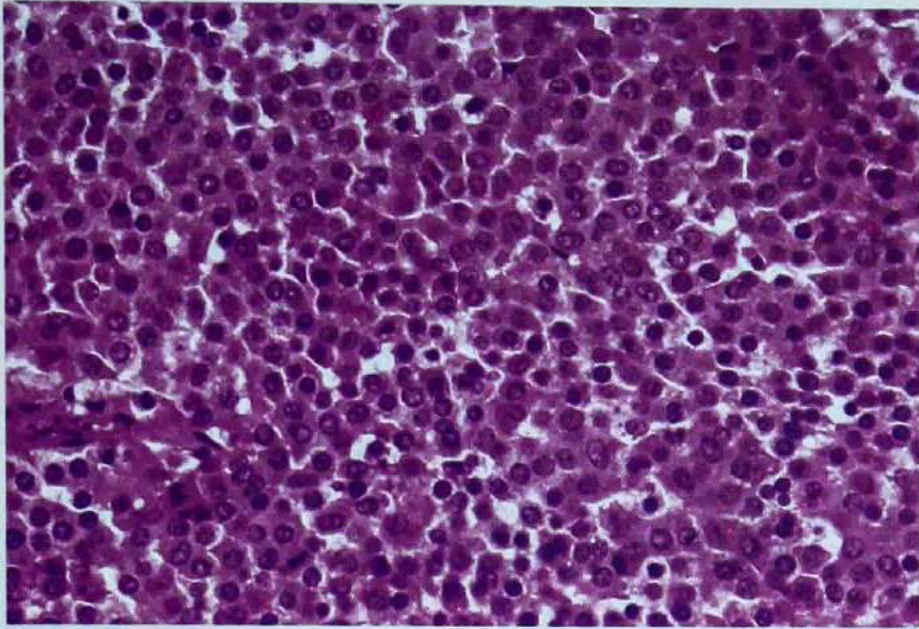


Figura 19-4 Adenom hipofizar. Monomorfismul acestor celule contrastează semnificativ cu variabilitatea celulelor observată în hipofiza anterioară normală, ilustrată în Figura 19-1. Se observă și absența rețelei de reticulină.

REZUMAT

Hiperpituitarismul

- Cea mai frecventă cauză de hiperpituitarism este un adenom al lobului anterior al hipofizei.
- Adenoamele hipofizare pot fi macroadenoame (peste 1 cm în diametru) sau microadenoame (diametru mai mic de 1 cm), iar la evaluarea clinică ele pot fi funcționale sau non-funcționale.
- Macroadenoamele pot produce efecte de compresiune tumorală, inclusiv tulburări vizuale.
- Adenoamele funcționale se asociază cu semne și simptome endocrine distincte.
- Mutațiile genei *GNAS1*, care conduc la activarea constitutivă a proteinei G stimulatorie, reprezintă una dintre cele mai frecvente anomalii genetice.
- Cele două elemente morfologice distinctive care caracterizează majoritatea adenoamelor sunt monomorfismul celular și absența rețelei de reticulină.

Prolactinoamele

Prolactinoamele reprezintă cel mai frecvent tip de adenoame hipofizare hiperfuncționale. Ele variază în dimensiune de la microadenoame până la tumori voluminoase, expansive, asociate cu un efect de compresiune tumorală semnificativ. Prin tehnici de imunohistochimie, în citoplasma celulelor neoplazice poate fi pusă în evidență prezența prolactinei.

Hiperprolactinemia determină amenoree, galactoree, pierderea libidoului și infertilitate. Deoarece multe dintre manifestările clinice ale hiperprolactinemiei (e.g. amenoreea) sunt mai evidente la femeile în premenopauză decât la bărbați sau la femeile aflate la menopauză, prolactinoamele sunt diagnosticate într-un stadiu mai incipient la femeile de vârstă fertilă decât la alte persoane. În schimb, la bărbați și la femeile vârstnice, manifestările hormonale pot fi foarte subtile, iar tumora poate atinge dimensiuni considerabile înainte ca acești pacienți să ajungă la medic. Hiperprolactinemia poate fi cauzată și de alte afecțiuni sau factori în afară de adenoamele hipofizare secretoare de prolactină, precum sarcina, terapia cu doze mari de estrogeni, insuficiența renală, hipotiroidismul, leziunile

hipotalamice și medicamentele antidopaminergice (e.g. rezerpina). În plus, orice formațiune localizată în compartimentul supraselar poate perturba influența inhibitorie normală a hipotalamusului asupra secreției de prolactină, conducând la hiperprolactinemie - mecanism cunoscut drept *sindrom de tijă hipofizară*. Astfel, creșterile ușoare ale prolactinei serice (mai mici de 200 $\mu\text{g/l}$) la un pacient cu adenom hipofizar nu indică neapărat un neoplasm secretor de prolactină.

Adenoamele secretoare de hormon de creștere (cu celule somatotrope)

Tumorile secretoare de hormon de creștere (adenoamele cu celule somatotrope), inclusiv cele care produc un amestec de hormon de creștere și alți hormoni (e.g. prolactină), reprezintă al doilea ca frecvență de adenom hipofizar funcțional. Întrucât manifestările clinice ale excesului hormonului de creștere pot fi subtile, adenoamele cu celule somatotrope pot deveni foarte voluminoase înainte de a produce simptome. La examinarea microscopică, adenoamele secretoare de hormon de creștere sunt alcătuite din celule cu granulații dense sau fine, iar colorațiile imunohistochimice demonstrează prezența hormonului de creștere în citoplasma celulelor neoplazice. De asemenea, frecvent sunt prezente și mici cantități de prolactină imunoreactivă.

Hipersecreția persistentă a hormonului de creștere stimulează secreția hepatică a factorului de creștere I insulin-like (somatomedina C), care este responsabil de multe dintre manifestările clinice. Atunci când un adenom secretor de hormon de creștere se dezvoltă înainte de închiderea epifizelor, adică la copiii prepubertari, nivelurile mari ale hormonului determină *gigantism*. Această afecțiune se caracterizează prin creșterea generalizată a dimensiunilor corpului, cu membre superioare și inferioare disproporționate de lungi. Dacă nivelurile crescute ale hormonului de creștere persistă sau apar după închiderea cartilajelor de creștere epifizare, persoanele afectate dezvoltă *acromegalie*, în care hipertrofia afectează țesuturile moi, țesutul cutanat și viscerele, precum și oasele feței, mâinilor și picioarelor. Creșterea în dimensiuni a mandibulei determină prognatism, cu lățirea etajului inferior al feței și apariția unor spații interdentare. Măinile și picioarele au dimensiuni mărite, iar degetele sunt late, cu aspect asemănător unor cârnați. De obicei, pacienții cu gigantism prezintă și semne de acromegalie.

Excesul de hormon de creștere se asociază și cu alte tulburări, precum toleranță anormală la glucoză și diabet zaharat, slăbiciune musculară generalizată, hipertensiune arterială, artrită, osteoporoză și insuficiență cardiacă congestivă. În cazul unor adenoame secretoare de hormon de creștere poate fi demonstrată prezența prolactinei, iar uneori aceasta este secretată în cantități suficiente pentru a determina semne și simptome de hiperprolactinemie.

Adenoamele secretoare de hormon adrenocorticotrop (cu celule corticotrope)

Majoritatea adenoamelor cu celule corticotrope sunt mici (microadenoame) în momentul diagnosticului. Acestea prezintă o reacție pozitivă la colorația PAS (cu acid periodic și reactiv Schiff) ca urmare a acumulării proteinei ACTH glicozilate. Ca și în cazul altor hormoni hipofizari, granulele de secreție pot fi identificate prin metode imunohistochimice. La microscopul electronic, ele apar ca granule

electrono-dense delimitate de o membrană, având un diametru mediu de 300 nm.

Adenoamele cu celule corticotrope pot fi silențioase, asimptomatice, sau pot determina *hipercorticism*, manifestat ca *sindrom Cushing* din cauza efectului stimulator al ACTH asupra corticosuprarenalei. Sindromul Cushing, care va fi discutat în detaliu ulterior în contextul afecțiunilor glandei suprarenale, poate fi cauzat de multe alte boli în afară de neoplasmele hipofizare secretoare de ACTH. Atunci când *hipercorticismul* este determinat de producția hipofizară excesivă de ACTH, afecțiunea este denumită *boala Cushing*, după numele Dr. Harvey Cushing care a descris inițial acest tip de *hipercorticism*. După excizia chirurgicală a glandelor suprarenale pentru tratarea sindromului Cushing, se pot dezvolta adenoame cu celule corticotrope voluminoase, cu evoluție agresivă. În majoritatea cazurilor, această afecțiune, cunoscută sub denumirea de *sindrom Nelson*, apare ca urmare a pierderii efectului inhibitor exercitat de corticosteroizii suprarenalieni asupra unui microadenom cu celule corticotrope preexistent. Deoarece glandele suprarenale sunt absente la persoanele cu sindrom Nelson, *hipercorticismul* este absent. În schimb, pacienții se prezintă cu efecte de compresie tumorală induse de tumora hipofizară. În plus, întrucât ACTH este sintetizat ca parte a unui prehormon mai mare care include hormonul melanocito-stimulator (MSH), pacienții pot prezenta hiperpigmentare cutanată.

Alte neoplasme ale hipofizei anterioare

- *Adenoamele cu celule gonadotrope (secretoare de hormon luteinizant [LH] și hormon foliculostimulator [FSH])* pot fi dificil de diagnosticat deoarece eliberează cantități insuficiente de hormoni și într-un ritm variabil, iar producția de secreție nu determină de obicei un sindrom clinic care poate fi recunoscut. De obicei, aceste tumori sunt depistate atunci când au devenit suficient de voluminoase pentru a cauza semne și simptome neurologice, precum tulburări de vedere, cefalee, diplopie sau apoplexie hipofizară. Celulele neoplazice prezintă de obicei imunoactivitate pentru subunitatea α comună a gonadotropinelor și pentru subunitățile specifice β -FSH și β -LH; hormonul secretat cu predilecție este FSH.
- *Adenoamele cu celule tireotrope (secretoare de hormon stimulator tiroidian [TSH])* constituie aproximativ 1% din toate adenoamele hipofizare și reprezintă o cauză rară de hipertiroidism.
- *Adenoamele hipofizare non-funcționale* cuprind atât adenoame silențioase din punct de vedere clinic, identice cu adenoamele funcționale descrise mai sus (de exemplu, *adenom silențios cu celule gonadotrope*), cât și adenoame *hormon-negative* adevărate (cu celule nule); acestea din urmă sunt relativ rare și multe dintre ele au fost reclasificate utilizând tehnici mai avansate de diagnostic. Adenoamele non-funcționale reprezintă aproximativ 25% din toate tumorile hipofizare. Nu este surprinzător faptul că adenoamele non-funcționale se prezintă de obicei prin efecte de compresie tumorală. De asemenea, aceste leziuni pot compromite hipofiza anterioară restantă suficient pentru a cauza hipopituitarism.
- *Carcinoamele hipofizare sunt excepțional de rare*. Pe lângă extinderea locală dincolo de șaua turcească, aceste tumori se asociază practic întotdeauna cu metastaze la distanță.

REZUMAT

Manifestările clinice ale adenoamelor hipofizare

- *Prolactinoame*: amenoree, galactoree, pierderea libidoului și infertilitate
- *Adenoame secretoare de hormon de creștere (cu celule somatotrope)*: gigantism (la copii), acromegalie (la adulți) și toleranță alterată la glucoză și diabet zaharat
- *Adenoame cu celule corticotrope*: sindrom Cushing, hiperpigmentare cutanată
- Toate adenoamele hipofizare, în special adenoamele non-funcționale, pot fi asociate cu efecte de compresie tumorală și hipopituitarism.

HIPOPITUITARISMUL

Hipofuncția hipofizei anterioare apare în condițiile pierderii sau absenței a 75% sau mai mult din parenchimul glandei. Aceasta poate fi *congenitală* (extrem de rar) sau poate fi rezultatul multor afecțiuni *dobândite*, proprii hipofizei. Mai puțin frecvent, bolile care afectează transportul factorilor eliberatori ai hormonilor hipofizari de la hipotalamus, cum ar fi tumorile hipotalamice, pot determina hipofuncția hipofizei anterioare. *Hipopituitarismul însoțit de dovezi ale disfuncției hipofizei posterioare sub forma diabetului insipid* (a se vedea mai jos) este aproape întotdeauna de origine hipotalamică. În majoritatea cazurilor hipofuncția adenohipofizei este determinată de:

- Adenoamele hipofizare non-funcționale (discutate mai sus)
- Necroza ischemică a hipofizei anterioare, o cauză importantă de insuficiență hipofizară. Adenohipofiza are o capacitate de stocare considerabilă; implicit, este necesar să se producă distrugerea unei părți semnificative a glandei (75% sau mai mult) înainte de apariția semnelor și simptomelor de hipopituitarism. *Sindromul Sheehan* sau necroza postpartum a hipofizei anterioare reprezintă cea mai comună formă de necroză ischemică clinic manifestă a hipofizei anterioare. În timpul sarcinii adenohipofiza crește considerabil în dimensiuni, în principal din cauza creșterii dimensiunii și numărului celulelor secretoare de prolactină. Această creștere fiziologică în dimensiuni a glandei nu este însă acompaniată de creșterea vascularizației asigurate de sistemul venos portal, sistem caracterizat printr-o presiune scăzută. Astfel, glanda mărită devine vulnerabilă la leziuni ischemice, mai ales la femeile care prezintă hemoragii semnificative și hipotensiune în perioada peripartum. Deoarece primește sânge direct din ramurile arteriale, hipofiza posterioară este mult mai puțin susceptibilă la leziuni ischemice și prin urmare nu este de obicei afectată. Necroza hipofizară clinic semnificativă poate fi întâlnită și în alte afecțiuni, inclusiv în coagularea intravasculară diseminată, siclemie, hipertensiune intracraniană, leziuni traumatice și șoc de orice etiologie. Glanda reziduală este micșorată și prezintă cicatrici.
- Ablația hipofizei prin intervenție chirurgicală sau iradiere
- Alte etiologii mai puțin frecvente ale hipofuncției adenohipofizei, care includ leziuni inflamatorii precum sarcoidoza sau tuberculoza, traumatisme și neoplasme cu metastaze hipofizare.

Manifestările clinice ale hipofunției adenohipofizei depind de tipul de hormoni care lipsește. La copii, ca urmare a deficitului hormonului de creștere, poate apărea insuficiența de creștere (*nanismul hipofizar*). Deficitul de gonadotropine sau de hormon eliberator al gonadotropinei (GnRH) determină amenoree și infertilitate la femei, iar la bărbați scăderea libidoului, impotență și pierderea pilozității pubiene și axilare. Deficitele de TSH și ACTH conduc la simptome de hipotiroidism și, respectiv, insuficiență suprarenaliană, iar acestea vor fi discutate în continuare. Deficitul de prolactină are ca rezultat incapacitatea de alăptare postpartum. Hipofiza anterioară reprezintă și o bogată sursă de MSH, sintetizat din aceeași moleculă precursor ca și ACTH; implicit, una dintre manifestările hipopituitarismului este paloarea cauzată de pierderea efectelor stimulatorie exercitate de MSH asupra melanocitelor.

AFECTIUNILE HIPOFIZEI POSTERIOARE

Hipofiza posterioară sau neurohipofiza este alcătuită din celule gliale modificate (numite *pituicite*) și axoni ai neuronilor din nucleii supraoptic și paraventricular ai hipotalamusului. Neuronii hipotalamici sintetizează două peptide: hormonul antidiuretic (ADH) și ocitocina. Aceștia sunt depozitați în terminațiile axonilor de la nivelul neurohipofizei și eliberați în circulație ca răspuns la anumiți stimuli. Ocitocina stimulează contracția musculaturii netede a uterului în timpul sarcinii și pe cea a musculaturii din jurul canalelor galactofore ale glandelor mamare. Perturbarea sintezei și eliberării de ocitocină nu a fost asociată cu anomalii clinice importante. Afecțiunile hipofizei posterioare cu răsunet clinic vizează producția de ADH. Printre aceste afecțiuni se numără *diabetul insipid* și *secreția unor cantități excesive de ADH*.

ADH este un hormon nonapeptidic sintetizat predominant în nucleul supraoptic. Ca răspuns la anumiți

stimuli, cum ar fi creșterea presiunii oncotice plasmatice, distensia atriului stâng, efortul fizic și unele stări emoționale, ADH este eliberat din terminațiile axonilor neurohipofizei în circulația sistemică. Hormonul acționează asupra tubilor colector ai rinichilor, unde determină reabsorbția apei libere. Deficitul de ADH conduce la apariția *diabetului insipid*, o afecțiune caracterizată prin urinare excesivă (poliurie) determinată de incapacitatea rinichilor de a reabsorbi în mod adecvat apa din urină. Printre cauzele diabetului insipid se numără traumatismele craniene, neoplasmale și bolile inflamatorii ale hipotalamusului și ale hipofizei, precum și intervențiile chirurgicale ce implică aceste două structuri. Uneori afecțiunea se poate dezvolta spontan (*idiopatic*) în absența unei boli primare. Diabetul insipid care apare din cauza deficitului de ADH este numit *central*, pentru a-l diferenția de diabetul insipid *nefrogen* ce se dezvoltă ca urmare a pierderii responsivității tubilor renali la ADH circulant. Ambele afecțiuni au manifestări clinice similare care includ eliminarea unui volum foarte mare de urină diluată cu o densitate specifică extrem de scăzută. Sodiul seric și osmolalitatea sunt crescute din cauza pierderii renale excesive de apă liberă, ceea ce conduce la apariția senzației de sete și la polidipsie. Pacienții care își pot asigura aportul de apă pot compensa pierderile urinare; dar pacienții obnubiți, imobilizați la pat, sau care au dificultăți de orice fel privind ingestia de apă pot dezvolta o stare de deshidratare cu potențial letal.

În *sindromul secreției inadecvate de ADH (SIADH)*, excesul de ADH poate fi cauzat de mai multe afecțiuni extracraniene și intracraniene. Acest sindrom conduce la reabsorbția unor cantități excesive de apă liberă, ceea ce duce la instalarea hiponatremiei. Printre cele mai frecvente cauze de SIADH se află secreția ectopică a ADH de către tumori maligne (în special de către carcinoamele pulmonare cu celulă mică), afecțiunile pulmonare non-neoplazice și lezarea hipotalamusului sau a neurohipofizei. Tabloul clinic al SIADH este dominat de hiponatremie, edem cerebral și disfuncțiile neurologice consecutive. Cu toate că apa totală din organism este crescută, volumul sanguin rămâne normal, iar edemele periferice nu se dezvoltă.

GLANDA TIROIDĂ

Glanda tiroidă este alcătuită din doi lobi laterali voluminoși conectați printr-un istm relativ subțire, localizat de obicei inferior și anterior de laringe. Din punct de vedere embriologic, tiroida provine dintr-o evaginație a epiteliului faringian aflat în curs de dezvoltare care coboară de la foramen cecum la baza limbii, ajungând în poziția normală, în partea anterioară a gâtului. Această coborâre explică prezența ocazională de *țesut tiroidian ectopic*, cel mai adesea localizat la baza limbii (*tiroidă linguală*) sau în alte zone mai înalte de la nivelul gâtului.

Tiroida este împărțită în lobuli, fiecare dintre aceștia fiind alcătuit din aproximativ 20-40 de foliculi uniform dispersați. Foliculii pot avea dimensiune uniformă sau variabilă și sunt tapetați de epiteliu cuboidal sau epiteliu cilindric aplatizat, care conține tireoglobulină, proteina

precursor iodată a hormonilor tiroidieni activi. Ca răspuns la factorii tropici eliberați de hipotalamus, celulele tireotrope ale hipofizei anterioare eliberează TSH (numit și *tireotropină*) în circulația sistemică. Fixarea TSH pe receptorul său de la nivelul epiteliului folicular tiroidian este urmată de activarea și modificarea conformațională a receptorului, ceea ce îi permite să se cupleze cu o proteină G stimulatorie (Fig. 19-5). Activarea proteinei G va determina în final creșterea nivelurilor intracelulare ale AMPc, ceea ce va stimula sinteza și eliberarea hormonilor tiroidieni, procese mediate de protein-kinaze AMPc-dependente. Celulele epiteliului folicular tiroidian transformă tireoglobulina în *tiroxină* (T_4) și într-o mai mică măsură în *triiodotironină* (T_3). T_4 și T_3 sunt eliberate în circulația sistemică, unde în majoritate se fixează reversibil de proteine plasmatice

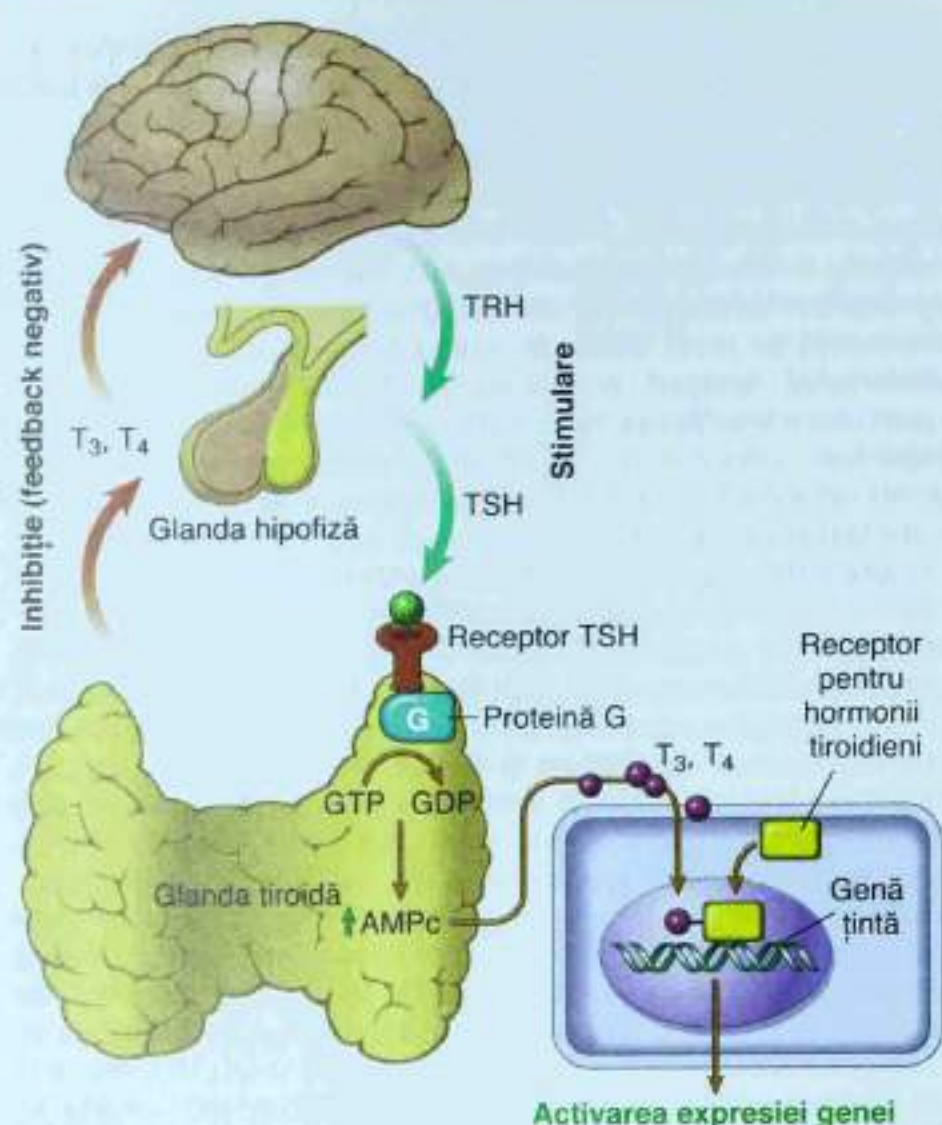


Figura 19-5 Homeostazia axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian și mecanismul de acțiune a hormonilor tiroidieni. Secreția hormonilor tiroidieni (T_3 și T_4) este controlată de factori trofici secretați atât de hipotalamus, cât și de hipofiză. Nivelurile scăzute ale T_3 și T_4 stimulează eliberarea hormonului eliberator al tireotropinei (TRH) din hipotalamus și a hormonului stimulator tiroidian (TSH) din hipofiza anterioară, fapt ce determină creșterea nivelurilor T_3 și T_4 . În continuare, creșterea nivelurilor T_3 și T_4 inhibă atât secreția TRH, cât și pe cea a TSH. Această relație se numește buclă de feedback negativ. TSH se fixează pe receptorul TSH al epiteliului folicular tiroidian, ceea ce determină activarea proteinelor G, eliberarea AMP ciclic (AMPc) și sinteza și secreția mediate de AMPc a hormonilor tiroidieni (T_3 și T_4). La nivel periferic, T_3 și T_4 interacționează cu receptorul hormonilor tiroidieni (TR), formând un complex care este translocat în nucleul unde se leagă de așa-numitele elemente de răspuns tiroidian (TRE) din genele țintă și inițiază transcripția.

circulante, precum globulina care leagă T_4 , pentru a fi transportate la țesuturile periferice. Proteinele de legare au rolul de a menține concentrațiile serice ale formelor nefixate (libere) ale T_3 și T_4 într-un interval îngust, și în același timp asigură disponibilitatea hormonilor pentru țesuturi. La nivel periferic, majoritatea T_4 liber este deiodat și astfel se formează T_3 ; T_3 se leagă de receptorii nucleari ai hormonilor tiroidieni din celulele țintă cu o afinitate de 10 ori mai mare decât T_4 și are o activitate proporțional mai crescută. Interacțiunea hormonilor tiroidieni cu receptorii nucleari ai hormonilor tiroidieni (TR) are ca urmare formarea unui complex hormon-receptor care se leagă de elementele de răspuns tiroidian (TRE) din genele țintă, intervenind în reglarea transcripției lor. Hormonii tiroidieni au diverse efecte celulare, care includ intensificarea catabolismului carbohidraților și a lipidelor și stimularea sintezei de proteine în multe celule. Rezultatul net al acestor procese este creșterea ratei metabolismului bazal.

Recunoașterea și diagnosticarea bolilor tiroidiene este importantă, deoarece majoritatea răspund la tratament medical sau chirurgical. Afecțiunile tiroidiene pot fi clasificate în boli caracterizate prin hipersecreție de hormoni tiroidieni (hipertiroidism), boli caracterizate prin deficit de hormoni tiroidieni (hipotiroidism), și formațiuni tumorale tiroidiene. În continuare sunt prezentate consecințele clinice ale disfuncției tiroidiene, urmate de o trecere în revistă a afecțiunilor care induc aceste tulburări.

HIPERTIROIDISMUL

Tireotxicoza este o stare hipermetabolică cauzată de creșterea nivelurilor circulante ale formelor libere de T_3 și T_4 . Deoarece de obicei este determinată de hiperfuncția glandei tiroide, tireotxicoza este adesea denumită hipertiroidism. Cu toate acestea, în anumite afecțiuni supraproducția este fie asociată cu eliberarea excesivă a prehormonului tiroidian (de exemplu, în tiroidite), fie provine dintr-o sursă extratiroidiană (Tabelul 19-2). Astfel, strict vorbind, hipertiroidismul reprezintă doar o categorie (deși cea mai frecvent întâlnită) a tireotxicozei. În pofida acestei distincții clare, următoarea discuție aderă la practica frecventă în care termenii de tireotxicoză și hipertiroidism sunt interschimbabili.

Manifestările clinice ale tireotxicozei sunt foarte variabile și includ modificări asociate cu starea hipermetabolică indusă de cantitățile excesive de hormoni tiroidieni, precum și modificări asociate cu stimularea excesivă a sistemului nervos simpatic:

- **Simptome constituționale:** Tegumentul persoanelor cu tireotxicoză este de obicei catifelat, cald și hiperemic; intoleranța la căldură și transpirațiile excesive sunt comune. Hiperactivitatea simpatică și starea hipermetabolică duc la scădere ponderală în pofida apetitului crescut.
- **Simptome gastrointestinale:** Stimularea intestinului determină hipermotilitate, malabsorbție și diaree.
- **Simptome cardiovasculare:** Palpitațiile și tahicardia sunt frecvente; pacienții vârstnici pot dezvolta insuficiență

Tabelul 19-2 Cauzele tireotxicozei

Asociată cu hipertiroidism
Primară
Hiperplazie toxică difuză (boala Graves)
Gușă multinodulară hiperfuncțională („toxică”)
Adenom hiperfuncțional („toxic”)
Hipertiroidism indus de iod
Secundară
Adenom hipofizar secretor de TSH (rar)*
Neasociată cu hipertiroidism
Tiroidită granulomatoasă (de Quervain) (dureroasă)
Tiroidită limfocitară subacută (nedureroasă)
Struma ovarii (teratom ovarian cu țesut tiroidian)
Tireotxicoză auto-indusă (aport exogen de tiroxină)

TSH, hormon stimulator tiroidian

*Asociat cu TSH crescut; toate celelalte cauze de tireotxicoză se asociază cu TSH scăzut.



Figura 19-6 Pacientă cu hipertiroidism. Privirea fixă, cu fante palpebrale largi, cauzată de hiperactivitatea sistemului nervos simpatic, este unul dintre semnele clasice ale acestei afecțiuni. În boala Graves, una dintre cele mai importante cauze de hipertiroidism, acumularea de țesut conjunctiv lax posterior de orbite contribuie suplimentar la aspectul proeminent al ochilor.

cardiacă congestivă, consecință a agravării unei boli cardiace pre-existente.

- **Simptome neuromusculare:** Frecvent pacienții acuză nervozitate, tremor și iritabilitate. Aproximativ 50% din pacienți dezvoltă slăbiciune musculară proximală (*miopatie tiroidiană*).
- **Manifestări oculare:** privirea fixă, fantele palpebrale largite și asinergia oculopalpebrală la privirea în jos sunt prezente ca urmare a suprastimulării simpatică a mușchiului ridicător al pleoapei superioare (Fig. 19-6). Totuși, adevărata *oftalmopatie tiroidiană* asociată cu proptoză este o caracteristică întâlnită numai în boala Graves (discutată mai jos).
- **Criza tireotoxică** este termenul utilizat pentru debutul brusc al unui hipertiroidism sever. Această afecțiune apare cel mai frecvent la pacienții cu boală Graves, probabil ca urmare a unei creșteri acute a nivelurilor catecolaminelor, de exemplu în perioadele de stres. Criza tireotoxică este o urgență medicală: în absența tratamentului, un număr important de pacienți decedează din cauza aritmiilor cardiace.
- **Hipertiroidismul apatic** se referă la tireotxicoza apărută la persoanele vârstnice, la care manifestările tipice ale excesului de hormoni tiroidieni întâlnite la pacienții mai tineri sunt atenuate. În aceste cazuri, diagnosticul este stabilit de obicei cu ocazia investigațiilor de laborator efectuate pentru scădere ponderală inexplicabilă sau pentru agravarea unei boli cardiovasculare.

Diagnosticul de hipertiroidism se bazează pe tabloul clinic și investigațiile paraclinice. *Dozarea TSH seric este cel mai util test unic de screening pentru hipertiroidism*, deoarece nivelurile TSH sunt scăzute chiar și în stadiile incipiente când afecțiunea poate fi încă subclinică. În cazurile rare de hipertiroidism asociat afecțiunilor hipofizare sau hipotalamice (hipertiroidism secundar), TSH este fie normal, fie crescut. O valoare scăzută a TSH este de obicei însoțită de niveluri ridicate ale T_4 liber. La unii pacienți, hipertiroidismul apare predominant ca urmare a creșterii nivelurilor circulante ale T_3 (toxicoză T_3). În astfel de situații nivelurile T_4 liber pot fi scăzute, iar determinarea directă a

T_3 seric poate fi utilă. Odată ce diagnosticul de tireotxicoză a fost confirmat printr-o combinație între dozarea TSH și dozările hormonilor tiroidieni liberi, testul pentru determinarea captării iodului radioactiv de către glanda tiroidă poate fi valoros în stabilirea etiologiei. De exemplu, această investigație poate arăta o captare crescută difuz (care implică întreaga glandă) în boala Graves, o captare crescută la nivelul unui nodul solitar în adenomul toxic, sau o captare scăzută în tiroidită.

HIPOTIROIDISMUL

Hipotiroidismul este cauzat de orice dereglare structurală sau funcțională ce interferează cu producția unor niveluri adecvate de hormoni tiroidieni. Ca și în cazul hipertiroidismului, această afecțiune poate fi clasificată în hipotiroidism primar, dacă este cauzat de o anomalie intrinsecă a glandei tiroide, și hipotiroidism secundar dacă este cauzat de afecțiuni hipotalamice sau hipofizare (Tabelul 19-3). La nivel mondial, cea mai frecventă cauză de hipotiroidism este deficitul de iod din alimentație (a se vedea mai jos), pe când în țările cele mai dezvoltate predomină cauzele autoimune. Defectele genetice care afectează dezvoltarea glandei tiroide (*disgenezia tiroidiană*) sau sinteza hormonilor tiroidieni (*gușa dishormonogenetică*) sunt relativ rare.

Manifestările clinice ale hipotiroidismului includ cretinismul și mixedemul.

- **Cretinismul** se referă la hipotiroidismul care se dezvoltă în perioada de sugar sau în primii ani ai copilăriei. În trecut, această afecțiune era relativ frecventă în anumite regiuni ale lumii unde deficitul de iod din alimentație este endemic, cum ar fi zonele muntoase din Himalaya și Anzi (*cretinism endemic*). În prezent, boala este mult mai rară datorită suplimentării pe scară largă a alimentelor cu iod. Unele defecte enzimatice interferează cu sinteza hormonilor tiroidieni și reprezintă o cauză de *cretinism sporadic*. Tabloul clinic al cretinismului include anomalii de dezvoltare a sistemului scheletic și a sistemului nervos central, cu retard mintal sever, statură

Tabelul 19-3 Cauzele hipotiroidismului

Primar
Anomalii rare de dezvoltare (disgenezie tiroidiană): mutații ale <i>PAX8</i> , <i>FOXE 1</i>
Defect congenital de biosinteză (gușa dishormonogenetică)*
Post-ablație
Intervenție chirurgicală, radioterapie sau iradiere externă
Hipotiroidism autoimun
Tiroidită Hashimoto*
Deficit de iod*
Medicamente (litiu, substanțe iodate, acid p-aminosalicilic)*
Secundar (central)
Insuficiență hipofizară
Insuficiență hipotalamică (rară)

FOXE 1, gena forkhead box E 1; *PAX8*, gena paired box 8.

* Se asociază cu mărirea în dimensiuni a tiroidei (*hipotiroidism gușogen*). Tiroidita Hashimoto și hipotiroidismul post-ablație sunt responsabile de majoritatea cazurilor de hipotiroidism din țările dezvoltate.

scundă, trăsături faciale grosiere, macroglosie (mărirea în dimensiuni a limbii și protruzia acesteia) și hernie ombilicală. Severitatea afectării mintale din cretinism pare a fi direct influențată de momentul instalării deficitului în perioada vieții intrauterine. În mod normal, hormonii materni esențiali pentru dezvoltarea creierului fetal, inclusiv T_3 și T_4 , traversează placenta. Dacă deficitul matern de hormoni tiroidieni este prezent înainte de dezvoltarea glandei tiroide fetale, retardul mintal va fi sever. În schimb, dacă scăderea nivelului hormonilor tiroidieni materni se produce mai târziu în evoluția sarcinii, după ce tiroida fetală s-a dezvoltat, creierul fetal se dezvoltă normal.

- Hipotiroidismul care apare la copiii mai mari și la adulți determină apariția bolii cunoscută sub denumirea de *mixedem*. Mixedemul sau boala Gull a fost pentru prima dată asociat cu disfuncția tiroidiană de către Sir William Gull în anul 1873 într-o lucrare despre apariția *stării cretinoide* la adulți. Manifestările mixedemului includ apatie generalizată și lentă în gândire, care în stadiile incipiente ale bolii pot mima depresia. Pacienții sunt pasivi, au intoleranță la frig și frecvent sunt obezi. În tegumente, țesutul subcutanat și unele zone viscerale se acumulează lichid de edem bogat în mucopolizaharide care va determina o lățire și aspritate a trăsăturilor faciale, mărirea în dimensiuni a limbii (macroglis) și îngroșarea vocii. Motilitatea intestinală este scăzută, determinând apariția constipației. Revărsatele pericardice sunt frecvent întâlnite; în stadiile mai avansate, inima este mărită și se poate dezvolta insuficiența cardiacă.

Investigațiile de laborator au un rol esențial în diagnostic atunci când se suspectează un hipotiroidism. Ca și în cazul hipertiroidismului, dozarea TSH seric reprezintă cel mai sensibil test de screening pentru această afecțiune. În hipotiroidismul primar, TSH seric este crescut ca urmare a dispariției feedback-ului negativ exercitat asupra hormonului eliberator al tireotropinei în hipotalamus și asupra producției de TSH în hipofiză. Concentrația TSH nu este crescută la pacienții cu hipotiroidism cauzat de afecțiuni primare hipotalamice sau hipofizare. Indiferent de cauză, nivelul seric al T_4 este scăzut la pacienții cu hipotiroidism.

TIROIDITELE

Tiroiditele sau inflamațiile glandei tiroide cuprind un grup heterogen de boli caracterizate printr-o formă de inflamație a țesutului tiroidian. Tiroiditele pot fi împărțite în boli care produc un tablou clinic acut cu durere severă la nivelul glandei tiroide (de exemplu, tiroidită infecțioasă, tiroidită granulomatoasă [de Quervain]), și boli în care inflamația este relativ redusă, manifestate în principal prin disfuncție tiroidiană (tiroidită limfocitară subacută [„nedureroasă”] și tiroidită fibroasă [Reidel]). În această secțiune sunt prezentate tipurile de tiroidită mai des întâlnite și clinic semnificative: (1) tiroidita Hashimoto (sau tiroidita cronică limfocitară); (2) tiroidita granulomatoasă [de Quervain]; și (3) tiroidita limfocitară subacută.

Tiroidita cronică limfocitară (Hashimoto)

Tiroidita Hashimoto este cea mai frecventă cauză de hipotiroidism în regiunile lumii unde nivelurile de iod sunt suficiente. Afecțiunea se caracterizează prin insuficiență tiroidiană progresivă, secundară distrugerii autoimune a glandei

tiroide. Cea mai mare prevalență se înregistrează la persoanele între 45 și 65 de ani, fiind mai frecventă la femei decât la bărbați; raportul femei:bărbați variază între 10:1 și 20:1. Cu toate că este în principal o afecțiune a femeilor mai vârstnice, poate apărea și la copii și reprezintă o importantă cauză de gușă non-endemică la această categorie de pacienți.

PATOGENEZĂ

Tiroidita Hashimoto este cauzată de o anomalie a **auto-toleranței** (Capitolul 4) față de autoantigenele tiroidiene. Ca urmare, autoanticorpii circulanți orientați împotriva antigenelor tiroidiene sunt prezenți la majoritatea pacienților, la care se constată dispariția celulelor epiteliale tiroidiene (tireocite) și înlocuirea lor cu un infiltrat cu celule mononucleare și fibroză. Evenimentele declanșatoare care conduc la perturbarea auto-toleranței nu sunt complet elucidate, dar au fost identificate mai multe mecanisme imunologice care ar putea fi implicate în distrugerea tireocitelor (Fig. 19-7), și anume:

- **Moartea celulară mediată de limfocitele T citotoxice CD8+**: limfocitele T citotoxice CD8+ pot determina distrugerea tireocitelor.
- **Moartea celulară mediată de citokine**: Activarea excesivă a limfocitelor T duce la producția de citokine inflamatorii în glanda tiroidă, precum interferonul- γ , cu recrutarea consecutivă a macrofagelor, activarea lor și lezarea foliculilor.
- **Fixarea anticorpilor antitiroidieni** (anticorpi antitireoglobulină și antiperoxidază tiroidiană), urmată de citotoxicitate mediată celular anticorp-dependentă (Capitolul 4).

Existența unei componente genetice în patogeniza bolii este susținută de concordanța bolii la până la 40% din gemenii monoziți, precum și de prezența anticorpilor antitiroidieni circulanți la aproximativ 50% din frații asimptomatici ai pacienților afectați. Susceptibilitatea crescută pentru tiroidita Hashimoto se corelează cu prezența polimorfismelor mai multor gene implicate în reglarea răspunsului imun, dintre care cea mai importantă este asocierea cu **gena antigenului 4 al limfocitelor T citotoxice (CTLA4)**, care codifică un reglator negativ al funcției celulelor T (Capitolul 4).

MORFOLOGIE

De obicei, tiroida este mărită în dimensiuni difuz și simetric, deși în unele cazuri se poate observa o mărire mai localizată. Pe secțiune glanda are aspect palid, este de culoare gri-cafenie, are consistență fermă și este relativ friabilă. Examinarea microscopică arată infiltrarea extinsă a parenchimului printr-un **infiltrat inflamator cu celule mononucleare** care conține limfocite mici, plasmocite și formează **centrii germinativi** bine dezvoltați (Fig. 19-8). Foliculii tiroidieni sunt atrofici și tapetați în multe regiuni de celule epiteliale numite **celule Hürthle** sau **oxifile**, caracterizate prin citoplasmă eozinofilă și granulară abundentă. Acesta este un răspuns metaplastic al epitelului folicular cuboidal aplatizat normal la prezența agresiunii; la examinarea

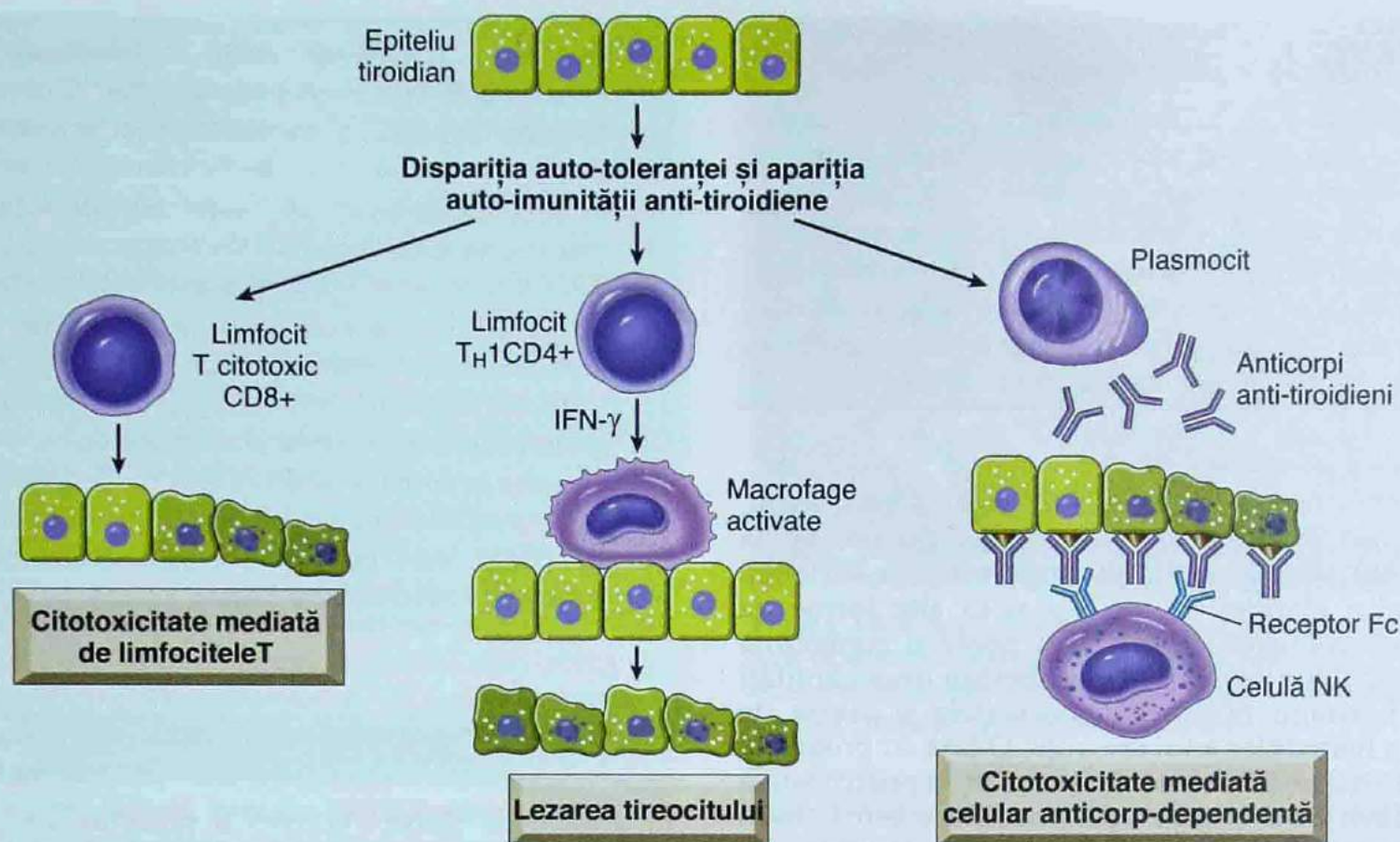


Figura 19-7 Patogeneza tiroiditei Hashimoto. Perturbarea toleranței imune față de autoantigenele tiroidiene conduce la distrugerea autoimună progresivă a tireocitelor de limfocitele T citotoxice din infiltratul inflamator, de citokinele eliberate local, sau prin citotoxicitate anticorp-dependență.

cu microscopul electronic, celulele Hürthle conțin numeroase mitocondrii proeminente. Țesutul conjunctiv interstițial este prezent în cantitate crescută și poate fi foarte abundent. Mai rar, tiroida este mică și atrofiată ca urmare a unei fibroze extinse (**forma fibrozantă**). Spre deosebire de tiroidita Reidel, fibroza nu depășește capsula glandei.

Manifestări clinice

Tabloul clinic la debut al tiroiditei Hashimoto se caracterizează prin *mărirea nedureroasă în dimensiuni a glandei tiroide, asociată de obicei cu un oarecare grad de hipotiroidism*, la o femeie de vârstă mijlocie. Mărirea glandei

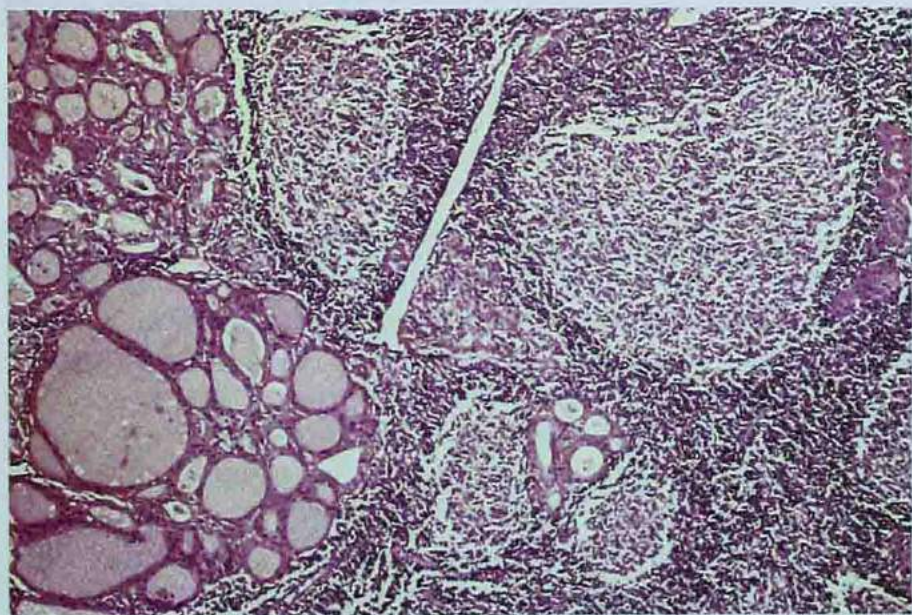


Figura 19-8 Tiroidită Hashimoto. Parenchimul tiroidian conține un infiltrat limfocitar dens cu centrii germinativi. De asemenea, se pot observa foliculi tiroidieni reziduali tapetați cu celule Hürthle intens eozinofile.

este în general simetrică și difuză, dar în unele cazuri poate fi suficient de localizată pentru a ridica suspiciunea unui neoplasm. În cazul unei evoluții clinice obișnuite, hipotiroidismul se dezvoltă gradat. Totuși, uneori acesta poate fi precedat de o tireotoxicoză tranzitorie cauzată de distrugerea foliculilor tiroidieni cu eliberarea secundară a hormonilor tiroidieni (*hashitoxicoză*). În acest stadiu, concentrațiile T_3 și T_4 sunt crescute, TSH este scăzut, iar captarea iodului radioactiv este redusă. Pe măsură ce se instalează hipotiroidismul, nivelurile T_3 și T_4 scad progresiv, scădere însoțită de o creștere compensatorie a TSH. Pacienții cu tiroidită Hashimoto prezintă adesea și alte afecțiuni autoimune și au un risc crescut de a dezvolta limfoame non-Hodgkin cu celule B (Capitolul 11), care apar în mod tipic la nivelul glandei tiroide. Relația dintre boala Hashimoto și cancerul tiroidian epitelial rămâne controversată, unele studii morfologice și moleculare sugerând o predispoziție pentru carcinoamele papilare.

Tiroidita subacută granulomatoasă (de Quervain)

Tiroidita subacută granulomatoasă, cunoscută și sub denumirea de tiroidită de Quervain, este mult mai rară decât boala Hashimoto. Ea este cel mai des întâlnită la pacienții în vârstă de 30-50 ani și, asemenea altor forme de tiroidită, apare mai frecvent la femei decât la bărbați. Se presupune că tiroidita subacută este cauzată de o infecție virală sau de un proces inflamator declanșat de infecțiile virale. Majoritatea pacienților prezintă istoric de infecție a tractului respirator superior imediat înaintea debutului tiroiditei. Spre deosebire de boala tiroidiană autoimună, răspunsul imun nu este auto-întreținut, astfel încât procesul este limitat.

MORFOLOGIE

Glanda are consistență fermă, capsula intactă și poate fi mărită în dimensiuni unilateral sau bilateral. Examinarea histologică arată distrugerea foliculilor tiroidieni cu extravazarea coloidului, ceea ce determină apariția unui infiltrat cu celule polimorfonucleare, care va fi înlocuit treptat de limfocite, plasmocite și macrofage. Coloidul extravazat provoacă o reacție granulomatoasă marcată cu celule gigante, unele conținând fragmente de coloid. Vindecarea are loc prin rezoluția inflamației și fibroză.

Manifestări clinice

Debutul acestei forme de tiroidită este adesea acut, caracterizat prin *durere* la nivelul gâtului (în special la deglutiție), febră, stare generală alterată și o mărire variabilă în dimensiuni a glandei tiroide. Ca și în alte forme de tiroidită, hipertiroidismul tranzitoriu poate fi consecința distrugerii foliculilor tiroidieni și a eliberării unor cantități excesive de hormoni tiroidieni. Leucocitele și viteza de sedimentare a hematiilor sunt crescute. Odată cu progresia afecțiunii și distrugerea țesutului glandular, se poate instala un hipotiroidism tranzitoriu. Această afecțiune este în mod tipic auto-limitată, majoritatea pacienților revenind la starea de eutiroidism în 6-8 săptămâni.

Tiroidita limfocitară subacută

Tiroidita limfocitară subacută este cunoscută și sub denumirea de tiroidită *silențioasă* sau *nedureroasă*; la un subgrup de pacienți debutul afecțiunii survine după sarcină (*tiroidită post-partum*). Tiroidita limfocitară subacută are probabil etiologie autoimună, deoarece la majoritatea pacienților au fost depistați anticorpi antitiroidieni circulanți. Boala afectează mai ales femeile de vârstă mijlocie, care se prezintă cu o masă tumorală nedureroasă la nivelul gâtului sau cu manifestări ale excesului de hormoni tiroidieni. Stadiul inițial de tireotxicoză (care este probabil secundar lezării țesutului tiroidian) este urmat de revenirea la starea de eutiroidism în câteva luni. La o minoritate din pacienții afectați, boala determină în final instalarea hipotiroidismului. Cu excepția unei posibile ușoare mărimi simetrice în dimensiuni, tiroida este normală la inspecție. Caracteristicile histologice constau în prezența în parenchimul tiroidian a unui infiltrat limfocitar cu centrii germinativi hiperplazici.

Alte forme de tiroidită

Tiroidita Reidel este o afecțiune rară de etiologie necunoscută, care se caracterizează prin fibroză extinsă ce implică glanda tiroidă și structurile adiacente ale gâtului. Examinarea clinică relevă prezența unei mase tiroidiene fixe, de consistență fermă, care sugerează un neoplasm tiroidian. Boala se poate asocia cu fibroză idiopatică cu alte localizări anatomice, precum retroperitoneul. Prezența anticorpilor antitiroidieni circulanți la majoritatea pacienților sugerează o etiologie autoimună.

REZUMAT

Tiroiditele

- Tiroidita cronică limfocitară (Hashimoto) reprezintă cea mai frecventă cauză de hipotiroidism în ariile geografice în care nivelurile de iod din alimente sunt adecvate.

- Tiroidita Hashimoto este o afecțiune autoimună caracterizată prin distrugerea progresivă a parenchimului tiroidian, apariția celulelor Hürthle și infiltrate mononucleare (limfo-plasmocitare), cu sau fără fibroză extensivă.
- În dezvoltarea bolii Hashimoto sunt implicate mai multe mecanisme autoimune: citotoxicitatea mediată de limfocite T CD8+, citokinele (INF- γ) și anticorpii antitiroidieni.
- Tiroidita subacută granulomatoasă (de Quervain) este o afecțiune auto-limitată, probabil secundară unei infecții virale, caracterizată prin durere și prezența unei inflamații granulomatoase la nivelul glandei tiroide.
- Tiroidita limfocitară subacută este o afecțiune auto-limitată care apare frecvent după o sarcină (tiroidită post-partum), de obicei este nedureroasă și se caracterizează prin inflamație limfocitară a glandei tiroide.

BOALA GRAVES

În anul 1835 Robert Graves a raportat observarea unei afecțiuni caracterizate prin „palpitații violente și de lungă durată apărute la femei” asociate cu mărirea în dimensiuni a glandei tiroide. *Boala Graves este cea mai frecventă cauză de hipertiroidism endogen*. Ea se caracterizează printr-o triadă de manifestări clinice:

- *Tireotxicoza*, prezentă în toate cazurile, este cauzată de hiperfuncția glandei tiroide care are dimensiuni mărite difuz.
- *Oftalmopatia infiltrativă* cu exoftalmie secundară poate fi observată la până la 40% din pacienți.
- *Dermopatia infiltrativă localizată* (numită uneori *mixedem pretibial*) este prezentă într-o minoritate din cazuri.

Incidența bolii Graves este maximă între 20 și 40 de ani, iar boala afectează de până la șapte ori mai frecvent femeile decât bărbații. Se estimează că această boală, foarte frecventă, afectează 1,5-2,0% din femeile din SUA. Factorii genetici joacă un rol important în dezvoltarea bolii Graves; incidența este crescută la rudele pacienților afectați, iar rata de concordanță la gemenii monoziagoți ajunge la 60%. Ca și în cazul altor afecțiuni autoimune, susceptibilitatea genetică pentru boala Graves se asociază cu prezența anumitor haplotipuri ale antigenelor leucocitare umane (HLA), în special HLA-DR3, precum și cu polimorfisme ale genelor care codifică receptorii inhibitori CTLA-4 ai limfocitelor T, și tirozin fosfataza PTPN22.

PATOGENEZĂ

Boala Graves se caracterizează prin dispariția auto-toleranței față de autoantigenele tiroidiene, dintre care cel mai important este receptorul TSH. Rezultatul este producția mai multor autoanticorpi, și anume:

- **Imunoglobulina stimulatorie a tiroidei:** Un anticorp de tip IgG care se leagă de receptorul TSH și mimează acțiunea acestui hormon, stimulând adenilat ciclaza cu creșterea consecutivă a eliberării de hormoni tiroidieni. Aproape toți pacienții cu boală Graves au niveluri serice detectabile ale acestui anticorp, care este relativ specific pentru boala Graves.

- **Imunoglobulinele stimulatorie ale creșterii tiroidiene:** Orientați de asemenea împotriva receptorului TSH, acești anticorpi au fost implicați în proliferarea epitelului folicular tiroidian.
- **Imunoglobulinele inhibitorii ale fixării TSH:** Acești anticorpi anti-receptor TSH împiedică legarea TSH de receptorul său de pe celulele epiteliale tiroidiene, și astfel pot inhiba funcționarea celulelor tiroidiene. Coexistența imunoglobulinelor stimulatorie și inhibitorie în serul aceluiași pacient nu este neobișnuită - o astfel de constatare poate explica de ce unele persoane cu boală Graves dezvoltă în mod spontan episoade de hipotiroidism.

Un fenomen de autoimunitate mediat de limfocitele T este implicat și în **oftalmopatia infiltrativă** caracteristică bolii Graves. În oftalmopatia Graves, volumul țesutului conjunctiv retroorbital și al mușchilor extraoculari este crescut din mai multe cauze: (1) infiltrarea marcată a spațiului retroorbital cu celule mononucleare, în special limfocite T; (2) edemul inflamator și creșterea în volum a mușchilor extraoculari; (3) acumularea de componente ale matricei extracelulare, mai ales glicozaminoglicani hidrofili, precum acid hialuronic și sulfat de condroitină; și (4) creșterea numărului de adipocite (infiltrare grasă). Aceste modificări deplasează globul ocular spre anterior, afectând uneori funcția mușchilor extraoculari.

Astfel, afecțiunile autoimune ale glandei tiroide acoperă un spectru în cadrul căruia boala Graves, caracterizată prin hiperfuncție tiroidiană, se află la o extremă, iar boala Hashimoto, manifestată prin hipotiroidism, ocupă extrema opusă. Uneori hipertiroidismul se poate suprapune peste o tiroidită Hashimoto preexistentă (*hashitoxicoză*), iar alteori pacienții cu boală Graves pot dezvolta în mod spontan hipofuncție tiroidiană; ocazional, tiroidita Hashimoto și boala Graves pot fi prezente concomitent la o rudă a pacientului. Nu este surprinzător faptul că există și un element de suprapunere histologică între bolile tiroidiene autoimune (în mod tipic, infiltrate intratiroidiene proeminente alcătuite din limfocite cu formare de centri germinativi). Pentru ambele afecțiuni frecvența altor boli autoimune, precum lupusul eritematos sistemic, anemia pernicioasă, diabetul zaharat tip 1 și boala Addison, este crescută.

MORFOLOGIE

Într-un caz tipic de boală Graves, glanda tiroidă este mărită în dimensiuni (de obicei simetric) din cauza **hipertrofiei și hiperplaziei difuze** a celulelor epiteliale foliculare tiroidiene. Glanda este de obicei netedă și de consistență moale, capsula fiind intactă. La examinarea microscopică, în cazurile netratate, celulele epiteliale foliculare sunt înalte, cilindrice și dispuse mai compact (mai înghesuite) decât în mod obișnuit. Frecvent, această aglomerare are ca rezultat formarea unor mici papile care proemină în lumenul folicular (Fig. 19-9). Astfel de papile sunt lipsite de ax central fibrovascular, spre deosebire de cele întâlnite în carcinomul papilar. Coloidul din lumenul folicular este palid și are marginile dantelate. Infiltratele limfocitare, alcătuite predominant din celule T cu puține celule B și plasmocite mature, sunt prezente în tot interstițiul; centri germinativi reprezintă o constatare obișnuită.

Modificările țesuturilor extratiroidiene includ hiperplazia limfoidă generalizată. La pacienții cu oftalmopatie, țesuturile

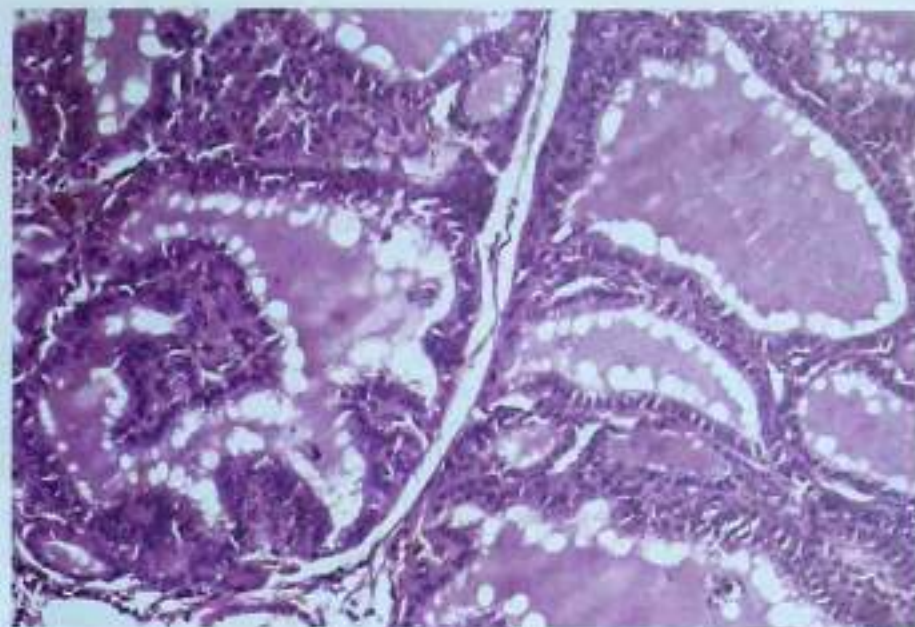


Figura 19-9 Boala Graves. Tiroida prezintă hiperplazie difuză. Folliculii sunt tapetați de celule epiteliale cilindrice înalte care proemină în lumen. Aceste celule reabsorb activ coloidul din centrul folliculului, ceea ce creează aspectul „dantelat” al marginilor coloidului.

periorbitale prezintă edem din cauza glicozaminoglicanilor hidrofili. În plus, există o infiltrare cu limfocite, în special celule T. Mușchii orbitei prezintă edem, iar în stadiile mai avansate ale afecțiunii pot asocia fibroză. Dermopatia, dacă este prezentă, se caracterizează prin îngroșarea dermului ca urmare a depunerii de glicozaminoglicani și infiltrării cu limfocite.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale bolii Graves cuprind semnele și simptomele comune tuturor formelor de tireotoxicoză (discutate anterior), precum și cele asociate în mod specific cu boala Graves: *hiperplazie difuză a glandei tiroide, oftalmopatie și dermopatie*. Gradul de tireotoxicoză variază de la un caz la altul, iar modificările asociate pot fi uneori mai puțin evidente decât alte manifestări ale bolii. Creșterea fluxului sanguin în glanda hiperactivă determină frecvent apariția unui freazăt audibil. Hiperactivitatea sistemului nervos simpatic conferă pacientului o privire fixă caracteristică, cu mărirea fantelor palpebrale și asinergie oculopalpebrală la privirea în jos. Oftalmopatia din boala Graves determină protruzia anormală a globului ocular (exoftalmie). Deseori este prezentă și hipotonie mușchilor extraoculari. Exoftalmia poate persista sau progresa în pofida succesului tratamentului tireotoxicozei, iar uneori duce la leziuni corneene. Dermopatia infiltrativă, sau mixedemul pretibial, afectează cel mai frecvent tegumentul care acoperă tibia și constă în indurație cutanată. Leziunile cutanate pot fi reprezentate de papule sau noduli ușor pigmentați și au adesea aspect de coajă de portocală. Investigațiile de laborator din boala Graves relevă niveluri serice crescute ale T_3 și T_4 , precum și un TSH seric scăzut. Din cauza stimulării persistente a folliculilor tiroidieni de către TSI, captarea iodului radioactiv este crescută, iar scintigrafia cu iod radioactiv arată o *captare difuză* a iodului.

REZUMAT

Boala Graves

- Boala Graves, cea mai frecventă cauză de hipertiroidism endogen, se caracterizează prin triada tireotoxicoză, oftalmopatie și dermopatie.

- Boala Graves este o afecțiune autoimună cauzată de prezența autoanticorpilor orientați împotriva receptorului TSH care mimează activitatea TSH și activează receptorii celulelor epiteliale tiroidiene.
- În boala Graves, glanda tiroidă se caracterizează prin hipertrofie și hiperplazie difuză a foliculilor și infiltrate limfocitare; procesele implicate în dezvoltarea oftalmopatiei și dermopatiei sunt acumularea de glicozaminoglicani și infiltrarea limfocitară.
- Investigațiile de laborator arată niveluri serice crescute ale T_3 și T_4 , precum și un nivel seric scăzut al TSH.

GUȘA DIFUZĂ ȘI MULTINODULARĂ

Mărirea în dimensiuni a glandei tiroide sau *gușa* reprezintă cea mai comună manifestare a bolii tiroidiene. *Gușa difuză și multinodulară reflectă perturbarea sintezei hormonilor tiroidieni*, cel mai frecvent ca urmare a deficitului de iod din alimentație. Tulburarea sintezei de hormoni tiroidieni conduce la o creștere compensatorie a TSH seric, care determină hipertrofia și hiperplazia celulelor foliculare tiroidiene, iar în final mărirea globală a glandei tiroide. Creșterea compensatorie a masei funcționale a tiroidei este suficientă pentru a depăși deficitul de hormoni, asigurând un status metabolic eutiroidian la majoritatea persoanelor afectate. Dacă tulburarea primară este suficient de severă (de exemplu, un defect congenital al biosintezelor), răspunsurile compensatorii nu vor putea restabili sinteza normală de hormoni, și astfel va apărea *hipotiroidismul gușogen*. Gradul măririi în dimensiune a tiroidei este direct proporțional cu nivelul și durata deficitului de hormoni tiroidieni.

Gușa poate fi endemică sau sporadică.

- *Gușa endemică* apare în zonele geografice unde solul, apa și alimentele conțin o cantitate mică de iod. Termenul *endemic* este utilizat atunci când gușa este prezentă la peste 10% din populația unei anumite regiuni. Astfel de condiții sunt obișnuite în regiunile muntoase ale lumii, cum sunt Himalaya și Anzi. Odată cu introducerea suplimentelor cu iod în alimentație, frecvența și severitatea gușei endemice au scăzut semnificativ.
- *Gușa sporadică* apare mai rar decât gușa endemică. Afecțiunea este mai frecventă la femei decât la bărbați, înregistrând o incidență maximă la pubertate sau la vârsta de adult tânăr, când necesarul fiziologic de T_4 este crescut. Gușa sporadică poate fi cauzată de mai mulți factori, printre care ingestia unor substanțe ce afectează diverse etape ale sintezei hormonilor tiroidieni, precum aportul excesiv de calciu și legume din familia Brassicaceae (denumite și crucifere) (e.g. varză, conopidă, varză de Bruxelles, napi). În alte cazuri, apariția gușii poate fi rezultatul unor defecte enzimatice congenitale care perturbă sinteza hormonilor tiroidieni (*gușa dishormonogenetică*). Cu toate acestea, în majoritatea situațiilor etiologia gușii sporadice nu este evidentă.

MORFOLOGIE

În majoritatea cazurilor, TSH induce hipertrofia și hiperplazia celulelor foliculare tiroidiene, ceea ce determină inițial mărirea difuză și simetrică a glandei (**gușa difuză**). Foliculii sunt tapetați de celule cilindrice aglomerate, care pot proemina în lumen sub forma unor proiecții similare celor din boala Graves. Dacă ulterior aportul alimentar de iod crește sau dacă necesarul de hormoni tiroidieni scade, epiteliul folicular stimulat involuează, cu apariția unei glande mărite și bogate în coloid (**gușa coloidală**). Pe secțiune, tiroida este de obicei de culoare maronie, având un aspect lucios și translucid. La examinarea microscopică, epiteliul folicular poate fi hiperplazic în stadiile inițiale ale afecțiunii, sau aplatizat și cuboidal în perioadele de involuție. În perioadele de involuție coloidul este abundent. Cu timpul, episoadele recurente de hiperplazie și involuție determină o mărire neregulată a tiroidei, numită **gușa multinodulară**. Practic, gușa difuză cu durată lungă de evoluție se transformă întotdeauna în gușa multinodulară. Gușa multinodulară este silențioasă din punct de vedere hormonal, însă într-o minoritate de cazuri (aproximativ 10% în decursul a 10 ani) se poate manifesta cu tireotxicoză din cauza dezvoltării unor noduli **autonomi** care sintetizează hormoni tiroidieni independent de stimularea TSH. Această afecțiune, cunoscută sub denumirea de gușa multinodulară toxică sau **sindrom Plummer**, nu se însoțește de oftalmopatia infiltrativă și dermopatia asociate tireotxicozei din boala Graves.

În gușa multinodulară tiroida este mărită asimetric, multilobulară și poate deveni foarte voluminoasă. Pe secțiune pot fi observați cu ușurință noduli neregulați care conțin cantități variabile de coloid gelatinos de culoare maronie (Fig. 19-10, A). Leziunile mai vechi pot prezenta arii de fibroză, hemoragie, calcificare și transformare chistică. Aspectul microscopic include foliculi bogați în coloid căpușiți de un epiteliu inactiv aplatizat și arii de hipertrofie și hiperplazie ale epiteliului folicular, însoțite de modificările involutive mai sus menționate (Fig. 19-10, B).

Manifestări clinice

Manifestările clinice predominante ale gușii sunt cele induse de *efectul de compresiune tumorală* al glandei mărite. Pe lângă problema evidentă de natură estetică produsă de prezența unei formațiuni la nivelul gâtului, gușa poate provoca și obstrucția căilor respiratorii, disfagie și compresiunea vaselor mari ale gâtului și porțiunii superioare a toracelui (așa-numitul *sindrom de venă cavă superioară*). După cum a fost menționat, în cazul unei gușii cu evoluție de lungă durată se poate dezvolta un nodul hiperfuncțional (*toxic*), cu apariția *hipertiroidismului*. Riscul transformării maligne în gușa multinodulară cu durată lungă de evoluție este scăzut (sub 5%) dar nu absent, iar dezvoltarea unui neoplasm este suspectată atunci când gușa prezintă o modificare bruscă a dimensiunii sau a simptomatologiei asociate (e.g. disfonie).

NEOPLASMELE GLANDEI TIROIDE

În glanda tiroidă se pot dezvolta diferite neoplasme, de la adenoame benigne, bine delimitate, până la carcinoame anaplastice extrem de agresive. Din punct de vedere clinic, posibilitatea existenței unei tumori este riscul major ce trebuie luat în calcul în cazul pacienților care se prezintă la medic cu *noduli tiroidieni*. Din fericire, marea majoritate a nodulilor solitari ai glandei tiroide se dovedesc a fi

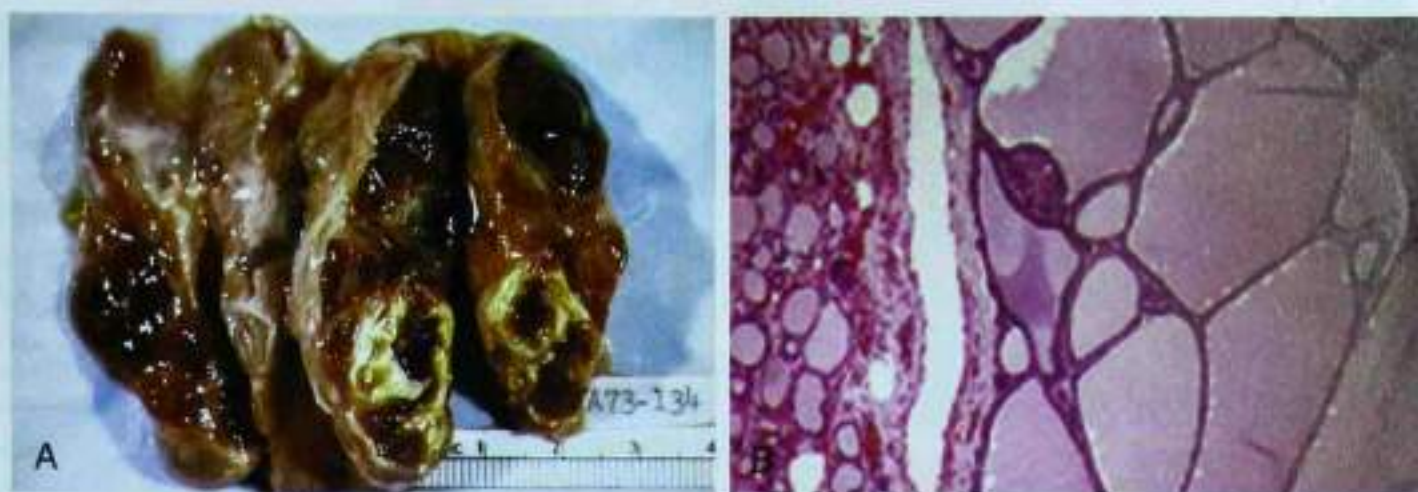


Figura 19-10 Gușă multinodulară. **A**, Aspect morfologic macroscopic. Glanda cu aspect evident nodular conține arii de fibroză și transformare chistică. **B**, Aspect microscopic al unui specimen dintr-un nodul hiperplazic cu parenchim tiroidian rezidual comprimat la periferie. Folizuli hiperplazici conțin „coloid” abundent eozinofil în lumen. Se remarcă absența unei capsule vizibile, element ce deosebește astfel de leziuni de neoplasmele tiroidiene. (B. Prin amabilitatea Dr. William Westra, Department of Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.)

adenoame foliculare sau alte formațiuni localizate, non-neoplazice (e.g. un nodul dominant într-o gușă multinodulară, un simplu chist sau focare de tiroidită). Spre deosebire de aceste formațiuni, carcinoamele tiroidiene sunt rare, și reprezintă mai puțin de 1% din nodulii tiroidieni solitari. Există câteva criterii clinice care pot oferi indicii cu privire la natura unui nodul tiroidian:

- În general, *nodulii solitari* au probabilitate mai mare de a fi neoplazici decât nodulii multipli.
- *Nodulii care apar la pacienți mai tineri* au probabilitate mai mare de a fi neoplazici decât cei care apar la persoane mai vârstnice.
- *Nodulii prezenți la bărbați* au probabilitate mai mare de a fi neoplazici decât cei prezenți la femei.
- Un istoric de *radioterapie* la nivelul capului și gâtului se asociază cu o incidență crescută a neoplasmelor tiroidiene.
- Nodulii care captează iodul radioactiv în studiile imagistice (*noduli fierbinți*) sunt mai degrabă benigni decât maligni, reflectând prezența celulelor bine diferențiate.

Astfel de date statistice și tendințe generale sunt totuși de mică importanță în evaluarea unui pacient, pentru care depistarea precoce a unei tumori maligne, chiar rare, poate însemna salvarea vieții. Cu toate acestea, stabilirea cu certitudine a naturii unui nodul tiroidian se face prin evaluarea lui morfologică după realizarea aspirației cu ac fin și prin examenul histologic al parenchimului tiroidian rezecat chirurgical. În această secțiune sunt prezentate principalele neoplasme tiroidiene, atât adenoame cât și carcinoame de diverse tipuri.

Adenoamele glandei tiroide

Adenoamele tiroidiene sunt tumori benigne derivate din epiteliul folicular. Asemănător tuturor tumorilor tiroidiene, adenoamele foliculare sunt de obicei solitare. Din punct de vedere clinic și morfologic, deosebirea lor de un nodul dominant dintr-o gușă multinodulară, de exemplu, sau de carcinoamele foliculare, mai rar întâlnite, poate fi dificilă. Deși vasta majoritate a adenoamelor sunt non-funcționale, un mic procent dintre acestea sintetizează hormoni tiroidieni (*adenoame toxice*) determinând tireotoxicoză clinic manifestă. În general, adenomul folicular *nu* reprezintă precursorul carcinomului; totuși, din cauza unor defecte genetice comune ambelor tipuri de tumori există

posibilitatea dezvoltării unui subset de carcinoame foliculare din adenoame pre-existente (a se vedea mai jos).

PATOGENEZĂ

În patogeneza adenoamelor toxice un rol important îl are calea de semnalizare a receptorului TSH. Mutațiile somatice activatoare (cu câștig de funcție) ale uneia dintre cele două componente ale acestui sistem de semnalizare - cel mai frecvent ale genei care codifică chiar receptorul TSH (TSHR) și mai rar ale genei care codifică subunitatea α a G_s (GNAS) - permit celulelor foliculare să secrete hormoni tiroidieni independent de stimularea TSH (autonomie tiroidiană). Consecința acestei eliberări excesive de hormoni este apariția hipertiroidismului simptomatic, cu evidențierea prin studii imagistice a unui nodul „fierbinte”. În general, mutațiile somatice ale căii de semnalizare a receptorului TSH par a fi prezente în puțin peste jumătate dintre adenoamele toxice. Nu este surprinzător faptul că astfel de mutații au fost identificate și într-un subset de noduli autonomi care determină gușă multinodulară toxică, așa cum este descris mai sus. O minoritate a adenoamelor foliculare non-funcționale (mai puțin de 20%) prezintă mutații ale RAS sau ale fosfatidil-inozitol-3-kinazei (PIK3CA), ori poartă o genă de fuziune PAX8/PPARG, toate acestea fiind defecte genetice prezente și în carcinoamele foliculare. Ele vor fi discutate detaliat în secțiunea „Carcinoamele glandei tiroide” (a se vedea mai jos).

MORFOLOGIE

Adenomul tiroidian tipic este o leziune sferică, **solitară**, care comprimă țesutul tiroidian non-neoplazic adiacent. Celulele neoplazice sunt delimitate de parenchimul învecinat printr-o **capsulă intactă, bine definită** (Fig. 19-11, A). **Aceste caracteristici sunt importante în deosebirea de gușă multinodulară**, în care pe secțiune se evidențiază multipli noduli (chiar dacă pacientul prezintă clinic un singur nodul solitar dominant), care nu exercită compresie asupra parenchimului tiroidian adiacent și nu au o capsulă bine formată. La examinarea microscopică, celulele tumorale formează folizuli uniformi care conțin coloid (Fig. 19-11, B).

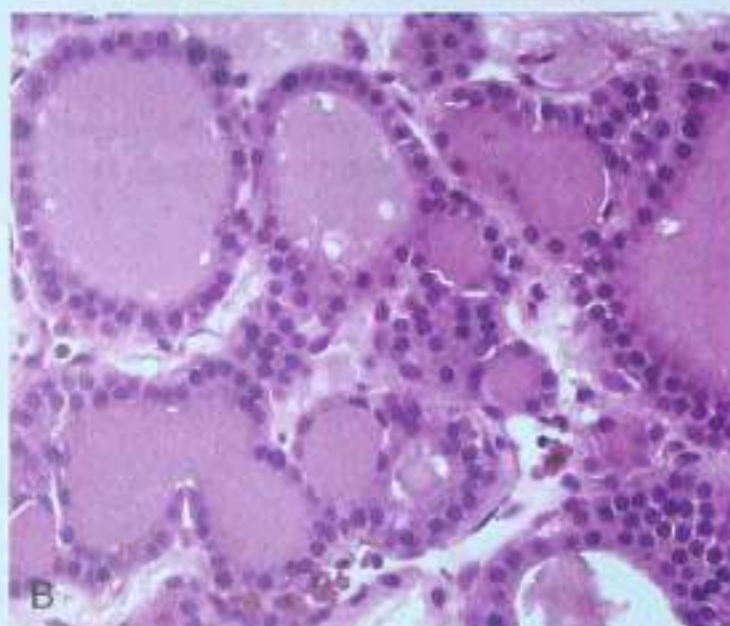


Figura 19-11 Adenom folicular tiroidian. **A**, În acest specimen macroscopic se observă un nodul solitar, bine delimitat. **B**, Imagine microscopică în care se observă foliculi bine diferențiați asemănători celor din parenchimul tiroidian normal.

Prezența creșterii papilare ar trebui să ridice suspiciunea unui carcinom papilar încapsulat (a se vedea mai jos). Ocazional, citoplasma celulelor neoplazice este granulară, intens eozinofilă (transformare oxifilă sau transformare în celule Hürthle) (Fig. 19-12); tabloul clinic și evoluția unui **adenom cu celule Hürthle** nu sunt diferite de cele ale unui adenom comun. Similar tumorilor endocrine cu alte localizări anatomice, și adenoamele foliculare benigne pot ocazional să

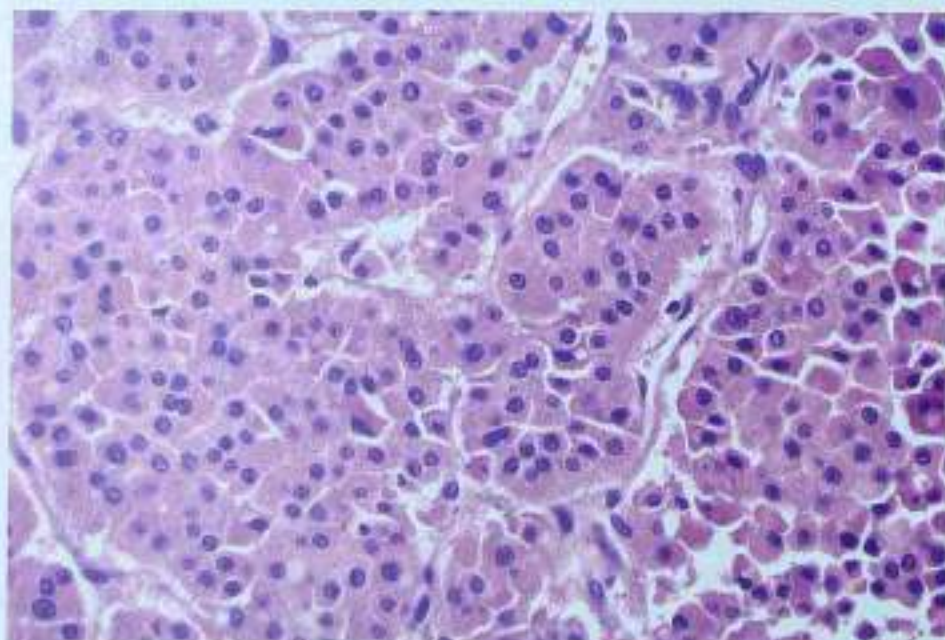


Figura 19-12 Adenom cu celule Hürthle. Pe această imagine cu obiectiv mare, tumora este alcătuită din celule cu citoplasmă abundentă, eozinofilă și nucleoli mici monomorfi.

(Prin amabilitatea Dr. Mary Sunday, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

prezintă pleiomorfism nuclear focal, atipii și nucleoli proeminenți (**atipie endocrină**); prin ele însele, aceste caracteristici nu reprezintă dovezi de malignitate. Semnul distinctiv al tuturor adenoamelor foliculare este prezența unei capsule intacte, bine formată, care înconjoară tumora. **Prin urmare, examinarea atentă a integrității capsulei este critică în deosebirea adenoamelor foliculare de carcinoamele foliculare**, care prezintă invazie capsulară și/sau vasculară (a se vedea mai jos).

Manifestări clinice

Majoritatea adenoamelor tiroidiene se prezintă ca noduli nedureroși, fiind adesea depistate cu ocazia unui examen fizic de rutină. Masele tumorale mai voluminoase pot produce simptome locale, precum dificultăți la deglutiție. Așa cum a fost menționat anterior, adenoamele toxice se pot manifesta prin semne și simptome de tireotoxicoză. După injectarea iodului radioactiv, captarea iodului în majoritatea adenoamelor este mai redusă decât în parenchimul tiroidian normal. Ca urmare, la scintigrafia cu radioizotopi, adenoamele apar ca noduli *reci* în raport cu țesutul tiroidian normal adiacent. Pe de altă parte, la scintigrafie, adenoamele toxice vor apărea ca noduli *calzi* sau *fierbinți*. Până la 10% din nodulii *reci* se dovedesc în final a fi maligni. Spre deosebire de aceștia, nodulii *fierbinți* sunt rareori maligni. Tehnicile utilizate în evaluarea preoperatorie a adenoamelor suspecte sunt ecografia și puncția aspirativă cu ac fin. Deoarece este necesară evaluarea integrității capsulei, *diagnosticul definitiv de adenom tiroidian poate fi stabilit numai după examinarea histologică atentă a specimenului rezecat*. Formațiunile suspecte vor fi îndepărtate chirurgical pentru a exclude o tumoră malignă. Adenoamele tiroidiene au un prognostic excelent, nu recidivează și nu metastazează.

Carcinoamele glandei tiroide

Carcinoamele glandei tiroide sunt relativ rare în SUA, și reprezintă aproximativ 1,5% din toate cancerurile. În rândul pacienților care dezvoltă carcinom tiroidian la vârsta de adult tânăr sau la vârsta mijlocie s-a constatat o predominanță a sexului feminin. În schimb, cazurile apărute în copilărie și la vârste mai înaintate sunt distribuite în mod egal între sexul masculin și sexul feminin. Majoritatea carcinoamelor tiroidiene (cu excepția carcinoamelor medulare) sunt derivate din epiteliul folicular tiroidian, iar dintre acestea cele mai multe sunt leziuni bine diferențiate. Principalele subtipuri ale carcinoamelor tiroidiene și frecvențele lor relative sunt următoarele:

- Carcinomul papilar (peste 85% din cazuri)
- Carcinomul folicular (5-15% din cazuri)
- Carcinomul anaplastic (nediferențiat) (sub 5% din cazuri)
- Carcinomul medular (5% din cazuri)

Din cauza particularităților clinice și biologice asociate fiecărei forme de carcinom tiroidian, aceste subtipuri vor fi descrise separat. În continuare este prezentată patogeniza moleculară a tuturor cancerelor tiroidiene.

PATOGENEZĂ

În patogeneza cancerelor tiroidiene sunt implicați atât factori genetici, cât și factori de mediu.

Factorii genetici. În patogeneza celor patru forme principale de cancer tiroidian sunt implicate evenimente moleculare distincte. Așa cum a fost menționat, carcinoamele medulare nu își au originea în epiteliul folicular. Defectele genetice întâlnite în cele trei neoplasme derivate din celulele foliculare sunt grupate în jurul a două căi oncogenice - calea protein-kinazelor activate de mitogeni (MAP) și calea fosfatidil-inozitol-3-kinazei (PI-3K)/AKT (Fig. 19-13). În celulele normale aceste căi sunt temporar activate prin fixarea liganzilor reprezentați de factori de creștere solubili pe domeniul extracelular al receptorilor tirozin-kinazici, ceea ce are ca rezultat autofosforilarea domeniului citoplasmatic al receptorului și transducția intracelulară a semnalului. În carcinoamele tiroidiene, ca și în cazul multor cancere solide (Capitolul 5), mutațiile cu câștig de funcție ale componentelor acestor căi determină o activare constitutivă chiar și în absența liganzilor, promovând astfel carcinogeneza.

- **Carcinoamele tiroidiene papilare: Activarea căii MAP kinazei este o particularitate a majorității carcinoamelor papilare** și poate să apară prin unul din următoarele două mecanisme majore. Primul mecanism implică rearanjamente ale *RET* sau ale *NTRK 1* (receptor tirozin-kinazic de tip I pentru factorul neurotrofic), ambele codificând receptori tirozin-kinazici transmembranari. Al doilea mecanism presupune existența unor mutații punctiforme activatoare ale *BRAF*, al cărei produs este o componentă intermediară de semnalizare a căii MAP kinazei

(Fig. 19-13). În mod normal, gena *RET* nu este exprimată în celulele foliculare tiroidiene. În cancerul papilar, rearanjamentele cromozomiale plasează domeniul tirozin-kinazic al *RET* sub controlul transcripțional al genelor constitutiv exprimate în epiteliul tiroidian. Noile proteine de fuziune astfel formate sunt cunoscute drept *RET/PTC* (carcinom tiroidian papilar), fiind prezente în aproximativ 20-40% din cancerul tiroidian papilar. Frecvența rearanjamentelor *RET/PTC* este semnificativ mai crescută în cancerul papilar care iau naștere pe fondul expunerii la radiații. În mod similar, rearanjamentele *NTRK 1* sunt prezente în 5-10% din cancerul tiroidian papilar, iar proteinele de fuziune rezultate sunt exprimate constitutiv în celulele tiroidiene, conducând la activarea căilor MAP kinazei. O treime până la o jumătate din carcinoamele tiroidiene papilare prezintă o mutație cu câștig de funcție a genei *BRAF*, care constă de obicei într-o înlocuire a valinei cu glutamina în codonul 600 (*BRAF^{V600E}*). Deoarece rearanjamentele cromozomiale ale genelor *RET* sau *NTRK 1* și mutațiile genei *BRAF* au efecte redundante asupra epiteliului tiroidian (ambele mecanisme au ca rezultat activarea căii de semnalizare a MAP kinazei), carcinoamele tiroidiene papilare prezintă una din anomalii moleculare, dar nu ambele. Rearanjamentele *RET/PTC* și mutațiile punctiforme ale *BRAF* nu apar în adenoamele sau carcinoamele foliculare.

- **Carcinoamele tiroidiene foliculare:** Aproximativ o treime până la o jumătate din carcinoamele tiroidiene foliculare prezintă mutații în **calea de semnalizare PI-3K/AKT**, care determină o activare constitutivă a acestei căi oncogenice. Acest subset de tumori include tumori cu mutații punctiforme și câștig de funcție ale *RAS* și *PIK3CA*, tumori cu amplificarea *PIK3CA* și tumori cu mutații cu pierdere de funcție a *PTEN*, o genă supresoare tumorală și reglator negativ al căii. Creșterea progresivă a prevalenței mutațiilor *RAS* și *PIK3CA* de la adenoamele foliculare benigne la carcinoamele foliculare și carcinoamele anaplastice (a se vedea mai jos) sugerează o histogeneză și o evoluție moleculară comună a acestor tumori derivate din celule foliculare. La o treime până la o jumătate din carcinoamele foliculare a fost descrisă o translocatie unică (2;3)(q13;p25). O astfel de translocatie creează o genă de fuziune alcătuită din porțiuni ale *PAX8*, o genă homeotică pereche importantă pentru dezvoltarea tiroidei, și gena receptorului activat al proliferării peroxizomilor (*PPARG*), al cărei produs este un receptor nuclear hormonal implicat în diferențierea terminală a celulelor. Mai puțin de 10% din adenoamele foliculare prezintă **gene de fuziune *PAX8/PPARG***, iar până în prezent existența lor nu a fost documentată în alte neoplasme tiroidiene.

- **Carcinoamele anaplastice:** Aceste tumori extrem de agresive, cu prognostic fatal se pot dezvolta de novo sau, mai frecvent, prin **dediferențierea** unui carcinom folicular sau papilar bine diferențiat. Defectele moleculare prezente în carcinoamele anaplastice includ defectele observate și în carcinoamele bine diferențiate (de exemplu, mutații *RAS* sau *PIK3CA*), deși la o rată semnificativ mai mare, fapt ce sugerează că aceste mutații ar predispuce la transformarea neoplasmelor tiroidiene existente. Alte defecte genetice, precum inactivarea *TP53*, sunt în esență limitate la carcinoamele anaplastice și ar putea contribui la comportamentul lor agresiv.

- **Carcinoamele tiroidiene medulare:** Spre deosebire de subtipurile descrise mai sus, aceste neoplasme se dezvoltă

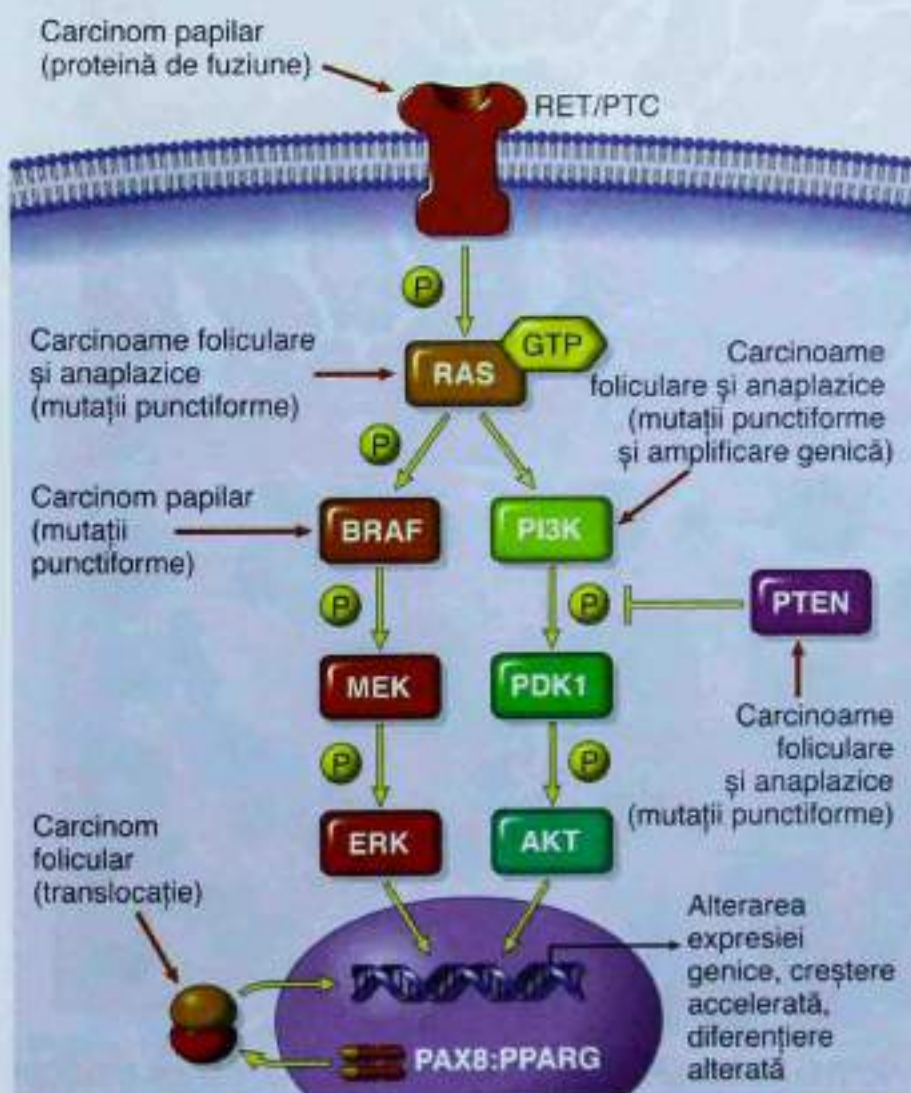


Figura 19-13 Defectele genetice din neoplasmele tiroidiene derivate din celule foliculare.

mai degrabă din celulele parafoliculare C decât din epiteliul folicular. Carcinoamele tiroidiene medulare familiale apar în cadrul neoplaziei endocrine multiple de tip 2 (MEN-2) (a se vedea mai departe) și se asociază cu **mutații ale proto-oncogenei RET** la nivelul liniei germinale care determină activarea constitutivă a receptorului. Mutațiile RET sunt de asemenea întâlnite în aproximativ o jumătate din cancerele tiroidiene medulare non-familiale (sporadice). Rearanjamentele cromozomiale care implică gena RET, precum translocările RET/PTC raportate în cancerele papilare, nu au fost constatate în carcinoamele medulare.

Factorii de mediu. Principalul factor de risc care predispune la cancer tiroidian este expunerea la **radiații ionizante**, în special pe parcursul primelor două decade ale vieții. Un exemplu este accidentul nuclear de la Cernobîl din anul 1986, după care s-a înregistrat o creștere semnificativă a incidenței carcinoamelor papilare la copiii expuși la radiațiile ionizante. **Deficitul de iod din alimentație** (și prin extensie, gușa) se corelează cu o frecvență mai mare a carcinoamelor foliculare.

Carcinoamele papilare

După cum a fost menționat anterior, carcinoamele papilare reprezintă cea mai frecventă formă de cancer tiroidian. Aceste tumori pot să apară la orice vârstă și sunt responsabile de marea majoritate a carcinoamelor tiroidiene asociate cu expunerea anterioară la radiații ionizante.

MORFOLOGIE

Carcinoamele papilare tiroidiene se pot prezenta ca leziuni solitare sau multifocale. În unele cazuri, ele pot fi bine delimitate și chiar încapsulate; în alte cazuri, tumora infiltrază parenchimul adiacent, având margini imprecise. Leziunile pot conține arii de fibroză sau calcificare și sunt frecvent chistice. Pe secțiune pot avea un aspect granular și uneori conțin focare papilare vizibile macroscopic (Fig. 19-14, A). Diagnosticul de certitudine al acestor tumori poate fi stabilit numai după examinarea microscopică. În practica curentă, **diagnosticul de carcinom papilar se bazează pe caracteristicile nucleului** chiar în absența unei arhitecturi papilare. Nucleii celulelor din carcinoamele papilare conțin cromatină foarte fin dispersată, care le conferă un **aspect transparent**, de unde și denumirea de nucleu cu **aspect de sticlă mată** sau nucleu „orphan Annie eye” (Fig. 19-14, C și D). În plus, pe secțiunile transversale, invaginațiile citoplasmei pot crea impresia unor incluzii intranucleare (de unde și termenul **pseudoincluzii**). Frecvent este prezentă o **arhitectură papilară** (Fig. 19-14, B); spre deosebire de leziunile papilare hiperplazice din boala Graves, papilele neoplazice au un ax central fibrovascular. De asemenea, în interiorul papilelor sunt adesea prezente structuri calcificate concentrice numite **corpi psammomatoși**. Frecvent se constată focare de invazie limfatică a celulelor tumorale, însă invazia vaselor sanguine este relativ rară, mai ales în cazul leziunilor mici. Se estimează că în aproximativ o jumătate din

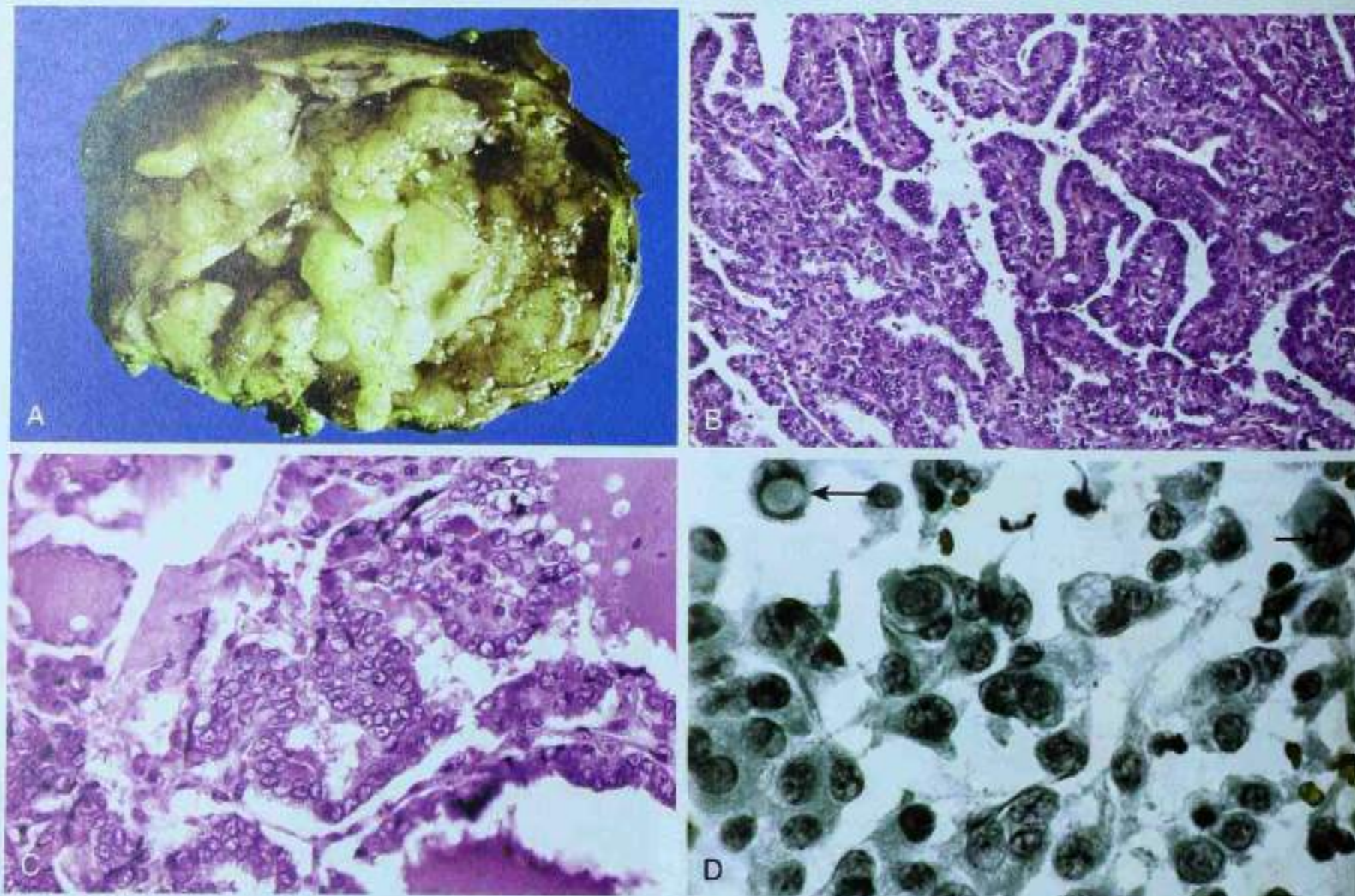


Figura 19-14 Carcinom papilar al glandei tiroide. **A-C**, Carcinom papilar cu structuri papilare clar vizibile. În acest exemplu, papilele bine dezvoltate (**B**) sunt tapetate de celule cu nucleu cu aspect gol caracteristic, numiți uneori nucleu „orphan Annie eye” (**C**). **D**, Celule obținute prin aspirație cu ac fin de la nivelul unui carcinom papilar. În unele dintre celulele aspirate (săgeți) sunt vizibile incluzii intranucleare caracteristice.

(Prin amabilitatea Dr. S. Gokasalan, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

cazuri vor apărea metastaze în ganglionii limfatici cervicali adiacenți. Există peste douăsprezece variante de carcinom tiroidian papilar, dar cel mai des întâlnit este cel alcătuit predominant sau exclusiv din foliculi (**forma foliculară** a carcinomului tiroidian papilar). Această formă este de obicei încapsulată și se asociază cu o incidență mai scăzută a metastazelor în ganglionii limfatici și a extensiei extratiroidiene decât carcinoamele papilare convenționale.

Manifestări clinice

Carcinoamele papilare sunt tumori non-funcționale, astfel încât se manifestă în general ca mase tumorale nedureroase localizate la nivelul gâtului, fie în glanda tiroidă, fie ca metastaze într-un ganglion limfatic cervical. De obicei, efectuarea aspirației cu ac fin permite stabilirea unui diagnostic preoperator prin evidențierea la examinarea microscopică a aspectului caracteristic al nucleului, descris mai sus. Carcinoamele papilare sunt leziuni nedureroase, cu rate de supraviețuire la 10 ani ce depășesc 95%. Este de reținut faptul că prezența metastazelor izolate în ganglionii limfatici cervicali nu pare a avea o influență semnificativă asupra prognosticului în general bun al acestor leziuni. La o minoritate din pacienți, în momentul diagnosticului sunt prezente metastaze hematogene, cel mai frecvent pulmonare. Supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu cancer tiroidian papilar depinde de mai mulți factori, printre care vârsta (în general, prognosticul este mai puțin favorabil la pacienții peste 40 de ani), prezența extinderii extratiroidiene și prezența metastazelor la distanță (stadiul).

Carcinomul folicular

Carcinoamele foliculare sunt responsabile de 5-15% din cancerele primitive tiroidiene. Ele apar mai frecvent la femei (raport 3:1) și se dezvoltă la o vârstă mai înaintată decât cea tipică pentru carcinoamele papilare, având o incidență maximă între 40 și 60 de ani. Carcinomul folicular este mai des întâlnit în regiunile unde există deficit de iod în alimentație (reprezintă 25-40% din cancerele tiroidiene), în timp ce în regiunile fără deficit de iod incidența a scăzut sau a rămas stabilă.

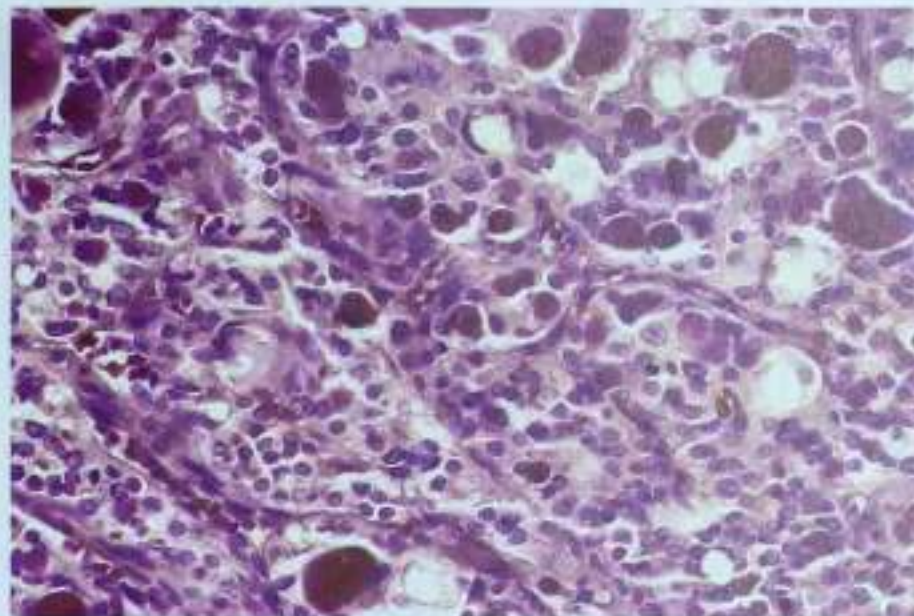


Figura 19-15 Carcinom folicular al glandei tiroide. Lumenul unor glande conține coloid ușor de identificat.

MORFOLOGIE

La examinarea microscopică, majoritatea carcinoamelor foliculare sunt alcătuite din celule relativ uniforme care se organizează în mici foliculi, asemănători celor din glanda normală (Fig. 19-15); alteori, diferențierea foliculară este mai puțin evidentă. Ca și în cazul adenoamelor foliculare, se pot întâlni carcinoame foliculare cu celule Hürthle. Carcinoamele foliculare pot fi **extrem de invazive**, infiltrând parenchimul tiroidian și țesuturile moi extratiroidiene, sau **minim invazive**. Acestea din urmă se prezintă sub formă unor leziuni net delimitate care pot fi imposibil de deosebit de adenoamele foliculare la examinarea macroscopică. **Deosebirea lor necesită o examinare histologică atentă a interfeței capsulă tumorală-parenchim tiroidian, pentru a exclude invazia capsulară și/sau vasculară** (Fig. 19-16). Așa cum a fost menționat anterior, leziunile foliculare care prezintă caracteristici ale nucleului tipice pentru carcinoamele papilare trebuie considerate forme foliculare ale cancerelor papilare.

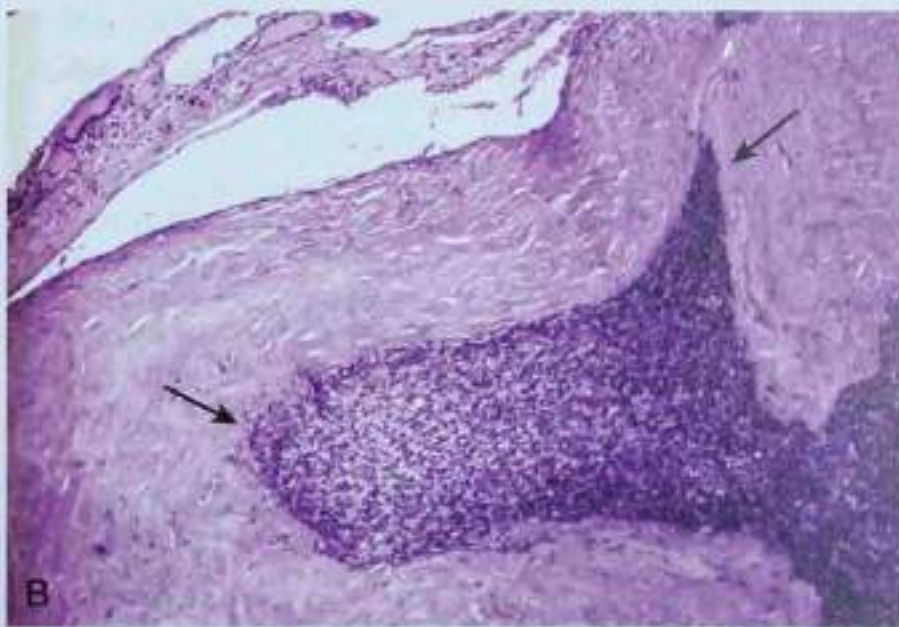
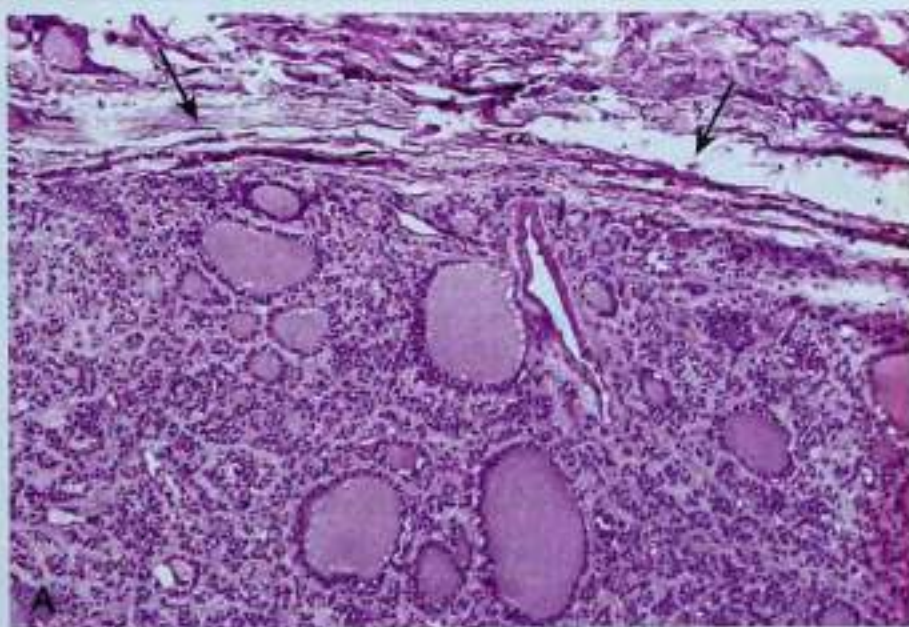


Figura 19-16 Invazie capsulară a unui carcinom folicular. Evaluarea integrității capsulei este esențială pentru a deosebi adenoamele foliculare de carcinoamele foliculare. **A**, În cazul adenoamelor, o capsulă fibroasă, de obicei subțire dar care poate fi ocazional proeminentă, înconjoară foliculii neoplazici și nu se constată invazie capsulară (săgeți); în general, la exteriorul capsulei este prezent parenchim tiroidian normal comprimat (sus). **B**, În schimb, carcinoamele foliculare asociază invazie capsulară (săgeți) care poate fi minimă, precum în această imagine, sau extinsă, implicând structurile locale cervicale.

Manifestări clinice

Carcinoamele foliculare se prezintă cel mai frecvent ca *noduli tiroidieni reci* solitari. În unele cazuri rare, ele pot fi hiperfuncționale. Aceste neoplasme tind să metastazeze pe cale hematogenă (*diseminare hematogenă*) în plămâni, oase și ficat. Spre deosebire de carcinoamele papilare, metastazele în ganglionii limfatici regionali sunt rare. Până la jumătate dintre pacienții cu carcinoame larg invazive decedază din cauza bolii în 10 ani, în timp ce sub 10% din pacienții cu carcinoame foliculare minim invazive decedază în acest interval de timp. Tratatamentul carcinoamelor foliculare constă în excizie chirurgicală. Metastazele bine diferențiate pot capta iodul radioactiv, care poate fi utilizat pentru identificarea și ablația unor astfel de leziuni. Deoarece leziunile mai bine diferențiate pot fi stimulate de către TSH, pacienții vor primi de obicei tratament cu hormoni tiroidieni după intervenția chirurgicală pentru a inhiba secreția endogenă de TSH.

Carcinomul anaplastic

Carcinoamele anaplastice sunt tumori nediferențiate ale epiteliului tiroidian folicular, și reprezintă mai puțin de 5% din tumorile tiroidiene. Ele sunt extrem de agresive, cu o rată a mortalității de aproape 100%. Pacienții cu carcinom anaplastic sunt mai vârstnici decât cei cu alte forme de cancer tiroidian, având o vârstă medie de 65 de ani. Aproximativ un sfert din pacienți prezintă în antecedente un carcinom tiroidian bine diferențiat și un sfert asociază concomitent o tumoră bine diferențiată în specimenul rezecat.

MORFOLOGIE

Carcinoamele anaplastice se prezintă ca mase voluminoase, care în mod tipic se extind rapid dincolo de capsula tiroidiană, în structurile adiacente ale gâtului. La examinarea microscopică, aceste neoplasme pot îmbrăca mai multe aspecte histologice și sunt alcătuite din celule cu un grad înalt de anaplazie:

- Celule gigante pleiomorfe voluminoase
- Celule fusiforme cu aspect sarcomatos
- Leziuni mixte cu celule fusiforme și gigante

Unele tumori pot prezenta focare de diferențiere papilară sau foliculară, fapt ce sugerează originea într-un carcinom mai bine diferențiat.

Manifestări clinice

Carcinoamele anaplastice se dezvoltă extrem de rapid în pofida terapiei. Metastazele la distanță sunt frecvente, dar în majoritatea cazurilor decesul survine în mai puțin de 1 an ca urmare a dezvoltării locale agresive și comprimării structurilor vitale ale gâtului.

Carcinomul medular

Carcinoamele medulare ale tiroidei sunt neoplasme neuroendocrine derivate din celulele parafoliculare (celulele C) ale glandei. Ca și celulele C normale, carcinoamele medulare secretă calcitonină, a cărei dozare are un rol important în diagnosticarea și investigațiile postoperatorii de urmărire ale pacienților. Uneori, celulele tumorale sintetizează alți hormoni peptidici, precum somatostatina, serotonina și peptid intestinal vasoactiv

(VIP). În aproximativ 70% din cazuri carcinoamele medulare apar *sporadic*. Restul de 20% sunt cazuri *familiale* care apar în contextul sindromului MEN 2A sau 2B, sau carcinoame tiroidiene medulare familiale neasociate cu sindromul MEN, ce vor fi discutate ulterior. Este de reținut faptul că atât forma familială, cât și cea sporadică prezintă mutații activatoare ale *RET*. Carcinoamele medulare sporadice, precum și cele familiale neasociate cu sindromul MEN, se dezvoltă la adulți, având o incidență maximă în decadele a cincea și a șasea ale vieții. În schimb, cazurile asociate sindromului MEN-2A sau MEN-2B au fost raportate la pacienți mai tineri, inclusiv la copii.

MORFOLOGIE

Carcinoamele medulare se pot dezvolta ca noduli solitari sau se pot prezenta sub forma unor leziuni multiple în ambii lobi ai glandei tiroide. Caracterul **multicentric** este frecvent în special în cazurile familiale. Leziunile mai mari conțin adesea arii de necroză și hemoragie și se pot extinde dincolo de capsula tiroidei. La examinarea microscopică, carcinoamele medulare sunt alcătuite din celule de formă poligonală până la fusiformă, care pot forma cuiburi, trabecule și chiar foliculi. De multe ori în stroma adiacentă sunt prezente **depuneri de amiloid**, derivat din moleculele alterate de calcitonină (Fig. 19-17), depozite ce reprezintă o trăsătură distinctivă a acestui tip de cancer. Prezența calcitoninei atât în citoplasma celulelor tumorale, cât și în amiloidul stromal poate fi ușor demonstrată prin metode imunohistochimice. Microscopia electronică relevă existența unui număr variabil de granule intracitoplasmice electro-dense legate de membrană (Fig. 19-18). Una din trăsăturile specifice ale carcinomului medular familial este **hiperplazia multicentrică a celulelor C** din parenchimul tiroidian adiacent, particularitate de obicei absentă în cazul leziunilor sporadice. Se presupune că focarele de hiperplazie a celulelor C reprezintă leziuni precursorare din care iau naștere carcinoamele medulare.

Manifestări clinice

În cazurile sporadice, carcinoamele medulare se manifestă prin prezența unei mase tumorale la nivelul gâtului, uneori asociată cu semne de compresiune locală, precum disfagie

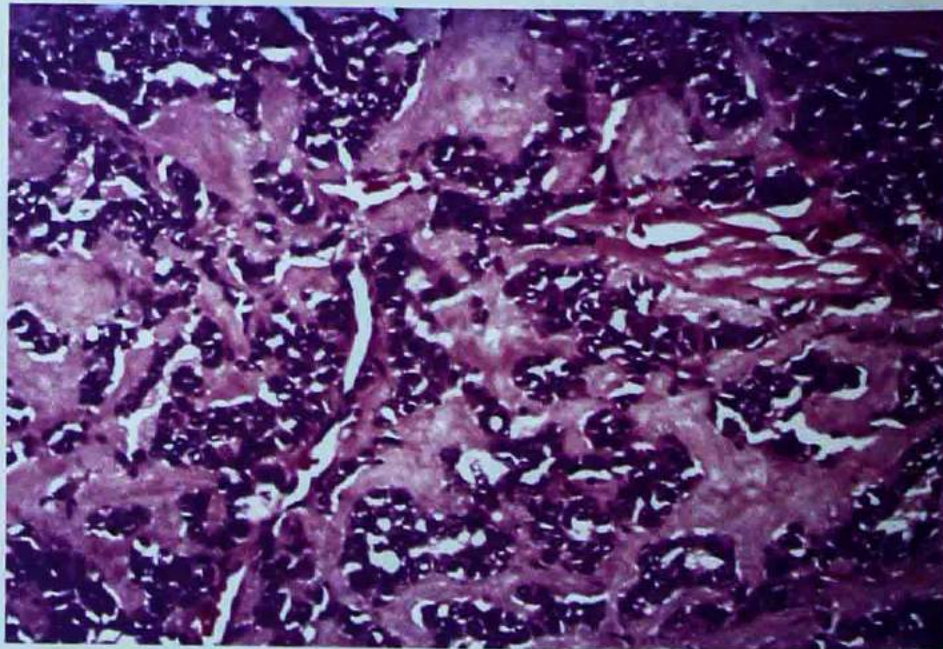


Figura 19-17 Carcinom medular al glandei tiroide. Aceste tumori conțin de obicei amiloid, vizibil aici ca material extracelular omogen, derivat din moleculele de calcitonină secretate de celulele neoplazice.

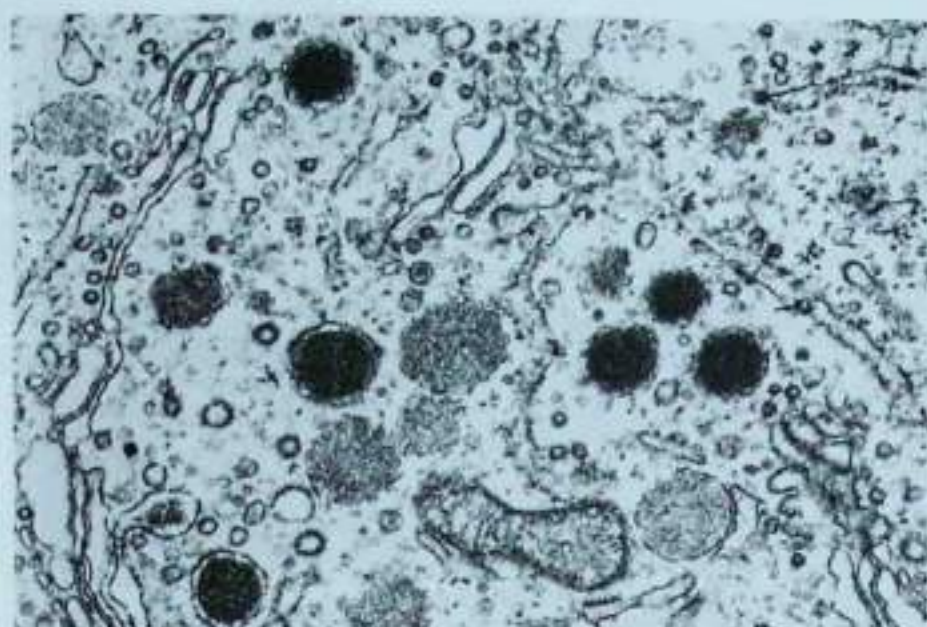


Figura 19-18 Imagine de microscopie electronică a unui carcinom tiroidian medular. Aceste celule conțin granule secretorii legate de membrană, granule care reprezintă sediile de depozitare a calcitoninei și a altor peptide (Mărire originală x 30.000)

sau disfonie. În unele cazuri, simptomatologia inițială este cauzată de secreția unui hormon peptidic (e.g. diaree cauzată de secreția de VIP). Evaluarea rudelor pacienților pentru depistarea nivelurilor crescute ale calcitoninei sau a mutațiilor *RET* permite diagnosticarea precoce a tumorilor în cazurile familiale. Așa cum se arată la sfârșitul acestui capitol, tuturor rudelor pacienților cu MEN-2 care prezintă mutații ale *RET* li se va propune efectuarea tiroidectomiei profilactice pentru a preveni dezvoltarea carcinomului medular; frecvent, în tiroida rezecată a acestor purtători asimptomatici singura constatare histologică este hiperplazia celulelor C sau *microcarcinoame medulare* (mai mici de 1 cm). Studii recente au arătat că anumite mutații ale *RET* se corelează cu un comportament agresiv al carcinoamelor medulare.

GLANDELE PARATIROIDE

Glandele paratiroide provin din recesurile faringiene embrionare din care se diferențiază și timusul. În mod normal, aceste glande se află în raport anatomic strâns cu polii superior și inferior ai fiecărui lob tiroidian, însă pot fi situate oriunde de-a lungul traiectului de coborâre a recesurilor faringiene, de exemplu în teaca carotică, timus sau mediastinul anterior. Cea mai mare parte a glandei este formată din *celulele principale*. La colorația cu hematoxilină-eozină (H&E), celulele principale variază de la roz deschis la roz închis, în funcție de conținutul în glicogen. Ele conțin granule secretorii de *parathormon* (PTH). *Celulele oxifile* sunt răspândite în întreaga glandă paratiroidă fie sub formă de celule izolate, fie în mici grupuri. Aceste celule sunt ușor mai mari decât celulele principale, au citoplasmă acidofilă și prezintă numeroase mitocondrii. *Activitatea glandelor paratiroide este mai degrabă controlată de nivelul circulant al calciului liber (ionic) decât de hormonii tropi secretați de hipotalamus și hipofiză.* În mod normal, nivelurile scăzute ale calciului liber stimulează sinteza și secreția PTH, cu următoarele efecte:

- Creșterea reabsorbției calciului în tubii renali
- Creșterea excreției urinare de fosfat, urmată de scăderea nivelurilor serice ale acestuia (fosfatul se leagă de calciul ionic)

REZUMAT

Neoplasmele tiroidiene

- Majoritatea neoplasmelor tiroidiene se manifestă ca *noduli tiroidieni solitari*, însă numai 1% din toți nodulii tiroidieni sunt neoplazici.
- *Adenoamele foliculare* sunt cele mai frecvente tumori benigne, iar carcinomul papilar este cea mai des întâlnită tumoră malignă.
- În *carcinogeneza tiroidiană* sunt implicate numeroase căi genetice. Printre anomaliile genetice relativ specifice cancerelor tiroidiene se numără fuziunea *PAX8/PPARG* (în carcinomul folicular), rearanjamentele cromozomiale care implică oncogenă *RET* (în cancerul papilar) și mutațiile *RET* (în carcinoamele medulare).
- *Adenoamele și carcinoamele foliculare* sunt alcătuite din celule epiteliale foliculare bine diferențiate; carcinoamele se deosebesc de adenoame prin evidențierea invaziei capsulare și/sau vasculare.
- *Carcinoamele papilare* sunt identificate pe baza caracteristicilor nucleului (nuclei cu aspect de sticlă mată, pseudoincluzii) chiar și în absența papilelor. Aceste tumori maligne metastazează de obicei pe cale limfatică, dar prognosticul este excelent.
- *Carcinoamele anaplastice* iau naștere prin dediferențierea neoplasmelor mai diferențiate. Sunt cancere extrem de agresive, întotdeauna letale.
- *Cancerul medular* sunt neoplasme non-epiteliale care se dezvoltă din celulele parafoliculare C și pot apărea fie sporadic (70%), fie în context familial (30%). Caracterul multicentric și hiperplazia celulelor C sunt caracteristice bolii familiale. Depunerile de amiloid reprezintă un aspect histologic caracteristic.

- Intensificarea conversiei vitaminei D în forma sa activă dihidroxilată la nivelul rinichilor, cu creșterea consecutivă a absorbției gastrointestinale a calciului
- Intensificarea activității osteoclastice (adică, resorbția osoasă, cu eliberarea calciului ionic), mediată indirect de stimularea diferențierii celulelor osteoclastice progenitoare în osteoclaste mature.

Rezultatul net al acestor acțiuni este creșterea nivelului calciului liber, care va inhiba suplimentar secreția PTH. Anomaliile glandelor paratiroide includ atât hiperfuncția, cât și hipofuncția. *Spre deosebire de tumorile glandei tiroide, tumorile glandelor paratiroide se manifestă clinic prin efectele secreției excesive de PTH mai degrabă decât prin efecte de compresiune tumorală.*

HIPERPARATIROIDISMUL

Hiperparatiroidismul apare în două forme principale, *primar și secundar*, și mai rar ca hiperparatiroidism *terțiar*. Prima afecțiune reprezintă o supraproducție spontană autonomă de PTH, în timp ce ultimele două apar în mod tipic ca fenomene secundare la pacienții cu insuficiență renală cronică.

Hiperparatiroidismul primar

Hiperparatiroidismul primar este o afecțiune endocrină frecventă și o importantă cauză de *hipercalcemie*. În ultima jumătate a secolului trecut s-a înregistrat o creștere dramatică a depistării cazurilor, în principal ca urmare a includerii dozării calciului seric în testarea pentru numeroase afecțiuni clinice care determină prezentarea pacientului la spital. Leziunile paratiroidiene care produc hiperfuncție sunt:

- Adenom - 85-95%
- Hiperplazie primară (difuză sau nodulară) - 5-10%
- Carcinom paratiroidian - 1%

În peste 95% din cazuri, hiperparatiroidismul primar este cauzat de un adenom paratiroidian sporadic sau de hiperplazia sporadică. Defectele genetice care au fost identificate în *hiperparatiroidismul primar familial* includ sindroamele neoplaziei endocrine multiple, în special MEN-1 și MEN-2A (a se vedea mai jos). *Hipercalcemia hipocalciurică familială* reprezintă o cauză rară de hiperparatiroidism, fiind determinată de prezența unor mutații inactivatoare ale genei unui receptor de pe celulele paratiroidiene cu rol de senzor pentru nivelul calciului, mutații care determină o secreție permanentă de PTH.

PATOGENEZĂ

Cu toate că detalierea defectelor genetice din tumorile paratiroidiene sporadice nu face obiectul acestei discuții, anomalile a două gene specifice sunt asociate în mod frecvent cu aceste tumori:

- **Inversiunile genei ciclului DI:** Ciclina DI este un reglator pozitiv al ciclului celular. O **inversiune cromozomială** la nivelul cromozomului 11 determină transpoziția genei pentru *ciclina DI* (în mod normal situată pe 11q), astfel încât ea se va situa adiacent regiunii extremității 5' a genei *PTH* (pe 11p), fapt ce conduce la o expresie anormală a proteinei ciclina DI și la proliferare crescută. Între 10-20% din adenoame prezintă acest defect genetic. În plus, ciclina DI este supraexprimată în aproximativ 40% din adenoamele tiroidiene, ceea ce sugerează că și alte mecanisme în afară de inversiunea genei pentru *ciclina DI* pot determina supraexprimarea ei.
- **Mutațiile MEN 1:** Aproximativ 20-30% din tumorile paratiroidiene care nu sunt asociate cu sindromul MEN-1 prezintă mutații în ambele copii ale genei *MEN 1* (a se vedea mai jos). Spectrul mutațiilor *MEN 1* în tumorile sporadice este practic identic cu cel din adenoamele paratiroidiene familiale.

MORFOLOGIE

Modificările morfologice observate în hiperparatiroidismul primar includ atât leziuni ale glandelor paratiroide, cât și leziuni ale altor organe afectate de nivelurile crescute de calciu. În 75-80% din cazuri, una din glandele paratiroide prezintă un **adenom** solitar, care, similar glandelor paratiroide normale, poate fi situat în imediata apropiere a glandei tiroide sau ectopic (e.g. în mediastin). Adenomul paratiroidian tipic este un nodul bine delimitat, de consistență moale și de culoare cafenie, înconjurat de o capsulă subțire. **Prin definiție, adenoamele paratiroidiene sunt aproape invariabil localizate la**

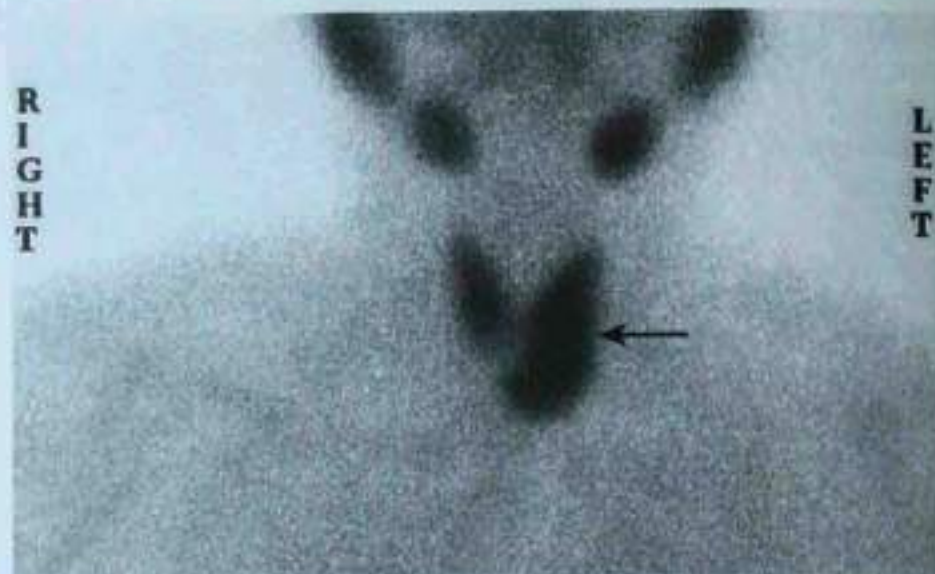


Figura 19-19 Scintigrafie cu izotopul radioactiv tehneciu-99, ce relevă o zonă de captare crescută corespunzând glandei paratiroide stângi inferioare (săgeată). Aceasta s-a dovedit a fi un adenom paratiroidian. Scintigrafia preoperatorie este utilă pentru localizarea și deosebirea adenoamelor de hiperplazia paratiroidiană, în care captarea crescută este prezentă în mai multe glande.

nivelul unei singure glande (Fig. 19-19), restul glandelor având dimensiuni normale sau ușor scăzute, ca urmare a mecanismului de feedback negativ exercitat de nivelurile serice crescute ale calciului. Majoritatea adenoamelor paratiroidiene au o greutate cuprinsă între 0,5 și 5 g. La examinarea microscopică, aceste formațiuni sunt alcătuite predominant din celule principale (Fig. 19-20). În cele mai multe cazuri, sunt prezente și cel puțin câteva cuiburi de celule oxifile mai mari. La periferia adenomului poate fi observată o zonă de țesut paratiroidian non-neoplazic comprimat, separat de o capsulă fibroasă. Aceasta reprezintă un mecanism de control intern util, deoarece celulele principale ale adenomului sunt mai mari și prezintă o variabilitate mai mare a dimensiunii nucleului decât celulele principale normale. Celulele cu nuclei bizari și pleomorfi sunt frecvente în adenoame (așa-numita **atipie endocrină**) și nu trebuie interpretate ca semn de malignitate. Celulele care prezintă mitoze sunt rare. Spre deosebire de parenchimul paratiroidian normal, țesutul adipos este aproape absent în adenoame.

Hiperplazia paratiroidiană este în mod tipic un proces multiglandular. Totuși, în unele cazuri, mărirea în dimensiuni poate fi evidentă numai la nivelul uneia sau a două glande, fapt ce complică deosebirea hiperplaziei de adenom. Greutatea însumată a tuturor glandelor depășește rareori 1 g și de obicei este chiar mai mică. La examinarea microscopică, aspectul observat cel mai frecvent este hiperplazia celulelor principale, care poate fi difuză sau multinodulară. Mai rar, celulele constitutive pot conține citoplasmă abundentă, clară, datorită acumulării de glicogen - afecțiune numită „hiperplazie cu celule clare”. Ca și în cazul adenoamelor, țesutul adipos este aproape absent în focarele de hiperplazie.

Carcinoamele paratiroidiene pot fi leziuni circumscrise care sunt dificil de deosebit de adenoame, sau pot fi neoplasme cert invazive. Aceste formațiuni determină mărirea în dimensiuni a uneia dintre glandele paratiroide și se prezintă ca mase tumorale neregulate de culoare alb-cenușie, a căror greutate poate depăși 10 g. De obicei celulele sunt uniforme, asemănătoare cu celulele paratiroidiene normale. Ele se dispun sub formă nodulară sau trabeculară, iar o capsulă fibroasă înconjoară masa tumorală. Există un consens general conform căruia **un diagnostic de carcinom stabilit pe baza detaliilor citologice nu este cert, singurele criterii de**

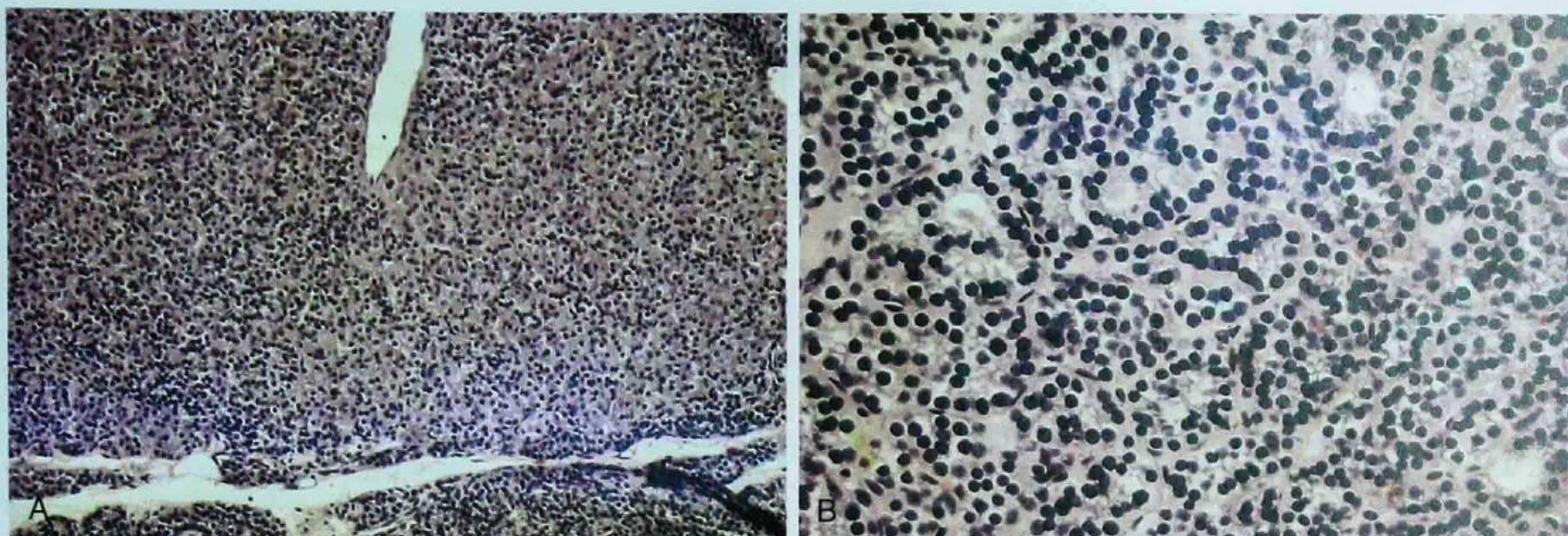


Figura 19-20 Adenom paratiroidian cu celule principale. **A**, În această imagine cu obiectiv mic, un adenom solitar este clar delimitat de glanda reziduală situată inferior. **B**, Detaliu cu obiectiv mare care arată ușoare variații ale dimensiunilor nucleilor și tendință la formarea de foliculi, dar fără anaplazie.

certitudine fiind prezența invaziei țesuturilor adiacente și metastazele. Recidiva locală apare într-o treime din cazuri, iar diseminarea la distanță într-o altă treime din cazuri.

Modificările morfologice ale altor organe care merită a fi menționate în mod special sunt cele de la nivelul scheletului și rinichilor. **Modificările scheletice** includ creșterea activității osteoclastice, urmată de eroziunea matricei osoase și la mobilizarea sărurilor de calciu, mai ales în metafizele oaselor tubulare lungi. Resorbția osoasă este însoțită de intensificarea activității osteoblastice și formarea de noi trabecule osoase. În cazurile severe, corticala osului este vizibil subțiată, iar măduva conține cantități importante de țesut fibros alături de focare de hemoragie și chisturi (**osteită fibrochistică**) (Capitolul 20). Aglomerările de osteoclaste, celulele gigante reactive și detritusul hemoragic formează ocazional mase tumorale care pot fi confundate cu neoplasmale (**tumori brune** din hiperparatiroidism). Hipercalcemia indusă de PTH favorizează formarea de calculi urinari (nefrolitiază), precum și calcificarea interstițiului și tubilor renali (nefrocalcinoză). Calcificarea metastatică secundară hipercalcemiei poate fi prezentă și în alte regiuni, cum ar fi în stomac, plămâni, miocard și vasele de sânge.

Manifestări clinice

Hiperparatiroidismul primar este de obicei o afecțiune a adulților, fiind mult mai frecventă la femei decât la bărbați (raport de aproape 4:1). *Cea mai comună manifestare a hiperparatiroidismului este creșterea nivelului seric al calciului ionic.* De altfel, hiperparatiroidismul primar este cea mai frecventă cauză de hipercalcemie clinic silențioasă. Este de reținut faptul că există și alte afecțiuni care pot determina hipercalcemie (Tabelul 19-4). Sindroamele paraneoplazice care însoțesc *tumori maligne și metastazele osoase* reprezintă cea mai frecventă cauză de hipercalcemie clinic manifestă la adulți (Capitolul 5). Prognosticul pacienților cu hipercalcemie asociată neoplasmelor este nefavorabil, deoarece aceasta apare adesea la cei aflați într-un stadiu avansat. La persoanele cu hipercalcemie determinată de hiperfuncția paratiroidiană, PTH seric este anormal crescut, în timp ce la pacienții cu hipercalcemie cauzată de afecțiuni non-paratiroidiene, inclusiv tumori maligne, PTH seric este scăzut până la nedetectabil. Alte modificări ale testelor de

Tabelul 19-4 Cauze de hipercalcemie

PTH crescut	PTH scăzut
Hiperparatiroidism	Hipercalcemie asociată afecțiunilor maligne
Primar (adenom > hiperplazie)*	Metastaze osteolitice
Secundar†	Mediată de PTH-rP
Terțiar†	Intoxicație cu vitamină D
Hipercalcemie hipocalciurică familială	Imobilizare
	Medicamente (diuretice tiazidice)
	Boli granulomatoase (sarcoidoză)

PTH, parathormon; PTH-rP proteina asociată PTH.

* Hiperparatiroidismul primar este în general cea mai frecventă cauză de hipercalcemie. Afecțiunile maligne reprezintă cea mai frecventă cauză de hipercalcemie *simptomatică*. Hiperparatiroidismul primar împreună cu afecțiunile maligne sunt responsabile de aproape 90% din cazurile de hipercalcemie.

† Hiperparatiroidismul secundar și terțiar sunt de obicei asociate cu insuficiență renală progresivă.

laborator asociate cu excesul de PTH includ hipofosfatemie și creștere a excreției urinare de calciu și fosfat.

În mod tradițional, hiperparatiroidismul primar a fost asociat cu o constelație de simptome care includea „dureri osoase, calculi renali, zgomote abdominale și tulburări psihice”. Durerea, secundară fracturilor oaselor fragilizate de osteoporoză sau de osteită fibrochistică, ori cauzată de formarea calculilor renali cu apariția uropatiei obstructive, a fost considerată la un moment dat o manifestare proeminentă a hiperparatiroidismului primar. Deoarece calciul seric este în prezent măsurat de rutină în cursul investigării majorității pacienților care necesită efectuarea unor teste de laborator pentru alte afecțiuni, hiperparatiroidismul silențios clinic este depistat precoce. Implicit, multe din manifestările clasice, în special cele asociate afectării osoase și renale, sunt mult mai rar întâlnite. Alte semne și simptome care pot fi constatate în unele cazuri includ:

- Tulburări gastrointestinale, precum constipație, greață, ulcer peptic, pancreatită și litiază biliară
- Tulburări ale sistemului nervos central, precum depresie, letargie și convulsii
- Anomalii neuromusculare, precum slăbiciune și hipotonie
- Poliurie și polidipsie secundară

Cu toate că unele dintre aceste tulburări, de exemplu poliuria și deficitul motor, sunt în mod cert asociate

hipercalcemiei, patogeniza multora dintre celelalte manifestări ale afecțiunii rămâne puțin înțeleasă.

Hiperparatiroidismul secundar

Hiperparatiroidismul secundar este cauzat de orice afecțiune asociată cu o scădere cronică a nivelului seric al calciului, deoarece un nivel scăzut al calciului seric determină o hiperactivitate a paratiroidelor. Cea mai frecventă cauză de hiperparatiroidism secundar este de departe *insuficiența renală*. Mecanismele prin care insuficiența renală cronică induce apariția hiperparatiroidismului secundar sunt complexe și incomplet elucidate. Insuficiența renală cronică se asociază cu scăderea excreției de fosfat, ceea ce determină hiperfosfatemie. Nivelurile crescute ale fosfatului seric conduc în mod direct la scăderea nivelurilor calciului seric și astfel stimulează activitatea glandelor paratiroide. În plus, pierderea unor substanțe pe cale renală scade disponibilitatea enzimei α_1 -hidroxilază necesară pentru sinteza formei active a vitaminei D, fapt care la rândul său reduce absorbția intestinală a calciului (Capitolul 7).

- În majoritatea cazurilor, hiperparatiroidismul primar este determinat de un adenom paratiroidian sporadic și, mai rar, de hiperplazie paratiroidiană.
- Adenoamele paratiroidiene sunt solitare, în timp ce hiperplazia este de obicei un proces multiglandular.
- Manifestările scheletice ale hiperparatiroidismului includ resorbție osoasă, osteită fibrochistică și tumori brune. Modificările renale includ nefrolitiaza (calculi) și nefrocalcinosis.
- Manifestările clinice ale hiperparatiroidismului pot fi rezumate ca „durere osoasă, calculi renali, zgomote abdominale și tulburări psihice”.
- Hiperparatiroidismul secundar este cauzat cel mai frecvent de insuficiența renală, iar glandele paratiroide sunt hiperplazice.
- Afecțiunile maligne reprezintă cea mai importantă cauză de hipercalcemie simptomatică, tulburare indusă de metastazele osteolitice sau de eliberarea proteinei asociate PTH din tumorile non-paratiroidiene.

MORFOLOGIE

În hiperparatiroidismul secundar, glandele paratiroide sunt hiperplazice. Ca și în cazul hiperplaziei primare, mărirea în dimensiuni a glandelor poate fi asimetrică. La examinarea microscopică, glandele hiperplazice conțin un număr mare de celule principale sau celule cu citoplasma mai abundentă și clară (**celule clare**) dispuse difuz sau multinodular. Adipocitele sunt rare. Pot fi prezente și **modificări osoase** similare celor întâlnite în hiperparatiroidismul primar. În multe țesuturi pot exista **calcificări metastatice**.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale hiperparatiroidismului secundar sunt de obicei dominate de cele asociate insuficienței renale cronice. Anomaliile osoase (*osteodistrofia renală*) și alte modificări care însoțesc excesul de PTH sunt în general mai puțin severe decât cele observate în hiperparatiroidismul primar. Calciul seric rămâne aproape normal deoarece creșterea compensatorie a nivelurilor PTH menține nivelul acestuia. Calcificările metastatice ale vaselor de sânge (secundare hiperfosfatemiei) pot determina uneori leziuni ischemice semnificative cutanate și ale altor organe - proces numit *calcifilaxie*. La o minoritate din pacienți, activitatea glandelor paratiroide poate deveni autonomă și excesivă, cu hipercalcemie consecutivă - proces denumit uneori *hiperparatiroidism terțiar*. Paratiroidectomia poate fi necesară pentru controlul hiperparatiroidismului la acești pacienți.

REZUMAT

Hiperparatiroidismul

- Hiperparatiroidismul primar este cea mai frecventă cauză de hipercalcemie asimptomatică.

HIPOPARATIROIDISMUL

Hipoparatiroidismul este mult mai rar decât hiperparatiroidismul. Principalele cauze ale hipoparatiroidismului includ următoarele:

- *Hipoparatiroidismul indus chirurgical*: Cea mai frecventă cauză este excizia accidentală a glandelor paratiroide în timpul tiroidectomiei sau altor disecții chirurgicale efectuate la nivelul gâtului.
- *Absența congenitală*: Aceasta apare în asociere cu aplazie timică (sindrom Di George) și defecte cardiace, secundar delețiilor de la nivelul cromozomului 22q11.2 (Cap. 6)
- *Hipoparatiroidismul autoimun*: Este un sindrom ereditar caracterizat prin deficit poliglandular, ce reprezintă rezultatul prezenței autoanticorpilor orientați împotriva mai multor organe endocrine (paratiroide, tiroidă, glande suprarenale și pancreas). Infecțiile fungice cronice care afectează tegumentul și mucoasele (candidoză cutaneo-mucoasă) pot fi uneori prezente la persoanele afectate. Această boală este cauzată de mutații ale genei *regulatorului autoimun (AIRE)* și va fi discutată în detaliu mai jos, în contextul suprarenalitei autoimune. Ca urmare a pierderii toleranței imune față de structurile proprii, unii dintre acești pacienți dezvoltă autoanticorpi împotriva propriei IL-17, ceea ce explică susceptibilitatea crescută pentru *infecțiile candidozice* (în care răspunsul T_H17 joacă un rol protector important).

Principalele manifestări clinice ale hipoparatiroidismului sunt consecința hipocalcemiei și includ *creșterea iritabilității neuromusculare* (parestezii, spasme musculare, grimase faciale și *spasm carpopedal* susținut sau tetanie), aritmii cardiace și, ocazional, hipertensiune intracraniană și convulsii. În general, modificările morfologice sunt aproape absente, dar pot include cataractă, calcificarea ganglionilor bazali cerebrali și anomalii dentare.

PANCREASUL ENDOCRIN

Pancreasul endocrin este alcătuit din aproximativ 1 milion de grupuri microscopice de celule, insule Langerhans, care conțin patru tipuri celulare majore - celulele beta, alfa, delta și PP (polipeptidul pancreatic). Din punct de vedere morfologic, celulele pot fi deosebite în funcție de: proprietățile de colorare, caracteristicile granulelor lor în microscopia electronică, și conținutul hormonal. Celulele beta sintetizează insulină, cel mai potent hormon anabolic cunoscut, având numeroase efecte de sinteză și de promovare a creșterii; celulele alfa secretă glucagon, care induce hiperglicemie prin acțiunea sa glicogenolitică hepatică; celulele delta conțin somatostatina, care inhibă atât eliberarea insulinei, cât și a glucagonului; iar celulele PP conțin un polipeptid pancreatic unic, VIP, care are mai multe efecte gastrointestinale, precum stimularea secreției de enzime gastrice și intestinale și inhibarea motilității intestinale. Cea mai importantă afecțiune a pancreasului endocrin este diabetul zaharat, cauzat de un defect în sinteza sau acțiunea insulinei.

DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat nu reprezintă o singură entitate patologică, ci mai degrabă un grup de boli metabolice care au la bază o trăsătură comună, hiperglicemia. În diabetul zaharat, hiperglicemia este consecința defectelor de secreție a insulinei, a defectelor în acțiunea insulinei sau, de cele mai multe ori, a ambelor. Hiperglicemia cronică și dezechilibrul metabolic concomitent din diabetul zaharat se pot asocia cu afectarea secundară a numeroase sisteme și organe, în special a rinichilor, ochilor, nervilor și vaselor de sânge. Conform American Diabetes Association, diabetul zaharat afectează în SUA peste 20 de milioane de copii și adulți sau 7% din populație, iar o treime dintre aceștia nu sunt conștienți în prezent că au hiperglicemie. Anual, în SUA sunt depistate aproximativ 1,5 milioane de cazuri noi, iar diabetul zaharat este principala cauză de insuficiență renală, cecitate cu debut la vârsta adultă și amputații non-traumatice ale extremităților inferioare. Un număr alarmant de 54 de milioane de adulți din această țară au *prediabet*, definit ca glicemie crescută dar care nu îndeplinește criteriile acceptate pentru un diagnostic cert de diabet zaharat (a se vedea în continuare); persoanele cu prediabet au un risc crescut de a dezvolta diabet zaharat clinic manifest.

Diagnostic

Nivelul glicemiei este în mod normal menținut într-un interval foarte îngust, de obicei între 70 și 120 mg/dl. Diagnosticul de diabet zaharat se stabilește prin documentarea unei glicemii crescute prin unul din următoarele trei criterii:

1. O glicemie întâmplătoare mai mare sau egală cu 200 mg/dl, însoțită de semne și simptome clasice (a se vedea mai jos)
2. O glicemie à jeun mai mare sau egală cu 126 mg/dl în mai mult de o ocazie
3. Un test de toleranță la glucoză orală (TTGO) anormal, în care glicemia este mai mare sau egală cu 200 mg/dl după 2 ore de la încărcarea standard cu glucoză (75 g de glucoză).

Tulburările metabolismului glucidic progresează în mod continuu. Persoanele cu valori ale glicemiei à jeun mai mici de 110 mg/dl sau mai mici de 140 mg/dl în cadrul TTGO sunt considerate a fi euglicemice. În schimb, persoanele cu glicemie à jeun peste 110 mg/dl dar mai puțin de 126 mg/dl, sau cu valori glicemice la TTGO peste 140 mg/dl dar sub 200 mg/dl sunt considerate a avea *toleranță alterată la glucoză*, cunoscută și sub denumirea de *prediabet*. La aceste persoane, riscul de progresie în timp la diabet zaharat franc este mare, și până la 5-10% pe an dezvoltă diabet zaharat clinic manifest. În plus, persoanele cu toleranță alterată la glucoză prezintă risc de boli cardiovasculare, din cauza metabolismului glucidic anormal și a coexistenței altor factori de risc (Capitolul 9).

Clasificare

Deși toate formele de diabet zaharat au în comun prezența hiperglicemiei, cauzele primare ale acestora pot varia considerabil. Vasta majoritate a cazurilor poate fi încadrată în una din următoarele două mari categorii:

- *Diabetul zaharat tip 1 (DZ1)* se caracterizează printr-o deficiență absolută a secreției de insulină cauzată de distrugerea celulelor beta pancreatice, de obicei urmarea unei agresiuni autoimune. Acest tip de diabet zaharat se întâlnește în aproximativ 10% din toate cazurile.
- *Diabetul zaharat tip 2 (DZ2)* este determinat de o combinație între rezistența periferică la acțiunea insulinei și răspunsul compensator inadecvat al celulelor beta pancreatice în ceea ce privește secreția de insulină (*deficit relativ de insulină*). Aproximativ 80-90% din pacienți au diabet zaharat tip 2.

Restul cazurilor de diabet zaharat sunt atribuite unei varietăți de forme monogenice și secundare (Tabelul 19-5). Este important de reținut faptul că deși principalele tipuri de diabet zaharat au mecanisme patogenice diferite, complicațiile cronice renale, oculare, nervoase și vasculare sunt aceleași, ele fiind principalele cauze ale morbidității și ale mortalității.

Fiziologia secreției de insulină și homeostazia glucozei

Înainte de a discuta patogeneza celor două tipuri majore de diabet zaharat, vom prezenta pe scurt fiziologia secreției de insulină și metabolismul normal al glucozei. Homeostazia glucozei este strâns reglată de trei procese interdependente: (1) producția hepatică de glucoză, (2) preluarea și utilizarea glucozei în țesuturile periferice, în special în mușchii scheletici și (3) acțiunea insulinei și a hormonilor de contrareglare (precum glucagonul).

Principala funcție metabolică a insulinei este de a crește rata de transport a glucozei în anumite celule ale organismului (Fig. 19-21). Aceste celule sunt celulele musculare striate (inclusiv celulele miocardice) și, într-o mai mică măsură, adipocitele, care reprezintă în totalitatea lor aproximativ două treimi din greutatea corporală totală. Preluarea glucozei în alte țesuturi periferice, mai ales la nivelul creierului, este independentă de insulină. În celulele musculare, glucoza este fie depozitată sub formă de glicogen, fie este oxidată pentru a genera adenosin trifosfat (ATP). În țesutul adipos

Tabelul 19-5 Clasificarea diabetului zaharat

1. Diabet zaharat tip 1

Distrugerea celulelor beta, care determină de obicei deficit absolut de insulină

2. Diabet zaharat tip 2

Asociere între insulinorezistență și distrugerea celulelor beta

3. Defecte genetice ale funcției celulei beta

Diabetul de tip adult al tânărului (MODY), cauzat de mutații în:

Gena factorului hepatocitar nuclear 4 α (HNF4A) - MODY 1

Gena glucokinazei (GCK) - MODY 2

Gena factorului hepatocitar nuclear 1 α (HNF1A) - MODY 3

Gena PDX1 (homeotică pancreatică și duodenală) - MODY 4

Gena factorului hepatocitar nuclear 1 β (HNF1B) - MODY 5

Gena factorului de diferențiere neurogenic 1 (NEUROD1) - MODY 6

Diabet zaharat și surditate moștenite pe linie maternă, cauzate de mutații ale ADN mitocondrial (3243A→G)

Defecte ale conversiei proinsulinei

Mutații ale genei insulinei

4. Defecte genetice ale acțiunii insulinei

Mutații ale receptorului pentru insulină

5. Afecțiuni ale pancreasului exocrin

Pancreatită cronică

Pancreatectomie

Neoplasme

Fibroză chistică

Hemocromatoză

Pancreatopatie fibrocalcică

6. Endocrinopatii

Exces al hormonului de creștere (acromegalie)

Sindrom Cushing

Hipertiroidism

Feocromocitom

Glucagonom

7. Infecții

Infecție cu virusul citomegalic

Infecție cu virusul Coxsackie B

Rubeolă congenitală

8. Medicamente

Glucocorticoizi

Hormoni tiroidieni

Agoniști β -adrenergici

9. Sindroame genetice asociate cu diabet zaharat

Sindrom Down

Sindrom Klinefelter

Sindrom Turner

10. Diabet gestațional

Diabet zaharat asociat sarcinii

Modificat după American Diabetes Association: Position statement from the American Diabetes Association on the diagnostic and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 31 (Suppl 1):S55-60, 2008.

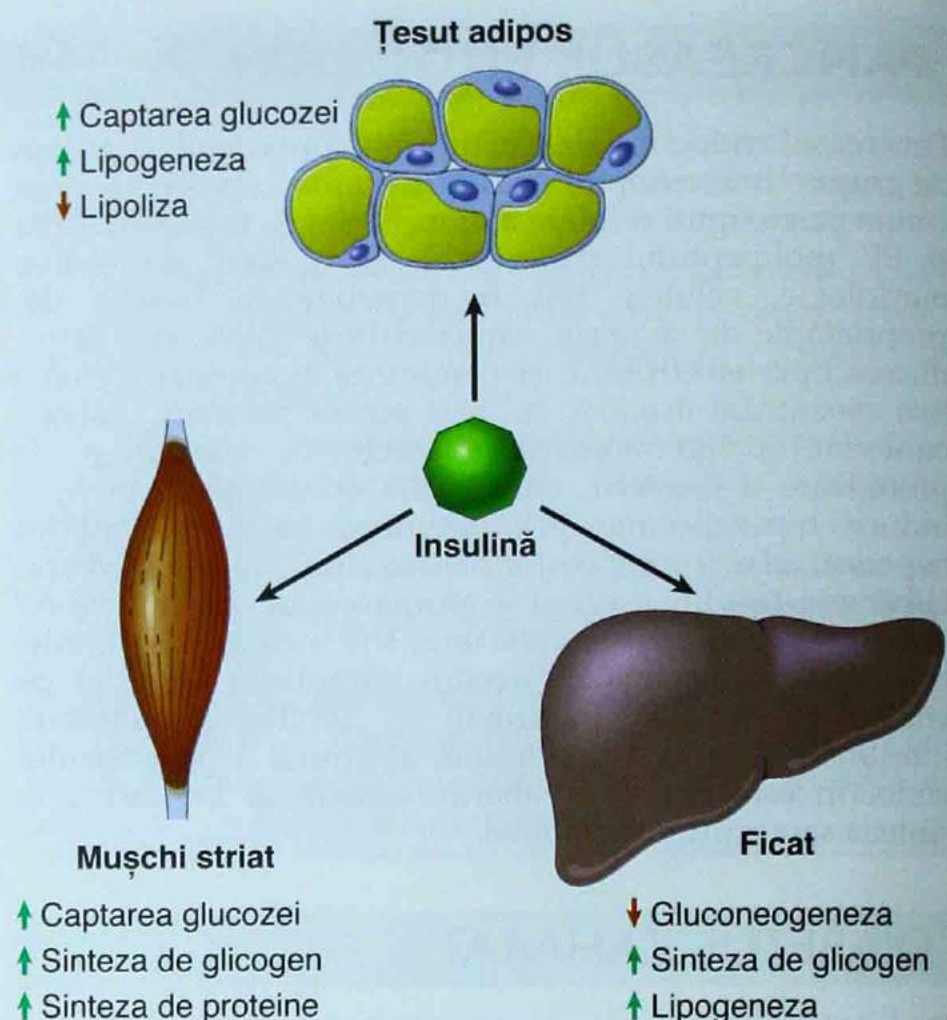


Figura 19-21 Acțiunile metabolice ale insulinei la nivelul mușchiului striat, țesutului adipos și ficatului.

glucoza este depozitată în principal sub formă de lipide. De asemenea, în adipocit, pe lângă stimularea sintezei de lipide (lipogeneză), insulina inhibă degradarea lipidelor (lipoliză). Similar, acest hormon promovează captarea aminoacizilor și sinteza proteică, inhibând totodată degradarea proteinelor. Astfel, efectele metabolice ale insulinei pot fi rezumate ca fiind anabolice, cu creșterea sintezei și reducerea degradării glicogenului, lipidelor și proteinelor. Pe lângă aceste efecte metabolice, insulina are câteva funcții mitogene, printre care inițierea sintezei ADN în anumite celule și stimularea creșterii și diferențierii lor.

Insulina scade producția hepatică de glucoză. Insulina și glucagonul au efecte reglatorii opuse asupra homeostazei glucozei. În perioadele fără aport alimentar, nivelurile serice scăzute ale insulinei și crescute ale glucagonului facilitează gluconeogeneza hepatică și glicogenoliza (descompunerea glicogenului) și reduc sinteza de glicogen, împiedicând astfel apariția hipoglicemiei. Prin urmare, nivelurile glicemiei *à jeun* sunt determinate în primul rând de producția hepatică de glucoză. După o masă, ca răspuns la încărcarea semnificativă cu glucoză, nivelul seric al insulinei crește și cel al glucagonului scade. Cel mai important stimul care declanșează eliberarea insulinei este chiar glucoza, care inițiază sinteza hormonului în celulele beta pancreatice. În țesuturile periferice (mușchi scheletic și țesut adipos), insulina secretată se leagă de receptorul de insulină și induce un număr de reacții intracelulare care vor promova captarea glucozei și utilizarea ei postprandială, menținând astfel homeostazia glucozei. Perturbările diverselor etape ale acestei complexe căi de semnalizare, de la sinteza și eliberarea insulinei din celulele beta la interacțiunea insulină-receptor din țesuturile periferice, pot conduce la apariția unui fenotip de diabet zaharat.

PATOGENEZĂ

Diabetul zaharat de tip 1

Diabetul zaharat de tip 1 este o boală autoimună în care distrugerea insulelor pancreatice este cauzată în primul rând de celule imune efectoare ce acționează împotriva celulelor beta (antigene endogene). Afecțiunea apare cel mai frecvent în copilărie, devine manifestă la pubertate și progresează odată cu înaintarea în vârstă. Majoritatea pacienților cu diabet zaharat tip 1 depind de administrarea exogenă a insulinei pentru supraviețuire; în absența acestui tratament, ei vor dezvolta complicații metabolice severe, precum cetoacidoză și comă.

Deși debutul clinic al diabetului zaharat de tip 1 este acut, această afecțiune este de fapt urmarea unei agresiuni autoimune cronice asupra celulelor beta, care începe de obicei cu mulți ani înainte ca boala să devină evidentă clinic (Fig. 19-22). Manifestările clasice (hiperglicemia și cetoza) apar târziu în evoluția afecțiunii, după ce peste 90% din celulele beta au fost distruse. **Tulburarea imună fundamentală în diabetul zaharat de tip 1 este pierderea toleranței limfocitelor T față de structurile proprii.** Aceasta poate fi rezultatul unei combinații între deleția clonală defectuoasă a limfocitelor T auto-reactive în timus, anomalii funcției limfocitelor T reglatoare și rezistența limfocitelor T efectoare la inhibarea exercitată de celulele reglatoare. Astfel, limfocitele T auto-reactive nu numai că supraviețuiesc, dar sunt capabile să reacționeze la prezența auto-antigenelor. Astfel, **auto-anticorpii** orientați împotriva a numeroase antigene beta celulare, inclusiv împotriva insulinei și a enzimei beta celulare decarboxilaza acidului glutamic, pot fi detectați în sângele a 70-80% din pacienți. În cazurile rare în care leziunile pancreatice au putut fi examinate precoce în evoluția bolii, insulele prezintă necroza celulelor beta și infiltrat limfocitar (așa numita insulită).

Similar majorității afecțiunilor autoimune, patogenеза diabetului zaharat de tip 1 implică interacțiunea dintre susceptibilitatea genetică și factorii de mediu. Studiile GWAS (studii de asociere utilizând întregul genom) (Capitolul 6) au identificat peste 20 de locusuri de susceptibilitate. Dintre acestea, **principalul locus de**

susceptibilitate pentru diabetul zaharat de tip 1 se află în regiunea cromozomială de pe 6p21 care codifică moleculele MHC de clasă II (HLA-D). 90-95% din pacienții caucazieni cu diabet zaharat tip 1 au HLA-DR3 sau DR4, ori ambele, spre deosebire de aproximativ 40% din subiecții normali, iar 40-50% din pacienți sunt heterozigoți DR3/DR4, față de 5% din subiecții normali. Este de notat faptul că în pofida riscului relativ înalt al persoanelor cu anumite alele de clasă II, majoritatea subiecților care moștenesc aceste alele nu dezvoltă diabet zaharat. Există câteva gene non-HLA care sunt de asemenea asociate cu susceptibilitatea pentru diabetul zaharat de tip 1, printre care polimorfismele genei care codifică insulina, dar și polimorfismele genelor *CTLA4* și *PTPN22*. *CTLA-4* este un receptor inhibitor al limfocitelor T, iar *PTPN-22* este o protein-tirozin-fosfatază; se presupune că ambele inhibă răspunsurile limfocitelor T, astfel încât polimorfismele care le afectează activitatea funcțională vor facilita activarea excesivă a acestora. Polimorfismele genei insulinei pot diminua expresia hormonului în timus, reducând astfel eliminarea limfocitelor T ce reacționează cu această proteină proprie (self) (Capitolul 4). Alte dovezi sugerează faptul că anumiți **factori de mediu**, în special infecțiile, ar putea fi implicați în apariția diabetului zaharat de tip 1. S-a emis ipoteza că unele virusuri (în mod particular virusul urlian, rubeolic și coxsackie B) ar putea reprezenta factorul declanșator inițial, probabil deoarece unele antigene virale prezintă similitudini cu antigenele beta celulare (**mimetism molecular**), ceea ce determină lezarea colaterală a insulelor pancreatice. Această ipoteză nu este deocamdată confirmată.

Diabetul zaharat de tip 2

Diabetul zaharat de tip 2 reprezintă un model de afecțiune multifactorială complexă. Factorii de mediu, precum sedentarismul și obiceiurile alimentare, joacă un rol cert, așa cum va fi discutat mai jos în secțiunea privind asocierea cu obezitatea. Factorii genetici sunt de asemenea implicați în patogenеза, fapt demonstrat de rata de concordanță a bolii de 35-60% la gemenii monoziгоți, comparativ cu gemenii dizigoți la care această rată are o valoare de două ori mai mică. Concordanța este mai mare decât în cazul diabetului zaharat de tip 1, ceea ce sugerează prezența unei componente genetice mai importante în diabetul zaharat de tip 2.

Alte dovezi care susțin baza genetică a afecțiunii au fost furnizate de studiile GWAS (studii de asociere utilizând întregul genom) efectuate recent pe scară largă, care au identificat peste douăsprezece locusuri de susceptibilitate denumite gene „diabetogene”. Totuși, spre deosebire de diabetul zaharat de tip 1, diabetul zaharat de tip 2 nu se asociază cu gene implicate în toleranța și reglarea imună (e.g. *HLA*, *CTLA4*), iar dovezile existenței unei baze autoimune lipsesc. Cele două defecte metabolice care caracterizează diabetul zaharat de tip 2 sunt (1) capacitatea scăzută a țesuturilor periferice de a răspunde la insulină (rezistență la insulină) și (2) distrugerea celulelor beta care se manifestă ca secreție inadecvată de insulină în prezența rezistenței la insulină și a hiperglicemiei (Fig. 19-23). Insulinorezistența precede apariția hiperglicemiei și este de obicei însoțită, în stadiile inițiale ale evoluției diabetului zaharat, de hiperfuncție compensatorie a celulelor beta și hiperinsulinemie.

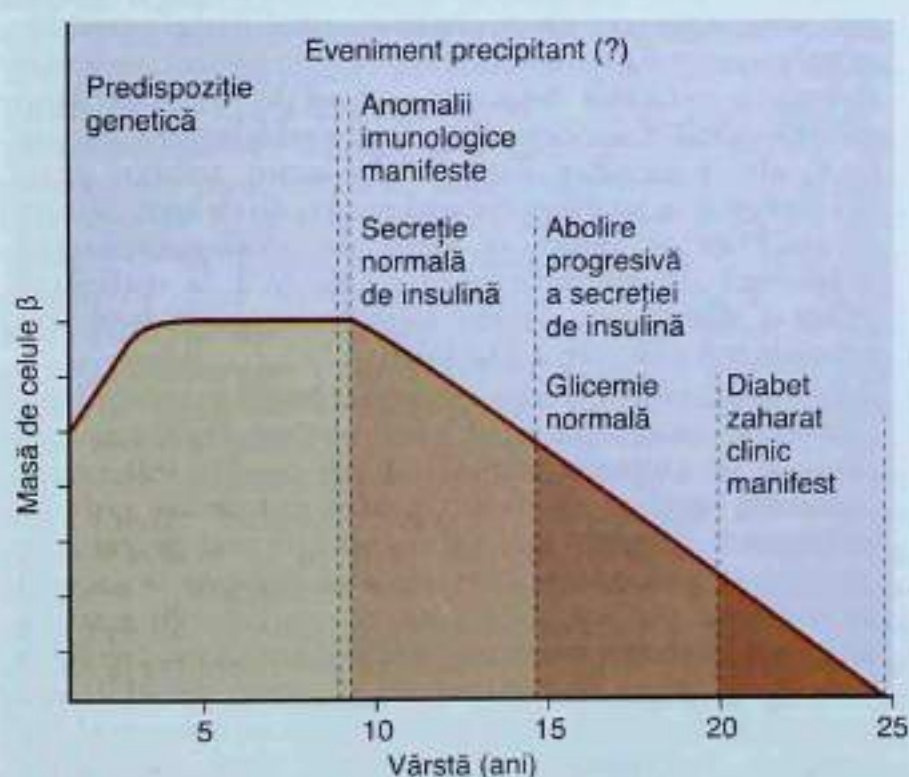


Figura 19-22 Stadiile dezvoltării diabetului zaharat de tip 1. Stadiile sunt prezentate de la stânga la dreapta, iar masa ipotetică de celule beta este reprezentată în funcție de vârstă.

(Din Eisenbarth GE: Type 1 diabetes - a chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 314: 1360, 1986.)

Insulinorezistența

Insulinorezistența se definește ca incapacitatea țesuturilor țintă de a răspunde adecvat la insulină. Aceasta conduce la scăderea captării glucozei în mușchi, reducerea glicolizei și oxidării acizilor grași în ficat și la incapacitatea de a inhiba

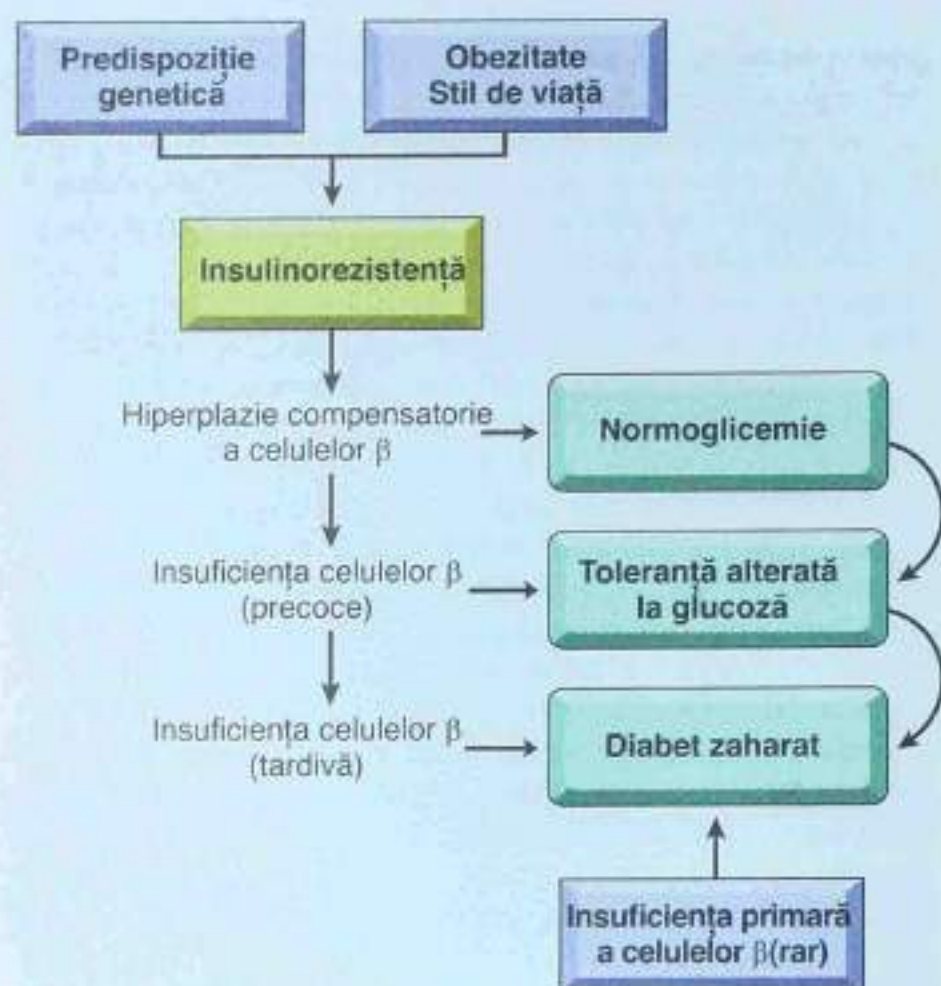


Figura 19-23 Patogeneza diabetului zaharat de tip 2. Predispoziția genetică și factorii de mediu converg și determină rezistență la insulină. Hiperplazia compensatorie a celulelor beta poate menține glicemia normală, dar în cele din urmă se va instala disfuncția secretorie a celulelor beta, care va duce la alterarea toleranței la glucoză și în final la diabet zaharat clinic manifest. În cazuri rare, insuficiența primară a celulelor beta poate conduce direct la diabet zaharat de tip 2, fără a fi precedat de o stare de rezistență la insulină.

gluconeogeneza hepatică. În stările caracterizate prin insulinorezistență au fost raportate numeroase defecte funcționale ale căii de semnalizare a insulinei (de exemplu, scăderea activării dependente de fosforilare a receptorului insulinei și a componentelor situate în aval) care atenuează transducția semnalului. Puțini factori joacă un rol la fel de important în apariția rezistenței la insulină ca obezitatea.

Obezitatea și insulinorezistența

Asocierea dintre obezitate și diabetul zaharat de tip 2 a fost recunoscută de mai multe decenii, obezitatea viscerală fiind frecventă la majoritatea pacienților. Insulinorezistența este prezentă chiar și în cazul obezității simple neînsoțite de hiperglicemie, ceea ce indică prezența unei anomalii fundamentale la nivelul căii de semnalizare a insulinei în stările caracterizate prin exces de țesut adipos. De altfel, termenul de *sindrom metabolic* a fost utilizat pentru a descrie un grup de constatări dominate de obezitate viscerală însoțită de insulinorezistență, intoleranță la glucoză și factori de risc cardiovasculari, precum hipertensiune arterială și profil lipidic anormal (Capitolul 7). În absența scăderii ponderale și a modificării stilului de viață, persoanele cu sindrom metabolic au un risc semnificativ de a dezvolta diabet zaharat de tip 2 clinic manifest, ceea ce subliniază importanța obezității în patogeneza acestei afecțiuni. Riscul de diabet zaharat crește odată cu indicele de masă corporală (metodă de estimare masei adipoase a organismului), sugerând o relație de tip doză-răspuns între țesutul adipos și insulinorezistență. Cu toate că multe detalii ale așa-numitului *ax țesut adipos-insulină* rămân a fi elucidate, cunoașterea unora dintre căile presupuse a conduce la insulinorezistență a crescut substanțial (Fig. 19-24):

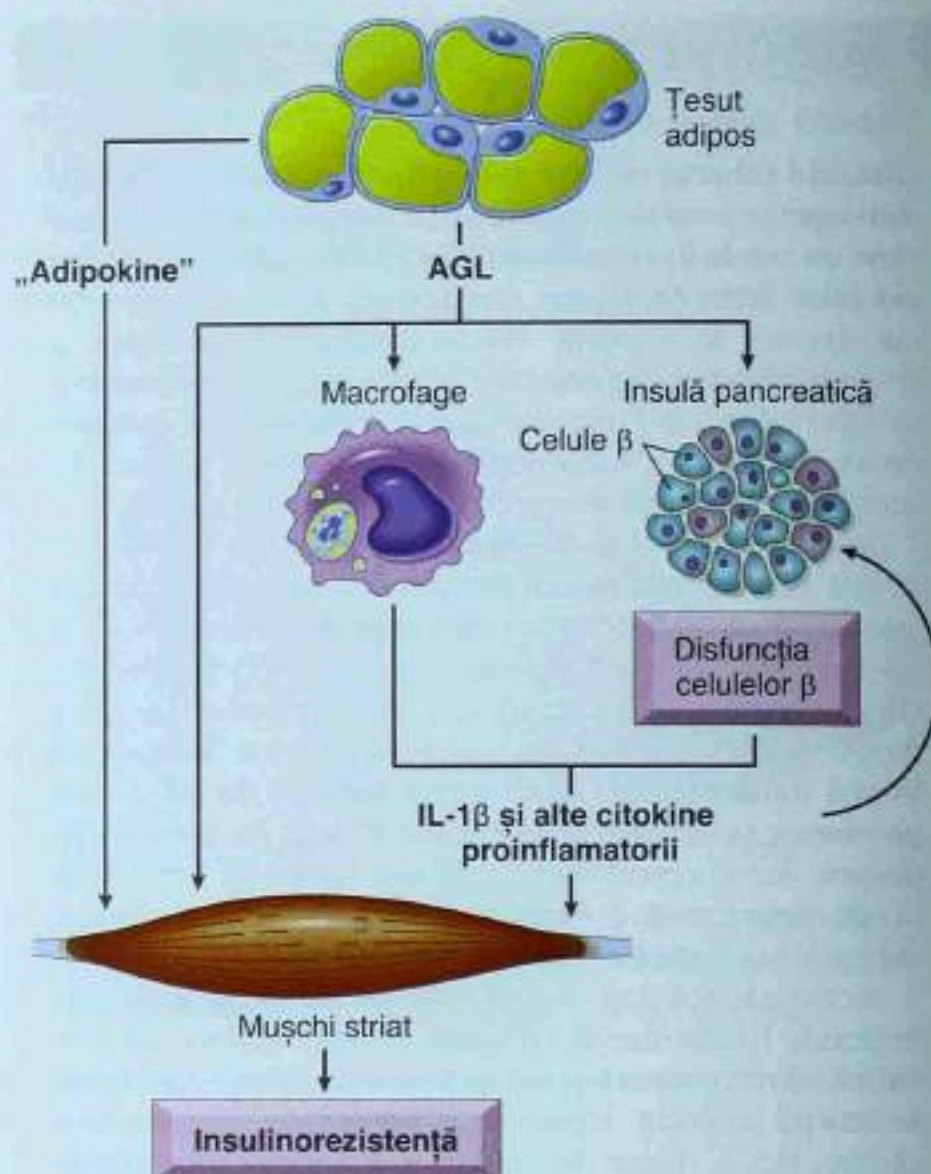


Figura 19-24 Mecanismele disfuncției celulelor beta și ale insulinorezistenței în diabetul zaharat de tip 2. Acizii grași liberi produc în mod direct disfuncția celulelor beta și induc rezistență la insulină în țesuturile țintă (precum mușchiul striat, ilustrat în această figură). De asemenea, acizii grași liberi determină secreția de citokine proinflamatorii care contribuie suplimentar la disfuncția celulelor beta și la creșterea insulinorezistenței.

- **Rolul excesului de acizi grași liberi (AGL):** Studii transversale au demonstrat existența unei corelații inverse între nivelul *à jeun* al AGL și sensibilitatea la insulină. Frecvent, la persoanele cu obezitate nivelul trigliceridelor intracelulare este semnificativ crescut în țesutul muscular și hepatic, probabil deoarece excesul de AGL circulanți este depozitat în aceste organe. Trigliceridele intracelulare și produșii rezultați din metabolismul acizilor grași liberi reprezintă inhibitori puternici ai căii de semnalizare a insulinei și induc o stare de insulinorezistență dobândită. Aceste *efecte lipotoxice* ale AGL se realizează printr-o diminuare a activității proteinelor cheie din calea de semnalizare a insulinei.
- **Rolul inflamației:** În ultimii ani, un rol major în patogeneza diabetului zaharat de tip 2 a fost atribuit inflamației. În prezent se cunoaște faptul că un mediu inflamator permisiv (mediat *nu* de un proces autoimun, cum se întâmplă în diabetul zaharat de tip 1, ci mai degrabă de citokine proinflamatorii secretate ca răspuns la excesul de nutrienți precum AGL) are ca rezultat atât apariția insulinorezistenței periferice, cât și distrugerea celulelor beta (a se vedea în continuare). Excesul de AGL din macrofage și celulele beta poate activa *inflamazomul*, un complex multiproteic citoplasmatic care va induce secreția citokinei interleukină IL-1β (Capitolul 2). La rândul său, IL-1β mediază eliberarea de citokine proinflamatorii suplimentare din macrofage, celule insulare și alte celule, molecule care vor fi eliberate în circulația sanguină și vor acționa la nivelul principalelor

sedii de acțiune a insulinei determinând rezistență la insulină. Astfel, în țesuturile periferice, excesul de AGL poate inhiba calea de semnalizare a insulinei atât în mod direct, cât și indirect prin eliberarea citokinelor proinflamatorii. În prezent se află în curs de desfășurare mai multe studii clinice cu antagoniști ai citokinelor (în special, antagoniști ai IL-1 β) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

- **Rolul adipokinelor:** Țesutul adipos nu reprezintă doar un sediu pasiv de depozitare a grăsimii; el funcționează ca un organ endocrin, eliberând așa-numitele *adipokine* ca răspuns la stimuli extracelulari sau la modificările statusului metabolic. Astfel, ca răspuns la excesul de AGL, adipocitele secretă în circulația sistemică IL-1 β și alte citokine proinflamatorii, care vor promova insulinorezistența periferică. Spre deosebire de acești produși, *adiponectina* este o adipokină cu activitate insulino-sensibilizantă, care acționează probabil prin diminuarea răspunsului inflamator.
- **Receptorii activați de inductorii proliferării peroxizomilor (PPAR γ):** PPAR γ este un receptor nuclear și un factor de transcripție exprimat în țesutul adipos care joacă un rol esențial în diferențierea adipocitelor. O clasă de medicamente antidiabetice numite tiazolidindione acționează ca liganzi agoniști ai PPAR γ și îmbunătățesc sensibilitatea la insulină. Activarea PPAR γ conduce la secreția de adipokine antihyperglicemice, precum adiponectina, și la redistribuirea depozitelor de AGL din ficat și mușchiul scheletic către țesutul adipos.

Disfuncția celulelor beta pancreatice

Disfuncția celulelor beta insulare din diabetul zaharat de tip 2 reflectă incapacitatea acestor celule de a se adapta pe termen lung la insulinorezistența periferică și la necesarul crescut de insulină. În stările de insulinorezistență, secreția de insulină este inițial mai crescută pentru fiecare nivel al glicemiei decât la subiecții de control. Această stare hiperinsulinemică reprezintă un mecanism compensator față de rezistența periferică la insulină și poate menține adesea un nivel normal al glicemiei timp de ani de zile. Totuși, în cele din urmă, compensarea celulelor beta devine insuficientă, urmată de progresia către hyperglicemie, progresie care este însoțită de o distrugere absolută a unui procent din masa celulelor beta. Mecanismele moleculare care stau la baza disfuncției celulelor beta din diabetul zaharat de tip 2 sunt multifactoriale și în multe cazuri se suprapun celor implicate în insulinorezistență. Astfel, excesul de nutrienți, precum AGL și glucoză, poate stimula secreția citokinelor proinflamatorii de către celulele beta, ceea ce duce la recrutarea de celule mononucleare (macrofage și limfocite T) la nivelul insulelor pancreatice și implicit la creșterea producției locale de citokine. Acest micromediu inflamator anormal determină distrugerea celulelor beta și în final moartea acestora. Înlocuirea insulelor pancreatice cu amiloid este o modificare caracteristică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 de *lungă durată* și este prezentă în peste 90% din insulele diabetice examinate (a se vedea mai jos). Polipeptidul amiloidic insular (IAPP), cunoscut și sub denumirea de amilină, este secretat de către celulele beta alături de insulină, iar agregarea sa anormală duce la formarea amiloidului. De asemenea, IAPP activează inflamazomul și promovează secreția IL-1 β , menținând astfel agresiunea inflamatorie asupra celulelor beta rămase chiar și în stadiile avansate ale afecțiunii.

Formele monogenice de diabet zaharat

Diabetul zaharat de tip 1 și diabetul zaharat de tip 2 sunt afecțiuni complexe din punct de vedere genetic și în pofida asocierii cu multiple locusuri de susceptibilitate, nu există un defect genic unic (mutație unică) care să explice predispoziția pentru aceste entități patologice. În schimb, formele monogenice de diabet zaharat (Tabelul 19-5) reprezintă exemple neobișnuite de *fenotip diabetic apărut ca urmare a mutațiilor cu pierdere de funcție ale unei singure gene*. Cauzele monogenice de diabet zaharat includ fie un defect primar în funcția celulei beta, fie un defect în semnalizarea receptorului insulinei. Cel mai mare subgrup de pacienți din această categorie a fost încadrat în mod tradițional ca având *diabet de tip adult al tânărului (MODY, maturity-onset diabetes of the young)* din cauza asemănării superficiale cu diabetul zaharat de tip 2 și a apariției la pacienți mai tineri; MODY poate fi rezultatul unor mutații inactivatoare la nivelul uneia din șase gene. Alte cauze rare includ *diabetul zaharat și surditatea bilaterală moștenite pe linie maternă*, afecțiune cauzată de mutațiile ADN-ului mitocondrial, precum și mutațiile genei *insulinei*, care se manifestă de obicei cu diabet zaharat în perioada neonatală. În plus, în cazuri rare, mutațiile *receptorului insulinei* care afectează sinteza receptorului, fixarea insulinei sau transducția în aval a semnalului pot determina insulinorezistență severă însoțită de hiperinsulinemie și diabet zaharat.

Complicațiile diabetului zaharat

Diabetul zaharat poate fi o boală devastatoare deoarece metabolismul glucidic anormal și alte tulburări metabolice au efecte patologice grave practic asupra tuturor sistemelor și organelor. Cele mai importante complicații ale diabetului zaharat sunt vasculare, renale, nervoase (afectarea nervilor periferici) și oculare (Fig. 19-25). Modificările patologice ale acestor țesuturi și consecințele clinice sunt descrise mai jos. Momentul debutului acestor complicații, severitatea lor și organul sau organele afectate sunt extrem de variabile de la un pacient la altul. Debutul poate fi întârziat la persoanele cu un control bun al glicemiei.

Patogeneza complicațiilor cronice ale diabetului este multifactorială, dar hyperglicemia persistentă (glucotoxicitatea) pare a fi un mediator cheie. Cel puțin trei căi metabolice distincte par a fi implicate în apariția complicațiilor cronice; probabil că fiecare dintre ele intervine într-o manieră specifică pentru fiecare țesut.

1. **Formarea produșilor finali de glicare avansată (AGE).** AGE se formează ca rezultat al reacțiilor non-enzimatice dintre precursorii intracelulari derivați din glucoză (glioxal, metilglioxal și 3-deoxiglucosona) și grupările aminice ale proteinelor intracelulare și extracelulare. Rata naturală de formare a AGE este mult accelerată în prezența hyperglicemiei. Acești compuși se leagă de un receptor specific (RAGE), exprimat de celulele inflamatorii (macrofage și limfocite T), endoteliu și musculatura netedă a vaselor de sânge. Efectele negative ale axei de semnalizare AGE-RAGE la nivelul compartimentului vascular sunt:
 - Eliberarea de *citokine* proinflamatorii și *factori de creștere* de către macrofagele din intima vaselor de sânge
 - Generarea de *specii reactive de oxigen* în celulele endoteliale

- Creșterea *activității procoagulante* la nivelul celulelor endoteliale și macrofagelor
- Intensificarea *proliferării celulelor musculare netede din pereții vasculari și a sintezei de matrice extracelulară*.

Pe lângă efectele receptor-mediate, AGE se pot fixa direct pe proteinele matricei extracelulare, ceea ce reduce îndepărtarea proteinelor și crește depozitarea lor. Proteinele care formează legături chimice cu AGE pot *sechestra* alte proteine plasmatică sau interstițiale; de exemplu, lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) se fixează la nivelul pereților modificați de către AGE ai vaselor sanguine mari, accelerând ateroscleroza (Capitolul 9), iar albumina poate fi sechestrată la nivelul capilarelor, proces parțial responsabil de îngroșarea membranei bazale, modificare caracteristică a microangiopatiei diabetice (a se vedea în continuare).

2. *Activarea protein kinazei C*. Activarea protein kinazei C intracelulare (PKC) de către ionii de calciu și mesagerul secundar diacilglicerol (DAG) este o importantă cale de transducție a semnalului în multe sisteme celulare. Hiperglicemia intracelulară poate stimula sinteza de novo a DAG din intermediari glicolitici, determinând astfel activarea PKC. Efectele în aval ale activării PKC sunt numeroase și includ producția de *molecule proangiogene*, precum factorul de creștere al endoteliului vascular (VEGF), implicate în neovascularizația din retinopatia diabetică, și sinteza de molecule profibrogene, precum factorul de creștere și transformare β , care determină creșterea depunerii de matrice extracelulară și de material la nivelul membranei bazale.
3. *Perturbarea căilor poliol*. În unele țesuturi care nu necesită insulină pentru transportul glucozei (e.g. nervii, cristalinul, rinichii, vasele de sânge), hiperglicemia duce la creșterea nivelului intracelular al glucozei, care va fi ulterior metabolizată sub acțiunea enzimei *aldozo-reductază* la sorbitol, un poliol, și în cele din urmă la fructoză. Această reacție utilizează drept cofactor NADPH (forma redusă a nicotinamid dinucleotid fosfatului). De asemenea, NADPH este necesar enzimei glutathion-reductază într-o reacție care regenerează glutathion redus (GSH). Așa cum a fost menționat în Capitolul 1, GSH reprezintă unul dintre cele mai importante mecanisme antioxidante ale celulei și orice scădere a GSH crește susceptibilitatea celulară la *stresul oxidativ*. La nivelul neuronilor, hiperglicemia persistentă pare a fi cauza subiacentă majoră a neuropatiei diabetice (*neurotoxicitatea glucozei*).

MORFOLOGIE

Diabetul zaharat și complicațiile tardive ale acestuia

Modificările patologice de la nivelul pancreasului unei persoane cu diabet zaharat sunt variabile și nu foarte severe. Modificările morfologice importante se asociază cu complicațiile sistemice tardive ale diabetului zaharat. La majoritatea pacienților, anomalii morfologice sunt prezente cu o mare probabilitate la nivelul arterelor (**boală macrovasculară**), membranelor bazale ale vaselor de sânge mici (**microangiopatie**), rinichilor (**nefropatie diabetică**), retinei (**retinopatie**), nervilor (**neuropatie**) și altor țesuturi. Aceste modificări sunt prezente atât în diabetul zaharat de tip 1, cât și în diabetul zaharat de tip 2 (Fig. 19-25).

Pancreasul. Leziunile pancreatice sunt inconstante și au rareori valoare diagnostică. Pot fi prezente una sau mai multe din următoarele modificări:

- **Reducerea numărului și dimensiunilor insulelor pancreatice.** Această anomalie este întâlnită cel mai frecvent în diabetul zaharat de tip 1, în special în cazurile cu progresie rapidă a bolii. Majoritatea insulelor sunt mici, rare și greu de observat.
- **Infiltrarea limfocitară a insulelor**, în principal cu celule mononucleare (limfocite și macrofage) (Fig. 19-26, A). Este de reținut faptul că inflamația insulelor poate fi prezentă precoce în cursul bolii, atât în diabetul zaharat de tip 1, cât și în diabetul zaharat de tip 2, dar este mai severă în DZI. În ambele tipuri, inflamația este adesea absentă în momentul în care afecțiunea devine manifestă clinic.
- **Înlocuirea insulelor pancreatice cu amiloid în diabetul zaharat de tip 2 cu durată lungă de evoluție**, ce apare ca depunere de material amorf eozinofil, inițial intra- și peri-capilar și între celule. În stadiile avansate, insulele pot fi practic înlocuite de amiloid (Fig. 19-26, B); de asemenea, poate fi prezentă fibroza. Inflamația este specifică în stadiile incipiente ale evoluției diabetului zaharat de tip 2, pe când depunerile de amiloid sunt caracteristice cazurilor cu durată lungă de evoluție.
- **Creșterea numărului și dimensiunii insulelor, modificare întâlnită mai ales la nou-născuții nediabetici cu mame diabetice.** În astfel de cazuri, se presupune că insulele pancreatice fetale suferă un proces de hiperplazie ca răspuns la hiperglicemia maternă.

Boala diabetică macrovasculară. Diabetul zaharat are un impact semnificativ asupra sistemului vascular. Semnul distinctiv al bolii diabetice macrovasculare este ateroscleroza accelerată care afectează aorta și arterele mari și mijlocii. Cu excepția severității mai mari și a debutului la o vârstă mai tânără, ateroscleroza la pacienții diabetici nu poate fi deosebită de cea întâlnită la pacienții non-diabetici (Capitolul 9). Infarctul miocardic, cauzat de ateroscleroza arterelor coronare, este cea mai frecventă cauză de deces la persoanele cu diabet zaharat. Trebuie notat faptul că frecvența aterosclerozei la pacienții diabetici este aproximativ aceeași la ambele sexe. În schimb, la femeile fără diabet zaharat de vârstă fertilă infarctul miocardic este rar. Gangrena extremităților inferioare, consecință a bolii vasculare avansate, este de aproximativ 100 de ori mai frecventă la persoanele cu diabet zaharat decât în populația generală. Ateroscleroza severă poate afecta și arterele renale mari, dar cele mai devastatoare efecte ale diabetului asupra rinichilor se exercită la nivelul glomerulilor și microcirculației, așa cum va fi discutat mai jos.

Arterioscleroza hialină, leziunea vasculară asociată cu hipertensiunea arterială (Capitolele 9 și 13), este mai des întâlnită și mai severă la persoanele cu diabet zaharat decât la cele non-diabetice, însă nu este specifică diabetului zaharat și poate fi constatată și la persoane care nu prezintă nici diabet zaharat, nici hipertensiune arterială. Leziunea are aspectul unei îngroșări hialine și amorphe a pereților arteriolelor care determină îngustarea lumenului (Fig. 19-27). Așa cum este de așteptat, severitatea ei la pacienții diabetici se corelează nu numai cu durata bolii, dar și cu prezența sau absența hipertensiunii arteriale.

Microangiopatia diabetică. Una dintre cele mai constante modificări morfologice în diabetul zaharat este **îngroșarea difuză a membranelor bazale**. Această îngroșare este cel

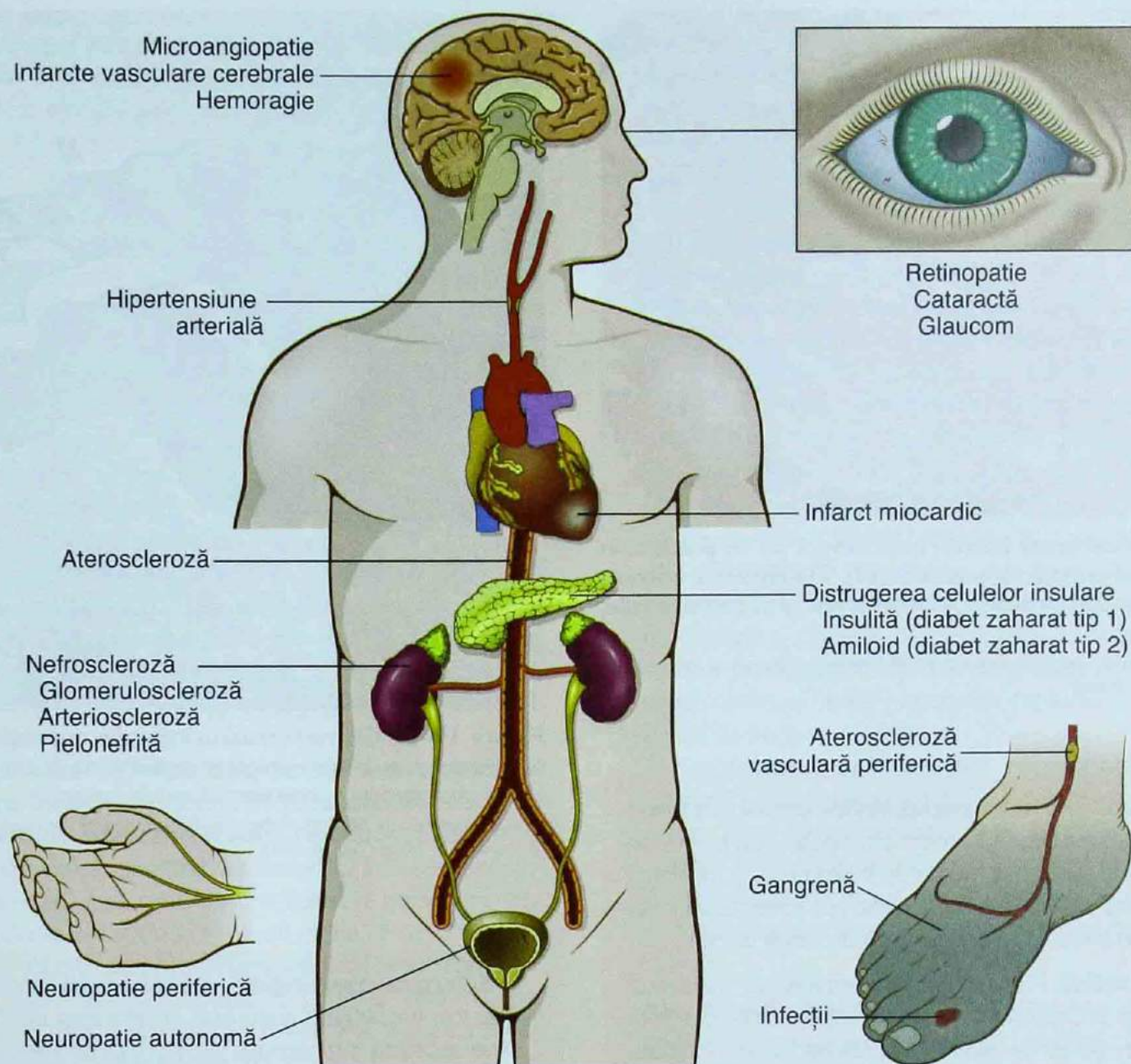


Figura 19-25 Complicațiile cronice ale diabetului zaharat.

mai evidentă la nivelul capilarelor din tegument, mușchii striati, retină, glomerulii renali și din medulara renală. Totuși, modificarea poate fi prezentă și la nivelul unor structuri non-vasculare precum tubii renali, capsula Bowman, nervii periferici și placenta. Atât la microscopul optic, cât și la microscopul electronic, lamina bazală care separă celulele parenchimatoase sau endoteliale de

țesutul înconjurător este semnificativ îngroșată de straturi concentrice de material hialin alcătuite predominant din collagen de tip IV (Fig. 19-28). De notat este faptul că **în pofida creșterii grosimii membranelor bazale, capilarele pacienților cu diabet zaharat sunt mai permeabile decât în mod normal pentru proteinele plasmatică. Microangiopatia**

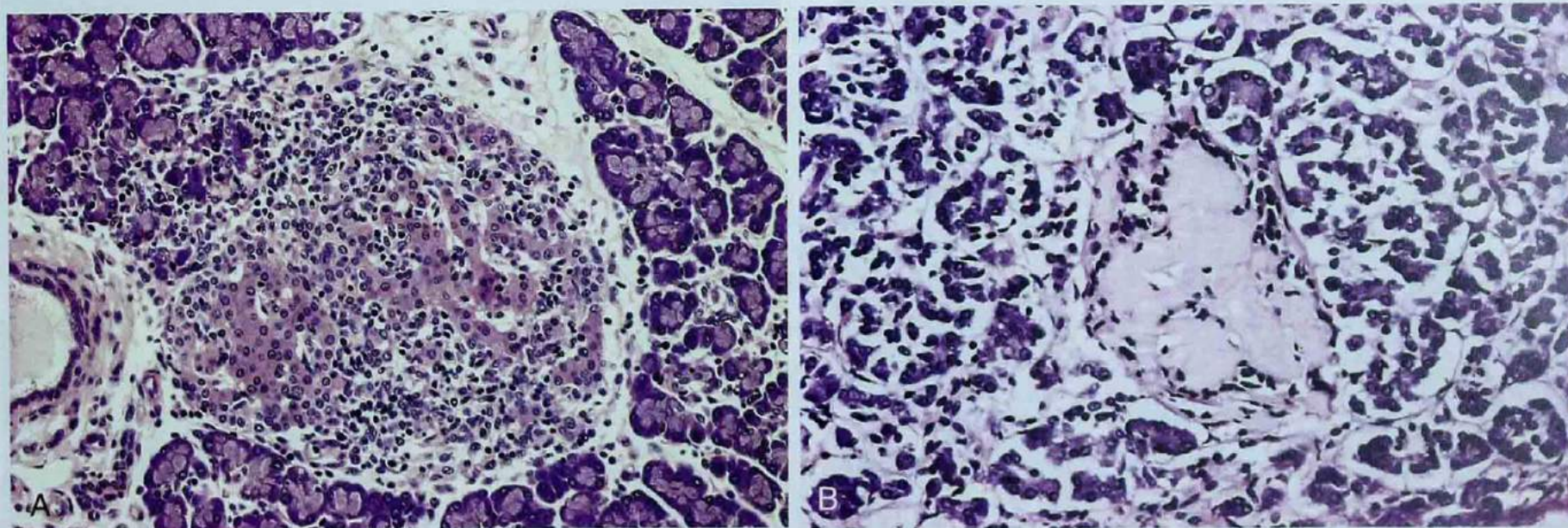


Figura 19-26 A, Insulită autoimună la un șoarece (BB) cu diabet zaharat autoimun. Această leziune este întâlnită și la subiecții umani cu diabet zaharat de tip 1. B, Amiloidoză la nivelul unei insule pancreatice în contextul unui diabet zaharat de tip 2. Amiloidoza este observată de obicei în stadiile mai avansate din evoluția acestui tip de diabet zaharat, iar inflamația insulelor este prezentă în stadii mai incipiente.

(A, Prin amabilitatea Dr. Arthur Like, University of Massachusetts, Worcester, Massachusetts.)

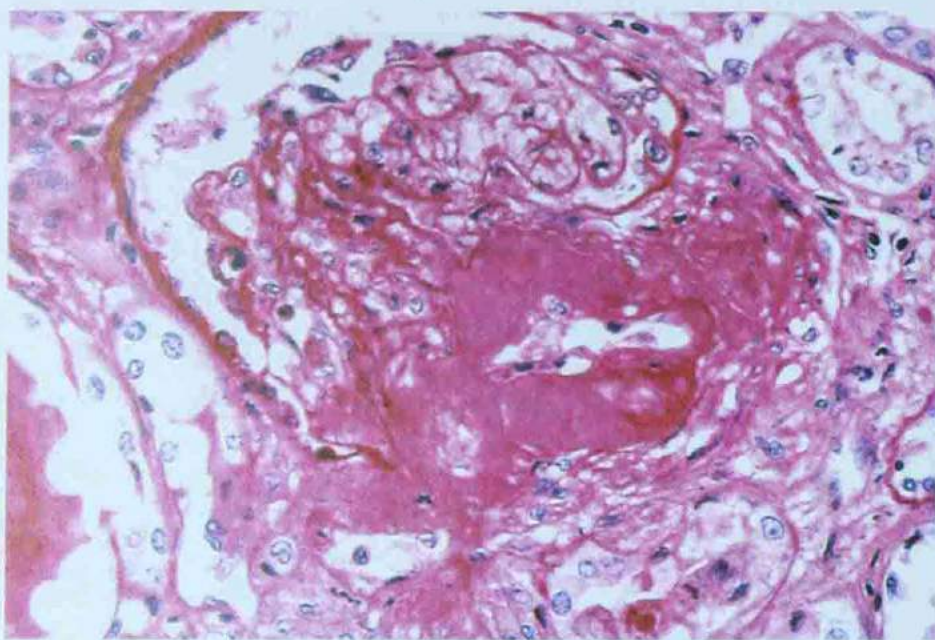


Figura 19-27 Arterioscleroză hialină renală severă pe un preparat în colorație PAS (cu acid periodic și reactiv Schiff). De remarcat arteriola aferentă marcat îngroșată și tortuoasă. Aspectul amorf al peretelui vascular îngroșat este evident.

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

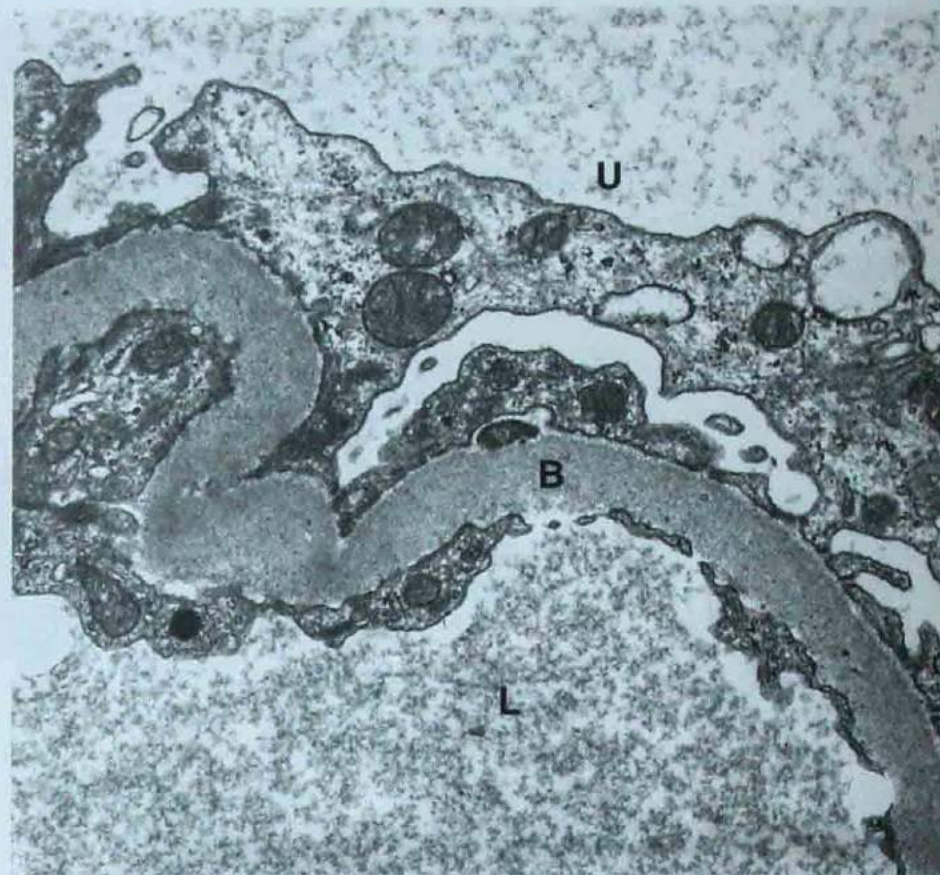


Figura 19-29 Glomerul renal cu îngroșare marcată a membranei bazale (B) glomerulare într-un preparat provenit de la un pacient diabetic. L, lumen al capilarului glomerular; U, spațiu urinar.

(Prin amabilitatea Dr. Michael Kashgarian, Department of Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.)

stă la baza dezvoltării nefropatiei, retinopatiei și a unor forme de neuropatie. O microangiopatie care nu se deosebește de cea diabetică poate fi întâlnită la și pacienții vârstnici non-diabetici, însă rareori aceasta are severitatea celei observate la persoanele cu diabet zaharat de lungă durată.

Nefropatia diabetică. Rinichii sunt frecvent afectați în diabetul zaharat (a se vedea și Capitolul 13). Insuficiența renală reprezintă a doua cauză de deces în această afecțiune, după infarctul miocardic. Există trei tipuri de leziuni care pot fi observate: (1) leziuni glomerulare; (2) leziuni renale vasculare, în special arterioscleroză; și (3) pielonefrită, inclusiv papilită necrozantă.

Cele mai importante leziuni glomerulare sunt îngroșarea membranei bazale capilare, scleroza mezangială difuză și glomeruloscleroza nodulară. Membranele bazale ale capilarelor glomerulare sunt îngroșate pe toată lungimea lor. Această modificare poate fi depistată cu ajutorul microscopiei electronice la câțiva ani de la debutul diabetului zaharat, uneori fără nici o modificare asociată a funcției renale (Fig. 19-29).

Scleroza mezangială difuză constă în creșterea difuză a matricei mezangiale alături de proliferarea celulelor mezangiale și se asociază întotdeauna cu îngroșarea membranelor bazale. Această leziune este întâlnită la majoritatea pacienților care au diabet zaharat cu evoluție de peste 10 ani. Atunci când glomeruloscleroza devine semnificativă, pacienții dezvoltă sindrom nefrotic, caracterizat prin proteinurie, hipoalbuminemie și edeme (Capitolul 13).

Glomeruloscleroza nodulară descrie o leziune glomerulară al cărei semn distinctiv este apariția unor depuneri nodulare, alcătuite din matrice lamelară, situate la periferia glomerulului (Fig. 19-30). Astfel de noduli sunt PAS pozitivi și conțin de obicei celule mezangiale sechestrate. Această

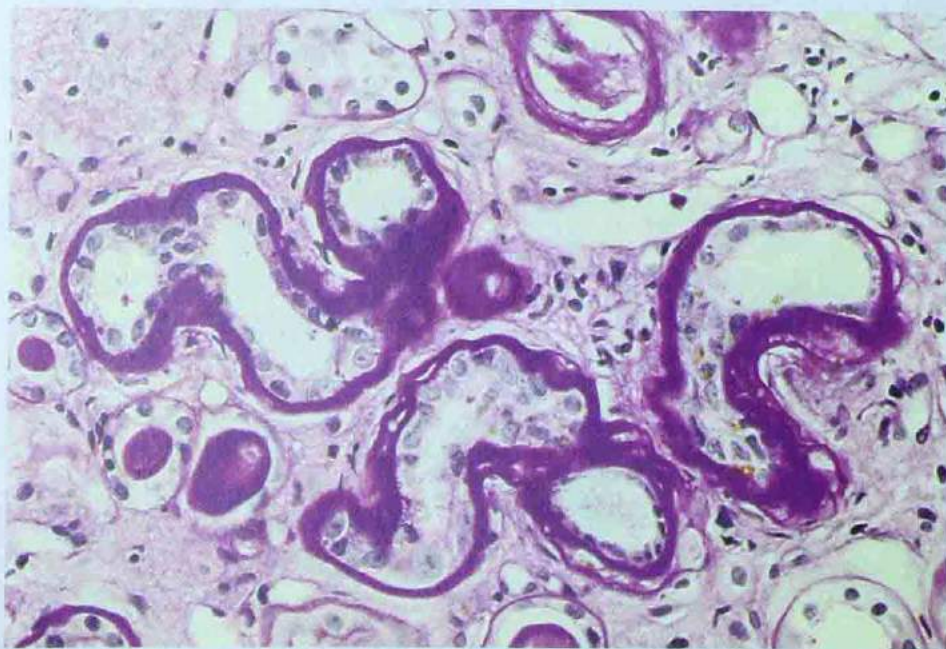


Figura 19-28 Corticală renală cu îngroșarea membranei bazale a tubilor într-un preparat provenit de la un pacient diabetic. Colorație PAS (cu acid periodic și reactiv Schiff).

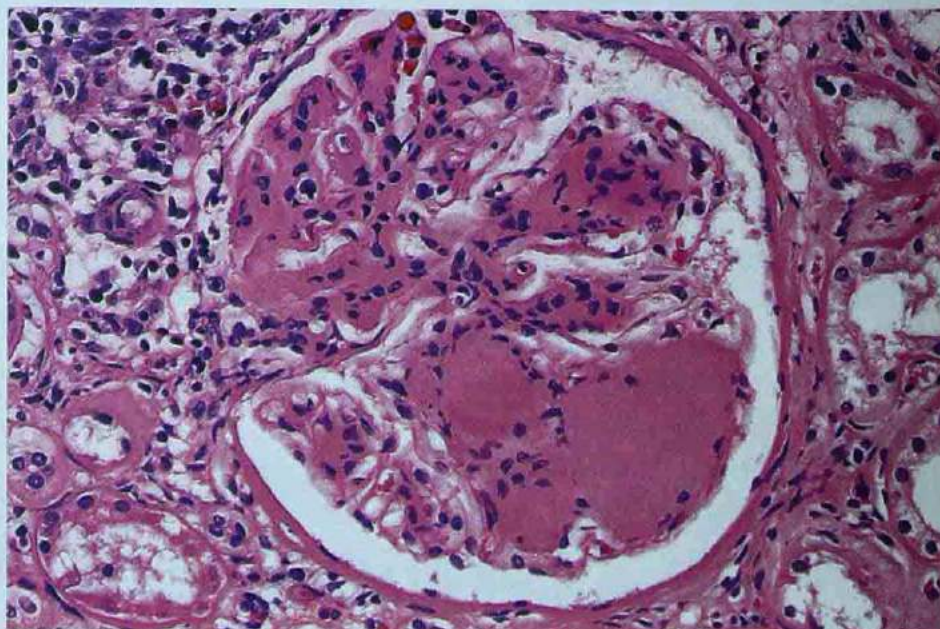


Figura 19-30 Glomeruloscleroză renală într-un preparat provenit din rinichiul unui pacient cu diabet zaharat de lungă durată.

(Prin amabilitatea Dr. Lisa Yerian, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)

modificare specifică a fost denumită **leziunea Kimmelstiel-Wilson**, după cei doi medici anatomo-patologi care au descris-o. Glomeruloscleroza nodulară se întâlnește la aproximativ 15-30% din persoanele cu diabet zaharat de lungă durată și este un important factor care contribuie la morbiditate și mortalitate. Scleroza mezangială difuză se asociază de asemenea cu vârsta înaintată și hipertensiunea arterială; în schimb, după excluderea anumitor nefropatii rare (Capitolul 13), forma nodulară a glomerulosclerozei este în esență patognomonică pentru diabetul zaharat. Atât forma difuză, cât și cea nodulară a glomerulosclerozei induc un grad de ischemie suficient pentru a cauza apariția de cicatrici renale, manifestate printr-un aspect fin granular al suprafeței corticalei renale (Fig. 19-31).

Ateroscleroza și arterioscleroza renală reprezintă manifestări ale bolii macrovasculare la pacienții cu diabet zaharat. Rinichiul este unul dintre organele cel mai frecvent și sever afectate; cu toate acestea, modificările arterelor și arteriolelor sunt similare cu cele observate în restul corpului. **Arterioscleroza hialină afectează nu numai arteriolele aferente, ci și pe cele eferente.** Acest tip de arterioscleroză eferentă este foarte rar sau aproape niciodată întâlnit la persoanele fără diabet zaharat.

Pielonefrita este o inflamație acută sau cronică a rinichilor care începe de obicei în țesutului interstițial, iar apoi se extinde, afectând și tubii renali. Ambele forme ale bolii, acută și cronică, apar atât la pacienții fără diabet zaharat, cât și la cei diabetici, însă sunt mai frecvente la persoanele cu diabet zaharat decât în populația generală; după ce se instalează, afecțiunea are evoluție mai severă la pacienții diabetici. **Papilita necrozantă** (sau necroza papilară), o formă distinctă de pielonefrită acută, este mult mai des întâlnită la persoanele cu diabet zaharat decât la cele fără această afecțiune.

Complicațiile oculare ale diabetului zaharat. Tulburările vizuale, care pot ajunge până la cecitate, constituie una dintre

cele mai de temut complicații ale diabetului cu evoluție de lungă durată. **Afectarea oculară poate avea mai multe forme: retinopatie, cataractă sau glaucom.** Retinopatia, cea mai frecventă formă, constă într-un număr de modificări care împreună sunt considerate de mulți medici oftalmologi ca fiind practic diagnostice pentru boală. **Leziunile retinei pot fi de două tipuri: retinopatie neproliferativă (de fond) și retinopatie proliferativă.**

Retinopatia neproliferativă constă în hemoragii intraretiniene sau preretiniene, exsudate retiniene, microanevrisme, dilatații venoase, edem și, cel mai important, îngroșarea capilarelor retiniene (microangiopatie). Exsudatele retiniene pot fi „moi” (microinfarcte) sau „dure” (depuneri de proteine și lipide plasmatic) (Fig. 19-32). La examinarea cu oftalmoscopul, microanevrismele și dilatațiile saculare discrete ale capilarelor retiniene coroidale au aspectul unor mici puncte roșii. Dilatațiile se dezvoltă focal la nivelul punctelor slabe, fiind consecința pierderii pericitelor. Edemul retinian apare probabil ca urmare a creșterii permeabilității capilare. La baza tuturor acestor modificări se află microangiopatia, care se presupune că determină pierderea pericitelor capilarelor și implicit slăbirea focală a structurii capilare.

Retinopatia proliferativă reprezintă un proces de neovascularizație și fibroză. Această leziune are consecințe grave, care includ cecitatea, mai ales dacă este implicată și macula. Ruptura capilarelor nou formate poate duce la apariția de hemoragii în corpul vitros; ulterior, organizarea hemoragiei poate determina detașarea retinei de substratul său (dezlipire de retină).

Neuropatia diabetică. Diabetul zaharat este o boală care nu cruță nici sistemul nervos central și periferic. Cel mai frecvent tip de afectare este neuropatia periferică simetrică a extremităților inferioare, care afectează mai ales funcția senzitivă, dar și pe cea motorie. Alte forme de neuropatie sunt: neuropatia autonomă,

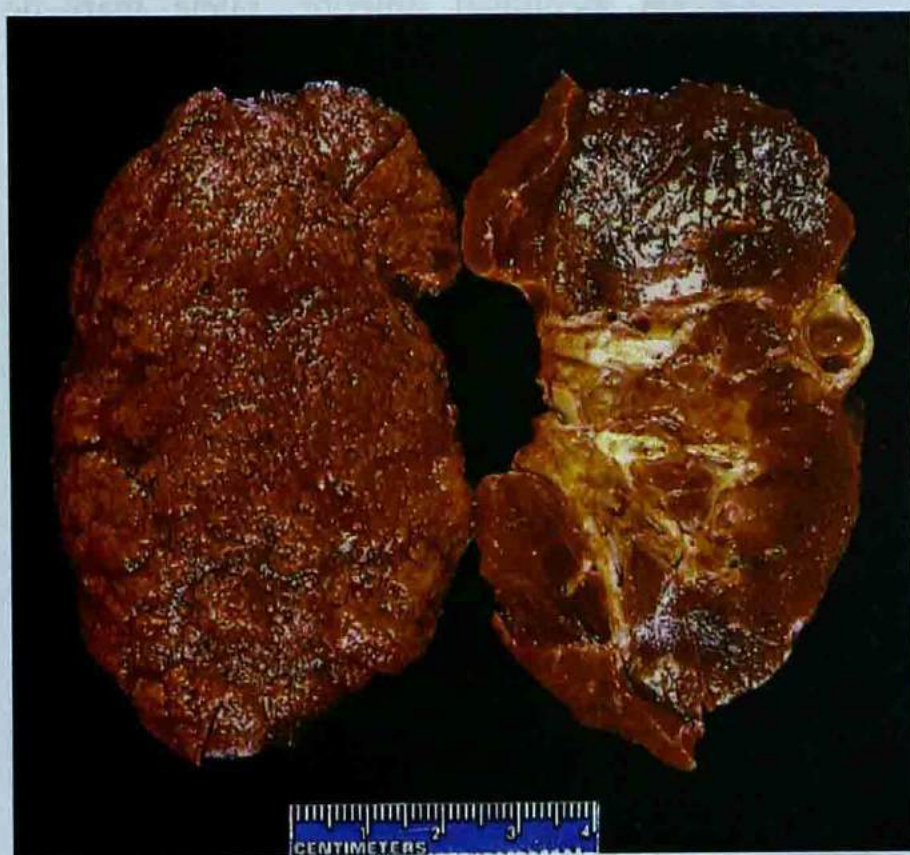


Figura 19-31 Nefroscleroză la un pacient cu diabet zaharat cu evoluție de lungă durată. Rinichiul a fost secționat longitudinal pentru a evidenția transformarea granulară difuză a suprafeței (stânga) și îngroșarea marcată a corticalei (dreapta). Alte aspecte care pot fi remarcate sunt unele depresiuni neregulate, consecințe ale pielonefritei, și un chist cortical descoperit incidental (dreapta).

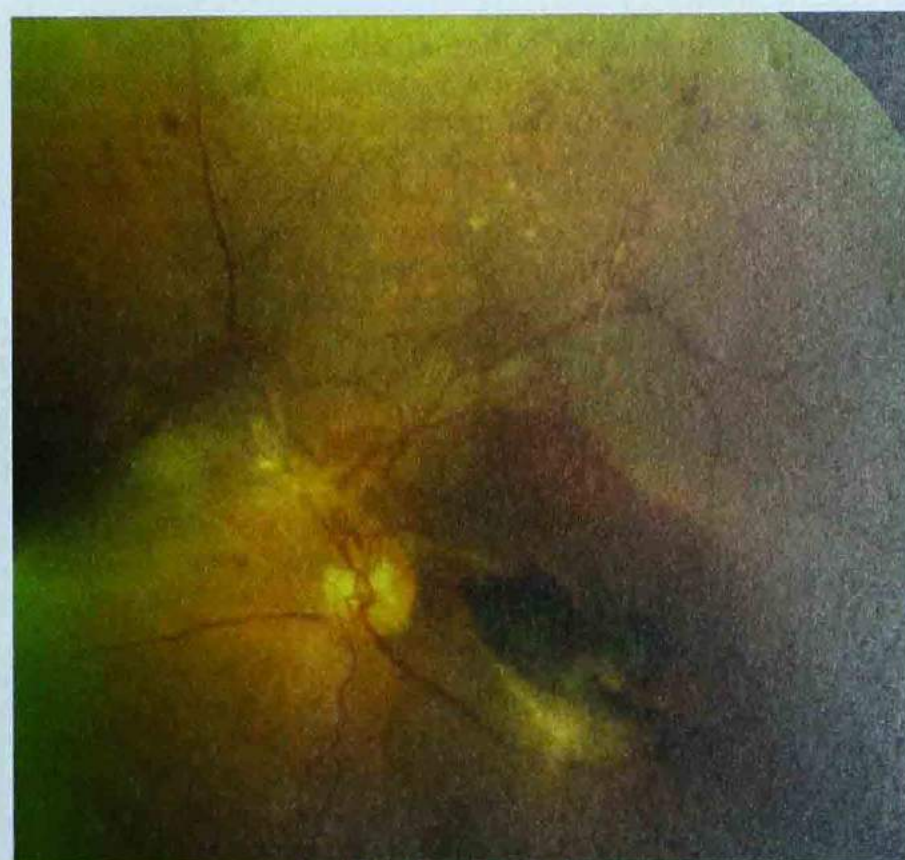


Figura 19-32 Modificările morfologice caracteristice retinopatiei diabetice. Se observă retinopatia proliferativă avansată cu hemoragii retiniene, exsudate, neovascularizație și dezlipire de retină prin tracțiune (colțul din dreapta jos).

(Prin amabilitatea Dr. Rajendra Apte, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri.)

care produce tulburări ale funcției intestinale, funcției vezicii urinare și uneori impotență sexuală, și mononeuropatia diabetică, manifestată prin apariția bruscă a paraliziei încheieturii mâinii sau a piciorului sau paralizie izolată a unor nervi cranieni. Modificările neurologice reprezintă consecința microangiopatiei și permeabilității crescute a capilarelor ce vascularizează nervii, dar și efectul lezării directe a axonilor.

Manifestări clinice

Este dificilă discutarea concisă a manifestărilor clinice extrem de variate ale diabetului zaharat. În acest capitol vor fi prezentate doar câteva dintre simptomele caracteristice. În primii 1-2 ani după debutul clinic (perioadă numită „luna de miere”), necesarul de insulină exogenă al pacienților cu *diabet zaharat de tip 1* poate fi foarte scăzut sau absent datorită prezenței unei secreții endogene reziduale de insulină, însă ulterior rezerva de celule beta se epuizează, iar necesarul de insulină crește dramatic. Cu toate că distrugerea celulelor beta este un proces care se desfășoară gradat, tranziția de la toleranță alterată la glucoză la diabet zaharat clinic manifest poate fi abruptă, fiind anunțată de un eveniment asociat cu o creștere a necesarului de insulină, de exemplu o infecție. Debutul este marcat de poliurie, polidipsie, polifagie și, în cazuri grave, cetoacidoză, toate fiind urmarea dezechilibrului metabolic (Fig. 19-33).

Deoarece insulina este unul din principalii hormoni anabolici din organism, *deficitul de insulină duce la apariția unei stări catabolice în care este afectat nu numai metabolismul glucidic, ci și cel lipidic și proteic*. Captarea glucozei de către mușchi și țesutul adipos este marcat redusă sau abolită. Depozitarea de glicogen în ficat și mușchi încetează, iar rezervele sunt epuizate prin glicogenoliză. Hiperglicemia rezultată depășește pragul renal pentru reabsorbție și apare glicozuria. Aceasta induce diureză osmotică și implicit *poliurie*, ceea ce determină o pierdere importantă de apă și electroliți. Pierderea renală inerentă de apă în asociere cu hiperosmolaritatea cauzată de nivelurile crescute ale glucozei în sânge duce la depleția apei intracelulare, ceea ce stimulează osmoreceptorii centrilor setei din creier. Această succesiune de evenimente duce la apariția unei senzații intense de sete (*polidipsie*). În cazul unui deficit de insulină, statusul metabolic poate oscila de la anabolism stimulat de insulină la catabolismul proteinelor și lipidelor. Urmează proteoliza, iar aminoacizii glucogenici sunt preluați de ficat și utilizați ca substrat pentru sinteza de glucoză. Catabolismul proteinelor și lipidelor induce o balanță energetică negativă, ceea ce determină creșterea apetitului (*polifagie*), completând astfel triada clasică a diabetului zaharat: *poliurie, polidipsie și polifagie*. În pofida creșterii apetitului, efectele catabolice predomină și se manifestă prin scădere ponderală și hipotonie musculară. Asocierea polifagiei cu scăderea ponderală este paradoxală și trebuie să ridice întotdeauna suspiciunea unui diabet zaharat.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, abaterile de la aportul alimentar normal, efortul fizic neobișnuit, infecțiile sau orice alt factor de stres pot perturba rapid balanța energetică fragilă, conferind acestor pacienți o predispoziție pentru *cetoacidoză diabetică*. Nivelul glicemiei este de obicei între 500-700 mg/dl din cauza deficitului absolut de insulină și a efectelor necontracarate ale hormonilor de contrareglare (adrenalină, glucagon). Hiperglicemia marcată induce diureza osmotică și deshidratarea caracteristice stărilor de cetoacidoză. Al doilea efect major este reprezentat de activarea mecanismelor cetogenice. Deficitul de insulină duce la activarea lipoprotein-lipazei,

ceea ce are ca urmare liza excesivă a depozitelor adipoase și implicit creșterea nivelului AGL, care vor fi oxidați în ficat pentru a sintetiza *corpi cetonici*. În perioadele de inaniție, cetogeneza este un fenomen adaptativ prin care se generează corpi cetonici care vor fi utilizați drept sursă de energie de către organele vitale (de exemplu, creier). Rata de formare a corpurilor cetonici poate depăși rata de utilizare la nivelul țesuturilor periferice, și astfel apare *cetonemia* și *cetonuria*. Atunci când excreția urinară a acestor compuși este compromisă din cauza deshidratării, corpii cetonici acumulați determină scăderea pH-ului sanguin, cu apariția cetoacidozei metabolice.

Diabetul zaharat de tip 2 se poate manifesta de asemenea cu poliurie și polidipsie, dar spre deosebire de diabetul zaharat de tip 1, pacienții au de obicei vârsta peste 40 de ani și prezintă adesea obezitate. Din nefericire, odată cu creșterea prevalenței obezității și a stilului de viață sedentar în societatea vestică, diabetul zaharat de tip 2 este acum întâlnit din ce în ce mai des și la copii și adolescenți. Unele cazuri ajung în atenția medicului deoarece indivizii afectați acuză slăbiciune și scădere ponderală inexplicabile. *Totuși, de cele mai multe ori, boala este diagnosticată la persoane asimptomatice după efectuarea analizelor serice și urinare de rutină.*

În cazul decompensării, pacienții cu diabet zaharat de tip 2 pot dezvolta *comă hiperosmolară fără cetoacidoză*. Acest sindrom este determinat de deshidratarea severă cauzată de diureza osmotică susținută cu pierdere urinară de lichide în contextul hiperglicemiei cronice. În mod tipic, persoana afectată este un pacient diabetic vârstnic care a suferit un accident vascular cerebral sau prezintă o infecție și nu își poate asigura un aport de apă adecvat. Absența cetoacidozei și a simptomatologiei asociate (greață, vărsături, dificultăți de respirație) întârzie recunoașterea gravității situației până la instalarea deshidratării severe și a comei. Tabelul 19-6 prezintă principalele trăsături clinice, genetice și histopatologice care deosebesc diabetul zaharat de tip 1 de diabetul zaharat de tip 2.

Așa cum s-a menționat anterior, ratele mari de morbiditate și mortalitate ale acestei afecțiuni sunt consecința efectelor pe termen lung ale diabetului zaharat, mai degrabă decât urmarea complicațiilor metabolice acute. În majoritatea cazurilor, complicațiile cronice apar după aproximativ 15-20 de ani de la instalarea hiperglicemiei.

- În ambele tipuri de diabet zaharat cu evoluție de lungă durată, evenimentele cardiovasculare, precum infarctul miocardic, insuficiența renală și accidentul vascular cerebral (atacul ischemic cerebral) reprezintă factorii cu cea mai mare contribuție la rata mortalității. Impactul bolilor cardiovasculare este major, deoarece până la 80% din decesele înregistrate la persoanele cu diabet zaharat tip 2 pot fi atribuite acestor afecțiuni; de altfel, pacienții cu diabet zaharat au o incidență de 3 până la 7,5 ori mai mare a decesului prin boli cardiovasculare decât populația nediabetică. Semnul distinctiv al bolii cardiovasculare este ateroscleroza accelerată a arterelor mari și medii (adică, boala macrovasculară). Importanța obezității în patogeniza insulinoresistenței a fost deja discutată, însă trebuie menționat că ea reprezintă și un factor de risc independent pentru dezvoltarea aterosclerozei.
- Nefropatia diabetică este una dintre principalele cauze ale insuficienței renale cronice de stadiu terminal în SUA. Primele manifestări ale nefropatiei diabetice constau în apariția unor mici cantități de albumină în urină (peste 30 mg/zi, dar mai puțin de 300 mg/zi

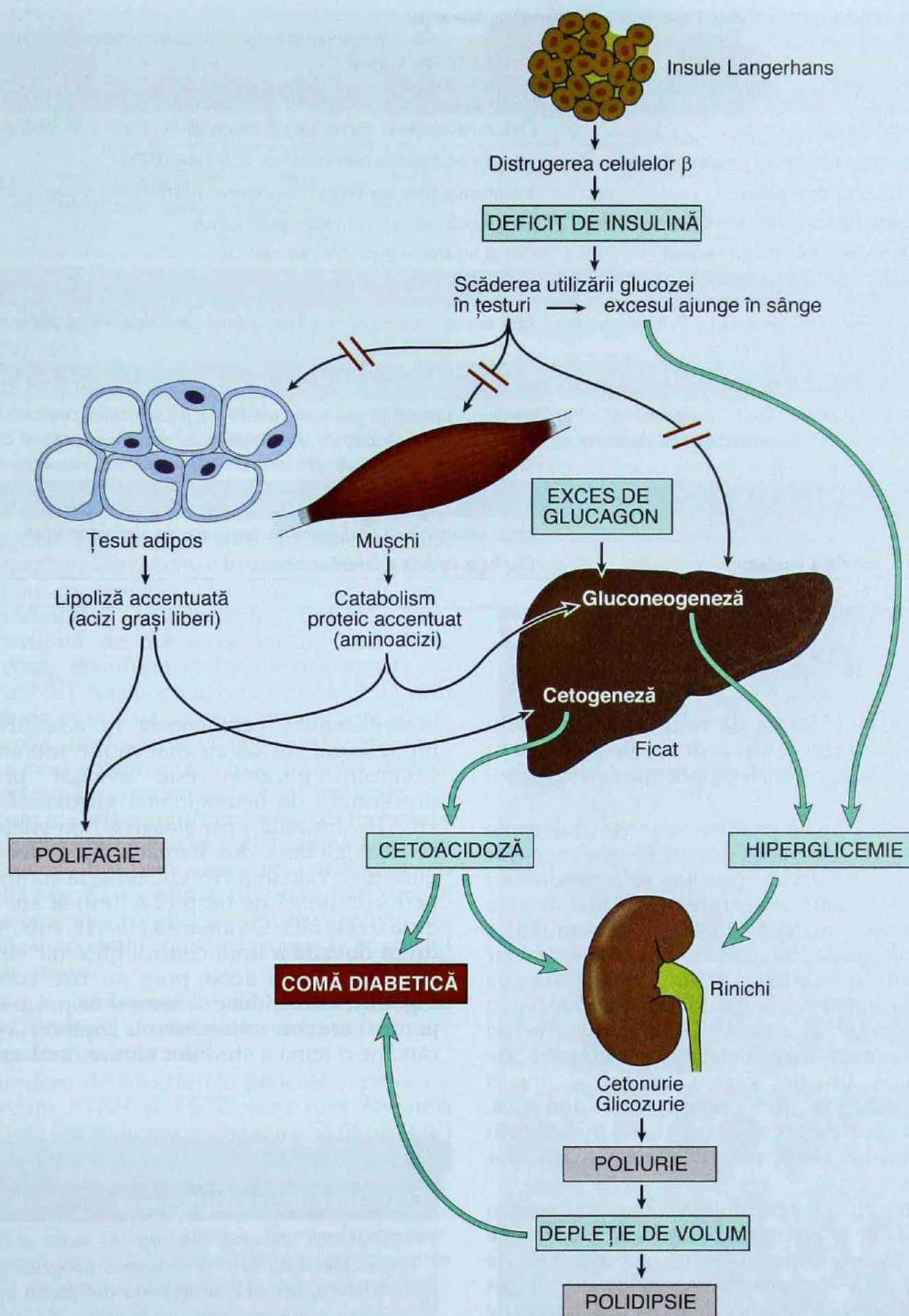


Figura 19-33 Succesiunea tulburărilor metabolice în diabetul zaharat de tip I care duc la instalarea comei diabetice. Deficitul absolut de insulină determină apariția unei stări catabolice care în final conduce la cetoacidoză și depleție volemică severă. Dacă nu sunt tratate, aceste tulburări produc afectarea sistemului nervos central cu instalarea comei și în final apariția decesului.

- adică, microalbuminurie). Fără intervenție terapeutică specifică, aproximativ 80% din pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și 20-40% din cei cu diabet zaharat de tip 2 vor dezvolta în următorii 10-15 ani nefropatie clinic manifestă cu macroalbuminurie (excreție peste 300 mg/zi), de obicei însoțită de apariția hipertensiunii arteriale. Progresia de la nefropatie clinic manifestă la insuficiență renală cronică stadiu terminal poate fi foarte variabilă și este evidențiată de scăderea progresivă a ratei de filtrare glomerulare. După 20 de ani de la diagnostic, peste 75%

din persoanele cu diabet zaharat tip 1 și nefropatie și aproximativ 20% din pacienții cu diabet zaharat tip 2 și nefropatie vor dezvolta insuficiență renală cronică care necesită dializă sau transplant renal.

- Afectarea funcției vizuale, care poate ajunge până la cecitate, este una dintre cele mai grave complicații ale diabetului zaharat cu evoluție de durată lungă. În prezent, diabetul zaharat este a patra cauză de cecitate dobândită în SUA. Aproximativ 60-80% din pacienți vor dezvolta o formă de retinopatie diabetică după 15-20 de

Tabelul 19-6 Diabetul zaharat tip 1 și diabetul zaharat tip 2: diagnostic diferențial

Diabet zaharat tip 1	Diabet zaharat tip 2
Prezentare clinică	
Debut de obicei în copilărie și adolescență	Debut de obicei la vârsta adultă; incidență în creștere la copii și adolescenți
Greutate normală sau scădere ponderală anterior diagnosticului	Marea majoritate a pacienților au obezitate (80%)
Scădere progresivă a nivelurilor de insulină	Insulinemie crescută (inițial); insulinemie normală sau moderat scăzută (stadiu avansat)
Sunt prezenți autoanticorpi circulanți anti-insule pancreatice	Fără autoanticorpi anti-insule pancreatice
Cetoacidoză diabetică în absența terapiei cu insulină	Comă hiperosmolară fără cetoacidoză
Genetică	
Asociere semnificativă cu genele MHC de clasă I și II; de asemenea, asociere cu polimorfisme ale <i>CTLA4</i> și <i>PTPN22</i>	Fără asociere cu HLA; asociere cu gene candidate diabetogene și gene ale obezității
Patogeneza	
Disfuncție a limfocitelor T reglatoare (Treg) care determină perturbarea auto-toleranței față de autoantigenele insulare	Insulinorezistență în țesuturile periferice, incapacitatea celulelor beta de compensare Multipli factori asociați cu obezitatea (acizi grași neesterificați circulanți, mediatori ai inflamației, adipokine) care intervin în patogeneza rezistenței la insulină
Patologie	
„Insulită” autoimună	Inițial: inflamație; în faza avansată: depunere de amiloid în insule
Depleție a celulelor beta, atrofie a insulelor	Depleție ușoară a celulelor beta

HLA, antigen leucocitar uman; MHC, complex major de histocompatibilitate.

ani de la diagnostic. În afară de retinopatie, pacienții diabetici au un risc crescut de a dezvolta glaucom și cataractă, ambele afecțiuni fiind complicații ale diabetului zaharat.

- Neuropatia diabetică poate produce diverse sindroame clinice prin afectarea sistemului nervos central, nervilor senzitivi și motori periferici, precum și a sistemului nervos autonom. Cea mai frecventă formă de manifestare este polineuropatia simetrică distală a extremităților inferioare, care afectează mai ales funcția senzitivă, dar și pe cea motorie (Capitolul 21). În timp, polineuropatia poate apărea și la membrele superioare, unde afectarea este de tip „mănușă și șosetă”. Alte forme includ neuropatia autonomă, care determină tulburări ale funcției intestinale, funcției vezicii urinare și uneori impotență sexuală, și mononeuropatia diabetică, manifestată prin apariția bruscă a paraliziei încheieturii mâinii sau piciorului sau paralizie izolată a nervilor cranieni.
- Pacienții diabetici au o susceptibilitate crescută pentru infecții cutanate, dar și pentru tuberculoză, pneumonie și pielonefrită. Aceste infecții sunt responsabile de aproximativ 5% din decesele persoanelor cu diabet zaharat. La un pacient cu neuropatie diabetică, o infecție minoră la nivelul unui deget al piciorului poate fi primul eveniment dintr-o lungă succesiune de complicații (gangrenă, bacteriemie, pneumonie) care pot conduce în final la deces.

Mai multe studii prospective ample au demonstrat în mod convingător faptul că apariția complicațiilor cronice ale diabetului zaharat și ratele de morbiditate și mortalitate asociate pot fi reduse printr-un control glicemic strict. În cazul pacienților cu diabet zaharat de tip 1, terapia de substituție cu insulină reprezintă tratamentul de elecție, iar abordările non-farmacologice, precum restricțiile alimentare și practicarea exercițiilor fizice (care cresc sensibilitatea la insulină) sunt adesea „prima linie de apărare” în cazul diabetului zaharat de tip 2. Totuși, în cele din urmă majoritatea pacienților cu diabet zaharat tip 2 vor necesita tratament medicamentos pentru reducerea

hiperglicemiei, care constă în administrarea de agenți hipoglicemici ce au mai multe mecanisme de acțiune. Controlul glicemic este evaluat prin determinarea procentului de hemoglobină glicozilată, cunoscută drept HbA1C, formată prin atașarea non-enzimatică a glucozei la hemoglobina din hematii. Spre deosebire de nivelul glicemiei, valoarea HbA1C reflectă controlul glicemic pe o perioadă lungă de timp (2-3 luni) și are variabilitate mică de la o zi la alta. O valoare a HbA1C sub 7% este considerată drept dovadă a unui control glicemic strict. Însă pacienții cu HbA1C sub acest prag au risc crescut de episoade hipoglicemice induse de terapie ce pot avea risc vital, motiv pentru care controlul glicemic „optim” la pacienții diabetici rămâne o temă a studiilor clinice, încă nesoluționată.

REZUMAT

Diabetul zaharat: patogeneza și complicații cronice

- Diabetul zaharat de tip 1 este o boală autoimună caracterizată prin distrugerea progresivă a celulelor beta insulare, urmată de apariția deficitului absolut de insulină. Sunt implicate atât limfocitele T autoreactive, cât și autoanticorpii.
- Diabetul zaharat de tip 2 este cauzat de insulinorezistență și disfuncția celulelor beta, fenomene care determină un deficit relativ de insulină. Autoimunitatea nu este implicată.
- Între obezitate și insulinorezistență (și implicit între obezitate și diabetul zaharat de tip 2) există o relație importantă, probabil mediată de citokinele eliberate din țesutul adipos (adipocitokine). Alți factori ai *axului țesut adipos-insulină* includ AGL (care pot produce *lipotoxicitate*) și receptorii PPAR γ , care modulează nivelurile adipocitokinelor.
- Formele monogenice de diabet zaharat sunt rare, ele fiind cauzate de defecte monogenice care produc disfuncție beta celulară primară (e.g. mutația *glucokinazei*) sau care

produc anomalii ale semnalizării insulină-receptor de insulină (e.g. mutații ale genei receptorului pentru insulină).

- Complicațiile cronice sunt similare în ambele tipuri de diabet zaharat și afectează în primul rând vasele de sânge, rinichii, nervii și ochii. Apariția acestor complicații are la bază următoarele trei mecanisme: formarea de AGE, activarea PKC și perturbarea căilor polioli, ceea ce duce la stres oxidativ.

TUMORILE NEUROENDOCRINE PANCREATICE

Tumori neuroendocrine pancreatice (PanNET), cunoscute și sub denumirea de *tumori ale celulelor insulare pancreatice*, sunt rare comparativ cu tumorile pancreasului exocrin, și reprezintă numai 2% din toate neoplasmele pancreatice. PanNET sunt cel mai frecvent întâlnite la adulți și pot fi unice sau multifocale; atunci când sunt maligne, cel mai frecvent metastazează în ficat. Aceste tumori au tendința de a sintetiza hormoni pancreatici, dar unele pot fi non-funcționale. În momentul diagnosticului, tumorile non-funcționale se prezintă de obicei ca leziuni mai mari, deoarece devin clinic manifeste în faze mai avansate ale evoluției decât PanNET funcționale, care se manifestă prin simptome cauzate de producția excesivă de hormoni. Toate PanNET, cu excepția insulinoamelor (a se vedea mai jos), sunt considerate a avea potențial malign și, de altfel, 65-80% din PanNET prezintă caracteristici cert maligne de agresivitate, precum invazia țesuturilor locale sau metastaze la distanță. Rata de proliferare a PanNET (determinată fie prin numărarea mitozelor, fie prin marcarea nucleului cu markerul de proliferare Ki-67) este unul din factorii care se corelează cel mai bine cu evoluția. Secvențierea genetică a PanNET a identificat anomalii somatice recurente la nivelul a trei gene sau căi majore:

- *MEN1*, care induce sindromul familial MEN tip 1 (a se vedea mai jos), prezintă de asemenea mutații în multe tumori neuroendocrine sporadice
- Mutații cu pierdere de funcție ale genelor supresoare tumorale, precum *PTEN* și *TSC2*, care sunt reglatori negativi ai căii de semnalizare oncogenice TOR (mTOR)
- Mutații inactivatoare a genelor *ATRX* și *DAXX*, care au numeroase funcții celulare. Este de notat faptul că aproape jumătate din PanNET au o mutație somatică fie la nivelul *ATRX*, fie la nivelul *DAXX*, dar nu în ambele, ceea ce sugerează că proteinele codificate acționează în cadrul unei căi de semnalizare critice, dar redundante.

Insulinoamele

Tumori celulelor beta (insulinoamele) sunt cele mai frecvente PanNET. Ele pot sintetiza o cantitate de insulină suficientă pentru a induce hipoglicemie clinic semnificativă. Tabloul clinic caracteristic este dominat de episoade de hipoglicemie, care apar atunci când nivelul glicemiei scade sub valoarea de 50 mg/dl. Crizele hipoglicemice sunt caracterizate prin tulburări la nivelul sistemului nervos central precum confuzie, stupor și pierderea stării de conștiință. Astfel de episoade sunt precipitate de postul alimentar sau de efortul fizic și se remit rapid prin ingestie de alimente sau prin administrare parenterală de glucoză. Majoritatea insulinoamelor sunt curabile prin rezecție chirurgicală.

MORFOLOGIE

Insulinoamele au un comportament biologic favorabil, probabil din cauza faptului că vasta lor majoritate sunt identificate când au dimensiuni reduse (mai puțin de 2 cm în diametru) și sunt limitate la nivelul pancreasului. Cele mai multe sunt leziuni solitare, dar pot fi întâlnite și tumori multifocale sau tumori extrapancreatice. Natura malignă a insulinoamelor, observată în mai puțin de 10% din cazuri, este diagnosticată pe baza prezenței invaziei locale sau a metastazelor. La examinarea histologică, aceste tumori benigne au un aspect foarte asemănător unor insule gigante, cu păstrarea cordoanelor normale de celule uniforme și a orientării către vascularizație. Nici chiar leziunile maligne nu prezintă dovezi certe de anaplazie și pot părea încapsulate.

Depunerea de amiloid în țesutul extracelular este o trăsătură caracteristică multor insulinoame (Fig. 19-34, A). La microscopul electronic, celulele beta neoplazice, similar celor normale, prezintă granule rotunde specifice (Fig. 19-34, B).

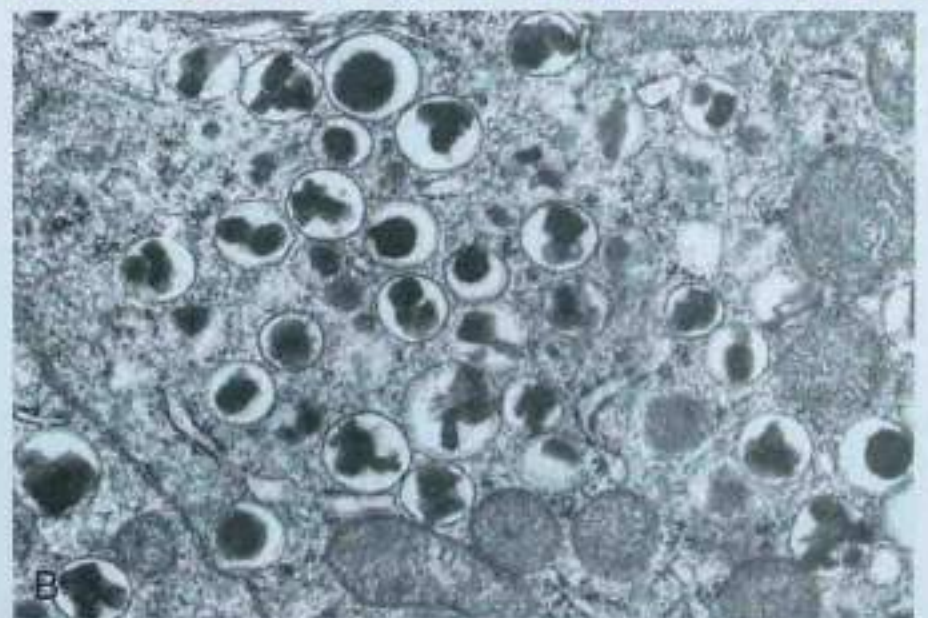
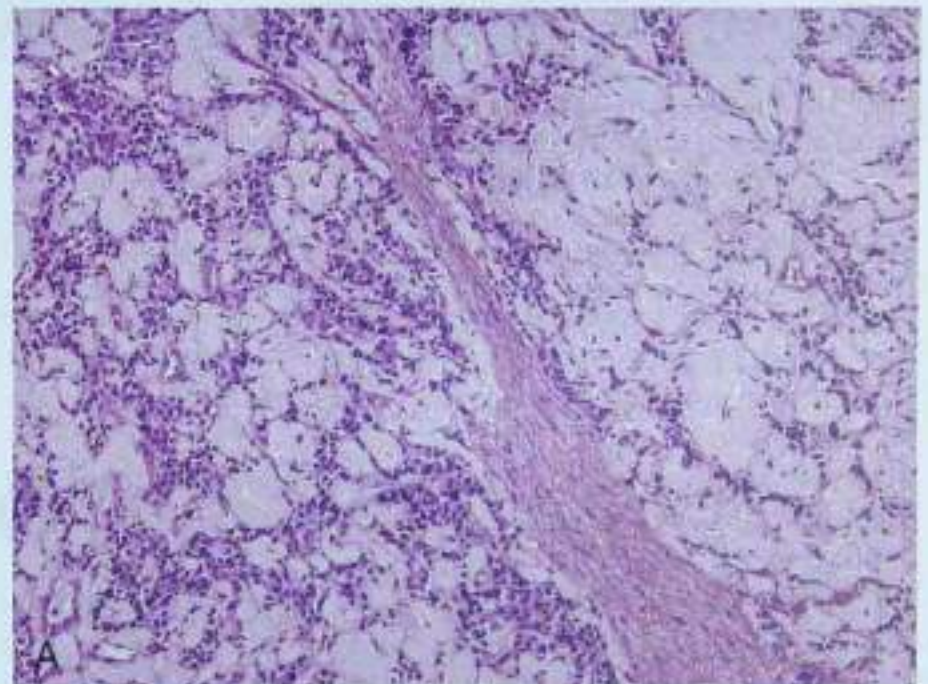


Figura 19-34 Tumoră neuroendocrină pancreatică (PanNET), numită și tumoră a celulelor insulare pancreatice. **A**, Celulele neoplazice au aspect uniform și prezintă un minim pleiomorfism sau activitate mitotică. De asemenea, există depuneri abundente de amiloid, caracteristice insulinoamelor. La evaluarea clinică, pacientul prezenta episoade de hipoglicemie. **B**, Imagine a unei celule beta normale vizibilă prin microscopie electronică, în care se observă granule caracteristice atașate de membrană, fiecare conținând un miez dens, de formă dreptunghiulară, și un halou distinctiv. Granule asemănătoare sunt prezente și în cazul insulinoamelor.

Gastrinoamele

Hipersecreția marcată de gastrină își are de obicei originea în tumorile secretoare de gastrină (*gastrinoame*), care pot apărea atât la nivelul duodenului și țesuturilor moi peripancreatice, cât și la nivelul pancreasului (așa-numitul triunghi al gastrinoamelor). Zollinger și Ellison au atras pentru prima dată atenția asupra *asocierii leziunilor celulelor insulare pancreatice cu hipersecreția de acid gastric și ulcerale peptice severe*, care sunt prezente la 90-95% din pacienții cu gastrinoame și reprezintă semnul clinic distinctiv al sindromului Zollinger-Ellison. În această afecțiune, hipergastrinemia cauzată de o tumoră pancreatică sau duodenală stimulează în mod excesiv secreția de acid gastric, care la rândul său determină *ulcer peptic*. Ulcerale duodenale și gastrice sunt frecvent *multiple*; cu toate că ele sunt identice cu cele întâlnite în populația generală, aceste ulcere sunt adesea *neresponsive* la terapia uzuală. În plus, ulcerale pot avea *localizări neobișnuite*, de exemplu jejunul; atunci când se depistează ulcere jejunale rezistente la tratament, trebuie luat în considerare sindromul

Zollinger-Ellison. Mai mult de jumătate din persoanele afectate prezintă diaree; la 30% din pacienți acesta este simptomul de prezentare.

MORFOLOGIE

Gastrinoamele pot apărea în pancreas, regiunea peripancreatică sau peretele duodenal. **Mai mult de o jumătate dintre tumorile secretante de gastrină sunt invazive local sau prezintă deja metastaze în momentul diagnosticului.** La aproximativ 25% din pacienți, gastrinoamele apar în asociere cu alte tumori endocrine, încadrându-se astfel în sindromul MEN-I (a se vedea mai jos); gastrinoamele asociate MEN-I sunt frecvent multifocale, în timp ce gastrinoamele sporadice sunt de obicei unice. La fel ca și în cazul tumorilor pancreatice secretoare de insulină, tumorile secretoare de gastrină sunt benigne din punct de vedere histologic și prezintă rareori anaplazie marcată.

GLANDELE CORTICOSUPRARENALE

Glandele suprarenale sunt organe endocrine pereche alcătuite din două regiuni, corticala și medulara, care diferă în ceea ce privește dezvoltarea, structura și funcția. *Corticala* este alcătuită din trei straturi de celule diferite. Sub capsula glandei suprarenale se află un strat îngust, zona glomerulară. Un strat la fel de îngust, zona reticulată, se învecinează cu medulara. Între acestea două se află un strat mai lat, zona fasciculată, care reprezintă aproximativ 75% din corticală. Corticosuprarenala sintetizează trei tipuri diferite de steroizi:

- *Glucocorticoizi* (în principal cortizol), care sunt sintetizați în principal în zona fasciculată, cu o modestă contribuție a zonei reticulate
- *Mineralocorticoizi*, care sunt produși în zona glomerulară, cel mai important fiind aldosteronul
- *Steroizi sexuali* (estrogeni și androgeni), produși în principal în zona reticulată

Glanda medulosuprarenală este alcătuită din celule cromafine, care sintetizează și secretă *catecolamine*, în special adrenalină. În această secțiune vor fi discutate întâi afecțiunile corticosuprarenale și apoi cele ale medulosuprarenalei. Afecțiunile corticosuprarenale pot fi împărțite în mod didactic în boli asociate cu hiperfuncția corticosuprarenalei și boli caracterizate prin hipofuncția glandei.

HIPERFUNCȚIA CORTICOSUPRARENALEI (HIPERADRENALISMUL)

Există trei sindroame clinice distincte de hiperadrenalizm, fiecare dintre ele fiind cauzat de producția anormală a unui sau mai multora dintre hormonii sintetizați de cele trei straturi ale corticosuprarenalei: (1) *sindromul Cushing*, caracterizat prin exces de cortizol; (2) *hiperaldosteronismul*; și (3) *sindroamele adrenogenitale sau virilizante*, cauzate de un exces de hormoni androgeni. Manifestările clinice ale unora dintre aceste sindroame se suprapun într-o oarecare măsură din cauza suprapunerii funcțiilor unora dintre steroizii suprarenalieni.

Hipercorticismul și sindromul Cushing

Hipercorticismul, manifestat în mod tipic ca *sindrom Cushing*, este cauzat de orice afecțiune care determină creșterea nivelurilor glucocorticoizilor. În practica clinică, marea majoritate a cazurilor de sindrom Cushing sunt urmarea administrării exogene de glucocorticoizi (sindrom Cushing iatrogen). Restul cazurilor sunt endogene și au ca etiologie următoarele trei tipuri de afecțiuni (Fig. 19-35):

- Afecțiunile hipotalamo-hipofizare primare asociate cu hipersecreție de ACTH
- Secreția ectopică de ACTH de către neoplasme non-hipofizare
- Neoplasmele corticosuprarenaliene primare (adenoame sau carcinoame) și, rar, hiperplazia corticosuprarenaliană primară

Afecțiunile hipotalamo-hipofizare primare asociate cu hipersecreție de ACTH, cunoscute și sub denumirea de *boală Cushing*, sunt responsabile de aproximativ 70% din cazurile de sindrom Cushing spontan, endogen. Prevalența acestei afecțiuni este de aproximativ patru ori mai mare la femei decât la bărbați și apare de obicei la vârsta de adult tânăr (între 20 și 40 de ani). În marea majoritate a cazurilor, *glanda hipofiză conține un microadenom secretor de ACTH* care nu produce un efect de masă tumorală asupra creierului; unele tumori corticotrope pot fi macroadenoame (diametru peste 10 mm). La restul pacienților, hipofiza anterioară prezintă arii de *hiperplazie a celulelor corticotrope* fără a se putea evidenția un adenom. Hiperplazia celulelor corticotrope poate fi primară sau, mult mai rar, secundară eliberării excesive de ACTH de către o tumoră hipotalamică secretoare de hormon eliberator al corticotropinei (CRH). Glandele suprarenale ale pacienților cu *boală Cushing* se caracterizează prin hiperplazie corticală nodulară bilaterală de grade variabile, cauzată de nivelurile crescute de ACTH (sindrom Cushing „ACTH-dependent”). Hipercorticismul este consecința hiperplaziei corticale.

Secreția ectopică de ACTH de către tumorile non-hipofizare este responsabilă de aproximativ 10% din cazurile de sindrom Cushing. De multe ori tumora responsabilă este un *carcinom pulmonar microcelular*, dar există și alte

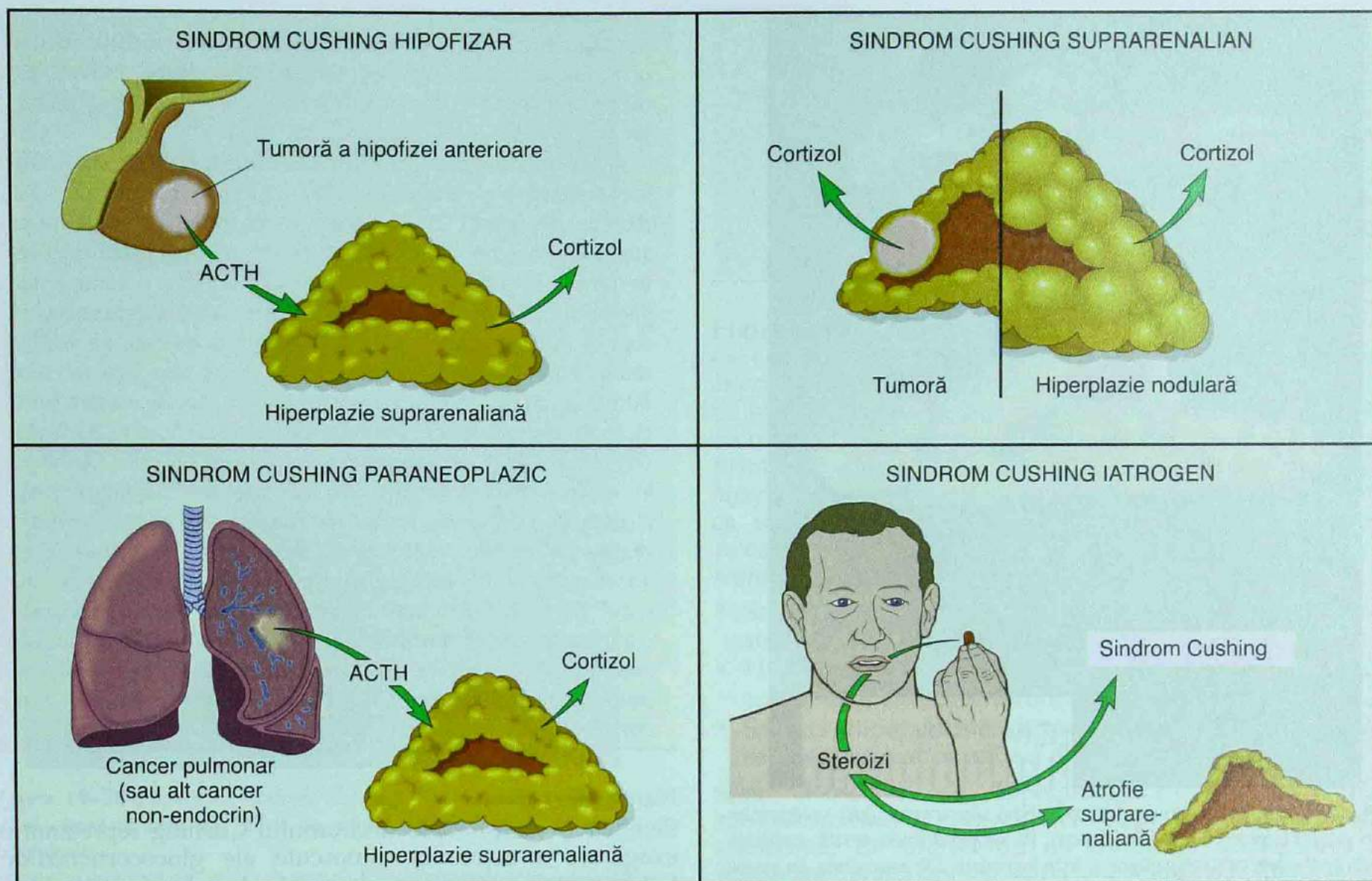


Figura 19-35 Reprezentare schematică a diferitelor forme de sindrom Cushing: cele trei forme endogene, precum și forma mai frecventă, exogenă (iatrogenă). ACTH, hormon adrenocorticotrop.

neoplasme asociate cu acest sindrom, cum ar fi tumorile carcinoide, carcinoamele medulare ale glandei tiroide și PanNET. Pe lângă tumorile care sintetizează ACTH ectopic, un neoplasm neuroendocrin poate produce uneori CRH ectopic care va stimula secreția de ACTH și implicit determină hipercorticism. Ca și în cazul bolii cu etiologie hipofizară, glandele suprarenale suferă un proces de hiperplazie corticală bilaterală secundară nivelului crescut al ACTH, însă din cauza evoluției nefavorabile rapid progresive a pacienților cu astfel de cancere, timpul este prea scurt pentru a permite mărirea în dimensiuni a glandelor suprarenale.

Neoplasmele suprarenaliene primare, cum sunt adenoamele și carcinoamele suprarenaliene, și rareori *hiperplazia corticală primară a suprarenalei*, sunt responsabile de aproximativ 15-20% din cazurile de sindrom Cushing endogen. Această formă de sindrom Cushing se numește și *sindrom Cushing ACTH-independent* sau *sindrom Cushing suprarenalian*, deoarece glandele suprarenale funcționează autonom. Semnul biochimic patognomonic al sindromului Cushing suprarenalian este reprezentat de nivelurile crescute ale cortizolului cu niveluri serice scăzute ale ACTH. În majoritatea cazurilor, sindromul Cushing suprarenalian este cauzat de o tumoră corticosuprarenaliană unilaterală, care poate fi benignă (adenom) sau malignă (carcinom). De cele mai multe ori hiperplazia glandelor suprarenale este ACTH-dependență, iar hiperplazia corticală primară a suprarenalelor este o cauză rară de sindrom Cushing. Există două forme ale acestei afecțiuni; prima se prezintă cu macronoduli de dimensiuni variabile (diametru de 3 cm sau mai mare), iar a doua cu micronoduli (1-3 mm).

MORFOLOGIE

În sindromul Cushing leziunile sunt prezente predominant în hipofiză și glandele suprarenale. În sindromul Cushing **glanda hipofiză** prezintă modificări care variază în funcție de cauză. Cea mai frecventă leziune, cauzată de nivelurile crescute de glucocorticoizi endogeni sau exogeni, se numește **distrofia hialină Crooke**. Aceasta constă în înlocuirea citoplasmei normale granulare și bazofile a celulelor secretoare de ACTH din hipofiza anterioară cu material omogen, slab bazofil. Modificarea este rezultatul acumulării în citoplasmă a filamentelor intermediare de cheratină.

Modificările morfologice de la nivelul glandelor suprarenale depind de asemenea de cauza hipercorticismului și includ: (1) atrofie corticală, (2) hiperplazie difuză, (3) hiperplazie macronodulară sau micronodulară, sau (4) un adenom sau carcinom.

În cazul pacienților la care sindromul este indus de administrarea exogenă a glucocorticoizilor, inhibarea secreției endogene de ACTH conduce la **atrofie corticală** bilaterală a suprarenalelor din cauza absenței stimulării zonei fasciculate și a zonei reticulate de către ACTH. În aceste cazuri, zona glomerulară are grosime normală, deoarece această porțiune a corticalei funcționează independent de ACTH. În schimb, în cazul hipercorticismului endogen, glandele suprarenale sunt fie hiperplazice, fie conțin un neoplasm cortical. În sindromul Cushing ACTH-dependent, suprarenalele prezintă **hiperplazie difuză** (Fig. 19-36). Ambele glande sunt mărite în dimensiuni, fie ușor, fie marcat, fiecare cântărind până la 30 g. Corticala

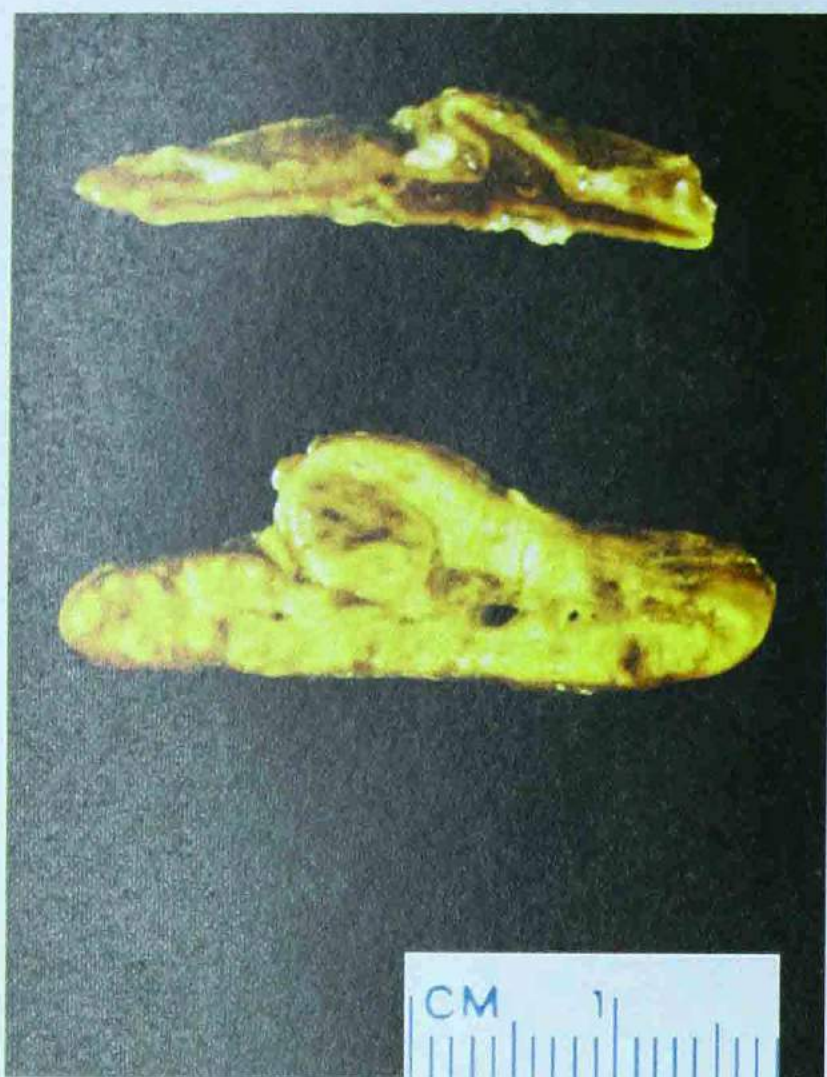


Figura 19-36 Hiperplazie difuză a glandei suprarenale (jos) comparativ cu o glandă suprarenală normală (sus). Pe secțiune transversală, corticala suprarenalei are culoare galbenă și este îngroșată. De asemenea, se poate observa o nodularitate ușoară. Glanda anormală provine de la un pacient cu sindrom Cushing ACTH-dependent la care ambele glande suprarenale prezentau hiperplazie difuză. ACTH, hormon adrenocorticotrop.

glandelor suprarenale este difuz îngroșată și are nodularitate variabilă, dar aceasta nu este la fel de pronunțată ca în cazurile de hiperplazie nodulară ACTH-independentă. Culoarea galbenă a glandelor cu hiperplazie difuză se datorează celulelor bogate în lipide, care la microscop apar vacuolate. În hiperplazia corticală primară a suprarenalelor, corticala este înlocuită

aproape în întregime de **macro- sau micro-noduli**, cei din urmă fiind noduli hiperpigmentați de culoare închisă cu dimensiunea de 1-3 mm. Se crede că pigmentul este lipofuscină, un pigment de uzură (Capitolul 1).

Adenoamele și carcinoamele funcționale ale corticalei suprarenaliene care funcționează ca sursă de cortizol nu sunt diferite din punct de vedere morfologic de neoplasmele suprarenaliene non-funcționale (descrise mai jos). Atât leziunile benigne, cât și cele maligne sunt mai frecvente la femeile cu vârste între 30 și 50 de ani. **Adenoamele** corticosuprarenaliene sunt tumori de culoare galbenă înconjurate de capsule subțiri sau bine dezvoltate, iar cele mai multe dintre ele cântăresc sub 30 g (Fig. 19-37, A). La examinarea microscopică, acestea sunt alcătuite din celule similare celor din zona fasciculată normală (Fig. 19-37, B). **Carcinoamele** asociate cu sindrom Cushing, în schimb, tind să fie mai voluminoase decât adenoamele. Aceste tumori sunt leziuni neîncapsulate, a căror masă depășește adesea 200-300 g și au toate caracteristicile anaplastice ale unui cancer, după cum va fi detaliat mai jos. În cazul tumorilor funcționale, atât benigne, cât și maligne, corticala adiacentă a suprarenalei, precum și corticala glandei suprarenale controlaterale sunt atrofici din cauza inhibării secreției endogene de ACTH de către nivelurile crescute ale cortizolului.

Manifestări clinice

Semnele și simptomele sindromului Cushing reprezintă o exagerare a acțiunilor cunoscute ale glucocorticoizilor. Sindromul Cushing se dezvoltă de obicei treptat și, asemănător multor alte anomalii endocrine, poate fi foarte subtil din punct de vedere clinic în stadiile inițiale. O excepție majoră de la acest debut insidios este sindromul Cushing asociat cu carcinomul pulmonar microcelular, în care evoluția rapidă a bolii subiacente nu permite dezvoltarea multora dintre trăsăturile caracteristice. Printre primele manifestări ale sindromului Cushing se numără *hipertensiunea arterială* și *câștigul ponderal*. În timp, distribuția centripetă a țesutului adipos, mai caracteristică, devine evidentă, cu apariția obezității truncale, a faciesului cu aspect de „lună

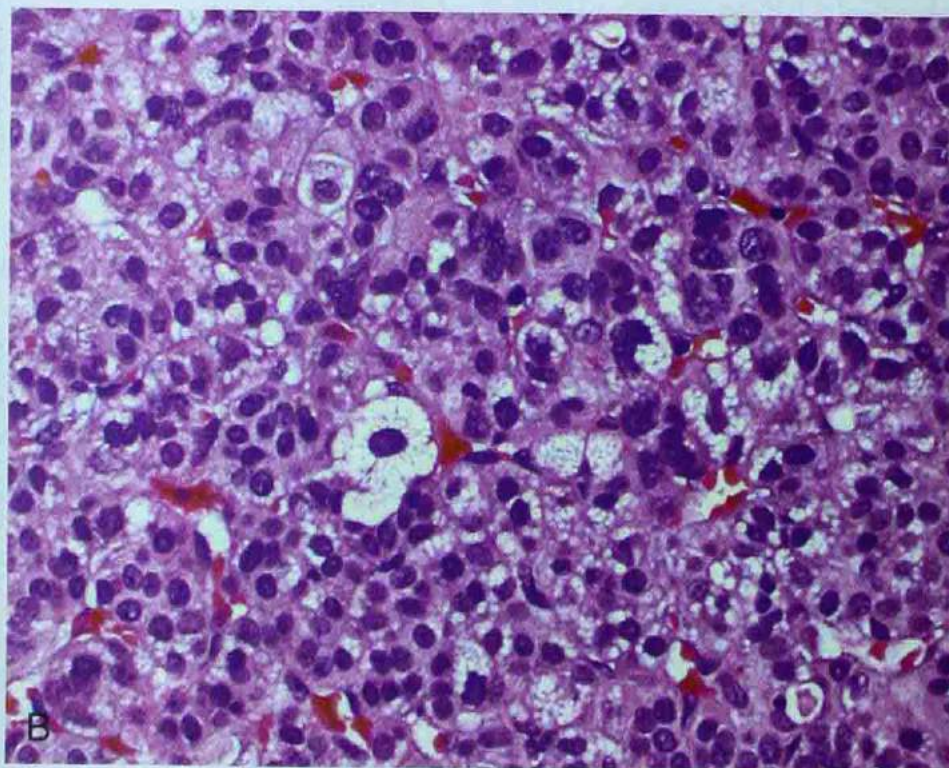
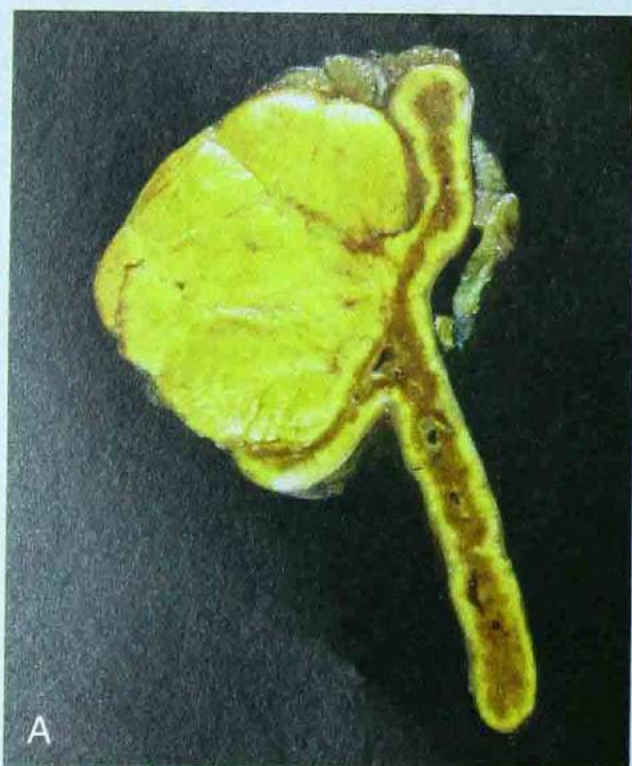


Figura 19-37 Adenom corticosuprarenalian. **A**, Adenomul se deosebește de hiperplazia nodulară prin natura sa solitară și delimitare. Statusul funcțional al unui adenom corticosuprarenalian nu poate fi determinat pe baza aspectului macro- sau microscopic. **B**, Aspect histologic al unui adenom corticosuprarenalian. Celulele neoplazice sunt vacuolate din cauza prezenței lipidelor intracitoplasmice. Există un ușor pleiomorfism nuclear. Nu se observă activitate mitotică și necroză.

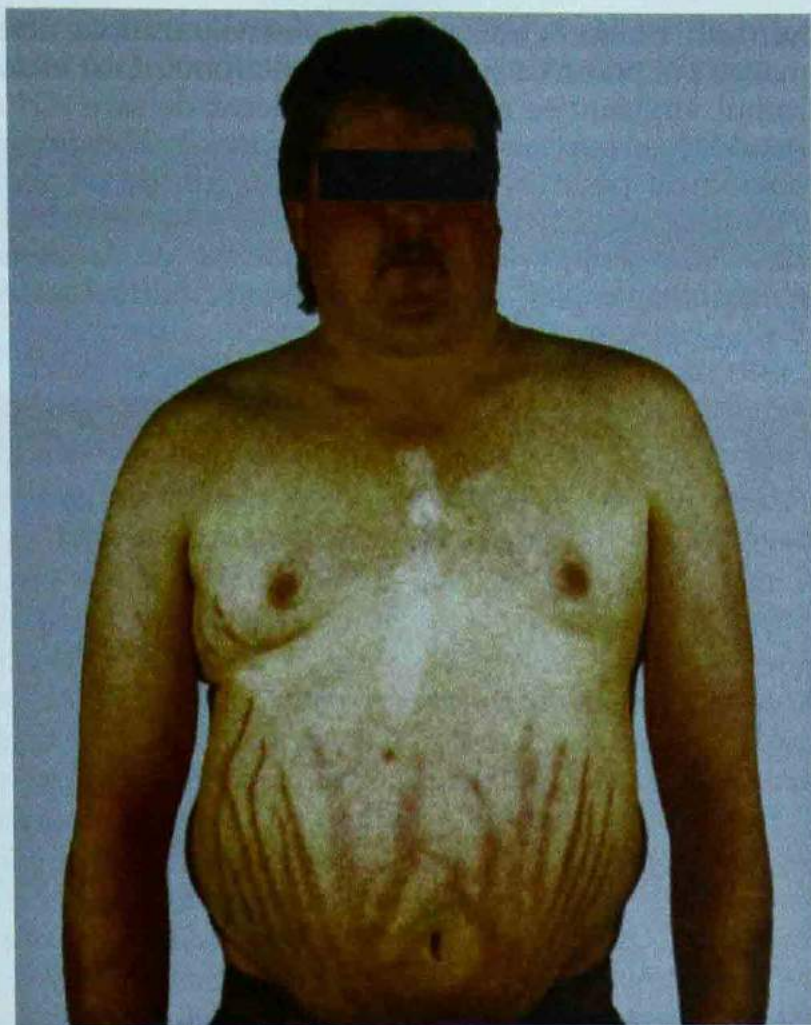


Figura 19-38 Pacient cu sindrom Cushing. Manifestările caracteristice includ obezitate centrală, facies cu aspect de „lună plină” și vergeturi abdominale.

(Reprodus cu permisiune din Lloyd RV, et al: Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.)

plină” și a acumulării de grăsime la nivelul cefei și spatelui („ceafă de bizon”) (Fig. 19-38). Hiperfuncționarea determină atrofia selectivă a fibrelor musculare cu contracție rapidă (tip II) cu scăderea consecutivă a masei musculare și slăbiciune proximală a membrilor. Glucocorticoizii induc gluconeogeneza și inhibă preluarea glucozei de către celule, ceea ce conduce la *hiperglicemie*, *glicozurie* și *polidipsie*, mimând diabetul zaharat. Efectele catabolice asupra proteinelor determină pierderea collagenului și resorbție osoasă. Astfel, tegumentele sunt subțiri, fragile și pot fi ușor lezate; *vergeturile* sunt prezente mai ales la nivelul regiunii abdominale. Resorbția osoasă duce la *osteoporoză* și consecutiv la creșterea riscului de fracturi. Deoarece glucocorticoizii suprimă răspunsul imun, pacienții cu sindrom Cushing au un risc crescut pentru diverse infecții. Alte manifestări includ *hirsutism* și *tulburări menstruale*, precum și unele *tulburări psihice*, care includ modificări ale dispoziției, depresie și chiar *psihoză*. Sindromul Cushing extrasuprarenal cauzat de o afecțiune hipofizară sau de secreția ectopică de ACTH se asociază de obicei cu pigmentare cutanată accentuată secundar activității moleculei precursor a ACTH de stimulare a melanocitelor.

REZUMAT

Hiperfuncționarea (sindromul Cushing)

- Cea mai frecventă cauză de hiperfuncționare este administrarea exogenă a steroizilor.
- Hiperfuncționarea endogen este cauzată cel mai frecvent de un microadenom hipofizar secretor de ACTH (*boală Cushing*). Alte cauze în ordinea frecvenței sunt neoplasmul

suprarenaliene primare (hipercorticismul ACTH-*independent*) și producția paraneoplazică de ACTH de către tumori (e.g. cancerul pulmonar microcelular).

- Caracteristicile morfologice ale suprarenalelor includ atrofia corticală bilaterală (în boala determinată de steroizii exogeni), hiperplazie difuză sau nodulară bilaterală (cea mai frecventă modificare în sindromul Cushing endogen), sau un neoplasm corticosuprarenal.

Hiperaldosteronismul

Hiperaldosteronismul este un termen generic pentru un grup de afecțiuni strâns legate, caracterizate prin exces cronic al secreției de aldosteron. Hiperaldosteronismul poate fi primar sau secundar unei cauze extrasuprarenaliene. În *hiperaldosteronismul secundar*, eliberarea de aldosteron apare ca răspuns la activarea sistemului renină-angiotensină. Această afecțiune este caracterizată prin *niveluri crescute ale reninei plasmatice* și se întâlnește în asociere cu:

- Scăderea perfuziei renale (nefroscleroză arteriolară, stenoza arterei renale)
- Hipovolemie arterială și edeme (insuficiență cardiacă congestivă, ciroză, sindrom nefrotic)
- Sarcina (hiperaldosteronismul este cauzat de creșterea reninei plasmatice indusă de estrogeni)

Spre deosebire de hiperaldosteronismul secundar, *hiperaldosteronismul primar* indică o supraproducție primară, autonomă, de aldosteron cu inhibarea consecutivă a sistemului renină-angiotensină și scăderea *activității reninei plasmatice*. Cauze posibile de hiperaldosteronism primar sunt:

- *Hiperaldosteronismul idiopatic bilateral*, caracterizat prin hiperplazia nodulară bilaterală a glandelor suprarenale. Este cea mai frecventă cauză de hiperaldosteronism primar, fiind responsabilă de aproximativ 80% din cazuri. Patogeneza nu este clară.
- *Tumorile corticosuprarenaliene*: fie un adenom secretor de aldosteron (cea mai frecventă cauză), fie, rar, un carcinom corticosuprarenal. În aproximativ 35% din cazuri, hiperaldosteronismul primar este determinat de un adenom solitar secretor de aldosteron, afecțiune numită *sindrom Conn*.
- Rar, hiperaldosteronismul familial poate fi cauzat de un defect genetic care induce o hiperactivitate a genei care codifică *aldosteron-sintaza*, CYP11B2.

MORFOLOGIE

Adenoamele secretoare de aldosteron sunt aproape întotdeauna leziuni solitare, mici (diametru sub 2 cm), bine delimitate. Pe secțiune ele au culoare galben deschis și, în mod surprinzător, sunt alcătuite din celule corticale bogate în lipide, asemănătoare mai degrabă celulelor din zona fasciculată decât celor din zona glomerulară (sursa normală de aldosteron). În general, aceste celule tind au dimensiune și formă similară; ocazional poate exista un oarecare grad de pleiomorfism nuclear și celular. O trăsătură caracteristică a adenoamelor secretoare de aldosteron este prezența incluziilor citoplasmice eozinofile, lamelare, cunoscute sub denumirea de **corpi spironolactonici**. Aceștia se întâlnesc în mod tipic după tratamentul cu spironolactonă, un agent antihipertensiv care este medicamentul

de elecție în hiperaldosteronismul primar. Spre deosebire de adenoamele corticale asociate cu sindrom Cushing, cele asociate cu hiperaldosteronism nu inhibă de obicei secreția de ACTH. Prin urmare, corticala adiacentă a suprarenalei, precum și cea a glandei controlaterale nu prezintă atrofie. **Hiperplazia idiopatică bilaterală** se caracterizează prin hiperplazie difuză sau localizată a celulelor asemănătoare celor din zona glomerulară normală.

Manifestări clinice

Semnul clinic distinctiv al hiperaldosteronismului este hipertensiunea arterială. Cu o rată estimată a prevalenței de 5-10% în rândul pacienților hipertensivi neselecționați, hiperaldosteronismul primar ar putea fi cea mai frecventă cauză de hipertensiune arterială secundară (adică, hipertensiune arterială secundară unei cauze identificabile). Efectele pe termen lung ale hipertensiunii arteriale induse de hiperaldosteronism sunt afectarea cardiovasculară (e.g. hipertrofie ventriculară stângă și reducerea volumelor diastolice) și creșterea prevalenței evenimentelor adverse precum accidentul vascular cerebral și infarctul miocardic. *Hipopotasemia* este consecința pierderilor renale de potasiu și, atunci când este prezentă, poate determina diferite simptome neuromusculare, precum slăbiciune, parestezii, tulburări de vedere și ocazional tetanie francă. În hiperaldosteronismul primar, terapia variază în funcție de cauză. Adenoamele sunt tratate prin excizie chirurgicală. În schimb, intervenția chirurgicală nu este benefică la pacienții cu hiperaldosteronism primar cauzat de hiperplazia bilaterală, care apare frecvent la copii și la adulții tineri. În cazul acestor pacienți, cel mai indicat este tratamentul medical cu un *antagonist al aldosteronului*, ca spironolactona. Terapia hiperaldosteronismului secundar are la bază corectarea cauzei primare care a determinat suprastimularea sistemului renină-angiotensină.

Sindroamele adrenogenitale

Excesul de hormoni androgeni poate fi cauzat de mai multe afecțiuni, care includ afecțiuni primare ale gonadelor și unele boli suprarenaliene primare. Corticala glandelor suprarenale secretă doi compuși - dihidroepiandrosteronul și androstendionul - care trebuie convertiți la testosteron în țesuturile periferice pentru a-și exercita efectele androgenice. Spre deosebire de hormonii androgeni gonadali, sinteza androgenilor suprarenalieni este reglată de către ACTH; astfel, secreția excesivă se poate prezenta ca sindrom izolat sau în asociere cu manifestări ale bolii Cushing. Cauzele suprarenaliene ale excesului de androgeni includ *neoplasme corticosuprarenaliene* și un grup neobișnuit de afecțiuni numite în mod colectiv *hiperplazie suprarenaliană congenitală* (CAH, congenital adrenal hyperplasia). Neoplasmele corticosuprarenaliene asociate cu simptome ale excesului de hormoni androgeni (*virilizare*) sunt mai degrabă carcinoame decât adenoame. Acestea sunt identice din punct de vedere morfologic cu alte neoplasme corticale funcționale sau non-funcționale.

CAH reprezintă un grup de afecțiuni cu transmitere autozomal recesivă, fiecare fiind caracterizată printr-un defect ereditar al uneia dintre enzimele implicate în biosinteza steroizilor suprarenalieni, mai ales a cortizolului. În aceste afecțiuni, producția scăzută de cortizol determină creștere compensatorie a secreției de ACTH din cauza absenței mecanismului de inhibiție prin feedback negativ. Hiperplazia suprarenaliană rezultată determină creșterea producției de steroizi precursori ai cortizolului, care ulterior iau calea sintezei

de androgeni cu efect virilizant. De asemenea, anumite defecte enzimatice pot perturba și secreția aldosteronului, iar astfel la sindromul virilizant se adaugă și pierderea de sare. *Cel mai frecvent defect enzimatic din CAH este deficitul de 21-hidroxilază*, responsabil de peste 90% din cazuri. În funcție de natura mutației genei CYP21A2 care codifică enzima, deficitul de 21-hidroxilază poate varia ca magnitudine de la absența completă a enzimei până la un nivel doar ușor redus al acesteia.

MORFOLOGIE

În toate cazurile de CAH, glandele suprarenale prezintă **hiperplazie bilaterală**, uneori având o greutate de 10-15 ori mai mare decât cea normală. Corticala suprarenalelor este îngroșată și nodulară, iar pe secțiune cortexul mărit apare de culoare brună ca urmare a depleției complete a lipidelor. Celulele care proliferază sunt în general compacte, eozinofile, lipsite de lipide și amestecate cu celule clare bogate în lipide. Pe lângă anomaliile corticale, la pacienții cu deficit de 21-hidroxilază și pierdere de sare a fost raportată recent și **displazia medulosuprarenaliană**. Aceasta se caracterizează prin migrarea incompletă a celulelor cromafine în centrul glandei, cu numeroase cuiburi de celule cromafine și corticale în periferie. Hiperplazia celulelor corticotrope (secretoare de ACTH) din hipofiza anterioară este prezentă la majoritatea pacienților.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale CAH sunt determinate de deficitul enzimatic specific și includ anomalii legate de metabolismul hormonilor androgeni, homeostazia sodiului și deficitul de glucocorticoizi (în cazuri severe). În funcție de natura și severitatea defectului enzimatic, debutul simptomelor poate avea loc loc în perioada perinatală, mai târziu în copilărie, sau (mai rar) la vârsta adultă.

Activitatea androgenică excesivă din deficitul de 21-hidroxilază determină apariția semnelor de virilizare la femei, care variază de la hipertrofia clitorisului și pseudohermafroditism la copiii mici, până la oligomenoree, hirsutism și acnee la fete după pubertate. În cazul pacienților de sex masculin, excesul de androgeni se asociază cu mărirea în dimensiuni a organelor genitale externe și alte semne de pubertate precoce la subiecții aflați în perioada prepubertară, și cu oligospermie după această vârstă. În unele forme de CAH (e.g. deficitul de 11β-hidroxilază), steroizii intermediari acumulați au activitate mineralocorticoidă, ceea ce determină *retenție de sodiu* și *hipertensiune arterială*. Însă alteori, inclusiv la aproximativ o treime din persoanele cu deficit de 21-hidroxilază, defectul enzimatic este suficient de sever pentru a determina deficit de mineralocorticoizi și implicit *pierdere de sare (sodiu)*. Deficitul de cortizol plasează pacienții cu CAH într-o categorie de risc crescut pentru *insuficiență suprarenaliană acută* (discutată mai jos).

CAH ar trebui suspectată la orice nou-născut cu organe genitale ambigue; un deficit enzimatic sever în perioada de sugar poate fi o afecțiune cu potențial letal, manifestată prin vărsături, deshidratare și pierdere de sare. În formele mai ușoare ale bolii, femeile se pot prezenta cu menarhă întârziată, oligomenoree sau hirsutism. În toate aceste cazuri este necesară excluderea unui neoplasm ovarian secretor de androgeni. Tratamentul CAH constă în administrarea de glucocorticoizi exogeni, care pe lângă faptul că asigură menținerea unor niveluri adecvate ale hormonilor glucocorticoizi, inhibă secreția de ACTH, iar

astfel contribuie la scăderea sintezei excesive de hormoni steroizi care produc multe dintre anomaliile clinice.

REZUMAT

Sindroamele adrenogenitale

- Secreția excesivă de androgeni în corticala glandelor suprarenale poate avea două cauze: un neoplasm corticosuprarenalian (de obicei carcinoame *virilizante*), sau hiperplazia suprarenaliană congenitală (CAH).
- CAH constă într-un grup de afecțiuni cu transmitere autozomal recesivă caracterizate prin defecte ale biosintezei de steroizi, de obicei cortizol; cel mai frecvent subtip este cauzat de deficitul enzimei 21-hidroxilază.
- Reducerea producției de cortizol determină creșterea compensatorie a secreției de ACTH, care va stimula sinteza de androgeni. Hormonii androgeni au efecte virilizante, printre care masculinizare la femei (organe genitale ambigue, oligomenoree, hirsutism), pubertate precoce la pacienții de sex masculin și, în unele cazuri, pierdere de sare (sodiu) și hipertensiune arterială.
- Hiperplazia bilaterală a corticalei glandelor suprarenale este caracteristică.

INSUFICIENȚA SUPRARENALIANĂ

Insuficiența sau hipofuncția corticosuprarenaliană poate fi cauzată fie de o afecțiune suprarenaliană primară (insuficiență suprarenaliană primară), fie de reducerea stimulării glandelor ca urmare a unui deficit de ACTH (insuficiență suprarenaliană secundară). Insuficiența corticosuprarenaliană poate fi împărțită în trei categorii generale: (1) insuficiență corticosuprarenaliană *acută* (criza suprarenaliană); (2) insuficiență corticosuprarenaliană primară *cronică* (boala Addison); și (3) insuficiență corticosuprarenaliană secundară.

Insuficiența corticosuprarenaliană acută

Insuficiența corticosuprarenaliană acută poate apărea în diverse contexte clinice, rezumate în Tabelul 19-7. La persoanele cu insuficiență corticosuprarenaliană cronică, orice factor de stres care produce epuizarea rezervelor fiziologice limitate poate determina o criză acută. La pacienții cărora li se administrează în mod cronic corticosteroizi, întreruperea bruscă a tratamentului sau omiterea creșterii dozei în cazul unui stres acut pot precipita o criză suprarenaliană similară, din cauza incapacității glandelor suprarenale atrofiat de a sintetiza hormoni glucocorticoizi. O *hemoragie suprarenaliană masivă* poate distruge o porțiune suficient de mare a corticalei glandei suprarenale pentru a determina apariția insuficienței corticosuprarenaliene acute. Această afecțiune poate apărea la pacienții care primesc terapie anticoagulantă, în perioada postoperatorie la cei care dezvoltă coagulare intravasculară diseminată, în timpul sarcinii, și la pacienții cu septicemie; în cazul celor cu sepsis, afecțiunea poartă denumirea de sindrom Waterhouse-Friderichsen (Fig. 19-39). Acest sindrom catastrofic se asociază în mod clasic cu septicemia cauzată de *Neisseria meningitidis*, dar poate fi determinat și de alte microorganisme, cum ar fi *Pseudomonas spp*, pneumococi și *Haemophilus influenzae*. Patogeneza sindromului Waterhouse-Friderichsen rămâne incertă, însă implică probabil o leziune vasculară indusă de endotoxine care asociază coagulare intravasculară diseminată (Capitolul 3).

Tabelul 19-7 Cauze de insuficiență suprarenaliană

Acută
Sindrom Waterhouse-Friderichsen
Întrerupere bruscă a terapiei de lungă durată cu corticosteroizi
Stres la pacienți cu insuficiență suprarenaliană cronică
Cronică
Suprarenalită autoimună (60-70% din cazuri în țările dezvoltate) - include APS1 și APS2
Tuberculoză
Sindrom de imunodeficiență dobândită
Boală metastatică
Amiloidoză sistemică
Infecții fungice
Hemocromatoză
Sarcoidoză

APS1, APS2, sindrom poliendocrin autoimun tip 1 și 2

Insuficiența corticosuprarenaliană cronică: boala Addison

Boala Addison sau insuficiența corticosuprarenaliană cronică este o afecțiune rară cauzată de distrugerea progresivă a corticalei glandelor suprarenale. În peste 90% din cazuri, cauza este una din următoarele patru afecțiuni: *suprarenalita autoimună*, *tuberculoza*, *sindromul imunodeficienței dobândite* (SIDA) sau *cancerul metastatic* (Tabelul 19-7).

- *Suprarenalita autoimună* este responsabilă de 60-70% din cazuri, fiind de departe cea mai frecventă cauză de insuficiență suprarenaliană primară în țările dezvoltate. După cum sugerează și numele, afecțiunea se caracterizează prin distrugerea autoimună a celulelor care secretă de steroizi, iar la pacienții afectați au fost detectați autoanticorpi orientați împotriva mai multor enzime steroidogene cheie. Suprarenalita autoimună apare în cadrul unuia din următoarele două sindroame poliendocrine autoimune: APS1 este cauzat de mutații ale

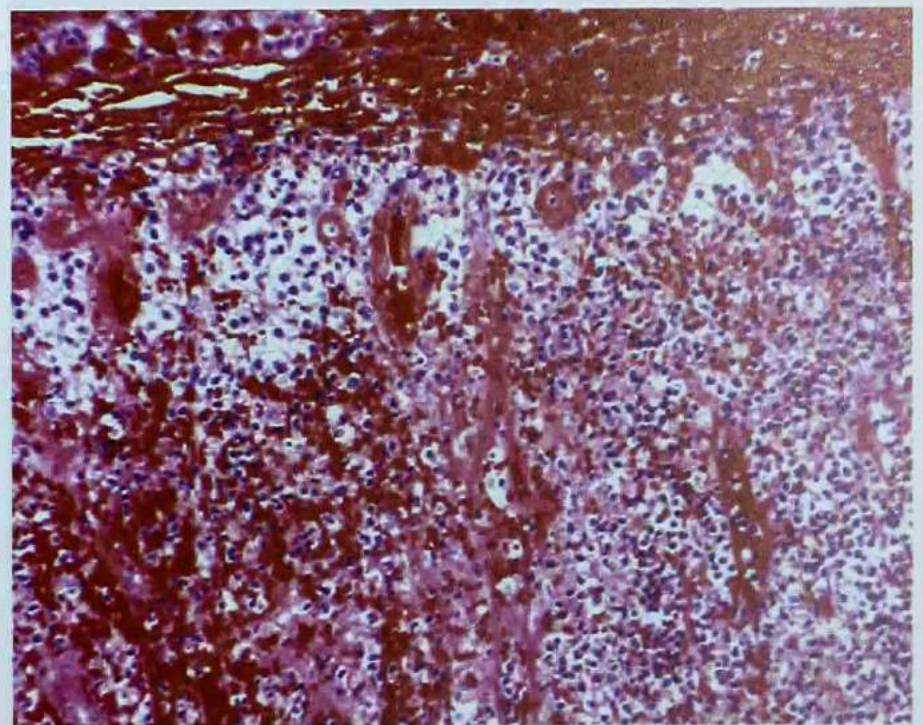


Figura 19-39 Sindrom Waterhouse-Friderichsen. Hemoragie suprarenaliană bilaterală la un nou-născut cu sepsis generalizat, care a dus la dezvoltarea insuficienței suprarenaliene acute. La autopsie, glandele suprarenale erau micșorate de volum, cu aspect macroscopic hemoragic; în această imagine se poate discerne doar vag arhitectura corticalei.

genei de pe cromozomul 21 care codifică *reglatorul autoimun (AIRE)* și se caracterizează prin candidoză cutaneo-mucoasă cronică și anomalii cutanate, ale smalțului dentar și ale unghiilor (distrofie ectodermală) asociate cu o combinație de boli autoimune organ-specifice care determină distrugerea organelor țintă (suprarenalită autoimună, hipoparatiroidism autoimun, hipogonadism idiopatic, anemie pernicioasă). Proteina AIRE este implicată în exprimarea antigenelor tisulare la nivelul timusului și în eliminarea limfocitelor T specifice pentru aceste antigene (Capitolul 4). Al doilea sindrom, APS2 se manifestă la vârsta de adult tânăr și se prezintă ca o combinație între insuficiența suprarenaliană și tiroidita autoimună sau diabetul zaharat de tip 1. Spre deosebire de APS1, în APS2 nu există candidoză cutaneo-mucoasă, displazie ectodermală și hipoparatiroidism.

- *Infecțiile*, în special tuberculoza și infecțiile fungice, pot cauza insuficiență corticosuprarenaliană primară cronică. Suprarenalita tuberculoasă, care în trecut era responsabilă de până la 90% din cazurile de boală Addison, a devenit mai rară odată cu introducerea terapiei antituberculoase. Totuși, această etiologie a insuficienței suprarenaliene trebuie avută în vedere din cauza reapariției tuberculozei în multe centre urbane. Atunci când este prezentă, suprarenalita tuberculoasă se asociază de obicei cu infecție activă cu multiple localizări, în special pulmonară și urogenitală. Dintre agenții fungici, infecțiile diseminate cauzate de *Histoplasma capsulatum* și *Coccidioides immitis* pot determina apariția insuficienței corticosuprarenaliene cronice. Pacienții cu SIDA au un risc crescut de a dezvolta insuficiență suprarenaliană de etiologie infecțioasă (virus citomegalic, *Mycobacterium avium-intracellulare*) și non-infecțioasă (sarcom Kaposi).
- *Cancerle metastatice* cu implicarea glandelor suprarenale reprezintă o altă cauză de insuficiență suprarenaliană. Glandele suprarenale sunt un sediu relativ frecvent de metastazare la pacienții care au carcinoame diseminate. Cu toate că funcția suprarenaliană este în majoritatea cazurilor conservată, formațiunile metastatice pot distruge o parte suficient de importantă a corticalei suprarenalelor pentru a determina un grad de insuficiență suprarenaliană. Majoritatea metastazelor din glandele suprarenale au ca origine carcinoamele pulmonare și mamare, dar există multe alte neoplasme, de exemplu carcinoamele gastrointestinale, melanomul malign și cancerle hematologice, care pot metastaza în aceste organe.

Insuficiența corticosuprarenaliană secundară

Orice afectare a hipotalamusului și a hipofizei, cum ar fi metastazele, infecțiile, infarctul sau iradierea, care determină reducerea secreției de ACTH, poate conduce la un sindrom caracterizat prin insuficiență corticosuprarenaliană, sindrom similar bolii Addison. În *insuficiența corticosuprarenaliană secundară*, hiperpigmentarea din boala Addison primară lipsește deoarece nivelurile hormonului melanotrop sunt scăzute (a se vedea mai jos). Deficitul de ACTH poate apărea ca tulburare unică, dar în unele cazuri el reprezintă doar o parte a panhipopituitarismului, asociat cu deficite multiple ale hormonilor tropi. La pacienții cu insuficiență corticosuprarenală primară, nivelurile serice ale ACTH pot fi normale, dar distrugerea corticalei glandelor suprarenaliene nu permite creșterea nivelurilor plasmatiche ale cortizolului ca răspuns la administrarea exogenă de ACTH. În schimb, insuficiența corticosuprarenaliană secundară se caracterizează printr-un nivel seric scăzut al ACTH și o

creștere rapidă a nivelurilor plasmatiche ale cortizolului ca răspuns la administrarea de ACTH.

MORFOLOGIE

Aspectul glandelor suprarenaliene variază în funcție de etiologia insuficienței corticosuprarenaliene. În **insuficiența suprarenaliană secundară** glandele sunt reduse la structuri mici și plate care își păstrează de obicei culoarea galbenă datorită unei mici cantități reziduale de lipide. O zonă externă uniformă, subțire, de culoare galbenă, reprezentând corticala atrofiată înconjoară medulara intactă, situată central. Examenul histologic arată atrofia celulelor corticale cu dispariția lipidelor citoplasmatică, în special în zona fasciculată și în zona reticulată. **Suprarenalita autoimună primară** se caracterizează prin glande micșorate, neregulate, care pot fi foarte dificil de identificat în țesutul adipos suprarenal. La examinarea histologică, corticala conține numai rare celule corticale reziduale într-o rețea colabată de țesut conjunctiv. De asemenea, în corticală este prezent un infiltrat limfocitar variabil care se poate extinde în medulara subiacentă (Fig. 19-40). În rest, medulara este conservată. În **forma tuberculoasă sau fungică**, arhitectura glandelor suprarenale poate fi înlocuită de o reacție inflamatorie granulomatoasă asemănătoare cu cea din alte localizări ale infecției. Atunci când insuficiența suprarenaliană este cauzată de un **carcinom metastatic**, glandele sunt mărite în dimensiune, iar arhitectura lor normală este înlocuită de infiltrarea neoplazică.

Manifestări clinice

În general, manifestările clinice ale insuficienței corticosuprarenaliene nu apar până când cel puțin 90% din corticala glandelor suprarenale nu a fost distrusă. Simptomatologia inițială include slăbiciune progresivă și fatigabilitate la eforturi mici, care pot fi interpretate ca simptome nespecifice. *Tulburările gastrointestinale* sunt frecvente și includ anorexie, greață, vărsături, scădere ponderală și diaree. La pacienții cu afectare suprarenaliană primară, nivelurile crescute ale hormonului precursor al ACTH stimulează melanocitele, ceea ce duce la hiperpigmentarea tegumentelor și mucoaselor. Hiperpigmentarea afectează cu predilecție fața, axilele, mameloanele, areolele și perineul. Spre deosebire de forma primară a bolii, la pacienții cu insuficiență corticosuprarenaliană secundară nu se observă

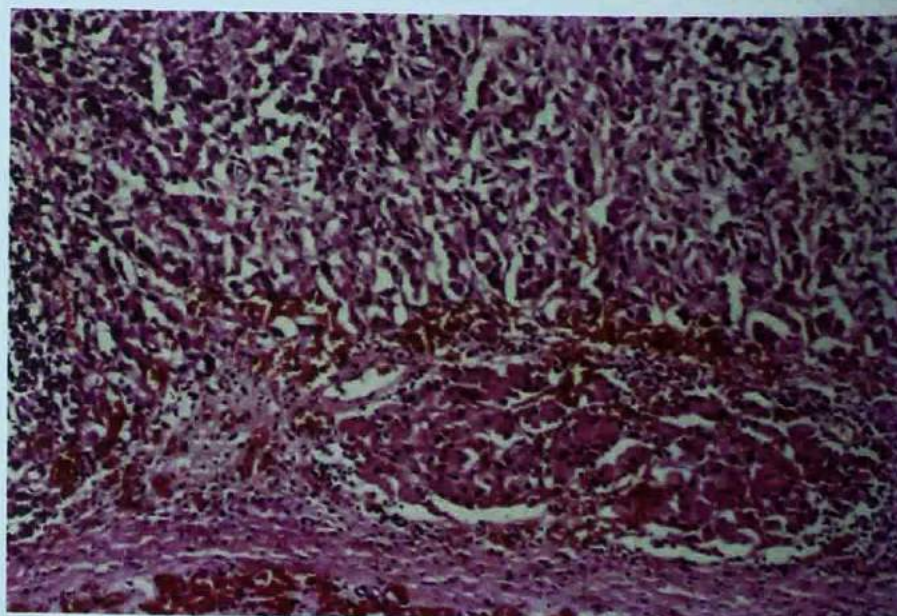


Figura 19-40 Suprarenalită autoimună. Pe lângă pierderea tuturor celulelor corticale cu excepția celor de la nivelul unei zone externe subcapsulare, se observă prezența unui important infiltrat cu celule mononucleare.

hiperpigmentare. La pacienții cu insuficiență suprarenaliană primară, activitatea mineralocorticoidă (aldosteron) scăzută determină retenție de potasiu și pierdere de sodiu, urmate de hiperpotasemie, hiponatremie, depleție volemică și hipotensiune arterială. În schimb, insuficiența suprarenaliană secundară se caracterizează prin secreție insuficientă de cortizol și androgeni, dar cu sinteză normală sau aproape normală de aldosteron. Ocazional, poate apărea hipoglicemie ca urmare a deficitului de glucocorticoizi și a perturbării gluconeogenezei. La persoanele afectate, stresul indus de infecții, de traumatisme sau de intervenții chirurgicale poate precipita instalarea unei crize suprarenaliene acute, care se manifestă prin vărsături incoercibile, dureri abdominale, hipotensiune arterială, comă și colaps vascular. Decesul survine rapid dacă nu se intervine imediat prin administrarea de hormoni corticosteroizi.

REZUMAT

Insuficiența corticosuprarenaliană (hipofuncția corticosuprarenalei)

- Insuficiența corticosuprarenaliană primară poate fi acută (sindromul Waterhouse-Friderichsen) sau cronică (boala Addison).
- În țările vestice, insuficiența suprarenaliană cronică este de obicei secundară suprarenalitei autoimune, care apare în contextul unuia din următoarele două sindroame poliendocrine autoimune: APS1 (cauzat de mutații ale genei AIRE) sau APS2.
- Alte cauze importante de insuficiență suprarenaliană cronică sunt tuberculoza și infecțiile cauzate de agenți patogeni oportuniști asociați cu virusul imunodeficienței umane, precum și metastazele suprarenaliene.
- Pacienții se prezintă în mod tipic cu fatigabilitate, slăbiciune și tulburări gastrointestinale. Insuficiența corticosuprarenaliană primară se caracterizează și prin niveluri ridicate ale ACTH asociate cu hiperpigmentarea tegumentelor.

NEOPLASMELE CORTICOSUPRARENALIENE

Din discuția referitoare la hiperfuncția corticosuprarenaliană este evident că neoplasmele suprarenaliene funcționale pot fi determina oricare dintre diversele forme de hiperfuncție suprarenaliană. În timp ce adenoamele funcționale se asociază de obicei cu hiperaldosteronism și sindrom Cushing, o tumoră virilizantă este mai probabil un carcinom. Cu toate acestea, nu toate neoplasmele corticosuprarenaliene secretă hormoni steroizi. Stabilirea statusului funcțional al unui neoplasm cortical are la bază evaluarea clinică și măsurătorile de laborator ale hormonului sau metaboliților acestuia.

MORFOLOGIE

Adenoamele corticosuprarenaliene au fost descrise anterior în secțiunea referitoare la sindromul Cushing și hiperaldosteronism. Majoritatea adenoamelor corticale nu determină hiperfuncție și de obicei sunt depistate întâmplător la efectuarea autopsiei sau în timpul explorărilor imagistice



Figura 19-41 Carcinom suprarenalian. Tumora face ca rinichiul să pară mai mic și comprimă polul superior al acestuia. Se observă arii întinse de hemoragie și necroză.

abdominale pentru o altă afecțiune. De fapt, denumirea pe jumătate anecdotică de „**incidentalom suprarenalian**” a fost adoptată în limbajul medical pentru a descrie aceste tumori descoperite accidental. Pe secțiune, adenoamele au de obicei culoare galbenă până la galben-brun datorită prezenței lipidelor în celulele neoplazice (Fig. 19-37). Ca regulă generală, adenoamele sunt mici, cu un diametru mediu de 1-2 cm. La examinarea microscopică, adenoamele sunt alcătuite din celule similare celor care populează în mod normal corticala glandelor suprarenale. Nucleii sunt mici, deși un oarecare grad de pleiomorfism poate fi întâlnit chiar și în leziunile benigne (**atipie endocrină**). Citoplasma celulelor neoplazice variază de la eozinofilă la vacuolată, în funcție de conținutul în lipide; activitatea mitotică este în general redusă.

Carcinoamele corticosuprarenaliene sunt neoplasme rare care pot apărea la orice vârstă, chiar și în copilărie. Două dintre cauzele rare de carcinoame corticosuprarenaliene moștenite sunt sindromul Li-Fraumeni (Capitolul 5) și sindromul Beckwith-Wiedemann (Capitolul 6). În majoritatea cazurilor, carcinoamele corticosuprarenaliene sunt formațiuni voluminoase, invazive, care înlocuiesc glanda suprarenală. Pe secțiune, aceste tumori sunt în mod tipic leziuni polimorfe, slab delimitate, care conțin arii de necroză, hemoragie și modificări chistice (Fig. 19-41). La examinarea microscopică aceste tumori sunt alcătuite fie din celule bine diferențiate asemănătoare celor din adenoamele corticale, fie din celule pleiomorfe bizare, care pot fi greu de

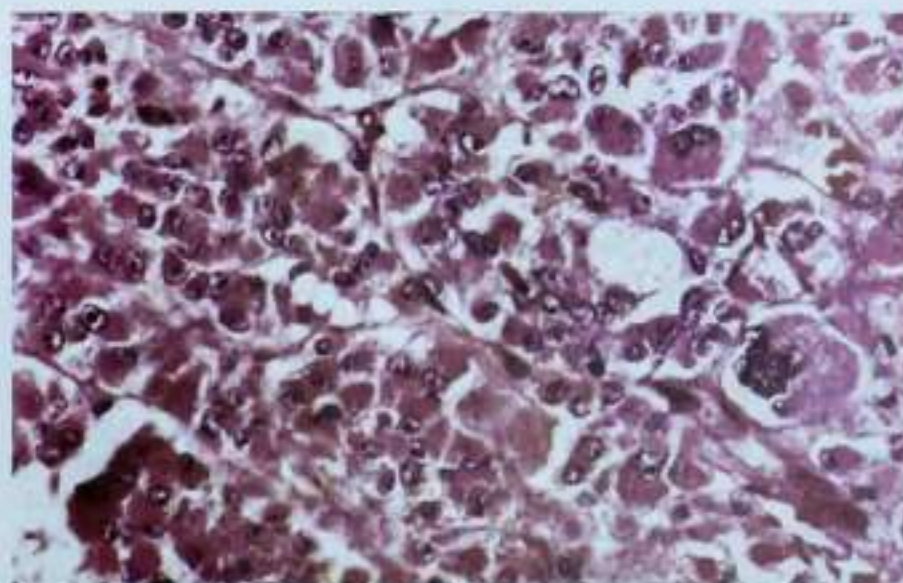


Figura 19-42 Carcinom suprarenalian cu anaplazie marcată.

diferențiat de cele ale unui carcinom nediferențiat metastazat în glanda suprarenală (Fig. 19-42). Cancerele suprarenaliene au tendința de a invada vena suprarenală, vena cavă și vasele limfatice. Metastazele în ganglionii limfatici regionali și periaortici sunt frecvente, la fel și diseminarea hematogenă la distanță în

plămâni și alte viscere. Metastazele osoase sunt rare. Durata medie de supraviețuire este de aproximativ 2 ani. De reținut, carcinoamele metastazate în corticala glandelor suprarenale sunt mult mai frecvente decât carcinoamele corticosuprarenaliene primare.

GLANDELE MEDULOSUPRARENALĂ

Medulara suprarenalei este diferită din punct de vedere embriologic, funcțional și structural de corticală. Este populată de celule derivate din creasta neurală (*celule cromafine*) și de celule de susținere. Celulele cromafine, denumite astfel datorită culorii lor maronii-negre după expunerea la dicromatul de potasiu, sintetizează și secretă catecolamine ca răspuns la stimuli transmiși de fibrele nervoase preganglionare din sistemul nervos simpatic. Grupuri similare de celule cromafine există în tot organismul și fac parte din sistemul paraganglionar extrasuprarenalian. Cele mai importante boli ale medulosuprarenalei sunt neoplasmele, printre care se numără atât neoplasmele neuronale (inclusiv neuroblastoamele și tumorile cu celule ganglionare mai mature), cât și neoplasmele alcătuite din celule cromafine (feocromocitoame).

TUMORILE GLANDEI MEDULOSUPRARENALĂ

Feocromocitomul

Feocromocitoamele sunt neoplasme alcătuite din celule cromafine, care, asemănător celulelor echivalente non-neoplazice, sintetizează și eliberează catecolamine și, în unele cazuri, alți hormoni peptidici. Aceste tumori au o importanță deosebită deoarece deși sunt rare, dau naștere (la fel ca adenoamele secretoare de aldosteron) unei forme de hipertensiune arterială care poate fi corectată chirurgical.

Feocromocitoamele respectă o regulă denumită „regula celor 10”:

- 10% din feocromocitoame sunt extrasuprarenaliene și sunt localizate în organul lui Zuckerkandl și în glomusul carotic, caz în care sunt numite mai degrabă paraganglioame decât feocromocitoame.
- 10% din feocromocitoamele suprarenaliene sunt bilaterale; acest procent poate ajunge la 50% în cazul sindroamelor familiale.
- 10% din feocromocitoamele suprarenaliene sunt maligne. Totuși, hipertensiunea arterială asociată este o complicație serioasă și potențial letală chiar și în cazul tumorilor *benigne*. Caracterul malign franc este mai frecvent în cazul tumorilor cu localizări extrasuprarenaliene.
- O regulă „tradițională” de tip 10%, care între timp a fost modificată, se referă la cazurile familiale. În prezent se știe că până la 25% din persoanele cu feocromocitoame și paraganglioame au o mutație de linie germinală la nivelul uneia din cel puțin șase gene cunoscute, inclusiv *RET*, care determină sindroamele MEN tip 2 (descrise mai jos); *NF1*, care induce neurofibromatoza tip 1 (Capitolul 21); *VHL*, care determină apariția bolii von Hippel-Lindau (Capitolele 13 și 22); și trei gene care codifică subunități ale complexului succinat-dehidrogenază

(*SDHB*, *SDHC* și *SDHD*), implicat în fosforilarea oxidativă mitocondrială.

MORFOLOGIE

Feocromocitoamele pot avea dimensiuni variabile, de la formațiuni mici, circumscrise, limitate la glanda suprarenală, până la mase voluminoase, hemoragice, cântărind câteva kilograme. Pe secțiune, feocromocitoamele mici sunt leziuni de culoare galben-cafenie, bine definite, care comprimă țesutul suprarenalian adiacent (Fig. 19-43). Leziunile mai mari prezintă hemoragie, necroză și chisturi, și de obicei înlocuiesc glanda suprarenală. Așa cum a fost menționat mai sus, incubarea țesutului proaspăt cu soluții de dicromat de potasiu schimbă culoarea tumorii în brun închis.

La examinarea microscopică, feocromocitoamele sunt alcătuite din celule cromafine de formă poligonală până la fusiformă și celule de susținere, grupate în mici cuiburi (*Zellballen*) separate de o bogată rețea vasculară (Fig. 19-44). Citoplasma celulelor neoplazice are deseori un aspect fin granular datorită granulelor care conțin catecolamine. Acest aspect poate fi evidențiat prin utilizarea colorațiilor cu argint. Microscopia electronică pune în evidență prezența unui număr variabil de granule electronodense, atașate de membrană, care conțin catecolamine și uneori alte peptide. Nucleii celulelor neoplazice sunt relativ pleomorfi.

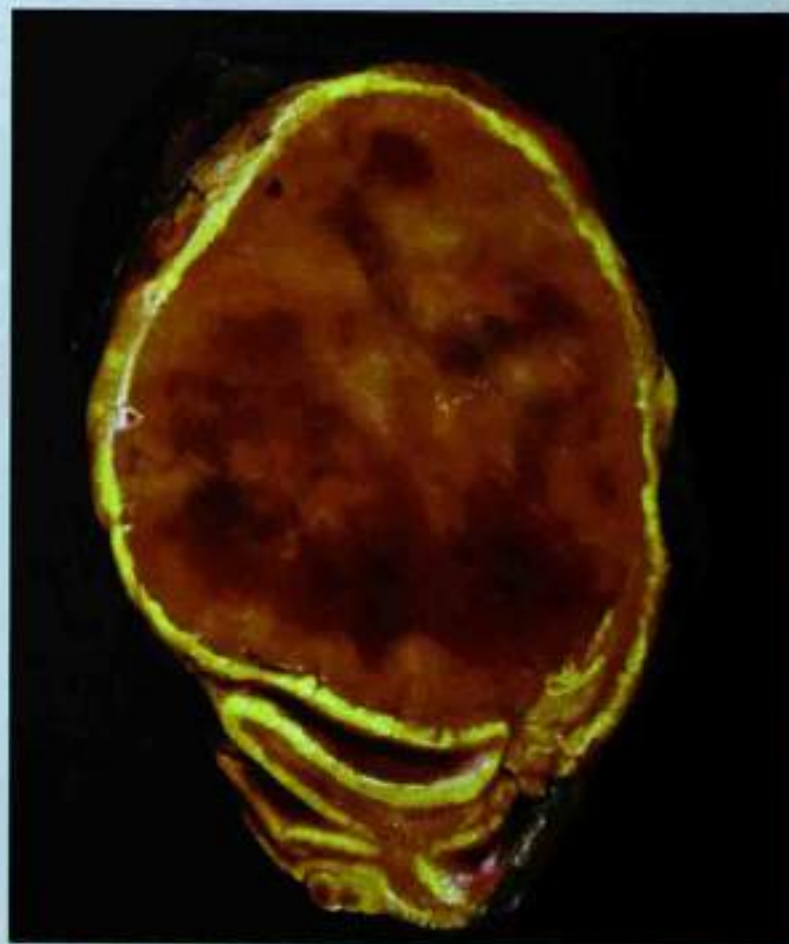


Figura 19-43 Feocromocitom. Tumora este înconjurată de o corticală subțiată și prezintă arii de hemoragie. În partea inferioară se poate observa glanda suprarenală reziduală de forma unei virgule.

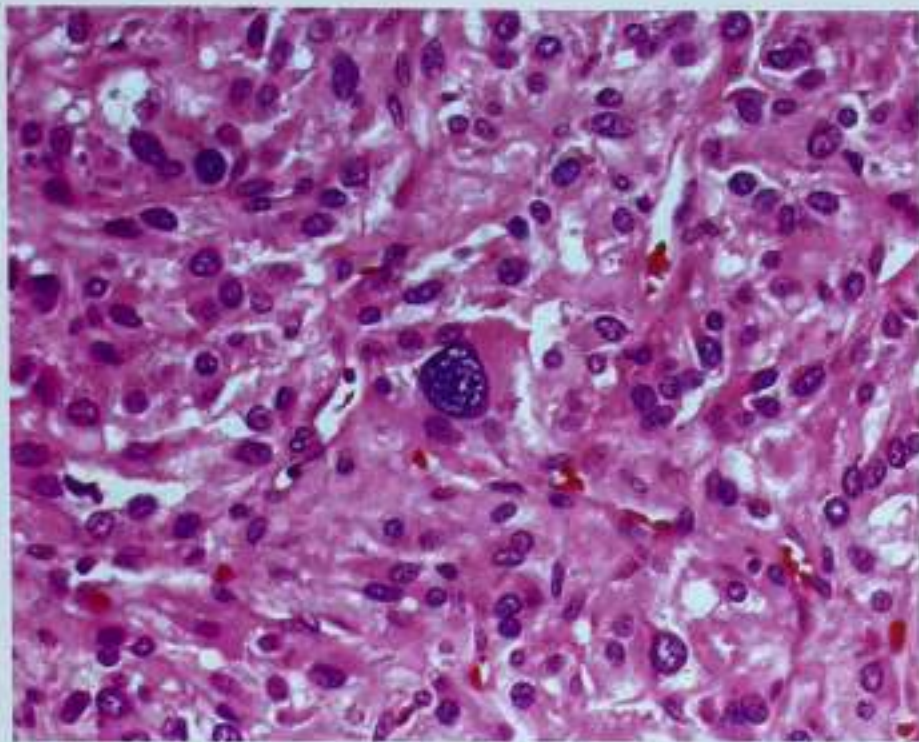


Figura 19-44 Imagine de microscopie optică a unui feocromocitom, ce evidențiază prezența cuiburilor de celule caracteristice (Zellballen) cu citoplasmă abundentă. Granulele care conțin catecolamine nu sunt vizibile pe acest preparat. Nu este neobișnuită observarea unor celule bizare chiar și în cazul feocromocitoamelor care sunt benigne din punct de vedere biologic, iar acest criteriu luat individual nu stabilește natura malignă.

În tumorile benigne se poate constata atât invazie capsulară, cât și invazie vasculară, iar simpla prezență a activității mitotice nu implică un caracter malign. **Prin urmare, un diagnostic definitiv al naturii maligne a unui feocromocitom se bazează exclusiv pe prezența metastazelor.** Metastazele pot fi prezente în ganglionii limfatici regionali, dar și în locuri aflate la distanță, cum ar fi ficatul, plămânii și oasele.

Manifestări clinice

Manifestarea clinică predominantă a feocromocitomului este hipertensiunea arterială. Tabloul clinic clasic la prezentare este un episod hipertensiv caracterizat prin creșterea

bruscă, rapidă a tensiunii arteriale, asociată cu tahicardie, palpitații, cefalee, transpirații, tremor și senzație de anxietate. Aceste episoade pot fi însoțite de durere abdominală sau toracică, greață și vărsături. În practica clinică, episoadele paroxistice, izolate de hipertensiune arterială apar la mai puțin de jumătate din pacienții cu feocromocitom. La aproximativ două treimi dintre pacienți, hipertensiunea arterială apare ca o creștere cronică, susținută a tensiunii arteriale, iar hipertensiunea arterială labilă este deseori prezentă. Fie că este susținută, fie că este episodică, hipertensiunea arterială se asociază cu un risc crescut de ischemie miocardică, insuficiență cardiacă, afectare renală și accident vascular cerebral. Iritabilitatea miocardică indusă de catecolamine și aritmiile ventriculare pot determina producerea morții subite de cauză cardiacă. În unele cazuri, feocromocitoamele secretă alți hormoni, precum ACTH și somatostatina, și implicit pot asocia manifestări clinice legate de efectele acestora și ale altor hormoni peptidici. Diagnosticul de laborator al feocromocitomului se bazează pe demonstrarea creșterii excreției urinare de catecolamine libere și a metaboliților lor, precum acidul vanilil-mandelic și metanefrinele. Tratamentul feocromocitoamelor benigne izolate constă în excizia chirurgicală. În cazul leziunilor multifocale poate fi necesar tratamentul medical pe termen lung al hipertensiunii arteriale.

Neuroblastomul și alte neoplasme neuronale

Neuroblastomul este cea mai frecventă tumoră solidă extracraniană întâlnită în copilărie. Aceste neoplasme apar de obicei în primii 5 ani de viață, inclusiv la nou-născut. Neuroblastoamele pot apărea oriunde în sistemul nervos simpatic și ocazional în creier, însă cea mai comună localizare este cea abdominală; majoritatea acestor tumori se dezvoltă fie în glandele medulosuprarenale, fie în ganglionii simpatici retroperitoneali. În general, neuroblastoamele sunt tumori sporadice, dar au fost descrise și cazuri familiale. Aceste tumori au fost discutate în Capitolul 6 alături de alte neoplasme pediatrice.

SINDROAMELE DE NEOPLAZII ENDOCRINE MULTIPLE

Sindroamele neoplaziilor endocrine multiple (MEN, engl. multiple endocrine neoplasia) reprezintă un grup de boli ereditare, caracterizate prin leziuni proliferative (hiperplazii, adenoame și carcinoame) prezente în mai multe organe endocrine. La fel ca în cazul altor boli maligne ereditare (Capitolul 5), tumorile endocrine care se dezvoltă în contextul sindroamelor MEN au elemente distinctive care nu sunt prezente în tumorile sporadice echivalente:

- Aceste tumori apar la o vârstă mai tânără decât cea tipică pentru cancerul sporadic.
- Ele se dezvoltă în organe endocrine multiple, fie sincron, fie metacron.
- Tumorile sunt multifocale, chiar și în cadrul aceluiași organ.
- Apariția tumorilor este în general precedată de un stadiu asimptomatic de hiperplazie endocrină care interesează celula de origine a tumorii (de exemplu, pacienții cu MEN-2 prezintă aproape întotdeauna hiperplazia

celulelor C în parenchimul glandei tiroide adiacent carcinoamelor tiroidiene medulare).

- Aceste tumori sunt de obicei mai agresive și recidivează într-o proporție mai mare de cazuri decât tumorile endocrine similare care apar sporadic.

Studiile de cercetare au permis descoperirea bazei genetice a sindroamelor MEN și aplicarea clinică a acestor cunoștințe în luarea deciziilor terapeutice. În continuare vor fi discutate elementele caracteristice ale sindroamelor MEN.

Neoplazia endocrină multiplă tip I

MEN tip I este moștenită ca trăsătură autozomal dominantă. Gena MEN1 se află la nivelul 11q13 și este o genă supresoare tumorală; se consideră că la baza tumorigenezei se află inactivarea ambelor alele ale genei. Organele cel mai frecvent implicate sunt glandele paratiroide, pancreasul și hipofiza (glanda pituitară) - „cei trei P”.

- **Glandele paratiroide:** Hiperparatiroidismul primar este cea mai frecventă manifestare a MEN-1 (la 80-95% din pacienți) și reprezintă tulburarea inițială la majoritatea pacienților, fiind prezentă la aproape toate persoanele afectate până la vârsta de 40-50 de ani. Anomaliile paratiroidiene includ atât hiperplazie, cât și adenoame.
- **Pancreasul:** Tumorile endocrine ale pancreasului reprezintă principala cauză de deces în MEN-1. Aceste tumori sunt de obicei agresive și determină metastaze. Uneori există „microadenoame” multiple în toată masa pancreasului, cu una sau două leziuni dominante. Tumorile endocrine pancreatice sunt adesea funcționale (adică secretă hormoni). Sindromul Zollinger-Ellison, asociat cu gastrinoamele, și hipoglicemia care însoțește insulinoamele reprezintă manifestări endocrine frecvente. Este de reținut faptul că gastrinoamele care se dezvoltă în cadrul sindromului MEN-1 sunt mai degrabă localizate la nivelul duodenului decât în pancreas.
- **Glanda hipofiză:** Cea mai frecventă tumoră hipofizară întâlnită la pacienții cu MEN-1 este un macroadenom secretor de prolactină. În unele cazuri poate fi prezentă acromegalia cauzată de tumori secretoare de somatotropină.

Neoplazia endocrină multiplă tip 2

MEN-2 cuprinde de fapt două grupuri distincte de afecțiuni unite de prezența mutațiilor activatoare (cu câștig de funcție) ale proto-oncogenei *RET* de la nivelul locusului cromozomial 10q11.2. În sindroamele MEN-2 a fost identificată prezența unei puternice corelații genotip-fenotip, iar diferențele în ceea ce privește tipul de mutație explică manifestările diferite întâlnite în cele două subtipuri ale bolii. Sindromul MEN-2 este transmis pe cale autozomal dominantă.

Neoplazia endocrină multiplă tip 2A

În MEN-2A sunt afectate de obicei următoarele organe:

- **Glanda tiroidă:** Carcinomul medular al glandei tiroide se dezvoltă în aproape toate cazurile netratate, iar tumorile apar de obicei în primele două decade ale vieții. Aceste tumori sunt frecvent multifocale, iar în țesutul tiroidian adiacent se constată prezența unor focare de hiperplazie a celulelor C. *Cancerul tiroidian medular familial* este o variantă a MEN-2A caracterizată prin apariția de cancere tiroidiene medulare dar fără celelalte manifestări tipice prezentate în această secțiune. În comparație cu MEN-2, carcinomul medular familial se dezvoltă în mod tipic la o vârstă mai înaintată și are o evoluție mai lentă.
- **Glandele medulosuprarenale:** Feocromocitoamele suprarenaliene apar la 50% din pacienți; din fericire, sub 10% din aceste tumori sunt maligne.
- **Glandele paratiroide:** Aproximativ 10-20% din pacienți dezvoltă hiperplazie paratiroidiană cu manifestări de hiperparatiroidism primar.

Neoplazia endocrină multiplă tip 2B

Pacienții cu MEN-2B prezintă o mutație de linie germinală a genei *RET* ce constă în modificarea unui singur aminoacid. De obicei boala afectează glanda tiroidă și glandele medulosuprarenale. Spectrul anomaliilor tiroidiene și medulosuprarenaliene este similar celui întâlnit în MEN-2A, cu următoarele deosebiri:

- **Hiperparatiroidismul primar** nu se dezvoltă la pacienții cu MEN-2B.
- **Manifestările extraendocrine** sunt caracteristice la pacienții cu MEN-2B. Acestea includ ganglioneurinoame ale mucoaselor (tract gastrointestinal, buze, limbă) și un *habitus marfanoid*, în care oasele excesiv de lungi ale scheletului axial creează un aspect asemănător celui din sindromul Marfan (Capitolul 6).

Înainte de apariția testelor genetice, rudele pacienților cu sindrom MEN-2 erau monitorizați prin efectuarea anuală de teste biochimice, care adesea erau lipsite de sensibilitate. În prezent, testarea genetică realizată de rutină identifică mai precoce și cu o acuratețe mai mare rudele pacienților cu MEN-2 purtătoare ale mutației *RET*; la toate persoanele cu mutații de linie germinală ale genei *RET* se recomandă tiroidectomia profilactică pentru a preveni dezvoltarea inevitabilă a carcinoamelor medulare.

BIBLIOGRAFIE

- Akirav EM, Ruddle NH, Herold KC: The role of AIRE in human autoimmune disease. *Nat Rev Endocrinol* 7:25, 2011. [A comprehensive review on the function of AIRE gene, mutations of which are responsible for autoimmune adrenalitis and other manifestations of APS1.]
- Almeida MQ, Stratakis CA: Solid tumors associated with multiple endocrine neoplasias. *Cancer Genet Cytogenet* 203:30, 2010. [An expert review on the spectrum of tumors observed in various MEN subtypes.]
- Bahn RS: Graves ophthalmopathy. *N Engl J Med* 362:726, 2010. [A well-rounded article on the pathogenic mechanisms and management of ocular manifestations in Graves disease.]
- Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G: Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 464:1293, 2010. [An authoritative review on multiple facets of type 1 diabetes.]
- Cibas ES: Fine-needle aspiration in the work-up of thyroid nodules. *Otolaryngol Clin North Am* 43:257, 2010. [A review on the most commonly used technique for diagnosing thyroid nodules from an expert on the histopathology and cytology of this disease.]
- Donath MY, Shoelson SE: Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011. [An authoritative review on inflammatory mechanisms leading to beta cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes.]
- Ekeblad S: Islet cell tumors. *Adv Exp Med Biol* 654:771, 2010. [A comprehensive review on pancreatic neuroendocrine tumors, including genetics, histopathology, and clinical features.]
- Klibanski A: Clinical practice: prolactinomas. *N Engl J Med* 362:1219, 2010. [An up-to-date review on the most common subtype of pituitary adenomas.]
- Leavy O: IAPP stokes the pancreatic fire. *Nat Rev Immunol* 10:748, 2010. [A review highlighting the pathogenic role played by islet amyloid in aggravating beta cell dysfunction in type 2 diabetes.]
- Mazzone T, Chait A, Plutzky J: Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* 371:1800, 2008. [A well-rounded summary of the pathogenic mechanisms influencing cardiovascular risk, one of the most important contributors to mortality in type 2 diabetes.]
- McCarthy MI: Genomics, type 2 diabetes and obesity. *N Engl J Med* 363:2339, 2010. [A summary of the major “diabetogenic” loci implicated in type 2 diabetes.]
- Michels AW, Eisenbarth GS: Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* 125:S226, 2010. [A broad-spectrum and well-written review on immune-mediated endocrine diseases, including several that are discussed in this chapter.]
- Nieman LK: Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4106, 2010. [A comprehensive review on incidental adrenal lesions that are being increasingly identified owing to greater use of sensitive imaging techniques.]
- Pivonello R, DeMartino MC, DeLeo M: Cushing syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:135, 2008. [A succinct clinical review on causes and manifestations of Cushing syndrome.]
- Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: Lipid-induced insulin resistance: unraveling the mechanism. *Lancet* 75:2267, 2010. [A scholarly review]

Sistemul osteo-articular și tumorile de părți moi

CUPRINSUL CAPITOLULUI

SISTEMUL OSOS 765

Afecțiuni congenitale ale oaselor și ale cartilajelor 767

Osteogeneza imperfectă 767

Acondroplazia și nanismul tanatoforic 767

Osteopetroza 767

Afecțiuni dobândite ale oaselor 768

Osteoporoza 768

Boala Paget (osteita deformantă) 770

Rahitismul și osteomalacia 771

Hiperparatiroidismul 771

Fracturile 772

Osteonecroza (necroza avasculară) 773

Osteomielita 773

Osteomielita piogenică 773

Osteomielita tuberculoasă 774

Tumorile osoase 774

Tumori osteoformatoare 775

Tumori formatoare de cartilaj 777

Tumori fibroase și fibro-osoase 779

Tumori osoase diverse 780

SISTEMUL ARTICULAR 782

Artrita 782

Osteoartrita 782

Artrita reumatoidă 784

Artrita reumatoidă juvenilă 786

Spondiloartropatiile seronegative 786

Guta 786

Pseudoguta 789

Artrita infecțioasă 789

Tumori și leziuni pseudo-tumorale articulare 790

Ganglionul și chisturile sinoviale 790

Tumora tenosinovială cu celule gigante 790

PĂRȚILE MOI 791

Tumori ale țesutului adipos 792

Lipomul 792

Liposarcomul 792

Tumori și leziuni pseudo-tumorale fibroase 792

Proliferările reactive 793

Fibromatozele 793

Fibrosarcomul 793

Tumori fibrohistiocitare 794

Histiocitomul fibros benign (dermatofibromul) 794

Sarcomul fibroblastic pleiomorf/sarcomul pleiomorf nediferențiat 794

Tumorile țesutului muscular striat 794

Rabdomiosarcomul 794

Tumorile țesutului muscular neted 795

Leiomiomul 795

Leiomiosarcomul 795

Sarcomul sinovial 795

Sistemul musculoscheletic și conexiunile nervoase integrate asigură funcția locomotorie a corpului uman. Prin componentele sale, scheletul asigură zone de inserție pentru mușchi și ligamente, dar în același timp este esențial pentru homeostazia mineralelor (în special a calciului), protejează organele interne și asigură un mediu propice pentru dezvoltarea celulelor stem hematopoietice și mezenchimale. Termenul „boli ale oaselor și ale cartilajelor” include un număr mare de afecțiuni, de la tumori benigne,

localizate ale oaselor și ale părțile moi, cum ar fi osteocondromul și lipomul, până la afecțiuni generale cum sunt osteoporoza și osteogeneza imperfectă. În acest capitol vor fi prezentate inițial unele dintre cele mai frecvente afecțiuni ale oaselor și articulațiilor, după care vor fi discutate tumorile cu origine în diferite țesuturi moi. Bolile mușchilor și ale nervilor periferici sunt discutate în Capitolul 21.

SISTEMUL OSOS

Sistemul scheletic este alcătuit din 206 oase cu dimensiuni și forme diferite, unite prin diverse tipuri de articulații care permit o gamă largă de mișcări și oferă stabilitate structurală. Oasele sunt alcătuite dintr-un țesut conjunctiv mineralizat unic care se mineralizează cu un amestec

caracteristic de matrice organică (35%) și substanțe anorganice (65%). Componenta anorganică minerală este alcătuită în special din hidroxiapatită de calciu $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Acest mineral conferă rezistență și duritate oaselor și servește ca depozit pentru 99% din

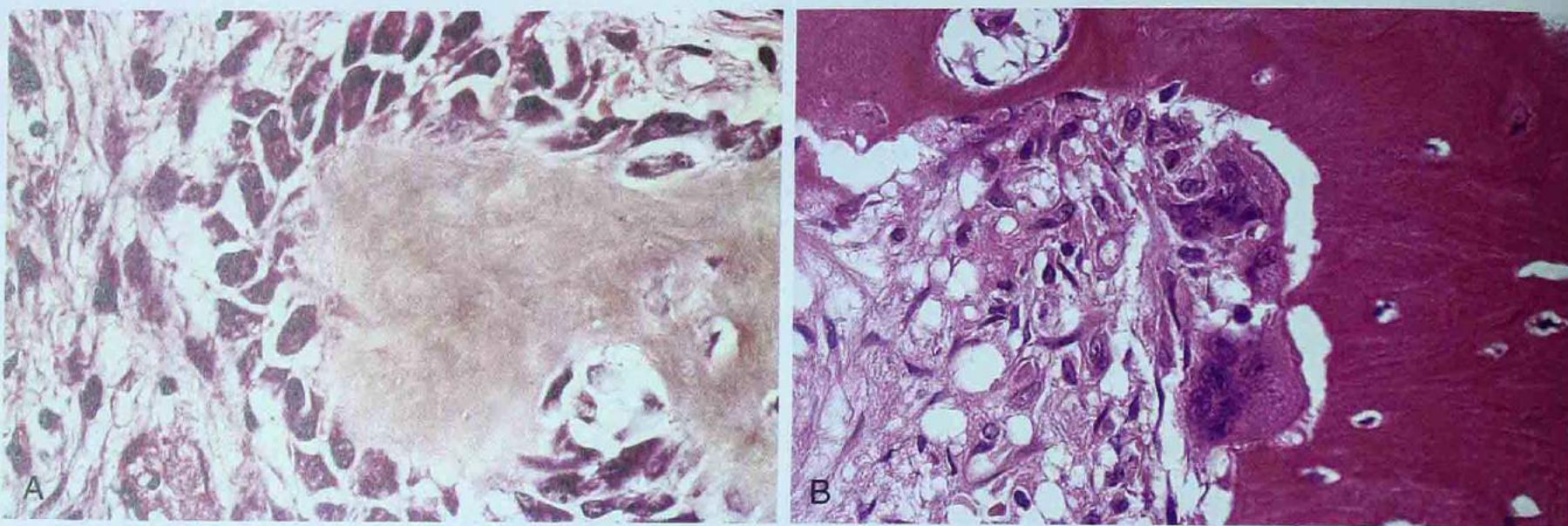


Figura 20-1 Celulele osoase. **A**, Osteoblaste active care sintetizează proteine matriceale osoase. Celulele alungite înconjurătoare sunt celule osteoprogenitoare. **B**, Două osteoclaste care resorb osul. Nucleii bazofili mici, înconjurați de un halou clar în osul lamelar dens, eozinofil, aparțin osteocitelor care se găsesc în lacune individuale.

calciul din organism, 85% din fosfor și 65% din sodiu și magneziu. Componenta organică include celulele osului și osteoidul de natură proteică. Celulele osteoformatoare sunt osteoblastele și osteocitele, în timp ce celulele de catabolism osos sunt precursorii osteoclastelor și osteoclastele mature funcționale (Fig. 20-1).

Pentru neinițiați, osul pare un țesut inert, stabil, dar de fapt este foarte dinamic, fiind supus permanent resorbției și resintezei, proces numit *remodelare*. Efectele nete ale remodelării pot fi întreținerea osului, scăderea sau creșterea masei osoase, echilibrul fiind determinat de activitatea relativă a osteoblastelor, care sintetizează osul, și a osteoclastelor care îl resorb (Fig. 20-1, A și B). Așa cum poate fi imaginat, activitatea osteoblastelor și a osteoclastelor este intens reglată și strâns integrată în circumstanțe normale, atât de interacțiunea locală dintre aceste două tipuri de celule, cât și de factori circulanți care le influențează activitatea, cum ar fi vitamina D și parathormonul.

Dintre factorii locali care reglează remodelarea osului, cei mai importanți sunt RANK (receptorul activator al factorului nuclear κB), ligandul RANK (RANKL) și osteoprotegerina (OPG) (Fig. 20-2). RANK, un component al familiei receptorilor factorului de necroză tumorală (TNF), este exprimat pe membrana celulară a preosteoclastelor și a osteoclastelor mature. Ligandul său, RANKL, este exprimat de osteoblaste și de celulele stromale medulare. Stimularea RANK de către RANKL duce la activarea factorului de transcripție NF- κB , care stimulează expresia genelor care controlează formarea, fuziunea, diferențierea, funcția și supraviețuirea osteoclastelor. Producția RANKL este stimulată de factori care favorizează activitatea osteoclastică. Acțiunile RANKL pot fi blocate de alt membru al familiei receptorului TNF, OPG, care este un receptor „fals” produs de mai multe țesuturi inclusiv de țesutul osos, măduva hematopoietică și celulele sistemului imun. OPG se leagă de RANKL, împiedicând interacțiunea acestuia cu RANK. Producerea OPG este reglată de semnale similare celor care stimulează RANKL. Astfel, aceste molecule permit osteoblastelor și celulelor stromale să controleze dezvoltarea și activitatea osteoclastelor și oferă mecanismul prin care un număr mare de mediatori biologici (hormoni, citokine, factori de creștere) influențează homeostazia țesutului osos și masa osoasă.

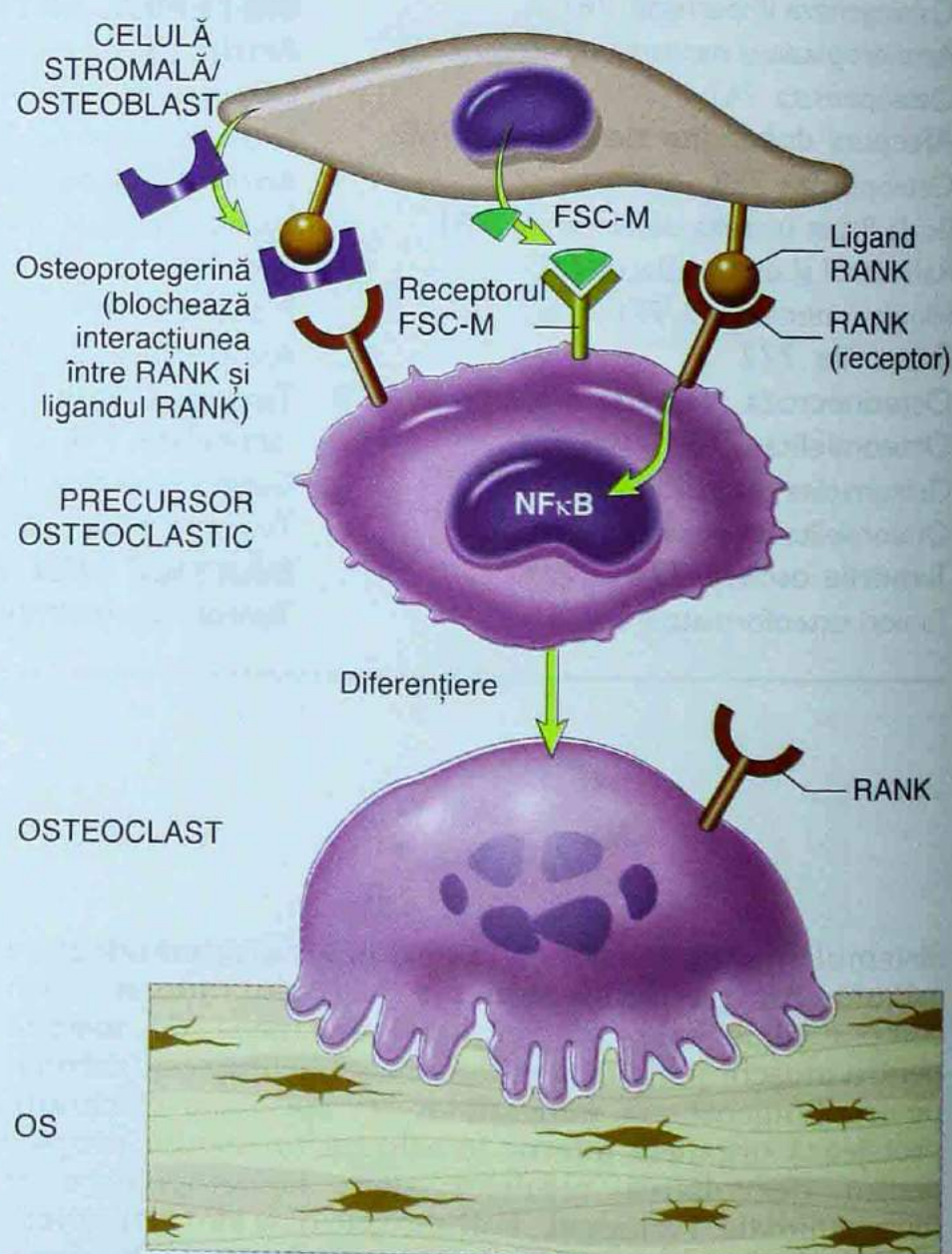


Figura 20-2 Mecanismele paracrine care reglează formarea și funcția osteoclastelor. Osteoclastele își au originea din aceeași celulă stem care produce macrofagele. Receptorii RANK (receptorul activator al factorului nuclear κB) ai precursorilor osteoclastelor se leagă de ligandul RANK (RANKL) exprimat de osteoblaste și celule stromale medulare. Alături de factorul stimulator al coloniilor de macrofage (FSC-M), complexul RANKL-RANK determină diferențierea osteoclastelor funcționale. Celulele stromale secretă și osteoprotegerină (OPG), care acționează ca un receptor fals pentru RANKL, împiedicând legarea acestuia de receptorul RANK al precursorilor osteoclastici. Ca urmare, OPG împiedică resorbția osoasă prin inhibarea diferențierii osteoclastelor.

Bolile primitive și secundare ale osului sunt diferite și numeroase și sunt clasificate, în acest capitol, în funcție de defectul biologic produs sau de procesul patologic.

AFECTIUNI CONGENITALE ALE OASELOR ȘI ALE CARTILAJELOR

Afecțiunile congenitale ale scheletului sunt diverse și, în funcție de deficitul rezultat, devin manifeste la vârste diferite. Cele mai severe produc anomalii de dezvoltare care sunt evidente din primele etape ale formării scheletului.

- Anomaliile de dezvoltare care apar ca urmare a unor probleme localizate ale migrației celulelor mezenchimale și a formării unor condensări sunt numite *disostoze*, pot afecta oase individuale sau grupuri de oase și pot apărea în urma mutațiilor în genele homeotice specifice. Leziunile mai frecvente sunt *aplazia* (e.g. absența congenitală a unui deget sau a unei coaste), formarea de oase supranumerare (e.g. degete sau coaste supranumerare) sau fuziunea anormală a oaselor (e.g. închiderea prematură a suturilor craniene sau fuzionarea congenitală a coastelor). Aceste malformații pot apărea ca leziuni izolate, sporadice, sau în cadrul unui sindrom mai complex.
- Mutațiile care interferează cu formarea osului sau a cartilajului, cu creșterea și/sau menținerea componentelor matriceale normale au efecte mai difuze; aceste afecțiuni sunt numite *displazii* – mai exact, *osteodisplazia* și *condrodizplazia*. *Displazia* în acest context se referă la creșterea anormală și nu denumește leziuni premaligne, ca în alte țesuturi (Capitolul 5). Există peste 350 de astfel de afecțiuni, dar numai anumite exemple sunt discutate aici.
- Alte afecțiuni metabolice genetice, care nu sunt considerate boli osoase primitive (e.g. mucopolizaharidozele, cum ar fi sindromul Hurler), afectează și matricea osoasă; aceste afecțiuni sunt discutate pe scurt alături de alte boli genetice în Capitolul 6.

Osteogeneza imperfectă

Osteogeneza imperfectă (OI), cunoscută și sub numele de „boala oaselor fragile”, este de fapt un grup de boli genetice determinate de deficiențe ale sintezei collagenului de tip I. Deoarece collagenul de tip I este o componentă majoră a matricei extracelulare din alte organe, boala are numeroase manifestări extrascheletice (afectează tegumentul, articulațiile, dinții și globii oculari, de exemplu). Mutația caracteristică ce stă la baza OI implică secvențele de codificare pentru lanțurile α_1 sau α_2 ale collagenului de tip I. Deoarece sinteza de collagen și exportul lui extracelular necesită formarea completă și intactă a unui triplu helix, orice defect primar al unui lanț de collagen poate altera întreaga structură, ducând la degradarea sa prematură (un exemplu de *mutație negativă dominantă*) (Capitolul 6). Ca urmare, majoritatea defectelor se manifestă ca boli autozomal dominante și pot fi asociate cu malformații severe. Totuși, există un spectru larg de severitate, iar mutațiile care duc la formarea unui collagen normal calitativ, dar în cantitate redusă, au manifestări mai ușoare.

Anomalia fundamentală în toate formele de OI este cantitatea redusă de os, ceea ce duce la fragilitate scheletică extremă. Există patru subtipuri majore. Tipul II este întotdeauna fatal în timpul vieții intrauterine sau imediat după naștere ca urmare a fracturilor multiple care apar înainte de naștere. În schimb, pacienții cu OI tipul I au o speranță de viață normală, având numai o ușoară creștere a predispoziției la fracturi în timpul copilăriei (frecvența acestora scade după pubertate). Aspectul caracteristic de sclere albastre în OI tipul I poate fi atribuit scăderii conținutului de collagen al sclerei; acest deficit determină o transparență relativă care permite vizualizarea coroidelor subiacente. Surditatea poate fi legată de defecte de conducere ale oaselor urechii medii și interne, iar dinții mici, deformați sunt rezultatul deficitului de dentină.

Acondroplazia și nanismul tanatoforic

Acondroplazia este cea mai frecventă formă de nanism. Este determinată de mutațiile punctului de activare al receptorului 3 al factorului de creștere al fibroblastelor (FCFR3), un receptor cu activitate tirozin-kinazică ce transmite semnale intracelulare. Semnalele transmise de FCFR3 inhibă proliferarea și funcția condrocitelor din cartilajul de creștere; ca urmare, creșterea normală a metafizelor este suprimată, iar creșterea în lungime a oaselor lungi este oprită. Tulburarea poate fi transmisă pe cale autozomal dominantă, dar în multe cazuri apare ca urmare a unei mutații noi spontane.

Acondroplazia afectează toate oasele care se dezvoltă prin osificare encondrală. Cele mai frecvente modificări includ statura mică, scurtarea disproporționată a extremităților proximale, arcuirea membrelor inferioare și proeminența regiunii frontale cu hipoplazia etajului faciale mijlociu. Cartilajele de creștere sunt dezorganizate și hipoplazice.

Nanismul tanatoforic este o variantă letală de nanism, cu o incidență de 1 caz la 20.000 de nașteri cu făt viu (tanatoforic înseamnă „iubitor de moarte”). Această boală este determinată de mutații fără sens sau punctiforme, cel mai adesea localizate în domeniile extracelulare ale FCFR3. Heterozigoții afectați prezintă scurtarea extremă a membrelor, proeminența regiunii frontale a craniului și un torace extrem de mic, care determină insuficiență respiratorie fatală în perioada perinatală.

Osteopetroza

Osteopetroza definește un grup de tulburări genetice rare caracterizat prin deficiența resorbției osoase mediate de osteoclaste. Osteopetroza (ad litteram, „boala oaselor de piatră”) este un nume adecvat, deoarece oasele sunt dense, solide și asemănătoare cu piatra. Paradoxal, deoarece rata de reînnoire a osului este redusă, în timp țesutul osos devine fragil și predispus la fracturi ca o bucată de cretă. Boala are mai multe variante, dintre care două sunt mai frecvente: o formă a adultului cu transmitere autozomal dominantă și manifestări clinice ușoare, și o formă infantilă cu transmitere autozomal recesivă și fenotip sever/letal.

Defectele care determină osteopetroza sunt împărțite în defecte care interferează cu funcția osteoclastelor și defecte care interferează cu formarea și diferențierea osteoclastelor.

Natura exactă a disfuncției osteoclastelor este necunoscută în multe cazuri. Totuși, în anumite cazuri, anomaliile au fost identificate. Acestea includ deficitul de anhidrază carbonică II, deficite ale pompei de protoni și defecte ale canalelor de calciu; toate aceste defecte interferă cu abilitatea osteoclastelor de a resorbi osul. Un model murin de osteopetroză este determinat de mutații ale factorului de stimulare a coloniilor de monocite (M-CSF), care este necesar pentru diferențierea osteoclastelor. La om nu a fost identificat un defect comparabil.

Pe lângă fracturi, pacienții cu osteopetroză au frecvent paralizii ale nervilor cranieni (determinate de compresia nervilor la nivelul găurilor craniene îngustate), infecții repetate, determinate de reducerea dimensiunilor și a activității medulare, și hepatosplenomegalie determinată de hematopoieza extramedulară ca urmare a reducerii spațiului medular. Morfologic, spongioasa primară, care în mod normal este înlăturată în timpul creșterii, persistă, ocupând cavitatea medulară, iar țesutul osos este depozitat în cantitate crescută. Deoarece osteoclastele sunt derivate din precursorii monocitari medulari, prin transplantul de celule stem hematopoietice se încearcă repopularea cu celule progenitoare capabile de diferențiere în osteoclaste complet funcționale. Se pare că multe dintre anomaliile scheletice sunt reversibile după primirea de celule precursore normale.

REZUMAT

Afecțiuni congenitale ale oaselor și ale cartilajelor

- Anomaliile unui os sau ale unui grup de oase sunt numite *disostoze* și pot determina absența oaselor, prezența de oase supranumerare, sau oase fuzionate anormal; unele dintre acestea iau naștere din mutațiile genelor homeotice care afectează migrarea și condensarea celulelor mezenchimale primitive.
- Anomaliile organogenezei osului și cartilajului sunt numite *displazii*; acestea pot fi determinate de mutații care afectează căile de transducție semnalizată sau componentele matricei extracelulare:
 - Acondroplazia și nanismul tanatoforic apar ca urmare a activării constitutive a FGFR3, care determină sinteza defectuoasă a cartilajelor de creștere.
 - Osteogeneza imperfectă (boala oaselor fragile) este un grup de afecțiuni determinate de mutații ale genelor care codifică colagenul de tip I, mutații care interferă cu producerea normală a acestuia, determinând fragilitate osoasă și susceptibilitate la fracturi.
 - Osteopetroza este determinată de mutații care interferă cu funcția osteoclastică și se asociază cu oase dense dar cu arhitectură anormală ca urmare a resorbției osoase deficitare.

AFECTIUNI DOBÂNDITEALE OASELOR

Multe tulburări nutriționale, endocrine și sistemice afectează dezvoltarea sistemului scheletic. Deficitele nutriționale care determină boli osoase sunt deficitul de

vitamina C (implicată în punțile fibrelor de collagen; deficitul determină *scorbut*) și deficitul de vitamina D (implicat în fixarea calciului; deficitul determină *rahitism* și *osteomalacie*). Acestea sunt discutate cu detaliat alături de alte tulburări nutriționale în Capitolul 7. Formele primare și secundare de hiperparatiroidism (discutate în Capitolul 19) determină de asemenea modificări scheletice semnificative, care sunt prezentate pe scurt în această secțiune. Multe dintre aceste tulburări sunt caracterizate de formarea unui osteoid anormal, afecțiune numită și *osteopenie*; cea mai importantă osteopenie semnificativă clinic este *osteoporoza*.

Osteoporoza

Osteoporoza este o afecțiune dobândită caracterizată prin reducerea masei osoase, ducând la fragilitate osoasă și susceptibilitate la fracturi. Pierderea de masă osoasă poate fi limitată la anumite oase sau regiuni, așa cum se întâmplă în osteoporoza de neutilizare a unui membru, sau poate fi generalizată, când afectează întregul schelet. Osteoporoza generalizată este fie primară, fie secundară în contextul unor boli metabolice, deficite de vitamine și expuneri la medicamente (Tabelul 20-1).

Formele primitive de osteoporoză sunt cele mai frecvente și pot fi asociate cu îmbătrânirea (osteoporoza senilă) sau cu perioada postmenopauză la femei. Scăderea estrogenului după menopauză poate exacerba pierderea de masă osoasă care apare în mod fiziologic odată cu avansarea în vârstă, astfel încât femeile vârstnice au risc mai mare decât bărbații de aceeași vârstă. Riscul de a dezvolta osteoporoză senilă este legat de cantitatea maximă de masă osoasă anterioară, care este influențată de factori genetici, nutriționali și de mediu. Masa osoasă este maximă în timpul tinereții; cu cât maximum masei osoase este mai mare, cu atât debutul osteoporozei va fi mai tardiv. Atât la femei cât și la bărbați, începând din decadele a treia și a patra de viață, resorbția osoasă începe să depășească sinteza. Pierderea de masă osoasă, cu o medie de 0,5% pe an, este aparent consecința inevitabilă a îmbătrânirii și este mai importantă în zonele care conțin os trabecular din abundență, și anume în coloana vertebrală și colul femural. Pierderea osoasă din fiecare ciclu de remodelare este accelerată după menopauză; astfel se explică vulnerabilitatea femeilor la osteoporoză și complicațiile ei. Indiferent de cauza subiacentă, pierderea progresivă de masă osoasă este semnificativă clinic din cauza creșterii consecutive a riscului de fracturi. Aproximativ 1,5 milioane de americani suferă în fiecare an fracturi legate de osteoporoză, dintre care fracturile vertebrale și ale șoldului au cel mai mare impact clinic. În general, costurile anuale pentru îngrijirea medicală asociată cu fracturile produse de osteoporoză în Statele Unite depășesc 18 miliarde de dolari.

MORFOLOGIE

Semnul distinctiv al osteoporozei este pierderea de masă osoasă. Corticalele sunt subțiate, cu canale harvesiene dilatate, iar trabeculele au grosime redusă și își pierd interconexiunile. Activitatea osteoclastică este prezentă dar nu este intens crescută, iar conținutul de minerale al țesutului osos este normal. Susceptibilitatea la fracturi crește proporțional cu masa de țesut osos pierdută (Fig. 20-3). În osteoporoza postmenopauză, pierderea de masă osoasă

Tabelul 20-1 Categoriile de osteoporoză generalizată

Primară
Postmenopauză
Senilă
Secundară
Afecțiuni endocrine
Hiperparatiroidism
Hipo sau hipertiroidism
Hipogonadism
Tumori pituitare
Diabet zaharat tip I
Boala Addison
Neoplazie
Mielom multiplu
Carcinomatoză
Afecțiuni gastrointestinale
Malnutriție
Malabsorbție
Insuficiență hepatică
Deficit de vitamina C, D
Boli idiopatice
Medicamente
Anticoagulante
Chimioterapice
Corticosteroizi
Anticonvulsivante
Alcool
Diverse
Osteogeneză imperfectă
Imobilizare
Boli pulmonare
Homocistinurie
Anemie

trabeculară este adesea severă, ducând la fracturi prin compresiune și prăbușirea corpurilor vertebrali. În osteoporoza senilă, pierderea de os cortical este semnificativă și predispune la fracturi ale altor oase care susțin greutatea corpului, cum ar fi colul femural.

PATOGENEZĂ

Osteoporoza apare când echilibrul dinamic între sinteza osoasă de către osteoblaste și resorbția osoasă de către osteoclaste (Fig. 20-2) se înclină în favoarea resorbției. Mai mulți factori pot înclina balanța (Fig. 20-4):

- **Modificările legate de vârstă.** Pe măsura avansării în vârstă, activitățile replicative și de producție a matricei extracelulare desfășurate de osteoblaste se reduc progresiv. Scad și diferiți factori de creștere depozitați în matricea extracelulară. Din păcate, în timp ce sinteza de os nou scade odată cu înaintarea în vârstă, osteoclastele își păstrează funcția din tinerețe.



Figura 20-3 Corp vertebral osteoporotic (dreapta) îngustat de fracturi prin compresiune, prezentat comparativ cu un corp vertebral normal. În vertebra osteoporotică se observă pierderea trabeculelor orizontale și îngroșarea trabeculelor verticale, aspecte caracteristice.

- **Efectele hormonale.** Scăderea nivelului de estrogen asociată cu menopauza se corelează cu accelerarea pierderii de os cortical și trabecular (spongios). În 30-40 de ani se poate ajunge la o pierdere de până la 35% din osul cortical și 50% din osul trabecular! De aceea, nu este surprinzător că aproximativ jumătate din femeile aflate în perioada postmenopauză vor suferi fracturi osteoporotice (față de 2-3% din bărbații de vârstă comparabilă). Se pare că scăderea după menopauză a estrogenului duce la creșterea producției de citokine (în special IL-1, IL-6 și TNF), probabil din celulele osoase. Acestea stimulează activitatea complexului RANK-ligand RANK și scad producția de OPG (Fig. 20-2). Există o activitate osteoblastică compensatorie, dar aceasta este insuficientă pentru echilibrarea resorbției osoase osteoclastice. Deși substituția estrogenică poate ameliora parțial pierderea de masă osoasă, această terapie este tot mai frecvent asociată cu risc cardiovascular (Capitolul 10).

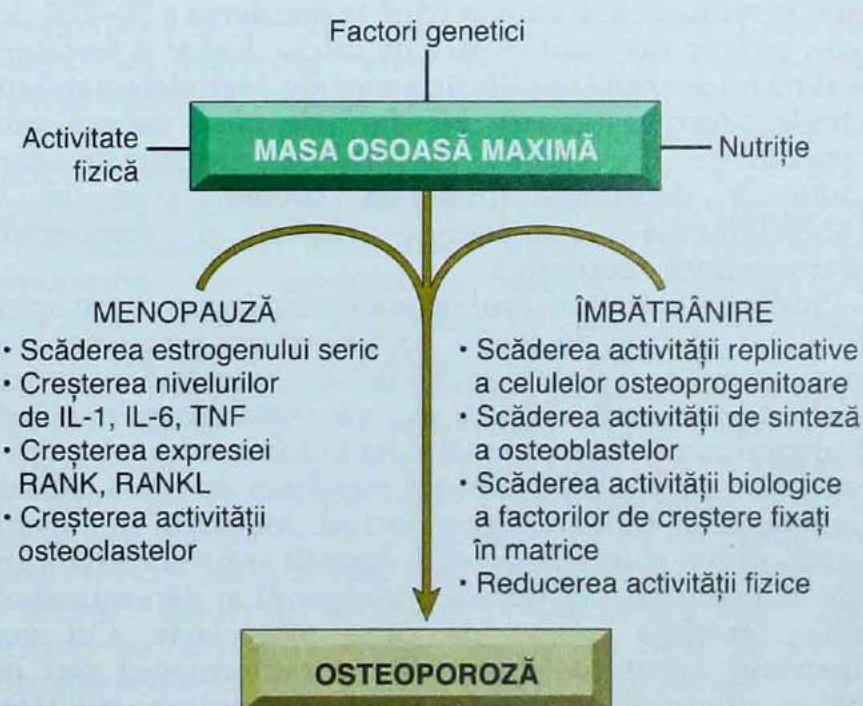


Figura 20-4 Fiziopatologia osteoporozei de menopauză și senile (vezi text)

- **Activitatea fizică.** Deoarece forțele mecanice stimulează remodelarea osoasă, activitatea fizică redusă crește pierderea de masă osoasă. Acest efect este evident la membrele imobilizate și interesează tot scheletul la astronauții care își desfășoară activitatea într-un mediu lipsit de gravitație. Activitatea fizică scăzută la persoanele vârstnice contribuie și la osteoporoza senilă. Deoarece importanța încărcării scheletice influențează densitatea osului mai mult decât numărul de cicluri de încărcare, tipul de activitate fizică este important. Astfel, exercițiile de rezistență, cum ar fi cele cu greutate cresc masa osoasă mai eficient decât activitățile de durată, cum ar fi alergarea.
- **Factorii genetici.** Polimorfismul receptorului pentru vitamina D pare să influențeze masa osoasă maximă în tinerețe. Alte variabile genetice pot influența fie aportul de calciu, fie sinteza de PTH sau răspunsul la acest hormon.
- **Aportul nutrițional de calciu.** Majoritatea adolescenților (dar nu și a adolescenților) au o dietă deficitară în calciu. Din păcate, acest deficit de calciu apare în timpul perioadei de creștere osoasă rapidă. Ca urmare, fetele nu ating de obicei masa osoasă maximă posibilă, și ca urmare au risc mai mare de dezvoltare a osteoporozei semnificative clinic mai devreme decât bărbații.
- **Cauze secundare de osteoporoză.** Acestea includ tratamentul glucocorticoid prelungit care crește resorbția osoasă și reduce sinteza. Fumatul și excesul de alcool pot contribui de asemenea la reducerea masei osoase.

Evoluție clinică

Evoluția clinică a osteoporozei depinde de oasele afectate de boală. Fracturile vertebrelor toracale și lombare sunt extrem de frecvente ducând la pierdere în înălțime și diferite deformări ale coloanei, inclusiv cifoscolioza care compromite funcția respiratorie. Embolia pulmonară și pneumonia sunt complicații frecvente ale fracturilor colului femural, ale pelvisului sau ale coloanei și determină până la 50.000 de decese anual.

Osteoporoza este dificil de diagnosticat deoarece este asimptomatică până când fragilitatea scheletului este anunțată de o fractură. Mai mult, nu poate fi diagnosticată fiabil la radiografiile simple până la pierderea a 30-40% din masa osoasă; nivelurile serice de calciu, fosfor și fosfatază alcalină nu prezintă modificări sensibile. Metodele standard actuale pentru estimarea pierderii de masă osoasă sunt reprezentate de tehnici radiologice specializate care evaluează densitatea minerală osoasă, cum ar fi absorbtimetria cu energie duală și tomografia computerizată cantitativă.

Profilaxia și tratamentul osteoporozei încep cu un aport alimentar adecvat de calciu, suplimentarea vitaminei D și un program regulat de exerciții fizice – începând înainte de vârsta de 30 de ani – pentru a crește masa osoasă maximă. Suplimentele de calciu și vitamina D administrate la vârste mai înaintate pot reduce puțin pierderea de masă osoasă. Tratamentele farmacologice includ folosirea de agenți antiresorbțivi și osteoanabolici. Agenții antiresorbțivi, cum sunt bifosfonații, calcitonina, estrogenul și denosumabul, reduc resorbția osoasă de către osteoclaste. Cel mai important agent metabolic este parathormonul sau un analog, administrat într-o doză care să stimuleze activitatea osteoblastică.

Boala Paget (osteita deformantă)

Această boală unică a scheletului se caracterizează prin episoade repetate de activitate regională marcată a osteoclastelor cu resorbție osoasă (*stadiul osteolitic*), urmată de formare intensă de os (*stadiul mixt osteoclastic-osteoblastic*) și, în final, prin epuizarea aparentă a activității celulare (*stadiul osteosclerotic*). Efectul net al acestui proces este creșterea masei osoase; totuși, osul nou format este dezorganizat și slab, astfel încât oasele sunt mai mari și deformate.

Boala Paget apare de obicei în perioada adultă mijlocie sau avansată. În diferite populații au fost raportate variații semnificative ale prevalenței: boala este rară în Scandinavia, China, Japonia și Africa și relativ frecventă în majoritatea Europei, în Australia, Noua Zeelandă și în Statele Unite, afectând până la 2,5% din populația adultă. Se pare însă că incidența bolii Paget este în scădere.

MORFOLOGIE

Boala Paget se poate manifesta ca o leziune solitară (monoostotică) sau poate afecta zone multiple (poliostotică), de obicei asincron. În **faza litică** inițială, osteoclastele (și lacunele lor Howship) sunt numeroase, anormal de mari și au un număr crescut de nucleu. Osteoclastele persistă în **faza mixtă**, dar suprafața osului este tapetată de numeroase osteoblaste. Măduva este înlocuită de țesut conjunctiv lax care conține celule osteoprogenitoare, ca și numeroase vase de sânge necesare pentru a îndeplini necesitățile metabolice crescute ale țesutului. Osul nou format poate fi reticular sau lamelar, dar în final este integral remodelat în os lamelar anormal cu un **aspect în mozaic** patognomonic (asemănător cu un puzzle) din cauza liniilor de cement proeminente dispuse întâmplător (Fig. 20-5). Pe măsură ce activitatea osteoblastică încetează, țesutul fibrovascular periosos se retrage, fiind înlocuit de măduvă normală. Deși îngroșată, corticala rezultată este mai moale decât cea normală și este predispusă la deformare și fractură în condiții de stres.

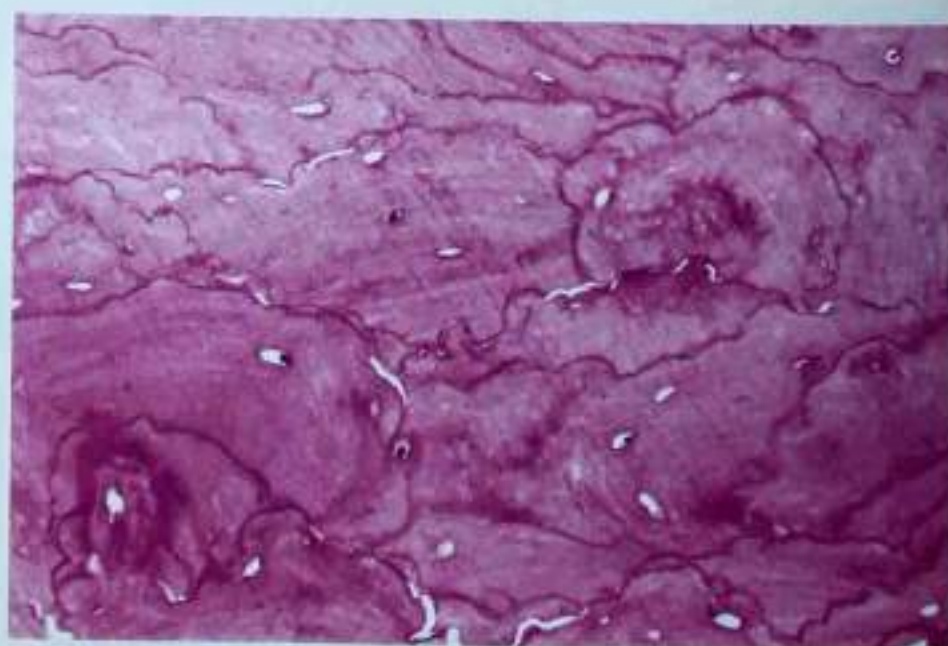


Figura 20-5 Boala Paget, cu aspect de mozaic al osului lamelar.

PATOGENEZĂ

La prima descriere a bolii, Sir James Paget a atribuit modificările scheletului unui proces inflamator și a denumit-o **osteită deformantă**. După mulți ani și mai multe teorii alternative, ideea originală a lui Paget se poate dovedi corectă. S-a afirmat de multă vreme că la baza bolii Paget stă o infecție cu un **paramixovirus** (un virus lent). În osteoclaste pot fi identificate antigene paramixovirale și particule asemănătoare cu paramixovirusul. Legătura etiologică este reprezentată de faptul că paramixovirusul poate induce secreția de IL-1 și IL-6 de către celulele infectate, iar aceste citokine – ca și factorul stimulator al coloniilor de macrofage (M-CSF) – sunt produse în cantitate mare în osul afectat. Așa cum a fost menționat, acestea activează intens osteoclastele. Totuși, chiar dacă aceste observații sunt interesante, din țesuturile afectate nu a fost izolat nici un virus infecțios. Aproximativ 10% din pacienții afectați au mutație de linie germinală a genei *SQSTM1*, care codifică o proteină care pare să stimuleze osteoclastogeneza; aceste mutații sunt asociate cu debutul precoce al bolii, un număr mai mare de oase afectate și o creștere a incidenței fracturilor.

Evoluție clinică

Aspectele clinice depind de extinderea și localizarea bolii. Boala Paget este *monoostotică* (tibia, osul iliac, femurul, scalpul, vertebrele și humerusul) în aproximativ 15% din cazuri și *poliostotică* în restul cazurilor; în până la 80% din cazuri boala afectează scheletul axial sau femurul proximal. Afectarea coastelor, a fibulei și a oaselor mici de la mâini și picioare este rară. Deși boala Paget poate produce diverse complicații scheletice, neuromusculare și cardiovasculare, cele mai multe cazuri sunt ușoare, iar modificările osoase sunt descoperite doar incidental la radiografii. Creșterea fosfatazei alcaline serice și a excreției urinare de hidroxiprolină reflectă rata intensă de reînnoire osoasă.

La unii pacienți, leziunile osoase hipervasculare incipiente determină căldură locală la nivelul tegumentului și țesutului subcutanat supraiacent. În boala poliostotică extinsă, hipervascularizația poate determina insuficiență cardiacă congestivă prin creșterea postsarcinii. În faza proliferativă a bolii care afectează craniul, simptomele frecvente atribuite compresiei nervoase includ cefalee și tulburări vizuale și auditive. Leziunile vertebrale produc durere și se pot asocia cu fracturi invalidante și compresii ale rădăcinilor nervoase. Afectarea oaselor lungi ale membrelor inferioare determină adesea deformarea lor, ca urmare a incapacității osului pagetoid de a se remodela corespunzător ca răspuns la stresul reprezentat de susținerea greutății corpului. Oasele lungi fragile sunt în mod special susceptibile la *fracturi în băț de cretă*.

Apariția unui sarcom este o complicație temută, dar din fericire rară a bolii Paget, și afectează doar 1% din pacienți. Sarcoamele sunt de obicei de tip osteogenic, deși pot apărea și alte variante histologice. Localizarea osteosarcoamelor este în general aceeași cu cea a leziunilor

de boală Paget, cu excepția corpurilor vertebrale, care rareori sunt afectate de procese maligne. Prognosticul pacienților care dezvoltă un sarcom secundar este foarte rezervat, dar în restul cazurilor boala Paget are o evoluție relativ benignă. Majoritatea pacienților au simptome ușoare și sunt tratați cu bifosfonați, medicamente care interferă cu resorbția osoasă.

Rahitismul și osteomalacia

Atât rahitismul cât și osteomalacia sunt manifestări ale deficitului de vitamina D sau ale metabolismului anormal al acestei vitamine (și sunt prezentate în detaliu în Capitolul 7). Defectul fundamental este tulburarea de mineralizare osoasă urmată de acumularea de matrice nemineralizată, spre deosebire de osteoporoză, în care conținutul de minerale al osului este normal și masa totală de os este scăzută. *Rahitismul* este o boală a copiilor, în care este afectată depunerea de os la nivelul cartilajelor de creștere. *Osteomalacia* este varianta bolii la adult, în care osul format în timpul remodelării este nemineralizat și predispus la fracturi.

Hiperparatiroidismul

Așa cum a fost discutat în Capitolul 19, parathormonul (PTH) joacă un rol central în homeostazia calciului prin următoarele efecte:

- Activarea osteoclastelor, creșterea resorbției osoase și mobilizarea calciului. PTH mediază efectul indirect prin creșterea expresiei RANKL în osteoblaste
- Creșterea resorbției calciului din tubii renali
- Creșterea excreției urinare de fosfați
- Creșterea sintezei de vitamina D activă, $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ în rinichi, care la rândul ei crește absorbția calciului din intestin și mobilizează calciul din oase prin inducerea expresiei RANKL în osteoblaste

Rezultatul net al acțiunilor PTH este creșterea nivelului calciului seric, care în circumstanțe normale inhibă producția suplimentară de PTH. Totuși, nivelurile excesive sau inadecvate de PTH pot fi determinate de secreția autonomă a paratiroidiei (*hiperparatiroidism primar*), sau pot apărea în contextul unei boli renale preexistente (*hiperparatiroidism secundar*) (vezi și Capitolul 19).

În ambele cazuri, *hiperparatiroidismul* duce la modificări scheletice semnificative legate de activitatea osteoclastică necontrolată. Întregul schelet este afectat, deși unele regiuni pot fi afectate mai sever decât altele. PTH este direct responsabil de modificările osoase observate în hiperparatiroidismul secundar. În insuficiența renală cronică, sinteza de $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ este anormală, ceea ce afectează absorbția gastrointestinală de calciu. Hiperfosfatemia din insuficiența renală inhibă și α_1 -hidroxilaza și agravează tulburarea de sinteză a vitaminei D; alți factori care contribuie sunt acidoza metabolică și depunerile de aluminiu în os. Pe măsură ce masa osoasă scade, pacienții afectați sunt tot mai susceptibili la fracturi, deformări osoase și probleme articulare. Din fericire, reducerea nivelurilor de PTH până la valori normale poate corecta complet modificările osoase.

MORFOLOGIE

Caracteristica excesului de PTH este **creșterea activității osteoclastelor, cu resorbție osoasă**. Masa de țesut osos cortical și trabecular este diminuată și înlocuită de țesut conjunctiv lax. Resorbția osoasă este mai pronunțată în regiunile subperiostale și produce modificări radiologice caracteristice, observate cel mai bine pe fața radială a falangelor mijlocii ale degetelor index și medius. Microscopic se observă **creșterea numărului de osteoclaste care pătrund în centrul trabeculelor osoase (osteită disecantă) și dilată canalele haversiene (conuri de secțiune corticale)** (Fig. 20-6, A). Spațiul medular conține o cantitate crescută de țesut conjunctivo-vascular lax. Sunt prezente depozite de hemosiderină, rezultate în urma episoadelor de hemoragie produse de microfracturile osului subțiat. În unele cazuri, acumulările de osteoclaste, celule gigante reactive și detritus hemoragic formează o masă distinctă numită **tumora brună de hiperparatiroidism** (Fig. 20-6, B). Modificările chistice sunt frecvente în aceste leziuni (de unde provine denumirea de **osteită fibroasă chistică**) și pot fi confundate cu neoplasmele osoase primitive.

REZUMAT

Afecțiuni dobândite ale oaselor

- Deficitele nutriționale pot afecta integritatea osului prin alterarea calității matricei organice (e.g. vitamina C este implicată în legăturile fibrelor de collagen) sau prin influențarea mineralizării osoase (e.g. vitamina D este implicată în fixarea calciului).
- Osteoporoza apare prin scăderea masei osoase și are semnificație clinică importantă deoarece predispune osul la fracturi. Deși osteoporoza este plurifactorială, cele mai comune forme sunt **osteoporoza senilă** determinată de pierderea funcției osteoblastice induse de îmbătrânire și **osteoporoza postmenopauză** determinată de creșterea activității osteoclastice produsă de scăderea relativă a nivelului estrogenului.
- Boala Paget poate apărea în urma unei infecții cu un paramixovirus la persoane susceptibile genetic și este determinată de activitatea osteoclastică excesivă și aberantă, urmată de depunerea exuberantă de os anormal structural de către osteoblaste.
- Hiperproducția de PTH (**hiperparatiroidism**) primară sau secundară (determinată de insuficiența renală) duce la creșterea activității osteoclastice și la resorbția osului determinând fracturi și deformări.

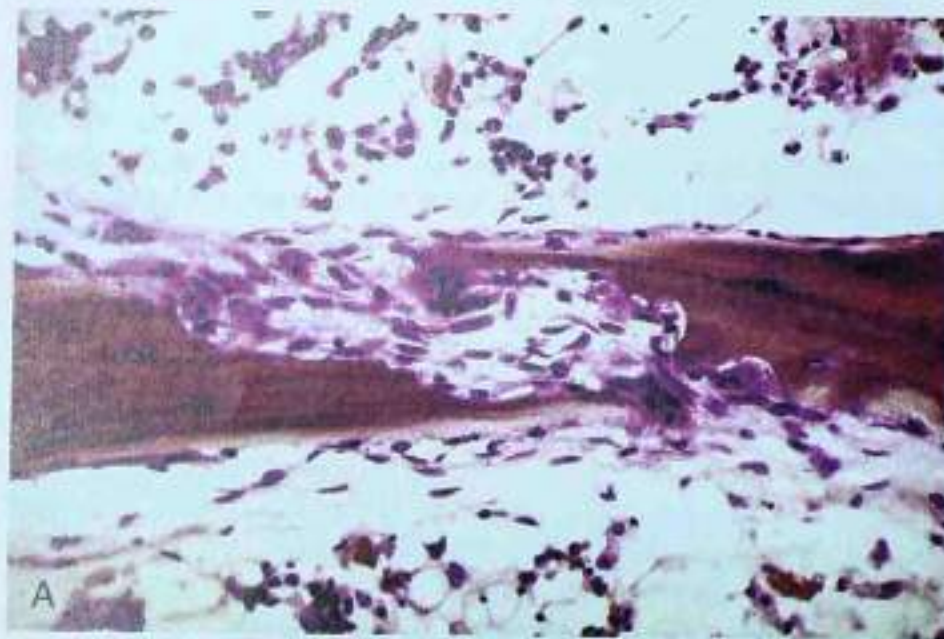


Figura 20-6 Manifestări osoase ale hiperparatiroidismului. **A**, Osteoclaste care lizează și rup osul lamelar. **B**, Segment de rezecție de coastă incluzând o masă chistică expansivă (așa-numita tumoră brună).

FRACTURILE

Fracturile se situează printre cele mai frecvente afecțiuni ale osului. Sunt clasificate astfel:

- Complete* sau *incomplete*
- Închise*, în care țesuturile supraiacente sunt intacte, sau *deschise*, în care fractura se extinde la tegumentul supraiacent
- Cominutive*, în care osul este sfărâmat
- Cu deplasare*, în care fragmentele osoase își pierd alinierea

Dacă fractura apare pe locul unei leziuni anterioare (e.g. un chist osos, o tumoră malignă sau o tumoră brună asociată cu creșterea PTH), este numită **fractură pe os patologic**. O **fractură de efort** se dezvoltă lent în timp, ca o acumulare de microfracturi asociate cu activitatea fizică intensă, în special cu solicitări mecanice repetate asupra osului (cum ar fi activitățile de antrenament militar).

În toate cazurile vindecarea unei fracturi este un proces bine controlat care implică următoarele etape desfășurate în paralel:

- Traumatismul care determină fractura rupe vasele sanguine locale; cheagul de sânge rezultat creează un schelet alcătuit dintr-o rețea de fibrină care reține celule inflamatorii, fibroblaste și endoteliu. Trombocitele degranulează și celulele inflamatorii circulante eliberează ulterior un grup de citokine (e.g. factorul de creștere derivat din plachete, factorul de creștere al fibroblastelor) care activează celulele progenitoare osoase și, în interval de o săptămână, țesutul afectat este pregătit pentru o nouă sinteză de matrice. Acest **calus de țesut moale** poate menține capetele osului fracturat în apozitie, dar nu este calcificat și nu poate susține greutatea.

- Celulele progenitoare osoase din periost și cavitatea medulară depozitează noi focare de os imatur, iar celulele mezenchimale activate din focarul de fractură se diferențiază în condroblaste care sintetizează cartilaj. În fracturile necomplicate, acest proces precoce de reparare atinge maximul în 2-3 săptămâni. Cartilajul nou format funcționează ca un focar de *osificare encondrală*, reluând procesul de formare a osului din cartilajele de creștere epifizare. Acesta se leagă de corticala și trabeculele oaselor de vecinătate. Prin osificare, capetele fracturate sunt solidarizate printr-un *calus osos*.
- Deși în calusul inițial sunt produse în exces țesut fibros, cartilaj și os, solicitările ulterioare duc la remodelarea calusului din zonele nesupuse solicitărilor; în același timp, are loc o întărire a regiunilor care suportă solicitări mai mari. Acest proces restabilește forma și dimensiunea originală, precum și integritatea osului.

Vindecarea unei fracturi poate fi întreruptă de mai mulți factori:

- Fracturile cu deplasare și cele cominutive duc frecvent la deformarea osului; fragmentele devitalizate de os necesită resorbție, care întârzie vindecarea, mărește dimensiunile calusului și impune perioade neobișnuit de lungi de remodelare, putând să nu atingă normalul niciodată.
- Imobilizarea inadecvată permite mișcări constante în focarul de fractură, astfel că nu se pot forma constituenții normali ai calusului. În astfel de cazuri, focarul de vindecare este compus mai ales din țesut fibros și cartilaj, perpetuând instabilitatea și ducând la consolidare întârziată sau la lipsa consolidării. Mișcarea excesivă în focarul de fractură (ca în lipsa de consolidare) determină degenerescența chistică a porțiunii centrale a calusului; suprafața luminală poate fi tapetată de celule de tip sinovial, luând naștere o falsă articulație, numită *pseudoartroză*. În cazul unei lipse de consolidare sau a unei pseudoartroze, vindecarea normală poate fi obținută doar dacă țesutul interpus este îndepărtat și focarul de fractură este stabilizat.
- *Infecția* (un risc în fracturile cominutive și deschise) este un obstacol serios în vindecarea fracturii. Infecția trebuie eradicată înainte ca osul să se poată consolida corect și să apară remodelarea.
- Repararea osoasă poate fi afectată atunci când există niveluri inadecvate de calciu sau fosfor, deficite vitaminice, infecții sistemice, diabet zaharat sau insuficiență vasculară.

În fracturile necomplicate ale copiilor și ale adulților tineri, repararea perfectă este practic regula. Când fractura apare la persoane mai vârstnice sau pe os anormal (e.g. os osteoporotic), repararea este de obicei suboptimă fără intervenție ortopedică.

OSTEONECROZA (NECROZA AVASCULARĂ)

Necroza ischemică care determină infarctul țesutului osos apare relativ frecvent. Mecanismele care contribuie la ischemia osoasă includ:

- Compresiunea sau ruptura vasculară (e.g. după o fractură)
- Administrarea de steroizi

- Boala tromboembolică (e.g. bule de azot în boala de cheson – vezi Capitolul 3)
- Boli vasculare primitive (e.g. vasculita)
- Crizele de siclemie (Capitolul 11)

Majoritatea cazurilor de necroză osoasă sunt determinate de fracturi sau apar după administrarea de corticosteroizi, dar în multe cazuri etiologia este necunoscută.

MORFOLOGIE

Caracteristicile patologice ale necrozei osoase sunt aceleași, indiferent de cauză. Ariile de țesut osos necrozat cu lacune goale sunt intercalate cu zone de necroză adipocitară și depozite de calciu insolubile. Corticala rămâne de obicei neafectată, datorită vascularizației colaterale; în infarctele subcondrale, cartilajul articular supraiacent rămâne de asemenea viabil deoarece lichidul sinovial poate asigura susținerea nutrițională. În timp, osteoclastele pot resorbi o parte din trabeculele osoase necrotice; fragmentele de os necrotic care rămân acționează ca un schelet pentru formarea de os nou, proces numit **substituție progresivă**.

Evoluție clinică

Simptomele depind de dimensiunea și localizarea leziunii. *Infarctele subcondrale* se prezintă inițial cu durere apărută în timpul activității fizice, durere care devine mai persistentă în timp. *Infarctele medulare* sunt de obicei silențioase cu excepția celor de dimensiuni mari (așa cum sunt cele care apar în boala Gaucher, boala de cheson sau siclemie). Infarctele medulare sunt de obicei stabile, dar infarctele subcondrale suferă adesea colaps și pot duce la osteoartrită severă. Aproximativ 50.000 de protezări articulare sunt efectuate în fiecare an în Statele Unite pentru a trata consecințele osteonecrozei.

OSTEOMIELITA

Osteomielita este definită ca inflamația osului și a măduvei, dar în utilizarea frecventă este practic sinonimă cu infecția. Osteomielita poate fi secundară infecțiilor sistemice, dar cel mai adesea apare sub forma unui focar primar izolat; poate fi un proces acut sau o boală cronică, invalidantă. Deși orice microorganism poate produce osteomielită, cei mai frecvenți agenți etiologici sunt bacteriile piogene și *Mycobacterium tuberculosis*.

Osteomielita piogenică

Majoritatea cazurilor de osteomielită acută sunt determinate de bacterii. Microorganismele ajung la os pe una din următoarele trei căi: (1) diseminare hematogenă (cel mai adesea); (2) extensie de la o infecție a unei articulații sau a țesuturilor moi din vecinătate; sau (3) implanturi traumatice după fracturi deschise sau intervenții ortopedice. Global, *Staphylococcus aureus* este agentul etiologic cel mai frecvent implicat; predilecția sa de a infecta osul poate fi legată de expresia unor proteine de suprafață care permit adeziunea sa de matricea osoasă. *Escherichia coli* și streptococii de grup B sunt cauze importante de osteomielită la nou-născuți, iar

Salmonella este un agent patogen frecvent în special la persoanele cu siclemie. Infecțiile bacteriene mixte, inclusiv cele cu anaerobi, sunt responsabile pentru osteomielita secundară traumatismelor osoase. În până la 50% din cazuri nu este identificat niciun microorganism.

MORFOLOGIE

Modificările morfologice din osteomielită depind de cronicitatea și localizarea infecției. Bacteriile proliferază, inducând o reacție inflamatorie acută, cu moartea celulelor. Osul prins în procesul inflamator se necrozează rapid; acest os neviabil este numit **sechestrul**. Bacteriile și inflamația pot pătrunde în sistemele haversiene ajungând la periost. La copii, periostul este lax atașat de corticală; de aceea, se pot forma abcese **subperiostale** de dimensiuni mari care se extind la distanțe mari de-a lungul suprafețelor osoase. Desprinderea periostului afectează suplimentar aportul de sânge în regiunea afectată și leziunile supurative și ischemice pot determina necroza segmentară a osului. Ruperea periostului poate duce la formarea de abcese în țesuturile moi de vecinătate care pot da naștere unei **fistule de drenaj**. Uneori acest sechestrul se sfărâmă, eliberând fragmente care se elimină prin fistulă.

La copii mici (și rar la adulți), infecția epifizară se poate extinde la articulația adiacentă și produce artrită supurativă, uneori cu distrucția extensivă a cartilajului articular și invaliditate permanentă. Un proces asemănător poate afecta vertebrele, caz în care infecția distruge discurile intervertebrale și se extinde la vertebrele adiacente.

După prima săptămână de infecție, celulele inflamatorii de fază cronică devin mai numeroase. Eliberarea citokinelor leucocitare stimulează resorbția osteoclastică a osului, apozitia de țesut fibros și formarea de os în periferie. Se poate depune os imatur sau lamelar reactiv; depunerea acestuia sub forma unui înveliș de țesut viabil în jurul unui sechestrul se numește **involucrum** (Fig. 20-7). Microorganismele viabile pot persista în sechestrul timp de mai mulți ani după infecția inițială.

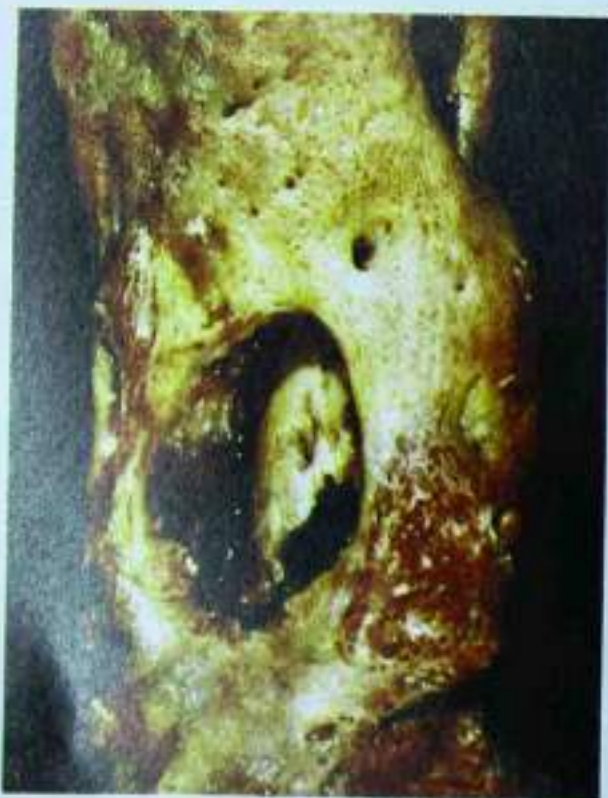


Figura 20-7 Piesă de rezecție femurală de la un pacient cu osteomielită cronică. Osul necrotic (sechestrul) vizibil în centrul unui traiect fistulos este înconjurat de un inel de os nou (involucrum).

Manifestări clinice

Osteomielita se manifestă de obicei ca o afecțiune sistemică acută, cu stare generală alterată, febră, leucocitoză și durere pulsatilă în zona afectată. Simptomele pot fi și subtile, reprezentate doar de febră neexplicată, mai ales la copiii mici, sau doar durere localizată la adult. Diagnosticul este sugerat de aspecte radiologice caracteristice: un focar litic distructiv înconjurat de edem și un inel sclerotic. În multe cazuri netratate, hemoculturile sunt pozitive, dar biopsia și culturile osoase sunt de obicei necesare pentru a identifica agentul patogen. O combinație de antibiotice și drenaj chirurgical este de obicei curativă, dar până la un sfert din cazuri nu se vindecă și rămân în stadiul de infecții cronice. Cronicitatea poate apărea din cauza diagnosticului întârziat, a necrozei osoase extensive, a terapiei antibiotice incomplete, a debridării chirurgicale insuficiente și/sau a scăderii imunității gazdei. Alături de reactivări acute ocazionale, osteomielita cronică poate fi complicată și de fracturi patologice, amiloidoză secundară, endocardită, sepsis, dezvoltarea unui carcinom scuamocelular dacă infecția determină o fistulă de drenaj și, rar, a unui osteosarcom.

Osteomielita tuberculoasă

Infecția micobacteriană a osului a fost multă vreme o problemă reală în țările în curs de dezvoltare; odată cu reapariția epidemiei de tuberculoză (din cauza imigrației și a numărului crescut de persoane imunocompromise) ea devine o boală importantă și în alte țări.

Infecțiile osului complică până la 1-3% din cazurile de tuberculoză pulmonară. Microorganismele ajung de obicei la os prin circulația sanguină, deși poate apărea și extensia directă de la un focar de infecție din vecinătate (e.g. de la ganglionii mediastinali la vertebre). *Oasele lungi și vertebrele sunt locurile predilecte* pentru diseminarea hematogenă. Leziunile sunt adesea solitare dar pot fi multifocale, mai ales la pacienții cu imunodeficiențe. Deoarece bacilul tuberculozei este microaerofil, localizarea inițială a infecției este de obicei în membrana sinovială, unde presiunea oxigenului este crescută. Infecția se extinde apoi la epifiza adiacentă, unde declanșează o reacție inflamatorie granulomatoasă specifică cu necroză de cazeificare și liză osoasă extensivă. *Tuberculoza corpurilor vertebrale este o formă clinică severă de osteomielită*. Infecția cu această localizare determină deformări vertebrale, colaps și dislocare posterioară (morbul Pott), ducând la deficite neurologice. Deformările coloanei vertebrale din morbul Pott au afectat mai mulți scriitori (inclusiv Alexander Pope și William Henley) și probabil au servit ca inspirație pentru cartea *Cocoșatul de la Notre-Dame* de Victor Hugo. Extensia infecției la țesuturile moi adiacente cu dezvoltarea de abcese în grosimea mușchiului psoas este destul de frecventă.

TUMORILE OSOASE

Tumorile osoase primitive sunt mult mai rare decât metastazele osoase din tumori cu alte localizări; boala metastatică este discutată la sfârșitul acestui capitol.

Tumorile osoase primitive prezintă o mare diversitate morfologică și de comportament clinic – de la benigne până la tumori cu malignitate înaltă. Majoritatea sunt clasificate în funcție de celula de origine și de gradul de diferențiere. Tabelul 20-2 prezintă caracteristicile principale ale celor mai frecvente tumori osoase primitive, excluzând mielomul

Tabelul 20-2 Tumori osoase

Tipul tumorii	Localizări frecvente	Vârstă (ani)	Morfologie
Osteoformatoare			
Benigne			
Osteom	Oase faciale, craniu	40-50	Tumori exofitice atașate la suprafața osului; histologic sunt similare cu osul normal
Osteom osteoid	Metafiza femurului și a tibiei	10-20	Tumori corticale, dureroase; aspectul histopatologic constă din trabecule de os imatur
Osteoblastom	Coloana vertebrală	10-20	Apare în procesele transverse și spinoase vertebrale; histologic este similar cu osteomul osteoid
Maligne			
Osteosarcom primitiv	Metafiza distală a femurului, tibia proximală și humerusul	10-20	Cresc spre exterior, ridică periostul și spre interior, ocupând cavitatea medulară; microscopic se evidențiază celule maligne care formează osteoid; poate fi prezentă și formarea de cartilaj
Osteosarcom secundar	Femur, humerus, pelvis	>40	Complicație a bolii Paget polioistotice; histologic similar osteosarcomului primar
Cartilaginoase			
Benigne			
Osteocondrom	Metafiza oaselor lungi tubulare	10-30	Excrescențe osoase cu înveliș cartilaginos; pot fi solitare sau multiple și ereditare
Encondrom	Oasele mici ale mâinilor și ale picioarelor	30-50	Tumori unice, bine delimitate, asemănătoare cu cartilajul normal; iau naștere din cavitatea medulară a osului; rareori sunt multiple și ereditare
Maligne			
Condrosarcom	Oasele umărului, ale pelvisului, femurul proximal și coastele	40-60	Apar în cavitatea medulară și erodează corticala; microscopic se observă aspecte bine diferențiate asemănătoare cartilajului sau variante anaplastice
Diverse			
Tumora cu celule gigante (de obicei benignă)	Epifiza oaselor lungi	20-40	Leziuni litice care erodează corticala; examinarea microscopică evidențiază celule gigante de tip osteoclastic și celule mononucleare rotunde sau alungite; majoritatea tumorilor sunt benigne
Sarcomul Ewing	Diafiza și metafiza	10-20	Apar în cavitatea medulară; examinarea microscopică evidențiază plaje de celule mici rotunde care conțin glicogen; este un neoplasm agresiv

multiplu și alte tumori hematologice. În general, tumorile producătoare de matrice și cele fibroase sunt cele mai frecvente, iar dintre tumorile benigne, cele mai frecvente sunt osteocondromul și defectul fibros cortical. Osteosarcomul este cea mai frecventă tumoră malignă osoasă primitivă, urmat de condrosarcom și de sarcomul Ewing. Tumori benigne sunt mult mai frecvente decât cele maligne, în special înainte de vârsta de 40 de ani; tumorile osoase la persoanele vârstnice sunt mult mai probabil maligne.

Majoritatea tumorilor osoase apar în primele decade de viață și cel mai frecvent își au originea în oasele lungi ale extremităților. Totuși, anumite tipuri de tumori se întâlnesc în special la anumite grupe de vârstă și au anumite localizări; aceste asocieri sunt adesea utile în stabilirea diagnosticului corect. De exemplu, majoritatea osteosarcoamelor apar în adolescență, jumătate apărând în jurul genunchiului, fie la nivelul femurului distal sau al tibiei proximale. În schimb, condrosarcoamele apar predominant în perioada adultă mijlocie sau avansată și afectează trunchiul, centurile membrelor și segmentele proximale ale oaselor lungi.

Majoritatea tumorilor osoase apar fără o cauză cunoscută. Totuși, sindroamele genetice (e.g. sindromul Li-Fraumeni și sindromul retinoblastomului) (Capitolul 5) sunt asociate cu osteosarcoame, ca și (rar) infarctele osoase, boala Paget, iradierea și utilizarea dispozitivelor ortopedice metalice.

În ceea ce privește prezentarea clinică, leziunile benigne sunt adesea asimptomatice și sunt diagnosticate incidental. Altele determină dureri sau mase tumorale care cresc lent. Ocazional, o fractură pe os patologic este prima manifestare. Aspectul radiologic este esențial în evaluarea tumorilor osoase; totuși, evaluările biopsice și histologice și, în unele cazuri, testele moleculare sunt necesare pentru diagnostic.

Tumori osteoformatoare

Celulele tumorale din următoarele neoplasme produc os care de obicei este imatur și mineralizat variabil.

Osteomul

Osteoamele sunt leziuni benigne cel mai adesea întâlnite la nivelul capului și al gâtului, inclusiv al sinusurilor

paranazale, dar care pot avea orice altă localizare. Caracteristic apar la persoane de vârstă medie ca mase solitare, dure, exofitice care cresc lent pe suprafața osului. Leziunile multiple sunt caracteristice pentru sindromul Gardner, o afecțiune ereditară prezentată mai jos. La examinarea microscopică, osteoamele sunt asemănătoare osului de tip cortical și sunt compuse dintr-un amestec de os imatur și lamelar. Deși pot produce probleme mecanice locale (e.g. obstrucția unei cavități sinusale) și deformări inestetice, nu sunt agresive local și nu se transformă malign.

Osteomul osteoid și osteoblastomul

Osteoamele osteoide și osteoblastoamele sunt neoplasme benigne cu caracteristici histologice foarte similare. Ambele leziuni apar în mod tipic în adolescență și la vârste între 20-30 de ani, având predilecție pentru sexul masculin (2:1 pentru osteomul osteoid). Se diferențiază între ele mai ales prin dimensiune și simptome. Osteomul osteoid apare de obicei subperiostal sau în cortexul femurului proximal și al tibiei sau al proceselor spinale posterioare și, prin definiție, are diametru sub 2 cm, în timp ce osteoblastoamele sunt mai mari. Durerea locală, mai severă noaptea, este un simptom aproape universal în osteomul osteoid și este de obicei ameliorată de aspirină. Osteoblastomul afectează cel mai adesea coloana vertebrală; determină durere, deși aceasta este mai dificil de localizat și nu răspunde la aspirină. Excizia locală este tratamentul de elecție; leziunile rezecate incomplet pot recidiva. Transformarea malignă este rară dacă tumora nu este supusă la radioterapie.

MORFOLOGIE

La inspecția macroscopică, ambele leziuni sunt tumori rotund-ovalare cu aspect hemoragic, brun-pestrițe. Un inel de os sclerotic mărginește ambele leziuni; totuși este mai evident în osteomul osteoid. La examinarea microscopică, ambele neoplasme sunt alcătuite din trabecule întretăiate de os imatur înconjurat de osteoblaste (Fig. 20-8). Stroma este alcătuită din țesut conjunctivo-vascular lax incluzând un număr variabil de celule gigante.

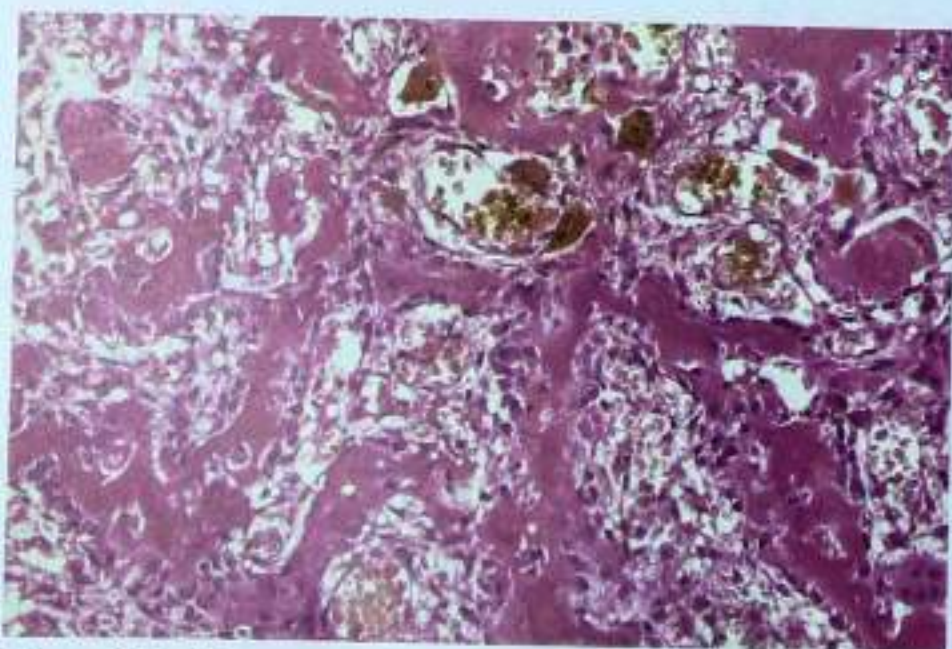


Figura 20-8 Osteom osteoid prezentând trabecule orientate aleator de os imatur mărginite de osteoblaste proeminente. Spațiile intertrabeculare sunt ocupate de țesut conjunctivo-vascular lax.

Osteosarcomul

Osteosarcomul este o tumoră mezenchimală osteoformatoare malignă. După mielom și limfom, osteosarcomul este cea mai frecventă tumoră osoasă malignă primitivă, reprezentând aproximativ 20% din cancerul osoase primare; în Statele Unite sunt diagnosticate anual puțin peste 2000 de cazuri. Osteosarcoamele apar la toate grupele de vârstă, dar aproximativ 75% din pacienți au sub 20 de ani, iar un al doilea vârf de incidență apare la persoane mai vârstnice, adesea în asocieră cu alte afecțiuni, inclusiv cu boala Paget, infarctele osoase și iradierea în antecedente. Bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile (1,6:1). Deși poate fi afectat orice os, majoritatea tumorilor apar în regiunile metafizare ale oaselor lungi ale extremităților: aproximativ 60% în metafizele oaselor lungi din jurul genunchiului, 15% în jurul șoldului, 10% la nivelul umărului și 8% în mandibulă. Se disting mai multe tipuri de osteosarcoame pe baza zonei de os afectate (e.g. medulară sau corticală), a gradului de diferențiere, a numărului de zone afectate, a prezenței unei boli preexistente și a aspectelor histologice; cel mai frecvent tip de osteosarcom este cel primitiv, solitar, intramedular, slab diferențiat, care produce predominant matrice osoasă.

MORFOLOGIE

La evaluarea macroscopică, osteosarcoamele sunt tumori albicioase-cenușii, cu aspect pestriț, adesea prezentând arii de hemoragie sau degenerescență chistică. Tumorile distrug adesea corticala înconjurătoare, formând mase de țesut moale (Fig. 20-9, A). Acestea invadează masiv canalul medular, infiltrând și înlocuind măduva, dar doar rareori pătrund în cartilajul epifizar sau în spațiul articular. Celulele tumorale prezintă polimorfism de formă și dimensiune și au adesea

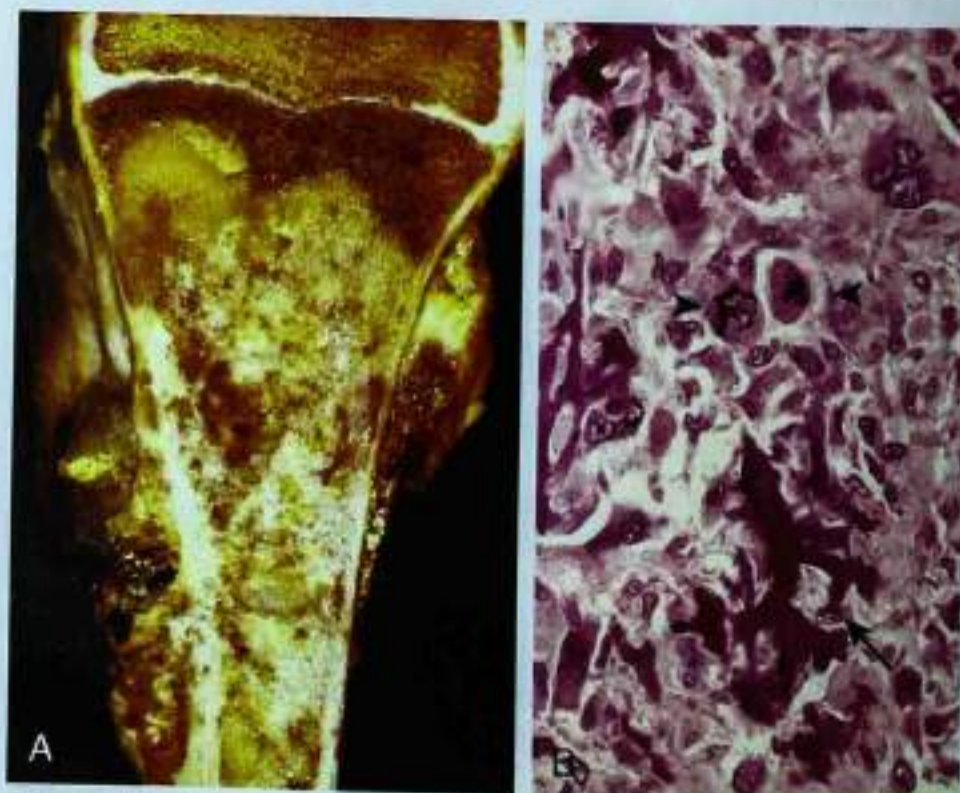


Figura 20-9 Osteosarcom. **A**, Masă tumorală care afectează extremitatea superioară a tibiei. Tumora brun-albicioasă ocupă cea mai mare parte a cavității medulare a metafizei și a diafizei proximale. Invadează corticala, ridică periostul și formează mase de țesut moale pe ambele părți ale osului. **B**, Imagine microscopică, cu aspect dantelat, grosolan al osului neoplazic (săgeata) produs de celulele tumorale anaplastice. Observați mitozele cu atipii marcate (vârfuri de săgeți).

nuclei mari, tahicromi; celulele tumorale gigante bizare sunt frecvente, ca și mitozele. **Producția de os mineralizat sau nemineralizat (osteoid) de către celulele maligne este un element esențial pentru diagnosticul de osteosarcom** (Fig. 20-9, B). Osul neoplazic este în mod caracteristic grosolan și dantelat, dar poate fi depus și sub formă de plaje largi. Poate fi prezentă, în anumite proporții, diferențierea cartilaginoasă și fibroblastică. Când cartilajul malign se găsește în cantitate mare, tumora este numită **osteosarcom condroblastic**. Invazia vasculară este frecventă, ca și necroza tumorală spontană.

PATOGENEZĂ

Câteva mutații sunt strâns asociate cu dezvoltarea osteosarcomului. În special, mutațiile genei *RB* apar în 60-70% din tumorile sporadice, iar persoanele cu retinoblastoame ereditare (determinate de mutațiile de linie germinală ale genei *RB*) au un risc de o mie de ori mai mare de a dezvolta osteosarcom. Ca multe alte cancere, osteosarcoamele spontane prezintă adesea și mutații ale *TP53* și ale genelor care reglează ciclul celular, inclusiv ciclone, kinaze ciclin-dependente și inhibitori kinazici. Multe osteosarcoame se dezvoltă în locurile cu cea mai mare creștere osoasă, probabil pentru că celulele care se divid rapid oferă un mediu favorabil pentru mutații.

Manifestări clinice

Osteosarcoamele se manifestă tipic prin mase tumorale dureroase care cresc în dimensiuni, deși fractura pe os patologic poate fi primul semn. Imaginile radiologice relevă de obicei o masă mare, distructivă, neomogenă cu zone litice și zone blastice și margini indistincte, infiltrative. Tumora străpunge adesea corticala și ridică periostul, ducând la formarea reactivă de os periostal. O umbră triunghiulară pe imaginea radiologică, situată între corticală și periostul desprins (*triunghiul Codman*) este caracteristică pentru osteosarcoame. Osteosarcoamele diseminează caracteristic pe cale hematogenă; la momentul diagnosticului, aproximativ 10-20% din pacienți au metastaze pulmonare vizibile, iar un număr mare au metastaze microscopice.

În ciuda comportamentului agresiv, tratamentul standard cu chimioterapie și tratamentul chirurgical fără amputație asigură o rată de supraviețuire pe termen lung de 60-70%.

Osteosarcoamele secundare apar la adulți mai vârstnici cel mai adesea în cadrul bolii Paget sau al iradierii anterioare. Ca și osteosarcoamele primitive, osteosarcoamele secundare sunt tumori foarte agresive, dar nu răspund bine la tratament și de obicei sunt fatale.

Tumori formatoare de cartilaj

Tumori formatoare de cartilaj produc cartilaj hialin sau mixoid; fibrocartilajul și cartilajul elastic sunt componente rare. Ca și tumorile osteoformatoare, tumorile cartilaginoase alcătuiesc un spectru începând cu proliferări benigne, auto-limitate până la malignități foarte agresive; tumorile cartilaginoase benigne sunt mult mai frecvente decât cele maligne. Doar cele mai frecvente variante sunt discutate aici.

Osteocondromul

Osteocondroamele sunt tumori benigne, relativ frecvente, acoperite de cartilaj, atașate de schelet printr-un pedicul osos. Osteocondroamele solitare sunt de obicei diagnosticate la sfârșitul adolescenței sau la începutul perioadei adulte (raportul bărbați:femei este de 3:1); osteocondroamele multiple devin vizibile în timpul copilăriei, apărând în contextul *osteochondroamelor ereditare multiple*, o afecțiune autozomal dominantă. Inactivarea ambelor copii ale genelor *EXT1* sau *EXT2* prin mutații și pierderea heterozigotismului în condrocitele cartilajului de creștere este implicată atât în osteocondroamele sporadice cât și în cele ereditare. Aceste gene supresoare tumorale codifică glucoziltransferazele esențiale pentru polimerizarea heparan-sulfatului, o componentă importantă a cartilajului. Aceste descoperiri și alte studii de genetică moleculară susțin conceptul că osteocondroamele sunt neoplasme adevărate și nu malformații.

Osteocondroamele apar numai în oasele de origine endondrală, luând naștere din metafiză, în vecinătatea cartilajului de creștere al oaselor lungi tubulare, în special în metafizele oaselor lungi din jurul genunchiului; tind să se oprească din creștere atunci când creșterea normală a scheletului este completă (Fig. 20-10). Ocazional, se dezvoltă din oasele pelvisului, din scapula și din coaste, iar în aceste localizări sunt de obicei sesile. Rar, osteocondroamele iau naștere din oasele scurte tubulare ale mâinilor și ale picioarelor.

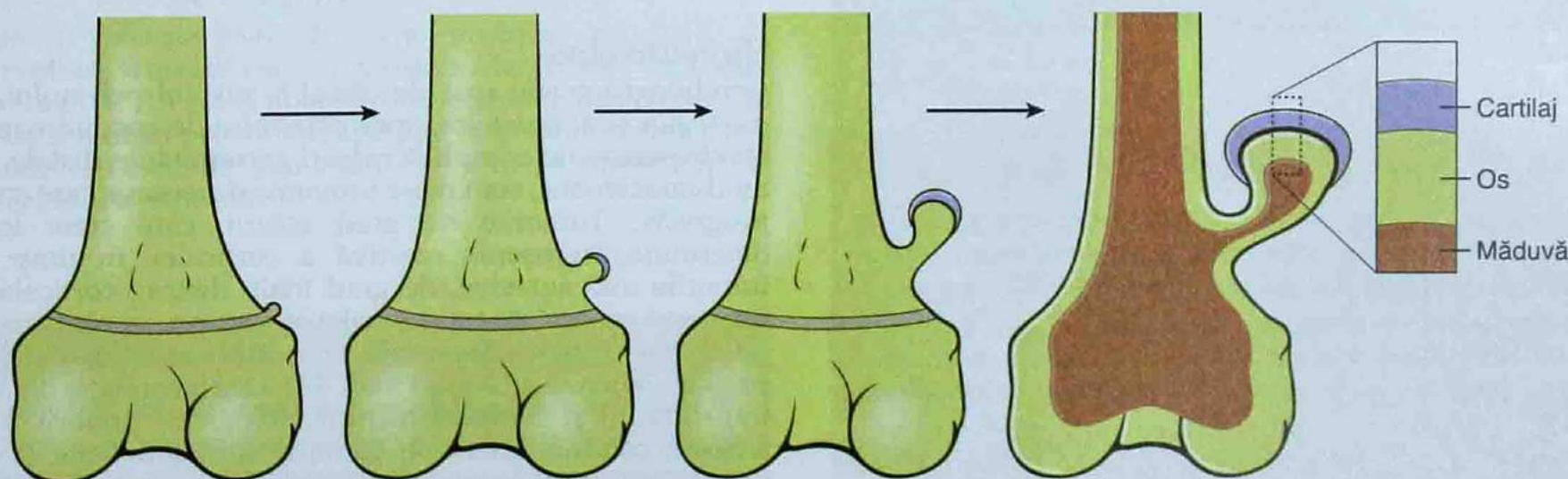


Figura 20-10 Etapele de dezvoltare a unui osteocondrom, începând cu o excrescență a cartilajului epifizar.

MORFOLOGIE

Osteocondroamele au dimensiuni între 1 și 20 de cm și prezintă un înveliș cartilaginos care are de obicei o grosime mai mică de 2 cm. Cartilajul hialin este asemănător cu un cartilaj de creștere dezorganizat care suferă osificare encondrală. Osul nou format alcătuiește porțiunea internă a capului și a pediculului, iar corticala și regiunea centrală ale pediculului se unesc cu corticala, respectiv cu cavitatea medulară a osului gazdă.

Manifestări clinice

Osteocondroamele sunt mase care cresc lent și care pot fi dureroase dacă afectează un nerv sau dacă pediculul se fracturează. În multe cazuri sunt descoperiri incidentale. În osteocondroamele multiple ereditare, deformarea osului subiacent sugerează o distorsionare asociată a creșterii epifizare. Osteocondroamele solitare evoluează rar spre condrosarcoame sau alte sarcoame, dar transformarea malignă apare mai frecvent la pacienții cu osteocondroame multiple ereditare.

Condromul

Condroamele sunt neoplasme benigne ale cartilajului hialin. Când apar în medulară, sunt numite *encondroame*; când se găsesc pe suprafața osoasă, se numesc *condroame juxtacorticale*. Encondroamele sunt diagnosticate în general la persoane cu vârsta cuprinsă între 20 și 50 de ani; sunt de obicei solitare și localizate în regiunea metafizară a oaselor tubulare, locurile favorite fiind oasele tubulare scurte ale mâinilor și ale picioarelor. *Boala Ollier* este caracterizată prin *multiple condroame* care afectează preferențial o parte a corpului, iar *sindromul Maffucci* este caracterizat prin *condroame multiple asociate cu hemangioame cu celule fusiforme ale țesuturilor moi*.

PATOGENEZĂ

Encondroamele din boala Ollier și din sindromul Maffucci prezintă adesea mutații punctiforme în gena izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) sau IDH2 care modifică activitatea enzimatică. Aceleași mutații IDH apar ca mutații somatice în leucemia mieloidă și în gliome, dar în bolile Ollier și Maffucci mutațiile sunt identificate cu frecvență redusă în țesuturile normale, sugerând că mutațiile s-au produs precoce în perioada dezvoltării embrionare, un exemplu de mozaicism genetic.

MORFOLOGIE

Encondroamele sunt noduli albastru-cenușii, translucizi, de obicei cu diametrul sub 5 cm. La examinarea microscopică, sunt bine delimitați și alcătuiți din cartilaj hialin care conține condrocite cu caractere histologice de benignitate. La periferie există osificare encondrală, în timp ce în centru se observă adesea necroză și calcificare. În condromatoza multiplă ereditară, insulele de cartilaj au celularitate și atipie mai mare, și astfel ridică probleme de diagnostic diferențial cu condrosarcomul.

Manifestări clinice

Majoritatea encondroamelor sunt descoperite incidental; ocazional, acestea sunt dureroase sau determină fracturi pe os patologic. Pe imaginea radiologică, nodulii nemineralizați de cartilaj produc zone transparente ovalare bine delimitate, înconjurate de inele radioopace de os (*semnul inelului*). Matricea calcificată se prezintă sub formă de opacități neregulate. Potențialul de creștere al condroamelor este limitat, iar majoritatea rămân stabile, deși pot recidiva dacă sunt excizate incomplet. Condroamele solitare se transformă malign rar, dar cele asociate cu encondromatoze au risc crescut pentru această evoluție. Sindromul Maffucci se asociază cu un risc crescut de dezvoltare a altor malignități, inclusiv carcinom ovarian și gliom cerebral.

Condrosarcomul

Condrosarcomul este o tumoră malignă a țesutului conjunctiv (sarcom) ale cărui celule fabrică și secretă matrice cartilaginoasă neoplazică. Se clasifică în funcție de localizare (e.g. *intramedular* sau *juxtacortical*) și de aspectul microscopic (prezentat mai jos). Condrosarcoamele apar aproximativ de două ori mai rar decât osteosarcoamele; majoritatea pacienților au vârsta peste 40 de ani, bărbații fiind de două ori mai frecvent afectați decât femeile.

MORFOLOGIE

Condrosarcomul simplu, varianta cea mai frecventă,

apare în cavitatea medulară a osului și formează o masă lucioasă expansivă, care adesea erodează corticala (Fig. 20-11, A). Este compus din cartilaj hialin și mixoid.

Condrosarcomul mixoid este o tumoră de consistență gelatinoasă, vâscoasă, din care la secționare se scurge componentă matriceală. Corticala adiacentă este îngroșată sau erodată, iar tumora invadează larg în spațiile medulare și țesuturile moi înconjurătoare. Gradul de anaplazie al tumorii este determinat de celularitate, gradul de atipii celulare și indexul mitotic (Fig. 20-11, B). Tumorile de grad scăzut pot fi dificil de diferențiat de encondroame. Leziunile de grad mai înalt conțin condrocite pleiomorfe cu mitoze frecvente.

Aproximativ 10% din pacienții cu condrosarcom comun de grad scăzut au și o a doua componentă de grad înalt, slab diferențiată (**condrosarcom dediferențiat**) care include focare de fibro- sau osteo-sarcom. Alte variante histologice sunt **condrosarcomul cu celule clare** și **condrosarcomul mezenchimal**.

Manifestări clinice

Condrosarcoamele apar de obicei la nivelul pelvisului, al umărului și al coastelor; spre deosebire de encondroame, condrosarcoamele implică rareori extremitățile distale. În mod caracteristic, sunt mase tumorale dureroase, care cresc progresiv. Tumorile de grad scăzut, care cresc lent, determină îngroșarea reactivă a corticalei, în timp ce tumorile mai agresive, de grad înalt, distrug corticala și formează o masă de țesut moale; ca urmare, cu cât tumora este mai radiotransparentă, cu atât este mai mare probabilitatea să aibă grad înalt. Există și o corelație directă între gradul și comportamentul biologic al tumorii. Din fericire, condrosarcoamele comune sunt indolente și au grad scăzut, rata de supraviețuire la 5 ani fiind de 80-90% (față de 43% pentru tumorile de gradul 3); tumorile de

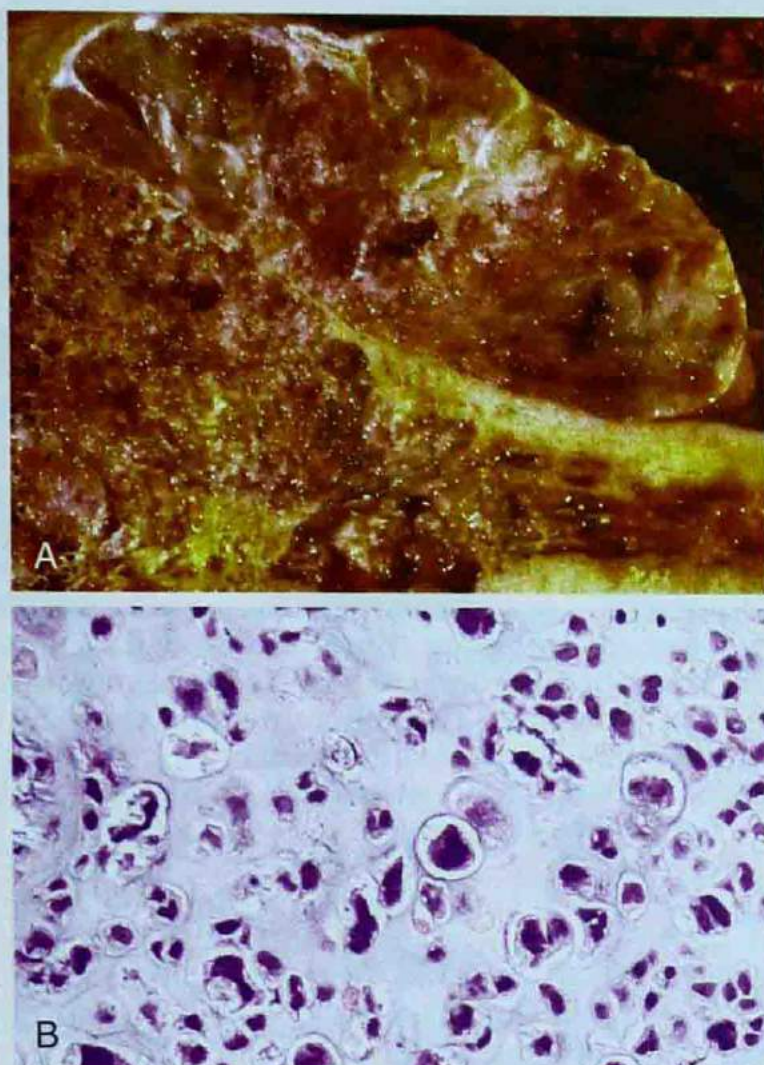


Figura 20-11 Condrosarcom. **A**, Insule de cartilaj hialin și mixoid care largesc cavitatea medulară și cresc în corticală, formând o tumoră paracorticală sesilă. **B**, Condrocite anaplastice dispuse într-o matrice condroidă.

gradul 1 rareori metastazează, în timp ce 70% din tumorile de gradul 3 diseminează. Dimensiunea este un alt factor de prognostic, tumorile mai mari de 10 cm fiind semnificativ mai agresive decât cele mici. Condrosarcoamele metastazează pe cale hematogenă, cu predilecție în plămâni și în schelet. Condrosarcoamele comune se tratează prin excizie chirurgicală largă; la care se adaugă chimioterapie pentru variantele mezenchimală și dediferențiată din cauza evoluției lor agresive.

Tumori fibroase și fibrosoase

Tumorile fibroase ale scheletului sunt extrem de frecvente și prezintă o largă diversitate de variante morfologice.

Defectul fibros cortical și fibromul non-osificant

Defectele fibroase corticale sunt probabil anomalii de dezvoltare și nu adevărate neoplazii. Marea majoritate sunt mai mici de 0,5 cm și apar excentric în metafiza femurului distal și a tibiei proximale; aproape 50% sunt bilaterale sau multiple. Leziunile mai mari (5-6 cm) se transformă în fibroame non-osificante.

MORFOLOGIE

Defectele fibroase corticale și fibroamele non-osificante se prezintă ca zone radiotransparente net delimitate înconjurată de o zonă subțire de scleroză. La inspecția macroscopică sunt cenușii sau brun-gălbui; examinarea microscopică arată leziuni

celulare alcătuite din fibroblaste cu aspect benign și macrofage activate, inclusiv celule multinucleate. Tipic, fibroblastele prezintă o dispoziție storiformă (aspect spiralat, în vârtejuri scurte intersectate) (Fig. 20-12). Frecvent sunt prezente hemoragii și depozite de hemosiderină.

Manifestări clinice

Defectele corticale fibroase sunt asimptomatice și de obicei sunt identificate doar incidental pe radiografii. Evoluția clinică obișnuită este caracterizată prin diferențiere spontană în os cortical normal în câțiva ani, deci de obicei nu este necesară biopsia. Puținele leziuni care cresc și devin fibroame non-osificante pot determina fracturi pe os patologic; în aceste cazuri, biopsia este necesară pentru a exclude alte tumori.

Displazia fibroasă

Displazia fibroasă este o tumoră benignă în care sunt prezente toate componentele osului normal, dar acestea nu se diferențiază în structuri mature. Displazia fibroasă se manifestă prin unul din următoarele trei aspecte clinice: (1) afectarea unui singur os (monoostotică); (2) afectarea mai multor oase (poliostotică) și (3) boala poliostotică asociată cu pigmentări ale tegumentului cu aspect de cafea cu lapte și anomalii endocrine, în special pubertate precoce (*sindromul McCune-Albright*). Mutațiile genei *GNAS*, cu formarea unei proteine G_s constitutive active (Capitolul 2) sunt responsabile pentru toate formele de displazie fibroasă. Mutația apare în timpul embriogenezei (mutație somatică) ducând la mozaicism la făt și adult. Extensia manifestărilor (monoostotic, poliostotic sau sindrom McCune-Albright) depinde de (1) stadiul embriogenezei în care survine mutația și (2) soarta celulei care poartă inițial mutația.

Displazia fibroasă monoostotică reprezintă 70% din cazuri. Tumora apare de obicei în decadele a doua și a treia de viață; nu are predilecție de sex. În ordine descrescătoare a frecvenței sunt afectate coastele, femurul, tibia, maxilarele, oasele craniului și humerusul. Leziunile sunt adesea asimptomatice și frecvent sunt descoperite incidental. Totuși, displazia fibroasă poate produce mărirea semnificativă și deformarea osului, așa încât dacă sunt

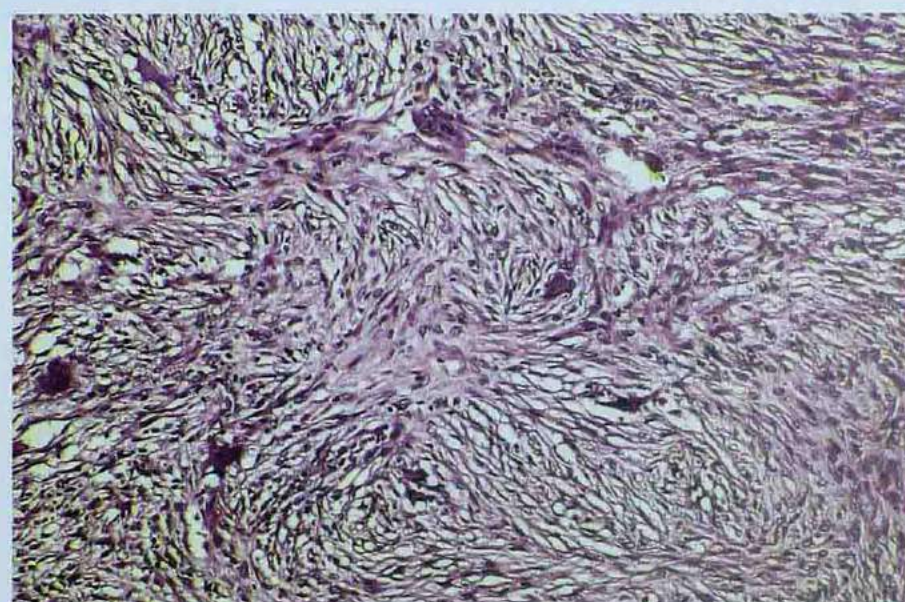


Figura 20-12 Defect fibros cortical sau fibrom non-osificant. Dispoziție storiformă caracteristică a celulelor alungite, intercalate cu rare celule gigante de tip osteoclastic.

afectate fața sau craniul, poate determina mutilarea, sau poate produce durere și fracturi pe os patologic.

Displazia fibroasă polioestotică fără disfuncție endocrină reprezintă cea mai mare parte din restul cazurilor. Se manifestă la o vârstă ușor mai mică decât forma monoostotică. În ordinea descrescătoare a frecvenței, femurul, craniul, tibia și humerusul sunt cel mai frecvent implicate. Afectarea craniofacială este prezentă la 50% din pacienții cu afectare scheletică moderată și la 100% din pacienții cu boală scheletică extensivă. Boala polioestotică are tendința să implice umărul și centura pelviană, determinând diformități severe și fracturi spontane.

Sindromul McCune-Albright reprezintă 3% din totalitatea cazurilor. Endocrinopatiile asociate includ precocitatea sexuală (mai ales la fete), hipertiroidismul, adenoamele pituitare secretoare de hormon de creștere și hiperplazia suprarenaliană primară. Severitatea manifestărilor depinde de numărul și de tipul celulelor care poartă mutația proteinei G. Leziunile osoase pot fi unilaterale, iar pigmentarea cutanată este de obicei limitată la aceeași parte a corpului. Maculele cutanate sunt de obicei mari, brun închis sau deschis (*cafea cu lapte*) și cu formă neregulată.

MORFOLOGIE

La inspecția macroscopică, displazia fibroasă este caracterizată prin leziuni intramedulare bine delimitate de dimensiuni variabile; tumorile mari cresc volumul osului și îl deformează. Țesutul lezional este alb-cenușiu, pestriț; la examinarea microscopică este alcătuit din trabecule arcuite de os imatur (mimând literele chinezești), fără bordaj de osteoblaste, înconjurate de o proliferare fibroblastică moderată (Fig. 20-13).

Evoluție clinică

Evoluția naturală depinde de extensia afectării scheletice; pacienții cu boală monoostotică au de obicei simptome minime. La explorarea radiologică, leziunile au un aspect caracteristic în sticlă mată cu margini bine definite. Leziunile simptomatice sunt ușor de vindecat prin



Figura 20-13 Displazie fibroasă. Trabecule curbate de țesut osos imatur dispuse într-un țesut fibros. Se observă absența bordajului de osteoblaste în periferia țesutului osos.

intervenție chirurgicală conservatoare. Afectarea polioestotică este frecvent asociată cu boala progresivă și complicații scheletice mai severe (e.g. fracturi, deformări ale oaselor lungi, deformări cranio-faciale). Rareori, boala polioestotică se poate transforma în osteosarcom, în special după radioterapie.

Tumori osoase diverse

Sarcomul Ewing și tumora neuroectodermală primitivă

Sarcomul Ewing și tumorile neuroectodermale primitive (PNET, primitive neuroectodermal tumors) sunt tumori maligne cu celule mici albastre primitive ale osului și ale țesuturilor moi. Ele au anumite caracteristici moleculare (descrise mai jos) și sunt considerate ca fiind variante ale aceleiași tumori, diferența dintre ele fiind dată doar de gradul diferențierii neuroectodermale și de manifestările clinice. PNET prezintă diferențiere neurală clară, în timp ce sarcoamele Ewing sunt nediferențiate.

Sarcomul Ewing reprezintă 6-10% din tumorile maligne osoase. După osteosarcom este a doua ca frecvență între sarcoamele osoase la copil. Majoritatea pacienților au vârsta de 10-15 ani, iar 80% sunt mai tineri de 20 de ani. Băieții sunt ușor mai frecvent afectați decât fetele și există o predilecție rasială evidentă pentru rasa albă; rasa neagră și cea galbenă sunt rar afectate. Anomalia cromozomială comună este o translocatie care determină fuziunea genei *EWS* din poziția 22q2 cu un membru al familiei *ETS* de factori de transcripție. Partenerii de fuziune cei mai frecvenți sunt gena *FLI1* din poziția 11q24 și gena *ERG* din poziția 21q22. Proteina himerică rezultată are funcții de factor de transcripție, dar modul exact prin care participă la oncogeneză rămâne necunoscut; au fost propuse efecte asupra diferențierii, a proliferării și a supraviețuirii. La nivel practic, aceste translocatii au importanță diagnostică, de vreme ce aproximativ 95% din tumori au t(11;22)(q24;q12) sau t(21;22)(q22;q12).

MORFOLOGIE

Sarcomul Ewing/PNET apare în cavitatea medulară și invadează corticala și periostul formând o masă tumorală moale, albicioasă-cenușie, adesea cu arii de hemoragie și necroză. Este alcătuită din plaje de celule monomorfe, mici, rotunde care sunt ușor mai mari decât limfocitele; caracteristic, au puține mitoze și puțină stromă (Fig. 20-14). Celulele au citoplasmă puțină, bogată în glicogen. Prezența **rozetelor Homer-Wright** (celule tumorale dispuse în jurul unei zone centrale fibrilare) indică diferențiere neurală.

Manifestări clinice

Sarcomul Ewing/PNET se manifestă caracteristic ca o masă tumorală dureroasă, care crește în diafizele oaselor lungi tubulare și a oaselor plate pelviene. Unii pacienți au semne și simptome sistemice sugestive pentru o infecție. Studiile imagistice evidențiază o tumoră litică distructivă cu margini infiltrative și extensie în țesuturile moi adiacente. Există o reacție periostală caracteristică cu depunere de os cu aspect în foi de ceapă.

Tratamentul include chimioterapie și excizie chirurgicală cu sau fără radioterapie. Rata de supraviețuire la 5 ani este în prezent de 75% pentru pacienții cu tumori localizate.

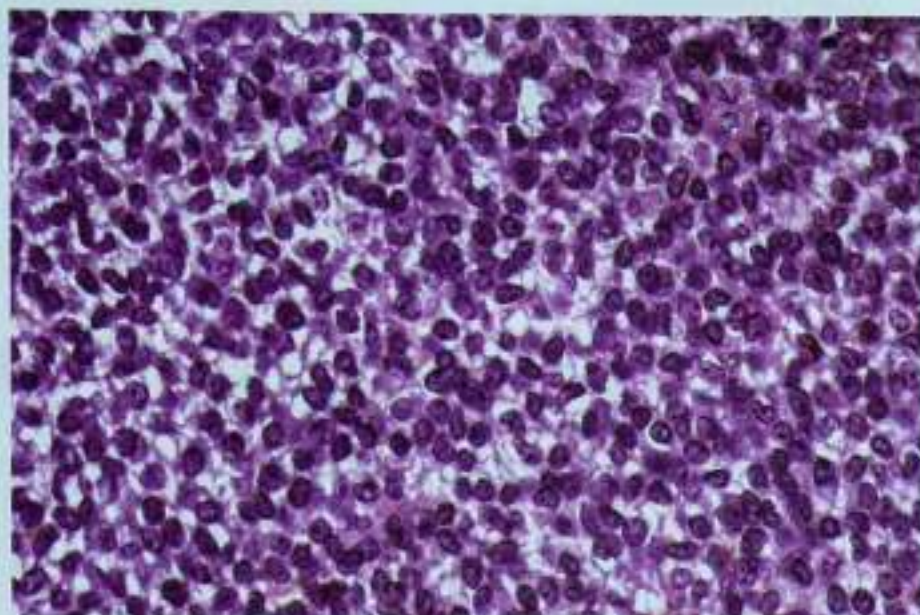


Figura 20-14 Sarcom Ewing. Plaje de celule mici rotunde cu citoplasmă puțină, palidă.

Tumora cu celule gigante a osului

Tumorile cu celule gigante (TCG) conțin numeroase celule gigante multinucleate de tip osteoclastic – de aici și sinonimul de *osteoclastom*. TCG este o tumoră osoasă relativ frecventă, benignă, dar agresivă local, care apare de obicei în decadele 3-5 de viață. În ciuda numelui său, testele moleculare au arătat că doar componenta celulară mononucleară este neoplazică. Aceste celule pot fi legate de celulele precursori osteoblastice, deoarece exprimă ligandul RANK, care poate stimula dezvoltarea adiacentă de celule de tip osteoclastic non-neoplazice.

MORFOLOGIE

TCG este o formațiune mare, brun-violacee, adesea prezentând degenerare chistică. Este alcătuită din celule mononucleate ovale, monomorfe, care conțin peste 100 de nuclei (Fig. 20-15). Mitozele sunt de obicei frecvente. Pot fi prezente frecvent și necroza, hemoragia și formarea de os reactiv.

Evoluție clinică

Deși poate fi afectat aproape orice os, majoritatea TCG iau naștere în epifize, afectând și metafizele oaselor lungi din jurul genunchiului (femurul distal și tibia proximală), determinând adesea durere. Ocazional, TCG se manifestă prin fractură pe os patologic. Majoritatea sunt tumori solitare. Radiologic, TCG sunt mari, pur osteolitice și situate excentric; corticala supraiacentă este adesea distrusă, determinând o masă proeminentă de țesut moale înconjurată de un înveliș subțire de os reactiv. Deși TCG sunt considerate benigne, aproximativ jumătate recidivează după chiuretarea simplă și până la 2% se extind la plămâni ca leziuni localizate care se vindecă prin excizie locală.

Boala metastatică

Tumorile metastatice sunt cele mai frecvente tumori maligne care afectează osul. Căile de diseminare includ (1) extensia directă; (2) diseminarea limfatică sau hematogenă și (3) însămânțarea intraspinală. Orice cancer poate disemina în oase, dar anumite tumori au o predilecție specială pentru țesutul osos. La adulți, peste 75% din metastazele osoase

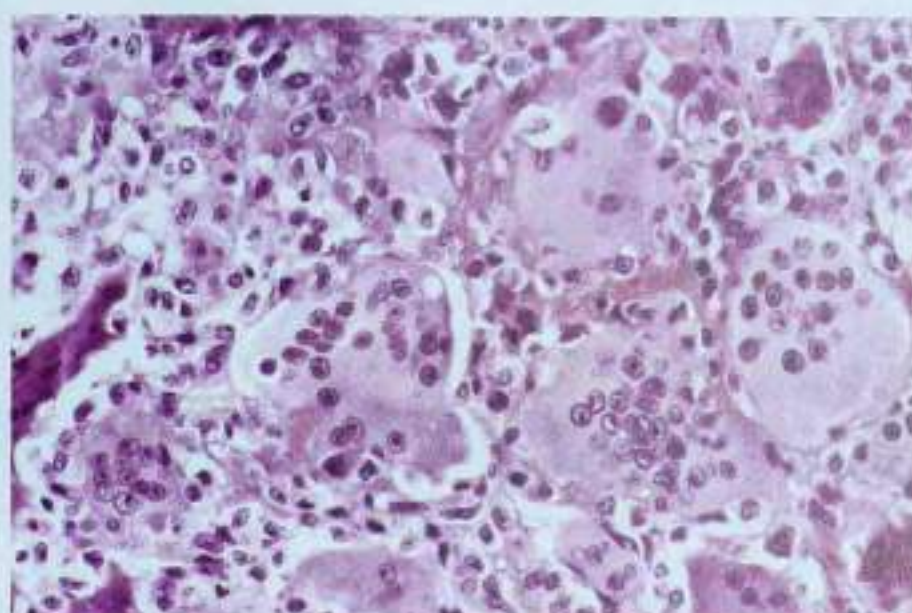


Figura 20-15 Tumoră benignă cu celule gigante incluzând numeroase celule gigante multinucleate și celule mononucleare.

își au originea în cancere ale prostatei, ale sânului, ale rinichiului și ale plămânului. La copii, neuroblastomul, tumora Wilms, osteosarcomul, sarcomul Ewing și rhabdomyosarcomul sunt cele mai frecvente surse de metastaze osoase.

Majoritatea metastazelor afectează scheletul axial (coloana vertebrală, pelvisul, coastele, craniul, sternul), femurul proximal și humerusul, în ordine descrescătoare. Măduva roșie din aceste zone, cu rețeaua ei capilară bogată, încetinește fluxul sanguin, iar mediul extracelular bogat în factori de creștere facilitează implantarea și creșterea celulelor tumorale.

Aspectul radiologic al metastazelor poate fi pur litic, pur blastic, sau le poate include pe ambele. În leziunile litice (e.g. din tumorile cu origine renală, pulmonară și din melanom), celulele metastatice secretă substanțe, cum ar fi prostaglandinele, interleukinele și proteina înrudită cu parathormonul care stimulează resorbția osoasă osteoclastică; celulele tumorale nu resorb os direct. Similar, tumorile metastatice care determină reacție osteoblastică (e.g. adenocarcinomul de prostată) stimulează formarea osteoblastică de os. Majoritatea metastazelor induc o reacție mixtă, litică și blastică.

REZUMAT

Tumorile osoase

- Majoritatea tumorilor osoase sunt clasificate în funcție de țesutul normal de origine; matricea condroidă și osoasă sunt aproximativ egal reprezentate. Leziunile benigne sunt mult mai frecvente decât cele maligne. Tumorile metastatice sunt cea mai frecventă formă de malignitate osoasă.
- Tipurile tumorale majore pot fi clasificate astfel:
 - Defectul fibros cortical/fibromul non-osificant – celule fusiforme dispuse storiform
 - Displazia fibroasă – trabecule arcuite de os imatur înconjurate de fibroblaste benigne
 - Osteomul osteoid – insule de os imatur, afectând caracteristic femurul proximal sau tibia
 - Osteocondromul – proeminențe acoperite de cartilaj ale cartilajelor de creștere epifizare
 - Encondromul – noduli de cartilaj hialin

Tumora cu celule gigante – alcătuită dintr-un amestec de celule mononucleate neoplazice și celule gigante de tip osteoclastic reactive, care ocupă caracteristic epifizele oaselor lungi

- Neoplasme maligne

Osteosarcomul – tumoră mezenchimală malignă care formează os; 20% din tumorile osoase primitive

Condrosarcomul – tumoră mezenchimală malignă care formează cartilaj

Sarcomul Ewing – tumoră agresivă cu celule mici rotunde întâlnită la adolescenți cu rearanjamente ale genei *EWS*.

SISTEMUL ARTICULAR

Articulațiile sunt afectate de o mare varietate de afecțiuni, care includ leziuni degenerative, infecțioase, mediate imun, dezechilibre metabolice și neoplasme. În această secțiune sunt discutate cele mai frecvente forme de artrită – adică, osteoartrita sau boala articulară degenerativă, anumite artrite autoimune, guta și artrita infecțioasă – alături de cele mai frecvente două tumori articulare benigne.

ARTRITA

Osteoartrita

Osteoartrita, sau boala articulară degenerativă, este cea frecventă afecțiune articulară. Este o parte frecventă, dar nu inevitabilă a îmbătrânirii și este o cauză importantă a dizabilităților fizice la persoanele cu vârsta peste 65 de ani. Caracteristica fundamentală a osteoartritei este degenerescența cartilajului articular; modificările structurale la osului subiacent sunt cel mai probabil secundare. Deși termenul de osteoartrită implică o boală inflamatorie, osteoartrita este de fapt o boală degenerativă a cartilajului articular în care condrocitele răspund la solicitări biomecanice și biologice într-un mod care duce la distrugerea matricei.

În majoritatea cazurilor, osteoartrita apare insidios cu vârsta și fără o cauză declanșatoare aparentă (*osteoartrită primară*). În aceste cazuri, boala este de obicei *oligoarticulară* (adică afectează doar câteva articulații), cel mai frecvent fiind afectate articulațiile mâinilor, genunchilor, șoldurilor și coloanei vertebrale. În circumstanțe neobișnuite (sub 5% din cazuri), când osteoartrita apare la vârste tinere, există

în mod caracteristic câteva afecțiuni predispozante, cum ar fi traumatismul anterior, malformațiile congenitale sau bolile sistemice cum ar fi ocronoza, hemocromatoza sau obezitatea marcată. În aceste condiții, boala este numită *osteoartrită secundară* și adesea afectează una sau mai multe articulații predispuse. Sexul are o oarecare influență; genunchii și mâinile sunt mai frecvent afectate la femei, în timp ce șoldurile sunt mai frecvent afectate la bărbați. Se estimează că povara economică reprezentată de osteoartrită în Statele Unite este de peste 33 de miliarde \$ pe an.

MORFOLOGIE

Modificările precoce din osteoartrită includ alterări ale compoziției și structurii matricei. Condrocitele au capacitate limitată de a prolifera, iar unele se divid formând mici clone de celule care secretă matrice nou sintetizată. Ulterior, apare **fragmentarea și fisurarea verticală și orizontală ale matricei** pe măsură ce straturile superficiale ale cartilajului sunt degradate (Fig. 20-16, A). Examinarea macroscopică în acest stadiu relevă aspectul moale, granular al suprafeței cartilajului articular, afecțiune numită **condromalacie**. În final, porțiuni mici de cartilaj sunt complet pierdute, iar suprafața osului subcondral este expusă și netezită (lustruită) de fricțiune, căpătând aspect de fildeș lustruit (**os eburnat**) (Fig. 20-16, B). Osul spongios subiacent este menținut doar de activitatea osteoblastică. Mici fracturi pot disloca fragmente de cartilaj și os subcondral în articulație, formând corpi liberi

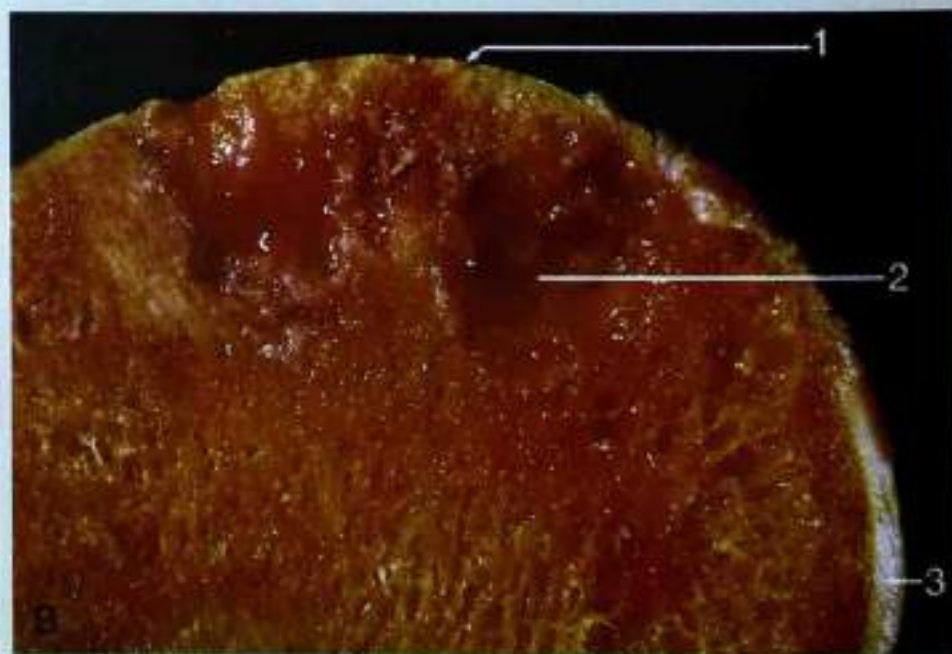


Figura 20-16 Osteoartrită. **A**, Imagine histologică a fragmentării caracteristice a cartilajului articular. **B**, Osteoartrită severă, cu eburnare a suprafeței articulare; imaginea prezintă osul subcondral (1), un chist subcondral (2) și cartilajul articular rezidual (3).

intraarticulare. Breșele de fractură permit lichidului sinovial să intre forțat în regiunile subcondrale formând chisturi cu pereți fibroși. **Osteofitele** polipoide (excreșcențe osoase) se dezvoltă pe marginile suprafeței articulare. În boala severă, un **panus** fibro-sinovial acoperă porțiunile periferice ale suprafeței articulare.

PATOGENEZĂ

Cartilajul articular este cel mai afectat de modificările degenerative din osteoartrită. Cartilajul articular normal are două funcții: (1) alături de lichidul sinovial, permite mișcări teoretic lipsite de frecare în articulație; și (2) în articulațiile care suportă greutatea, disipă greutatea de-a lungul suprafeței articulare într-un mod care permite oaselor subiacente să absoarbă șocul și greutatea. Aceste funcții depind de elasticitatea cartilajului (pentru a-și recăpăta arhitectura normală după compresie) și de capacitatea lui de a avea rezistență mare la tracțiune. Aceste proprietăți sunt conferite de proteoglicani, respectiv de colagenul de tip II, ambele produse de condrocite. Ca și în osul adult, cartilajul articular suferă permanent degradare și înlocuire matriceală. Funcția normală a condrocitelor este esențială pentru menținerea sintezei și degradării cartilajului; orice dezechilibru poate duce la osteoartrită.

Funcția condrocitelor este afectată de mai mulți factori. Deși osteoartrita nu este exclusiv un proces de rupere prin uzură, stresul mecanic și îmbătrânirea au un rol foarte important. **Factorii genetici**, inclusiv polimorfismul și mutațiile genelor care codifică componente ale matricei și moleculele de semnalizare, contribuie la susceptibilitatea de a face osteoartrită. Riscul de osteoartrită crește de asemenea odată cu creșterea densității osoase și cu nivelurile constant crescute de estrogen.

Indiferent de stimulul declanșator, există un dezechilibru în expresia, activitatea și semnalizarea citokinelor și ale factorilor de creștere care rezultă din degradarea și pierderea matricei.

Osteoartrita precoce este caracterizată prin degenerarea cartilajului care conține mai multă apă și mai puțini proteoglicani (componenta proteoglicanică conferă turgescență și elasticitate). Rețeaua de colagen de tip II este de asemenea diminuată, probabil ca rezultat al scăderii sintezei locale și al distrucției crescute; apoptoza condrocitară este crescută. În general, rezistența la tracțiune și elasticitatea cartilajului sunt compromise. Ca răspuns la aceste modificări degenerative, condrocitele proliferază și încearcă să „repare” leziunile prin sinteza de colagen și proteoglicani noi. Deși aceste modificări reparatorii sunt inițial capabile să păstreze echilibrul, modificările matricei și pierderea condrocitelor predomină, în final.

Evoluție clinică

Osteoartrita este o boală insidioasă, care afectează predominant pacienții începând cu vârsta de 50-60 de ani. Simptomele și semnele caracteristice includ durere profundă, chinuitoare, exacerbată de folosirea articulației, redoare matinală, crepitații (pocnituri sau zgomote de frecare în articulație) și limitarea gamei de mișcări. Afectarea găurii spinale de către osteofite poate duce la compresiunea rădăcinii nervoase cu durere radiculară, spasme musculare, atrofie musculară și deficite neurologice. Șoldurile, genunchii, vertebrele lombare inferioare și cervicale, articulațiile interfalangiene proximale și distale ale mâinii, primele articulații carpo-metacarpiene și primele articulații tarso-metatarsiene sunt frecvent afectate. *Nodulii Heberden* de la degete, reprezentând osteofite proeminente ale articulațiilor interfalangiene distale, sunt caracteristici la femei. Pe lângă inactivitate completă, nu există niciun mod previzibil de a preveni sau opri evoluția osteoartritei primare; boala se poate stabiliza timp de mai mulți ani, dar, în general evoluează lent. În timp pot apărea deformări semnificative ale articulațiilor, dar spre deosebire de artrita reumatoidă (discutată mai jos), fuziunea nu are loc. Tratamentul este de obicei simptomatic, cu înlocuirea articulației în cazurile severe. O comparație a aspectelor morfologice ale celor două afecțiuni este prezentată în Figura 20-17.

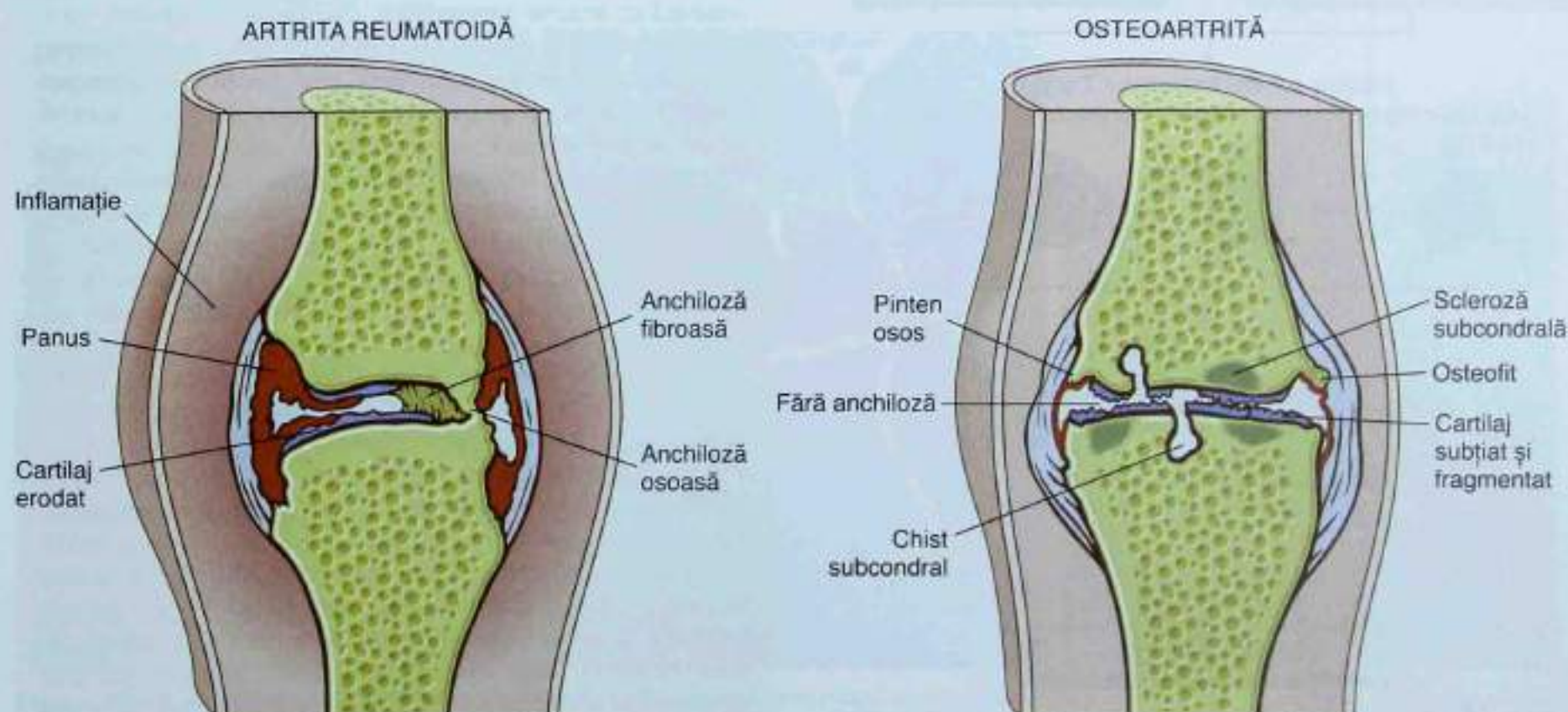


Figura 20-17 Comparație între caracteristicile morfologice ale artritei reumatoide (AR) și ale osteoartritei.

Artrita reumatoidă

Artrita reumatoidă (AR) este o boală inflamatorie sistemică, cronică, autoimună, care afectează multe țesuturi dar atacă în principal articulațiile. Determină o sinovită non-septică proliferativă care evoluează frecvent spre distrugerea cartilajului articular și a osului subiacent ducând la artrită invalidantă. Când apare afectarea extraarticulară – de exemplu afectare cutanată, cardiacă, vasculară, musculară și pulmonară – AR poate fi asemănătoare cu lupusul sau cu sclerodermia.

AR este o afecțiune relativ frecventă, cu o prevalență de aproximativ 1%; este de 3-5 ori mai frecventă la femei decât la bărbați. Incidența maximă se înregistrează între decadele a doua și a patra de viață, dar poate apărea la orice vârstă.

PATOGENEZĂ

AR este o boală autoimună care implică interacțiuni complexe și incomplet cunoscute ale factorilor de risc genetici și de mediu cu sistemul imun. Modificările patologice sunt determinate în principal de **inflamația mediată de citokine, limfocitele T CD4+ fiind principala sursă de citokine** (Fig. 20-18). Mulți pacienți produc și **anticorpi împotriva peptidelor ciclice citrinate (PCC)**, care pot contribui la leziunile articulare. PCC sunt derivate din proteine în care resturile de arginină sunt convertite

posttranslațional la resturi de citrulină. În AR, anticorpii împotriva fibrinogenului, a collagenului de tip II, a α -enolazei și a vimentinei citrinate sunt cei mai importanți și pot forma complexe imune care se depozitează în articulații. Acești anticorpi sunt markeri de diagnostic pentru boală și pot fi implicați în leziunile tisulare.

Ca și alte boli autoimune, AR este o tulburare în care factorii genetici și de mediu contribuie la distrugerea toleranței la auto-antigene.

- **Factori genetici:** Se estimează că 50% din riscul de a dezvolta AR este legat de factori genetici. Susceptibilitatea la artrita reumatoidă este legată de locusul HLA-DRB1. Studii recente de înlănțuire genică și de asociere la nivelul întregului genom au relevat un număr mare de gene non-HLA al căror polimorfism este asociat cu AR. Există o asociere puternică cu polimorfismul genei PTPN22, care codifică o tirozin-fosfatază care se consideră că inhibă activarea limfocitelor T.
- **Factori de mediu:** Au fost luați în considerare mulți agenți infecțioși ale căror antigene pot activa limfocitele T și B, dar niciunul nu a putut fi implicat cu certitudine. Așa cum a fost menționat mai sus, la minim 70% din pacienți sângele conține anticorpi anti-PCC, care pot fi produși în timpul inflamației. Agresiunile inflamatorii și de mediu, cum ar fi fumatul și infecțiile pot induce citrulinarea anumitor proteine, creând noi epitopi care declanșează reacții autoimune.

S-a propus ipoteza că boala este inițiată la o persoană predispusă genetic de activarea limfocitelor T helper CD4+ ca răspuns la unii agenți artritogeni, posibil microbieni, sau la un auto-antigen cum ar fi PCC (Fig. 20-18). În sinoviala inflamată se identifică limfocite T_H1 și T_H17 CD4+, limfocite B activate, plasmocite și macrofage, ca și alte celule inflamatorii, iar în cazurile severe pot fi prezenți foliculi limfoizi cu centrii clari germinativi. Numeroase citokine, inclusiv IL-1, IL-8, TNF, IL-6, IL-17 și interferon- γ , au fost identificate în lichidul sinovial. Citokinele produse de limfocitele T activate recrutează leucocite, cum ar fi macrofagele, ale căror produși determină leziuni tisulare și activează și sinoviocitele locale producând enzime proteolitice, cum ar fi collagenaza, care mediază distrucția cartilajului, a ligamentelor și a tendoanelor articulațiilor. Creșterea activității osteoclastice în articulații contribuie la distrucția osoasă în artrita reumatoidă; aceasta poate fi determinată de producerea unei citokine ligand RANK din familia TNF de către limfocitele T activate. În ciuda cantității mari de citokine produse în articulații în AR, TNF pare să joace un rol central. Acesta este demonstrat de eficiența remarcabilă a antagoniștilor TNF la pacienții cu această boală, chiar și la cei rezistenți la alte tratamente.

Se suspectează din numeroase observații experimentale și clinice că și autoanticorpii joacă un rol în această boală. Contribuția anticorpilor anti-PCC a fost menționată anterior. Aproximativ 80% din pacienți au anticorpi de tip imunoglobuline M serice (IgM) (și, mai rar, IgA) care se leagă de porțiunea Fc a IgG proprii. Acești anticorpi sunt numiți **factor reumatoid**. Pot forma complexe imune cu auto-IgG care se depozitează în articulații și în alte țesuturi, ducând la inflamație și leziuni tisulare. Totuși, rolul factorului reumatoid în patogeniza leziunilor articulare sau extraarticulare nu a fost stabilit. Se pare că există două variante de AR, una caracterizată prin prezența de anticorpi anti-PCC și de factor reumatoid, și alta în care lipsesc acești autoanticorpi.

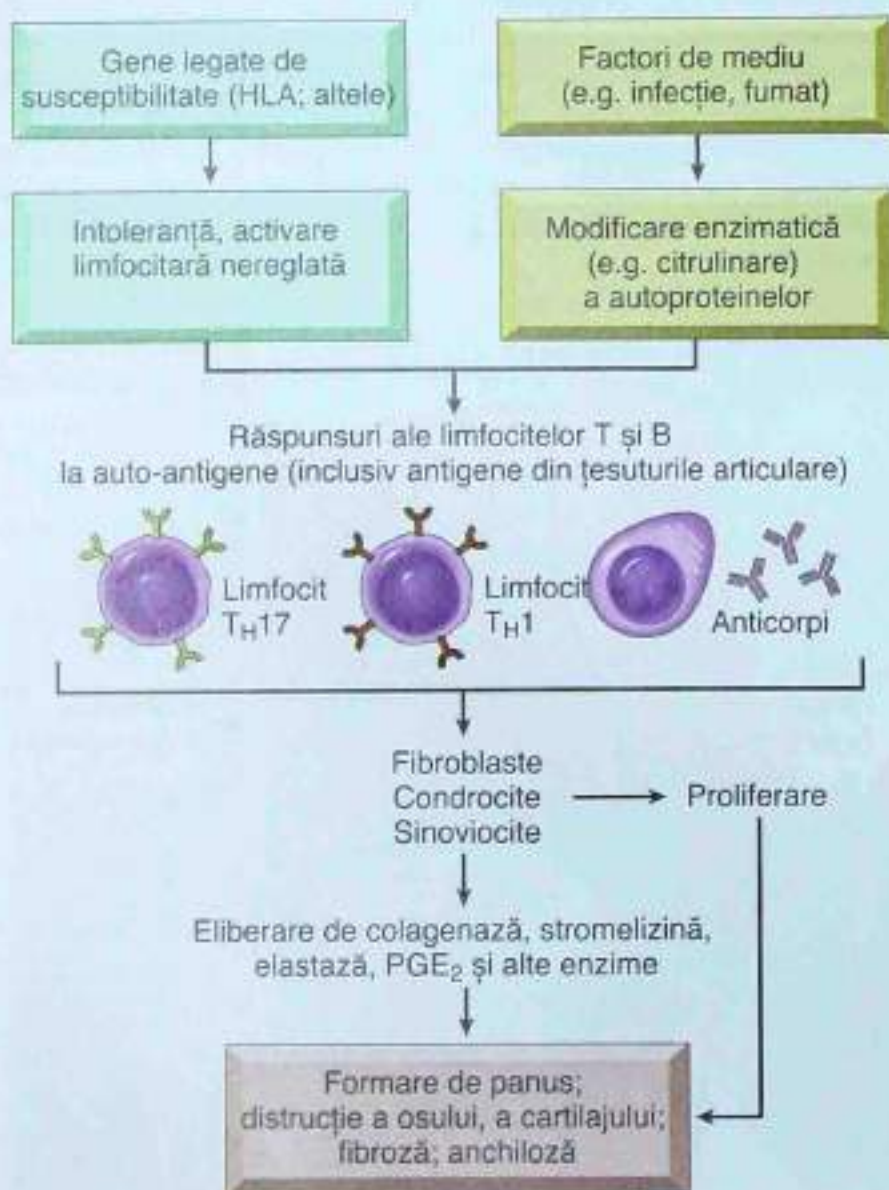


Figura 20-18 Procesele principale implicate în patogeniza artritei reumatoide.

MORFOLOGIE

În AR se întâlnește un spectru larg de modificări morfologice; cele mai grave apar în articulații. AR se manifestă de obicei, ca **artrită simetrică, afectând mai ales articulațiile mici** ale mâinilor și ale picioarelor, gleznele, genunchii, încheieturile mâinilor, coatele și umerii. Cel mai adesea sunt afectate articulațiile proximale interfalangiene și metacarpofalangiene, dar articulațiile interfalangiene distale sunt cruțate. Afectarea coloanei vertebrale, când apare, este limitată la coloana cervicală superioară; de asemenea, afectarea articulației șoldului este extrem de rară. La examenul histologic, articulațiile afectate prezintă **sinovită papilară cronică** caracterizată prin (1) hiperplazie și proliferare celulară sinovială; (2) infiltrat inflamator perivascular dens (formând frecvent foliculi limfoizi) în sinovială, compus din limfocite T CD4+, plasmocite și macrofage; (3) vascularizație crescută determinată de angiogeneză; (4) neutrofile și agregate de fibrină organizată pe suprafața sinovială și în spațiul articular și (5) activitate crescută a osteoclastelor în osul subiacent, provocând penetrare sinovială și eroziune osoasă periarticulară. Aspectul clasic este acela de **panus**, format din proliferare a celulelor epiteliului sinovial amestecate cu celule inflamatorii, țesut de granulație și țesut conjunctiv fibros; creșterea exagerată a acestui țesut este atât de explozivă încât membrana sinovială, de obicei subțire și netedă, se transformă în proiecții ample, edematoase, în formă de frunză (viloase) (Fig. 20-19, A-C). După instalarea bolii apare edemul țesuturilor moi periarticulare. Manifestarea inițială clasică este tumefacția fusiformă a articulațiilor interfalangiene proximale. Odată cu evoluția bolii, cartilajul articular subiacent panusului se erodează și în timp este practic distrus. Boala poate afecta și osul juxtaarticular, unde va produce eroziuni. În cele din urmă, panusul umple spațiul articular iar **fibroza și osificarea** consecutivă pot provoca **anchiloză** permanentă. Semnele distinctive la radiografie sunt revărsatul articular și osteopenia juxtaarticulară însoțită de eroziuni și îngustarea spațiului articular

și de dispariția cartilajului articular. Distrugerea tendoanelor, a ligamentelor și a capsulelor articulare produce deformări caracteristice, precum deviația radială a încheieturii mâinii, deviația ulnară a degetelor și anomalii de flexie-hiperextensie ale degetelor (deformare în gât de lebădă, deformare în butonieră).

Nodulii reumatoizi subcutanați se dezvoltă la aproape un sfert dintre pacienți, de-a lungul suprafeței extensoare a antebrațului sau al altor zone supuse presiunii mecanice; rareori, aceștia pot apărea în plămâni, inimă, aortă și în alte viscere. Nodulii reumatoizi sunt formațiuni ferme, nedureroase, ovale sau rotunde, cu diametru de aproximativ 2 cm. Microscopic ei se caracterizează printr-un focar central de necroză fibrinoidă înconjurat de o palisadă de macrofage, care la rândul ei este înconjurată de țesut de granulație și de limfocite (Fig. 20-20).

Pacienții cu boală erozivă severă, cu noduli reumatoizi și cu titruri serice mari de **factor reumatoid** prezintă riscul de a dezvolta sindroame vasculitice; vasculita acută necrozantă poate afecta artere mici sau mari. Afectarea seroaselor se poate manifesta ca pleurită și/sau pericardită fibrinoasă. Parenchimul pulmonar poate fi afectat de fibroza interstițială progresivă. Modificările oculare, precum uveita și cheratoconjunctivita (similară cu cea întâlnită în sindromul Sjögren; vezi Capitolul 4), pot fi severe în unele cazuri.

Manifestări clinice

Deși AR este în principiu o artrită poliarticulară simetrică, pot exista și simptome sistemice precum slăbiciunea, alterarea stării generale și subfebrilitatea. Multe dintre manifestările sistemice sunt provocate de aceiași mediatori care determină inflamația articulară (e.g. IL-1, TNF). Artrita apare mai întâi insidios, ca durere sau redoare a articulațiilor, în special dimineața. Pe măsură ce boala avansează, articulațiile se umflă, mișcarea este limitată și în timp poate apărea anchiloză completă. Afectarea vasculitică a extremităților poate da naștere fenomenului Raynaud și

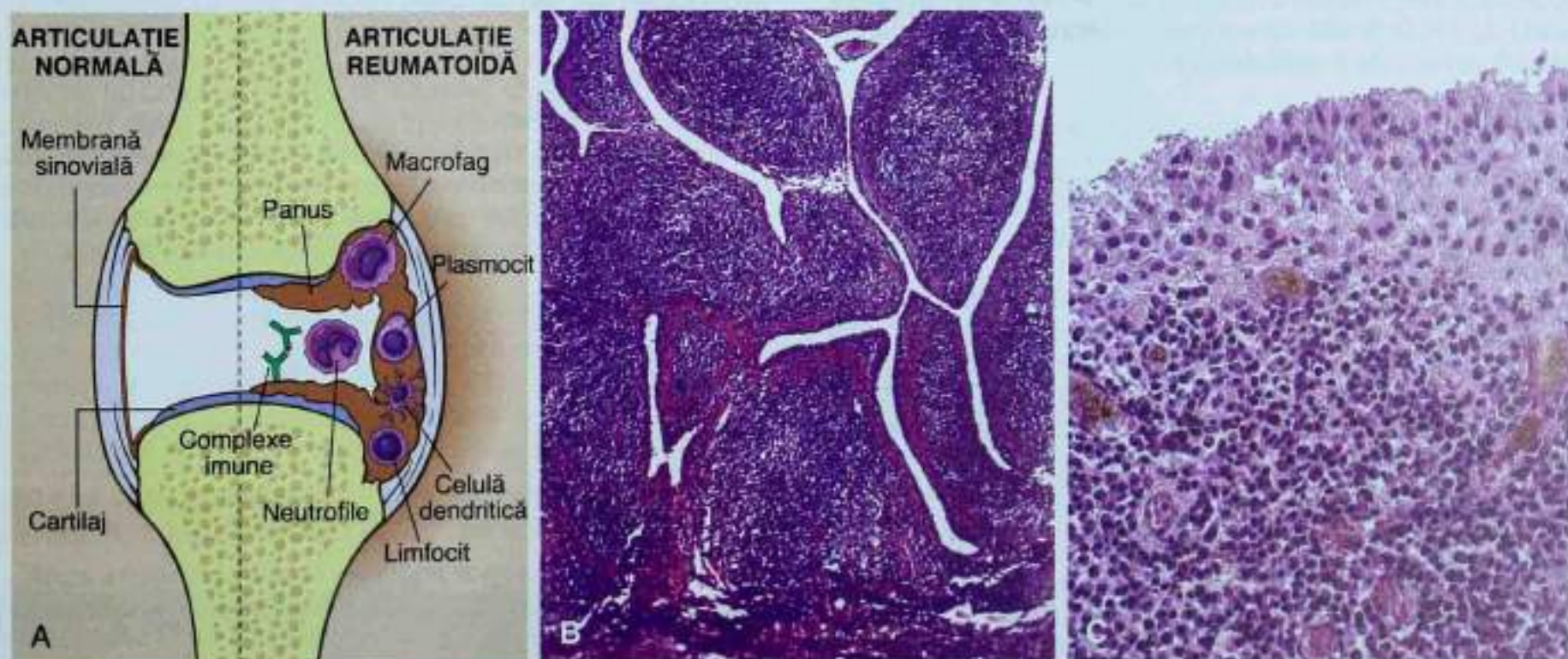


Figura 20-19 Artrită reumatoidă. **A**, Leziune articulară. **B**, Sinovială prezentând hiperplazie papilară determinată de infiltratul inflamator dens. **C**, Sinoviocite hipertrofiate cu numeroase limfocite și plasmocite subiacente.

(A, Modificat cu permisiune după Feldmann M: Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol 2:364, 2002)

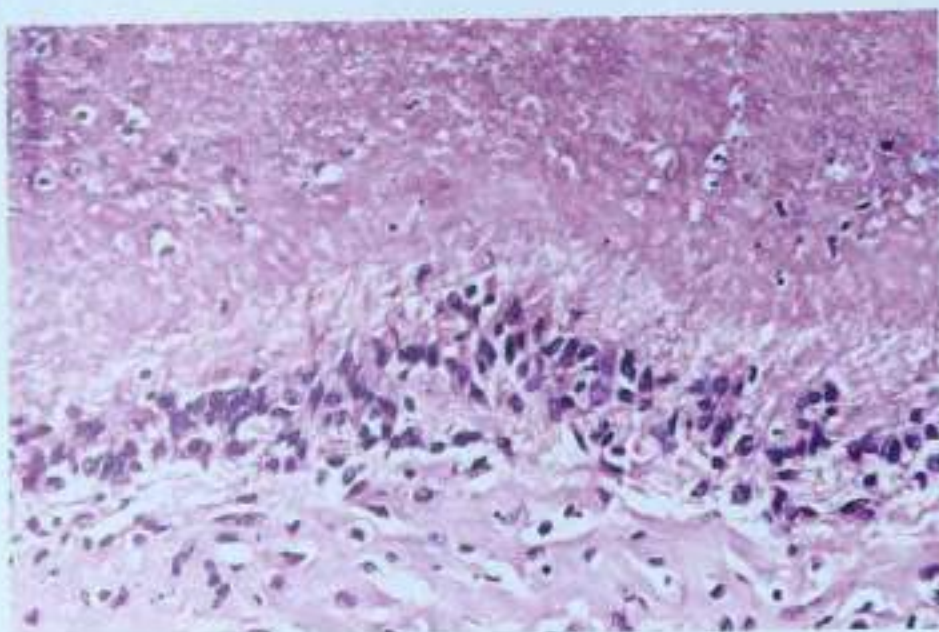


Figura 20-20 Nodul reumatoid. Zonă serpiginosă de collagen necrobiotic înconjurat de histiocite în palisadă.

ulcerelor cronice ale picioarelor. Această afectare multisistemică trebuie deosebită de lupus, sclerodermie, polimiozită, dermatomiozită și boala Lyme, ca și de alte forme de artrită. În stabilirea corectă a diagnosticului sunt utile: (1) investigațiile radiologice; (2) lichidul sinovial steril, tulbure, cu vâscozitate scăzută, cu formare redusă de agregate de mucină și neutrofile purtătoare de incluzii, și (3) anticorpi anti-PCC și factorul reumatoid (la 80% din pacienți).

Evoluția clinică a AR este foarte variabilă. La o minoritate dintre pacienți, boala se poate stabiliza și poate chiar regresa; totuși, la cei mai mulți pacienți, ea urmează un traseu cronic de remisiune-recidivă. Din punct de vedere istoric, evoluția naturală a bolii s-a caracterizat prin distrugere progresivă a articulațiilor, provocând invaliditate după 10 până la 15 ani. Prognosticul a fost îmbunătățit dramatic de progresele terapeutice recente, care au inclus tratamentul agresiv al AR la debut și introducerea unor agenți biologici foarte eficienți de antagonizare a TNF. AR este o cauză importantă a amiloidozei secundare (Capitolul 4), care apare la 5-10% din acești pacienți, în special la cei cu boală severă de lungă durată.

Artrita reumatoidă juvenilă

Artrita reumatoidă juvenilă (ARJ) nu reprezintă o singură boală, ci un grup de tulburări multifactoriale cu componentă de mediu și genetică. Aceste tulburări sunt de etiologie necunoscută și sunt clasificate în funcție de simptome ca oligoartrită, poliartrită și forme sistemice (boala Still). De obicei afectează articulațiile mari, iar semnele și simptomele ca tumefacția articulațiilor, căldură, durere și pierderea funcției, încep înaintea vârstei de 16 ani și continuă mai mult de 6 săptămâni. Pot fi prezente și manifestări inflamatorii extraarticulare, precum uveita. Factorii de risc frecvenți sunt predispoziția genetică (cum ar fi anumite tulpini ale genelor HLA și PTPN22) și, posibil, infecția. Ca și în AR a adulților, patogeniza este probabil să implice activarea limfocitelor T_H1 și T_H17 , care determină la rândul lor limfocitele B, macrofagele și fibroblastele să producă anticorpi și o varietate de citokine ca TNF, IL-1 și IL-6, care, în cele din urmă, provoacă leziuni ale structurilor articulare.

Spondiloartropatiile seronegative

Aspecte clinice, morfologice și genetice deosebesc aceste tulburări de artrita reumatoidă și de alte artrite. Spondiloartropatiile au următoarele caracteristici:

- Modificări patologice care debutează în zonele de inserție a ligamentelor de oase, mai degrabă decât în sinovială
- Afectarea articulațiilor sacroiliace, cu sau fără artrită a altor articulații periferice
- Absența factorului reumatoid (de aici denumirea de *seronegative*)
- Asocierea cu HLA-B27

Acest grup de tulburări cuprinde mai multe forme clinice al căror prototip este spondilita anchilozantă. Altele sunt sindromul Reiter, artrita psoriazică, spondilita asociată cu boli inflamatorii intestinale și artropatiile reactive post-infecțioase (e.g. cu *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Helicobacter* sau *Campylobacter*). Sacroileita este o manifestare frecventă în toate aceste tulburări; ele se deosebesc unele de altele după articulațiile periferice afectate, precum și după manifestările extrascheletice asociate (de exemplu, uretrita, conjunctivita și uveita sunt caracteristice pentru sindromul Reiter). Deși se crede că la originea spondiloartropatiilor seronegative se află infecții declanșatoare și mecanisme imune, patogeniza lor rămâne necunoscută.

Guta

Guta afectează aproximativ 1% din populație și are predilecție pentru sexul masculin. Este cauzată de prezența unor cantități excesive de acid uric, un produs final al metabolismului purinelor, în țesuturi și în fluidele corporale. Cristalele de urat monosodic precipită din fluidele corporale suprasaturate și provoacă o reacție inflamatorie acută. Guta se caracterizează prin episoade recurente de artrită acută, însoțite uneori de formarea de agregate cristaline mari numite *tofi* și, în cele din urmă, de deformarea permanentă a articulațiilor. Deși un nivel crescut al acidului uric este o componentă esențială a gutei, nu toate persoanele care au această modificare dezvoltă gută, iar factorii genetici și de mediu contribuie la patogeniza acesteia. Formele de gută se împart clasic în primare și secundare, care cuprind aproximativ 90% și, respectiv, 10% din cazuri (Tabelul 20-3). *Guta primară* se referă la cazurile în care cauza principală este necunoscută sau (mai puțin frecvent) în care boala este determinată de o tulburare metabolică congenitală care provoacă hiperuricemie. În *guta secundară* cauza hiperuricemiei este cunoscută, dar gută nu este neapărat tulburarea clinică principală sau dominantă.

MORFOLOGIE

Modificările morfologice principale în gută sunt artrita acută, artrita tofacee cronică, tofi cu localizări diverse și nefropatia gutoasă.

Artrita acută se caracterizează printr-un infiltrat neutrofilic dens la nivelul membranei sinoviale și al lichidului sinovial. **Cristale de urat monosodic** lungi, subțiri, în

Tabelul 20-3 Clasificarea formelor de gută

Categorie clinică	Tulburare metabolică
Guta primară (90% din cazuri)	
Defecte enzimatice – necunoscute (85-90% din cazuri)	Supraproducție de acid uric Excreție normală (majoritatea) Excreție crescută (o minoritate) Excreție deficitară de acid uric în condițiile unei producții normale
Defecte enzimatice cunoscute – e.g. deficitul parțial de HGPRT (rar)	Supraproducția de acid uric
Guta secundară (10% din cazuri)	
Asociată cu turnover crescut al acizilor nucleici – e.g. leucemii	Supraproducție de acid uric însoțită de excreție urinară crescută
Boală renală cronică	Excreție redusă a acidului uric în condițiile unei producții normale
Tulburări congenitale ale metabolismului	Supraproducție de acid uric însoțită de excreție urinară crescută, e.g. deficit complet de HGPRT (sindromul Lesch-Nyhan)

HGPRT, hipoxantin guanin fosforibozil transferaza.

formă de ac, sunt întâlnite frecvent în citoplasma neutrofilelor, precum și în mănunchiuri mici în membrana sinovială. Sinoviala este edemațiată și congestivă și conține celule inflamatorii mononucleare dispersate. Când episodul de cristalizare se încheie și cristalele redevin solubile, criza se remite.

Artrita tofacee cronică se dezvoltă prin precipitarea repetată a cristalelor de urat în timpul episoadelor acute. Urații pot forma o crustă densă pe suprafețele articulare și pot forma depozite vizibile în sinovială (Fig. 20-21, A). Sinoviala devine hiperplazică, fibroasă și îngroșată de infiltratul inflamator, formând un panus care distruge cartilajul subiacent, provocând eroziunea oaselor juxtaarticulare. În cazurile grave se produce anchiloza fibroasă sau osoasă, ducând la pierderea funcției articulare.

Tofii sunt patognomonici pentru gută. Ei sunt formați din agregate mari de cristale de urat înconjurate de o reacție inflamatorie intensă cu limfocite, macrofage și celulele gigante de corp străin, care încearcă să fagociteze depozitele de cristale (Fig. 20-21, B). Tofii pot apărea în cartilajul articulațiilor și în ligamentele, tendoanele și țesuturile moi periarticulare, inclusiv în lobii urechilor, în cartilajele nazale și pe tegumentul vârfului degetelor. Tofii superficiali pot provoca ulceratii masive ale tegumentului supraiacent.

Nefropatia gutoasă se referă la complicațiile renale cauzate de depunerea de urat, cu formarea de tofi în medulara renală, precipitări intratubulare, sau cristale libere de acid uric și calculi renali. Complicațiile secundare, ca pielonefrita, pot apărea în special dacă există obstrucție urinară.

PATOGENEZĂ

Nivelurile mari de acid uric pot fi determinate de supraproducția sau de excreția redusă de acid uric, sau de ambele (Tabelul 20-3). Cele mai multe cazuri de gută se



Figura 20-21 Guta. **A**, Haluce amputat cu tofi albi care afectau articulația și țesuturile moi. **B**, Microfotografie a unui tof gutoș. Un agregat de cristale de urat dizolvate este înconjurat de fibroblaste reactive, celule inflamatorii mononucleare și celule gigante.

caracterizează prin supraproducție primară de acid uric. Mai puțin frecvent, acidul uric este produs în cantități normale și hiperuricemia apare din cauza excreției renale scăzute a uraților. Pentru înțelegerea acestor mecanisme este justificată o scurtă trecere în revistă a sintezei și excreției normale a acidului uric.

- **Sinteza acidului uric.** Acidul uric este produsul final al catabolismului purinelor; în consecință, sinteza crescută de urat reflectă de obicei o anumită anomalie în producția de nucleotide purinice. Sinteza nucleotidelor purinice se realizează pe două căi diferite, dar interconectate: sinteza de novo și interconversia.
- **Sinteza de novo** reprezintă sinteza nucleotidelor purinice din precursori non-purinici.
- **Interconversia** reprezintă sinteza nucleotidelor purinice din baze purinice libere, provenite din aportul alimentar și din catabolismul acizilor nucleici și al nucleotidelor purinice.
- **Excreția acidului uric.** Acidul uric seric este filtrat liber de către glomerul și este aproape complet resorbit în tubii proximali ai rinichiului. O mică parte din acidul uric resorbit este apoi secretată de nefronul distal și excretată prin urină.

Deși cauza biosintezei excesive de acid uric din **guta primară** este necunoscută în cele mai multe cazuri, unii pacienți au defecte enzimatice identificabile. De exemplu, lipsa completă

a HGPRT, o enzimă esențială pentru interconversie, provoacă **sindromul Lesch-Nyhan**. În **guta secundară** hiperuricemia poate fi cauzată de producția crescută de urat (e.g. liza celulară rapidă din timpul chimioterapiei pentru limfom sau pentru leucemie) sau de excreția scăzută (insuficiență renală cronică) sau de ambele. Excreția renală redusă poate fi determinată și de medicamente precum diureticele tiazidice, probabil din cauza efectelor asupra transportului tubular al acidului uric.

Oricare ar fi cauza, nivelurile crescute de acid uric din sânge și din alte fluide corporale (e.g. lichidul sinovial) provoacă precipitarea cristalelor de urat monosodic. Aceasta declanșează o reacție în lanț care culminează cu leziunea articulară (Fig. 20-22). Se crede că cristalele de urat activează direct sistemul complementului, determinând producerea de mediatori chemotactici și proinflamatori. Cristalele sunt fagocitate de macrofage și recunoscute de receptorul numit inflamazom (Capitolul 2), care este activat și care stimulează producția de citokină IL-1. IL-1 este un mediator al inflamației care determină acumularea locală de neutrofile și macrofage în articulații și în membranele sinoviale. Aceste celule se activează și produc eliberarea unei serii de mediatori suplimentari, printre care chemokine, alte citokine, radicali liberi toxici și leucotriene – în special leucotriena B_4 . Neutrofilele activate eliberează și enzime lizozomale distructive. De asemenea, citokinele pot activa direct celulele

sinoviale și condrocitele, care eliberează proteaze (e.g. collagenaza) ce agravează leziunea tisulară. Artrita acută rezultată se remite de obicei în mai multe zile sau săptămâni, chiar și netratată. Totuși, crizele repetate pot produce leziuni permanente, care caracterizează artrita tofacee cronică.

Manifestări clinice

Guta este mai frecventă la bărbați decât la femei; de obicei, nu provoacă simptome înainte de vârsta de 30 de ani. Factorii de risc pentru această boală cuprind obezitatea, consumul excesiv de alcool, consumul de hrană bogată în purine, diabetul, sindromul metabolic și insuficiența renală. Polimorfismul genelor implicate în transportul și în homeostazia uratului, precum *URAT1* și *GLUT9*, este de asemenea asociat cu hiperuricemia și cu guta.

Sunt recunoscute patru stadii clasice: (1) hiperuricemia asimptomatică, (2) artrita gutoasă acută, (3) guta „intercritică” și (4) guta tofacee cronică. *Hiperuricemia asimptomatică* apare în jurul pubertății, la bărbați și, după menopauză, la femei. După un șir lung de ani, *artrita acută* apare sub forma unei dureri articulare chinuitoare, cu debut brusc, asociată cu eritem și căldură locală; simptomele sistemice sunt rare, cu excepția, posibil, a unei febre ușoare. În majoritatea cazurilor, prima criză este monoarticulară;

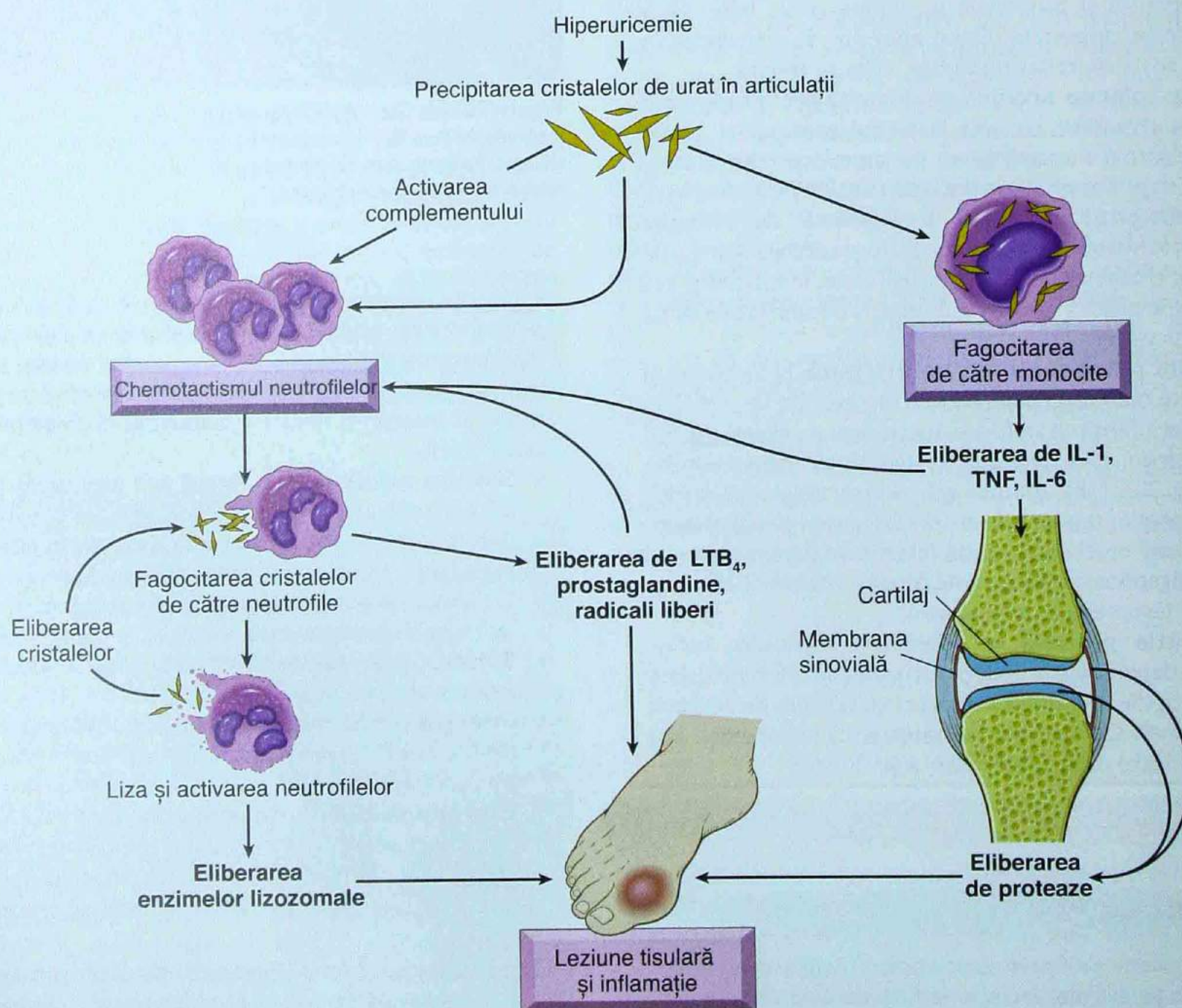


Figura 20-22 Patogeneza artritei gutoase acute. IL, interleukină; LTB_4 , leucotriena B_4 ; TNF, factorul de necroză tumorală.

50% apar prima dată la articulația metatarsofalangiană (haluce) și 90% la picior, la gleznă, la călcâi sau la încheietura mâinii. Netratată, artrita gutoasă acută poate dura de la câteva ore la săptămâni, dar treptat se remite complet și pacientul intră într-o perioadă asimptomatică intercritică. Deși unele persoane norocoase nu mai au niciodată altă criză, cele mai multe suferă un al doilea episod în câteva luni până la câțiva ani. În lipsa unei terapii adecvate, crizele reapar la intervale mai scurte și devin frecvent poliarticulare. În cele din urmă, după aproximativ zece ani, simptomele nu se mai remit complet după fiecare criză și boala evoluează către *gută tofacee cronică*. În acest stadiu, radiografiile pun în evidență eroziuni osoase juxtaarticulare caracteristice, provocate de depozitele de cristale și de dispariția spațiului articular. Boala are evoluție cronică, mutilantă.

Manifestările renale ale gutei pot fi colici renale asociate cu pasajul nisipului și al calculilor, iar boala poate evolua la nefropatie gutoasă cronică. La aproximativ 20% din persoanele cu gută cronică decesul se produce prin insuficiență renală.

Există numeroase medicamente care întrerup sau previn crizele acute de artrită și care mobilizează depozitele tofacee. Tratamentul medicamentos este important, deoarece multe aspecte ale gutei sunt legate de durată și de severitatea hiperuricemiei. În general, gută nu scurtează semnificativ durata vieții, dar cu siguranță poate scădea calitatea vieții.

Pseudoguta

Pseudoguta este cunoscută și sub denumirea de *condrocalcinoză* sau, mai oficial, boala depozitelor de cristale de pirofosfat de calciu. Depozitele de cristale apar mai întâi în structuri cartilaginose precum meniscurile, discurile intervertebrale și suprafețele articulare. Când depozitele devin suficient de mari se pot rupe, și produc o reacție inflamatorie. De obicei, pseudoguta apare pentru prima dată după vârsta de 50 de ani, devine mai frecventă odată cu avansarea în vârstă și ajunge, în cele din urmă, la o prevalență de 30-60% la vârsta de 85 de ani sau mai mult. Nu există nicio predispoziție legată de sex sau de rasă.

Deși nu sunt cunoscute căile care duc la formarea cristalelor, probabil ele implică supraproducția sau descompunerea redusă a pirofosfatului, ceea ce determină acumularea lui și, în cele din urmă, cristalizarea alături de calciu în matricea care înconjoară condrocitele. Mutațiile unui transportor transmembranar al pirofosfatului sunt asociate unei forme familiale rare a bolii, în care cristalele se dezvoltă relativ timpuriu în timpul vieții, iar osteoartrita este severă.

O mare parte din patologia articulară din pseudogută implică recrutarea și activarea celulelor inflamatorii și este similară cu cea din gută (vezi mai sus). Semnele clinice pot dura de la câteva zile la săptămâni, iar afectarea articulațiilor poate fi monoarticulară sau poliarticulară; cel mai frecvent sunt afectați genunchii, urmați de articulațiile mâinilor, coate, umeri și glezne. În final, aproximativ 50% din pacienți suferă leziuni articulare semnificative. Terapia este de susținere; niciun tratament cunoscut nu previne sau nu încetinește formarea de cristale.

Artrita infecțioasă

Microorganismele de orice fel se pot fixa în articulații în timpul diseminării hematogene. Infecția structurilor

articulare se poate produce și prin inoculare directă sau prin difuziune prin contiguitate dintr-un focar de osteomielită sau dintr-un abces de țesut moale. Artrita infecțioasă este gravă deoarece poate provoca distrugerea rapidă a articulațiilor și deformări permanente.

Artrita septică

Bacteriile se pot fixa în articulații în cursul episoadelor de bacteriemie; infecția articulară cu astfel de microorganisme provoacă aproape inevitabil artrită septică (piogenă). Deși aproape orice bacterie poate fi agentul etiologic, *Haemophilus influenzae* predomină la copiii mai mici de 2 ani, *S. aureus* este principalul agent etiologic la copiii mai mari și la adulți, iar gonococul este prevalent la adolescenții mai mari și la adulții tineri. Pacienții cu siclemie sunt predispuși la infecția cu *Salmonella* la orice vârstă. Ambele sexe sunt afectate în mod egal, cu excepția artritei gonococice, care apare în special la femeile active sexual. Din acest grup, cele cu deficiențe ale anumitor fracțiuni ale complementului (C5, C6 și C7) sunt în mod special predispuse la infecțiile gonococice diseminate și, prin urmare, la artrită.

Prezentarea clasică se caracterizează prin instalare bruscă a durerii, eritem și tumefiere a articulațiilor afectate, cu limitarea amplitudinii mișcărilor. Febra, leucocitoza și creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) sunt frecvente. În infecțiile gonococice, evoluția tinde să fie mai degrabă subacută. În 90% din cazurile de artrită septică non-gonococică, infecția afectează o singură articulație – de obicei genunchiul, urmat în ordine de șold, umăr, cot, încheietura mâinii și articulațiile sternoclaviculare. Aspiratul articular conține de obicei un lichid purulent în care poate fi identificat agentul etiologic.

Artrita Lyme

Boala Lyme este cauzată de infecția cu spirocheta *Borrelia burgdorferi*, transmisă de căpușele din specia *Ixodes ricinus*; aceasta a fost numită după orașul din Connecticut unde boala a fost pentru prima dată recunoscută în anii 1970. Cu mai mult de 20.000 de cazuri raportate anual, este cea mai frecventă boală produsă de un artropod în SUA. Ca și altă spirochetoză importantă, sifilisul, boala Lyme afectează mai multe sisteme de organe și, în forma sa clasică, are o evoluție cu trei stadii succesive. În *stadiul 1*, spirochetele de *Borrelia* se înmulțesc la locul mușcăturii căpușei și provoacă o zonă de eritem care se extinde, adesea cu un centru indurat sau palid. Leziunea cutanată, numită *eritem cronic migrator* (erythema chronicum migrans), poate fi însoțită de febră și de adenopatie, dar de obicei dispare în câteva săptămâni. În *stadiul 2*, *stadiul diseminării precoce*, spirochetele se răspândesc pe cale sanguină și produce leziuni cutanate circulare secundare, adenopatie, durere articulară sau musculară migratoare, aritmii cardiace și meningită, adesea cu afectarea nervilor cranieni. Anticorpii împotriva antigenelor de *Borrelia*, utili pentru diagnostic (de obicei IgM și IgG), apar în ser în acest stadiu al bolii. Totuși, unele spirochete se sustrag reacțiilor mediate de anticorpi și limfocite T ale gazdei, rămânând sechestrate în sistemul nervos central sau în celulele endoteliale. În *stadiul 3*, *stadiul diseminării tardive*, care apare la 2-3 ani după mușcătura inițială, organismele *Borrelia* din boala Lyme provoacă artrită cronică, uneori cu leziuni severe ale articulațiilor mari și encefalită care variază în severitate de la ușoară la invalidantă.

Artrita Lyme se dezvoltă la aproximativ 60-80% din pacienții netratați și este aspectul dominant al bolii în fază avansată. Artrita poate fi cauzată de reacțiile imune

împotriva antigenelor de *Borrelia* care reacționează încrucișat cu proteinele din articulații, dar mecanismele exacte nu sunt elucidate. Boala are caracter migrator, cu remisiuni și recidive. Ea afectează în primul rând articulațiile mari, în special genunchii, umerii, coatele și gleznele, în ordine descrescătoare a frecvenței. Examenul histologic relevă o sinovită papilară cronică cu hiperplazie sinoviocitară, cu depunere de fibrină, infiltrate inflamatorii mononucleare și îngroșări în coajă de ceapă ale pereților arteriali; în cazurile grave, aspectele morfologice se aseamănă îndeaproape cu cele din artrita reumatoidă. Numai în 25% din cazuri impregnațiile argintice pun în evidență microorganismele, iar diagnosticul de certitudine al artritei Lyme poate depinde de tabloul clinic, care cuprinde istoricul medical și/sau teste serologice. Artrita cronică cu formare de panus și cu deformări permanente apare la aproximativ 1 din 10 pacienți.

REZUMAT

Artrita

- *Osteoartrita (boala degenerativă articulară)* este de departe cea mai frecventă boală articulară; în primul rând este o afecțiune degenerativă a cartilajelor articulare în care descompunerea matricei depășește sinteza. Inflamația este secundară. Vasta majoritate a cazurilor apare fără o cauză favorizantă aparentă în afară de înaintarea în vârstă. Producția locală de citokine proinflamatorii și de alți mediatori (IL-1, TNF, oxid nitric) poate contribui la progresia degenerării articulare.
- *Artrita reumatoidă (AR)* este o boală inflamatorie autoimună cronică care afectează în primul rând articulațiile, în special articulațiile mici, dar poate afecta mai multe țesuturi. AR este cauzată de o reacție autoimună împotriva antigenelor proprii precum proteinele citrinate, care provoacă un răspuns inflamator cu limfocite T în articulații însoțite de producția de citokine care activează fagocitele ce distrug țesuturi și stimulează proliferarea celulelor sinoviale (sinovită). Citokina TNF joacă un rol central, iar antagoniștii TNF sunt foarte utili. Anticorpii pot contribui de asemenea la evoluția bolii.
- *Guta și pseudoguta.* Nivelurile crescute ale acidului uric din circulația sanguină (*guta*) sau de pirofosfat de calciu (*pseudoguta*) pot provoca depunerea de cristale în spațiul articular. Recrutarea și activarea celulelor inflamatorii determină degradarea cartilajelor, fibroză și artrită.
- Infecția directă a spațiului articular (*artrita septică*) sau reacțiile imune încrucișate la infecțiile sistemice (e.g. în unele cazuri de *artrită Lyme*) pot produce inflamație și leziuni articulare.

TUMORI ȘI LEZIUNI PSEUDO-TUMORALE ARTICULARE

Neoplasmele primare articulare sunt rare și de obicei benigne; în general, ele reflectă tipurile de celule și de țesuturi (membrana sinovială, vasele, țesutul fibros și cartilajul) cu origine articulară. Tumorile benigne sunt mult mai frecvente decât corespondentele lor maligne. Rarele neoplasme maligne ale acestor structuri sunt discutate mai jos împreună cu tumorile de părți moi. Prin comparație, leziunile reactive pseudo-tumorale, precum ganglionii și chisturile sinoviale sunt mult mai frecvente decât

neoplasmele; de obicei, acestea sunt cauzate de traumatisme sau de procese degenerative. Aici vor fi discutate cele mai frecvente sau cele mai semnificative clinic leziuni pseudo-tumorale și neoplasme articulare și ale țesuturilor moi asociate.

Ganglionul și chisturile sinoviale

Un *ganglion* este un chist mic (cu diametru mai mic de 1,5 cm) localizat în apropierea capsulei articulare sau a tecii tendonului; articulația mâinii este în special o localizare frecventă. Leziunile se manifestă sub formă de noduli de mărimea unui bob de mazăre, fermi sau fluctuanți, translucizi. Microscopic, ei sunt alcătuiți din spații umplute cu lichid, lipsite de bordaj celular vizibil deoarece sunt delimitate de degenerarea chistică a țesutului conjunctiv. Coalescența cristalelor adiacente poate produce leziuni multiloculare. Conținutul chisturilor se aseamănă cu lichidul sinovial, deși adesea nu există nicio comunicare cu spațiul articular. De obicei, ganglionii sunt complet asimptomatici. Tratamentul clasic pentru aceștia este „terapia biblică”: lovirea zonei afectate cu tom gros este în general suficientă pentru ruperea chistului, dar acumularea poate reapărea. În ciuda numelui lor, nu au nicio legătură cu ganglionii sistemului nervos.

Hernierea membranei sinoviale printr-o capsulă articulară sau hipertrofia masivă a unei burse pot da naștere unui *chist sinovial*. Un exemplu este *chistul Baker* care apare în fosa poplitee.

Tumora tenosinovială cu celule gigante

Tumora tenosinovială cu celule gigante (TGCT, tenosynovial giant cell tumor) este un termen general pentru mai multe neoplasme benigne strâns înrudite ale sinovialei. Deși aceste leziuni au fost considerate anterior niște proliferații reactive (de aici vechea denumire de *sinovită*), ele sunt sistematic asociate cu o translocatie (1;2) dobândită care determină fuzionarea promotorului genei collagenului 6A3 de secvența de cod a factorului de creștere M-CSF. Exemplele clasice sunt tumora tenosinovială difuză cu celule gigante, cunoscută anterior ca *sinovita vilonodulară pigmentară* (PVNS, pigmented villonodular synovitis), care afectează sinoviala articulară, și tumora tenosinovială localizată cu celule gigante, cunoscută și ca *tumora cu celule gigante de teacă tendinoasă*. Ambele tipurile apar de obicei la persoane cu vârste între 20-50 de ani, fără predispoziție de sex.

MORFOLOGIE

Macroscopic, TGCT variază de la brun-roșcate la galbene-portocalii. În forma difuză, membrana sinovială articulară devine o masă contorsionată alcătuită din pliuri brun-roșcate, proiecții digitiforme și noduli (Fig. 20-23, A). În schimb, tipul localizat este bine delimitat și circumscris. Celulele tumorale din ambele leziuni se aseamănă cu sinoviocitele, fiind prezente și numeroase macrofage încărcate cu hemosiderină, celule gigante de tip osteoclaste și collagen stromal hialinizat (Fig. 20-23, B). Celulele tumorale se răspândesc de-a lungul suprafeței sinoviale și infiltrază compartimentul subsinovial. În TGCT localizată, celulele proliferază sub forma unui agregat nodular solid. Alte aspecte frecvente sunt depozitele de hemosiderină, macrofagele spumoase, celulele gigante multinucleate și ariile de fibroză.

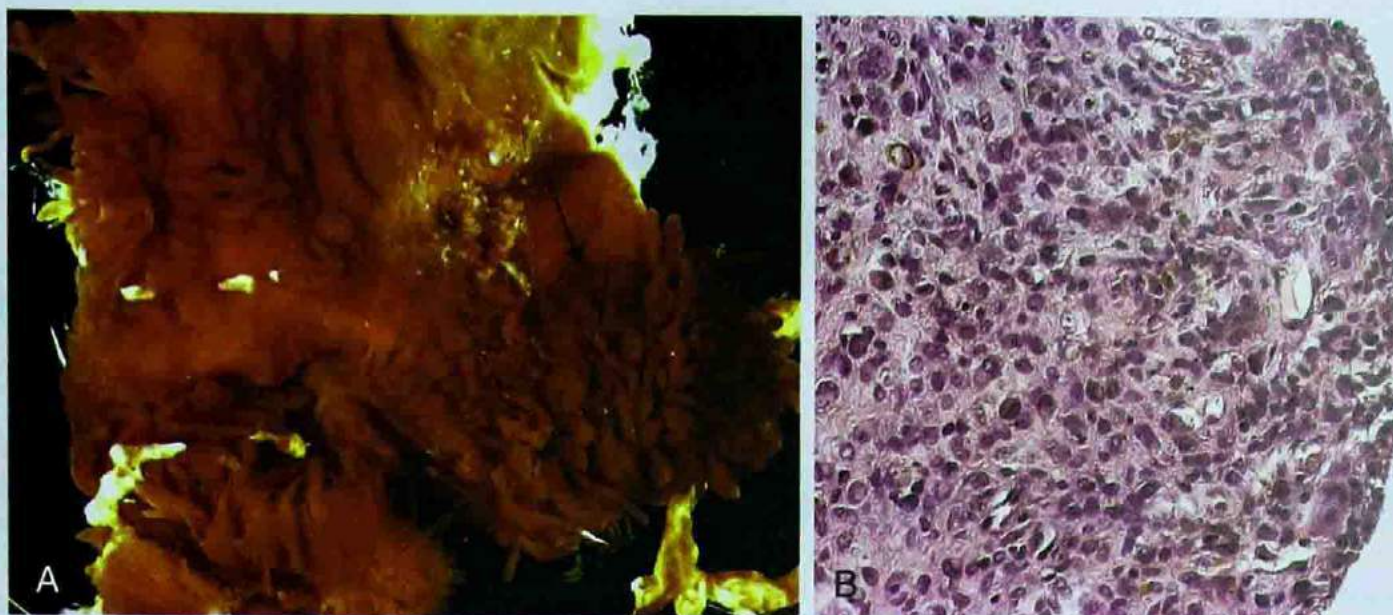


Figura 20-23 Tumoră tenosinovială cu celule gigante, tipul difuz. **A**, Sinovială excizată cu vili și noduli tipici pentru forma difuză (săgeata). **B**, Plaje de proliferări celulare în tumora tenosinovială cu celule gigante, care proemină sub epiteliul sinovial.

Manifestări clinice

TGCT difuză mimează de obicei o artrită monoarticulară; ea afectează genunchiul în 80% din cazuri, urmat de șold și de gleznă. De obicei, pacienții acuză durere, blocarea și tumefierea repetată a articulației. Progresia tumorii limitează mobilitatea articulară. Leziunile agresive produc eroziuni osoase și ale țesuturilor adiacente, ducând la confundarea acestora cu alte tumori. În schimb, TGCT localizată apare ca o masă unică, cu creștere lentă, nedureroasă, care afectează frecvent articulația mâinii și

tecile tendinoase ale degetelor de la mână; este cea mai frecventă tumoră de părți moi a mâinii. Eroziunea corticală a oaselor adiacente apare în aproximativ 15% din cazuri. Ambele leziuni se pretează la rezecția chirurgicală, dar sunt, de asemenea, predispuse la recidivă locală. Recunoașterea asocierii dintre TGCT și rearanjarea și supraexpresia genei M-CSF a stat la baza unor studii ale antagoniștilor M-CSF sau ale receptorului înrudit cu acesta (M-CSFR, o tirozin kinază); au fost raportate unele rezultate excelente.

PĂRȚILE MOI

Prin convenție, termenul de *părți moi* descrie orice țesut nonepitelial, altul decât țesuturile osos, cartilaginose, nervos central, hematopoietic și limfatic. În această secțiune sunt prezentate tumorile de părți moi, care sunt clasificate în funcție de tipul de țesut spre care se diferențiază, adică țesutul adipos, țesutul fibros și țesutul neurovascular (Tabelul 20-4). Totuși, în unele neoplasme de părți moi nu este cunoscut niciun echivalent normal. Deși tumorile de părți moi sunt clasificate pe baza liniilor recognoscibile de diferențiere, dovezile actuale arată că aceste tumori provin din celule stem mezenchimale pluripotente și nu sunt rezultatul transformării maligne a celulelor mezechimale mature. Cu excepția neoplasmelor musculaturii striate (vezi mai departe), tumorile benigne de părți moi depășesc ca număr echivalentele lor maligne de cel puțin 100 de ori. În Statele Unite sunt diagnosticate anual aproximativ 12.000 de sarcoame de părți moi, reprezentând mai puțin de 1% din toate formațiunile maligne invazive. Totuși, ele provoacă 2% din toate decesele prin cancer, ceea ce reflectă caracterul lor mortal.

Cele mai multe tumori de părți moi apar în lipsa unei cauze anterioare; sunt rareori implicate expunerea la radiații, arsurile sau expunerea la toxine. Sarcomul Kaposi (Capitolul 9) este asociat cu virusul herpetic uman 8, dar probabil că la om virusurile nu sunt importante în patogenizarea celor mai multe sarcoame. O mică minoritate de tumori de părți moi este asociată cu sindroame genetice, mai ales cu neurofibromatoza tip 1 (neurofibromul, schwannomul malign), cu sindromul Gardner (fibromatoza), cu sindromul Li-Fraumeni (sarcomul de părți moi) și

sindromul Osler-Weber-Rendu (telangiectazia). Anomaliile cromozomiale și mutațiile genetice specifice din aceste sindroame oferă indicii importante pentru geneza neoplasmelor. Ca și în cazul rudelor mezenchimale, neoplasmele hematopoietice, multe tumori de părți moi sunt asociate unor rearanjări cromozomiale foarte caracteristice, cel mai frecvent unor translocatii care oferă o perspectivă asupra patogenizei și sunt utile pentru diagnostic. Astfel, unele tumori, precum sarcomul sinovial, aproape că sunt definite prin translocatiile asociate lor.

Tumorile de părți moi pot avea orice localizare, dar aproximativ 40% din sarcoame apar la nivelul membrelor inferioare, în special la nivelul coapselor. În timp ce incidența totală a sarcoamelor crește cu vârsta, 15% din ele apar la copii. Unele sarcoame tind să apară la anumite grupuri de vârstă – de exemplu, rabdomiosarcomul în copilărie, sarcomul sinovial la adulții tineri și liposarcomul și sarcomul pleiomorf fibroblastic sau cel pleiomorf nediferențiat la adulți mai în vârstă. De obicei, tratamentul sarcoamelor de părți moi constă în excizie chirurgicală largă (frecvent fără amputație), radioterapia și terapia sistemică fiind rezervate pentru tumori mari de grad înalt.

Prognosticul este influențat de mai multe caracteristici ale sarcoamelor de părți moi:

- **Aspectul histopatologic.** Acesta este evaluat prin examen histologic, imunohistochimie, microscopie electronică, citogenetică și genetică moleculară, care, în unele cazuri, sunt indispensabile pentru stabilirea diagnosticului corect.

Tabelul 20-4 Tumorile de părți moi

Tumori ale țesutului adipos
Lipoame
Liposarcoame
Tumori și leziuni pseudo-tumorale ale țesutului fibros
Fasciită nodulară
Fibromatoze
Fibromatoză superficială
Fibromatoză profundă
Fibrosarcom
Tumori fibrohistiocitare
Histiocitom fibros
Dermatofibrosarcom protuberans
Sarcom pleiomorf fibroblastic/ sarcom pleiomorf nediferențiat (histiocitom fibros malign)
Tumori ale mușchilor striati
Rabdomiom
Rabdomiosarcom
Tumori ale mușchilor netezi
Leiomiom
Tumori ale mușchilor netezi cu potențial malign incert
Leiomiosarcom
Tumori vasculare
Hemangiom
Limfangiom
Hemangioendoteliom
Angiosarcom
Tumori ale nervilor periferici
Neurofibrom
Schwannom
Tumora cu celule granulare
Tumori maligne ale tecii nervilor periferici
Tumori cu histogeneză incertă
Sarcom sinovial
Sarcom alveolar de părți moi
Sarcom epitelioid

- **Gradul.** Gradul, de obicei pe o scară de la I la III, se stabilește în funcție de gradul de diferențiere, numărul mediu de mitoze pe câmp cu obiectiv mare, celularitate, pleiomorfism și o estimare a extinderii necrozei (reflectă rata de creștere). Indexul mitotic și cel necrotic sunt cei mai importanți factori de predicție.
- **Stadializarea.** În cazul tumorilor mai mari de 20 cm, metastazele apar în 80% din cazuri; în schimb, pentru tumori de 5 cm sau mai mici, metastazele apar în doar 30% din cazuri.
- **Localizarea.** În general, tumorile care apar în zone superficiale (e.g. tegument) au un prognostic mai bun decât leziunile profunde; global, rata de supraviețuire la 10 ani pentru sarcoame este de aproximativ 40%.

În continuare urmează o prezentare individuală a tumorilor și a leziunilor pseudotumorale; sunt descrise aici numai cele mai frecvente forme. Altele sunt descrise în diverse capitole ale acestui volum.

TUMORI ALE ȚESUTULUI ADIPOS

Lipomul

Lipoamele sunt tumori benigne ale țesutului adipos și sunt cele mai frecvente tumori de părți moi la adulți. Cele mai multe lipoame sunt leziuni unice; existența a mai multe lipoame sugerează, de obicei, prezența unor sindroame ereditare rare. Lipoamele pot fi subclasificate pe baza aspectului lor histologic și/sau a rearanjărilor cromozomiale caracteristice. Cele mai multe lipoame sunt mase mobile, cu creștere lentă, nedureroase (deși angiolipoamele se pot manifesta prin durere locală); excizia completă este de regulă curativă.

Lipoamele simple (subtipul cel mai comun) sunt mase moi, galbene, bine încapsulate, formate din adipocite mature; ele pot avea dimensiuni foarte variate. La examinarea histologică sunt alcătuite din adipocite albe mature, fără pleiomorfism.

Liposarcomul

Liposarcoamele sunt neoplasme maligne cu diferențiere adipocitară. Ele apar cel mai frecvent în a cincea și a șasea decadă de viață. Cele mai multe liposarcoame se dezvoltă în țesuturile moi profunde sau în retroperitoneu. Prognosticul liposarcoamelor este puternic influențat de subtipul histologic; tumorile bine diferențiate cresc lent și au un prognostic mai favorabil decât tipurile agresive, mixoid/cu celule rotunde și pleiomorf, care tind să recidiveze după excizie și să metastazeze în plămâni. Amplificarea unei regiuni a 12q este frecventă în liposarcoamele bine diferențiate; această regiune conține gena *MDM2*, al cărei produs leagă și degradează proteina p53. O translocatie cromozomială t(12;16) este asociată cu liposarcoamele mixoide/cu celule rotunde; această rearanjare creează o genă de fuziune care codifică un factor anormal de transcripție care poate interfera cu diferențierea adipocitară.

MORFOLOGIE

Liposarcoamele se manifestă de obicei ca leziuni relativ bine circumscrise. Se cunosc mai multe subtipuri histologice diferite: tipul de grad scăzut, **liposarcomul bine diferențiat** și **liposarcomul mixoid/cu celule rotunde**, caracterizat printr-o matrice extracelulară mucinoasă abundentă. Unele leziuni bine diferențiate pot fi dificil de deosebit de lipoame, în timp ce tumorile foarte slab diferențiate pot fi asemănătoare cu alte malignități de grad înalt. În cele mai multe cazuri **sunt prezenți lipoblaști**, celule care indică diferențierea adipoasă; ele au vacuole citoplasmice lipidice care deformează nucleul în semilună (Fig. 20-24) și un aspect asemănător adipocitelor fetale.

TUMORI ȘI LEZIUNI PSEUDO-TUMORALE FIBROASE

Proliferările de țesut fibros sunt un grup eterogen de leziuni. La un capăt al spectrului, *fasciita nodulară* nu este o tumoră adevărată, ci mai degrabă o proliferare reactivă,

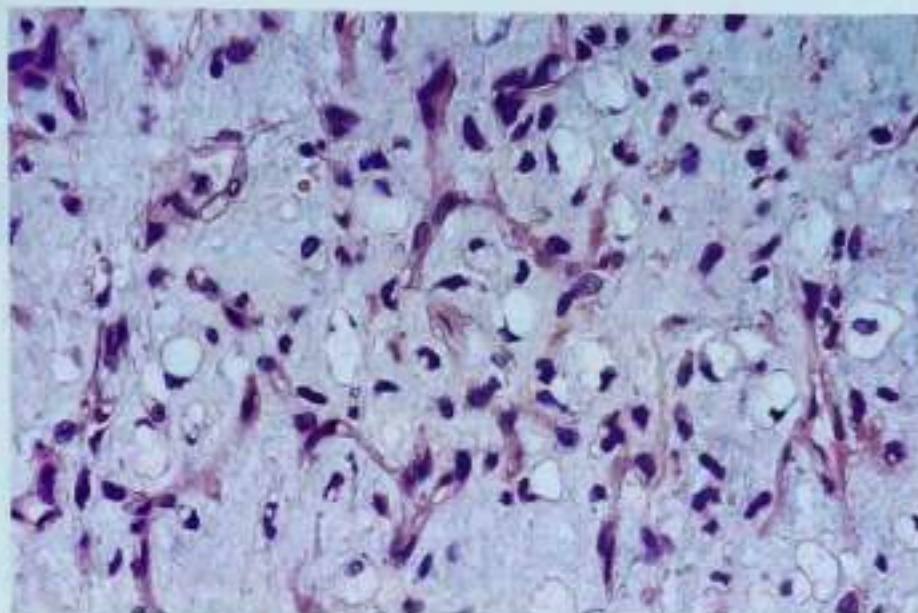


Figura 20-24 Liposarcom mixoid. Adipocite cu aspect matur și celule mai slab diferențiate, cu vacuole lipidice (lipoblaști) răspândite într-o matrice mixoidă abundentă cu o bogată rețea arborescentă de capilare.

auto-limitată. La celălalt capăt, *fibrosarcoamele* sunt neoplasme cu grad înalt de malignitate, care tind să recidiveze local și care pot să metastazeze. *Fibromatozele* se află undeva la mijloc; acestea sunt leziuni benigne care infiltrează local și care pot sfida încercările de excizie chirurgicală. Pentru a distinge între diferitele leziuni sunt necesare o îndemânare și o experiență de diagnostic considerabile.

Proliferări reactive

Fasciita nodulară

Fasciita nodulară este o proliferare fibroblastică auto-limitată (Fig. 20-25) care apare de obicei la adulți pe fața palmară a antebrațului, pe piept sau pe spate. Pacienții se prezintă, în mod caracteristic, cu un istoric de câteva săptămâni de creștere rapidă a unei mase unice și uneori dureroase. Un traumatism anterior a fost identificat în 10-15% din cazuri. Fasciita nodulară recidivează rareori după excizie.

Miozita osificantă

Miozita osificantă se deosebește de alte proliferări fibroblastice prin prezența *osului metaplaziat*. Acesta apare

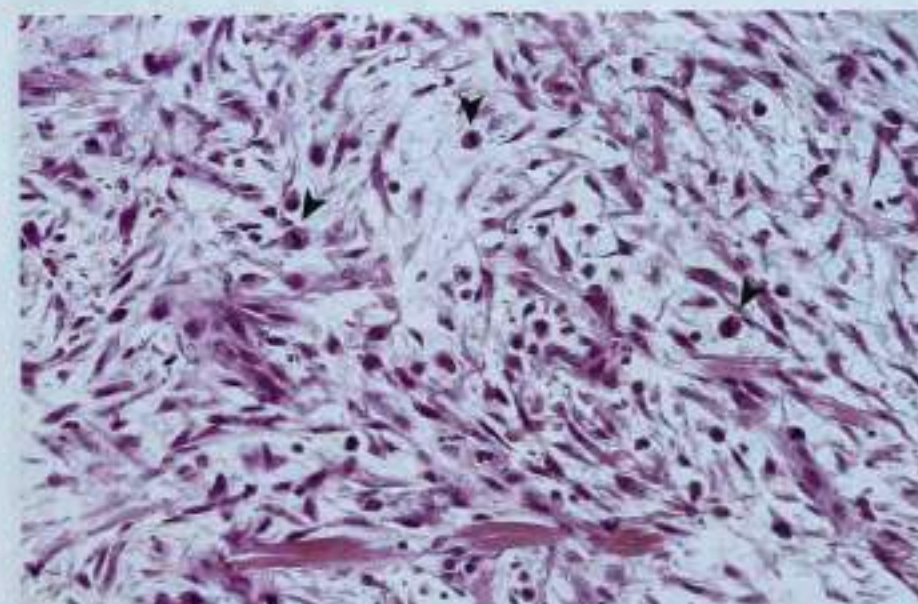


Figura 20-25 Fasciită nodulară. O leziune dens celulară alcătuită din celule fusiforme, bombate, cu orientare aleatorie, înconjurată de stromă mixoidă. Observați activitatea mitotică intensă (vârfuri de săgeată).

de obicei în mușchii proximali ai extremităților la sportivi adolescenți și la adulți tineri după un traumatism. Zona afectată este inițial tumefiată și dureroasă, iar apoi evoluează spre o masă nedureroasă, fermă și bine delimitată. Este foarte important să se facă distincția dintre această leziune și osteosarcomul extrascheletic. De obicei, excizia chirurgicală este curativă.

Fibromatozele

Fibromatozele sunt un grup de proliferări fibroblastice care se deosebesc prin tendința lor de a crește infiltrativ și, în multe cazuri, de a recidiva după îndepărtarea chirurgicală. Deși unele leziuni sunt *agresive la nivel local*, ele nu metastazează. Fibromatozele se împart în două grupuri clinico-patologice majore: superficiale și profunde.

- *Fibromatozele superficiale* apar în fascia superficială și cuprind forme precum fibromatoza palmară (*contractura Dupuytren*) și fibromatoza peniană (*boala Peyronie*). Leziunile superficiale sunt distincte genetic față de rudele lor profunde și sunt în general mai puțin agresive (pot fi asociate cu trisomiile 3 și 8); de asemenea, ele ajung în atenția medicului mai devreme, deoarece produc deformări ale structurii afectate.
- *Fibromatoza profundă* cuprinde așa-numitele *tumori desmoide* care apar în peretele abdominal și în mușchii trunchiului și ai extremităților și în abdomen (mezenter și pereții pelvisului). Ele pot fi leziuni izolate sau multiple, ca o componentă a *sindromului Gardner*, boală cu transmitere autozomal dominantă care include polipi colonici adenomatoși și osteoame. Mutațiile genelor APC sau β -catenină au loc în majoritatea acestor tumori. Fibromatoza profundă tinde să crească într-o manieră agresivă la nivel local și recidivează adesea după excizie.

MORFOLOGIE

Fibromatozele sunt mase infiltrative alb-cenușii, cu o consistență care variază între fermă și elastică, imprecis delimitate, cu dimensiunea între 1 și 15 centimetri. La examinarea histologică, ele sunt compuse din celule fusiforme bombate, dispuse în fascicule ample care infiltrează țesuturile adiacente; mitozele sunt rare. Testele imunohistochimice și ultrastructurale arată că celulele tumorale sunt fibroblaste și **miofibroblaste**. Unele leziuni pot fi destul de bogat celulare, în special într-un stadiu precoce al evoluției, în timp ce altele conțin mult collagen dens.

Pe lângă faptul că sunt desfigurante sau invalidante, fibromatozele sunt uneori dureroase. Deși curabile printr-o excizie adecvată, ele recidivează adesea când sunt incomplet îndepărtate, din cauza naturii lor infiltrative. Pentru acele tumori care nu pot fi rezecate, opțiunile terapeutice cuprind supravegherea atentă, radioterapia și chimioterapia.

Fibrosarcomul

Fibrosarcoamele sunt neoplasme maligne compuse din fibroblaste. Cele mai multe apar la adulți, de obicei în țesuturile profunde ale șoldului, ale genunchiului și ale zonei retroperitoneale. Ele tind să crească lent și de obicei au fost prezente timp de mai mulți ani la momentul diagnosticului. Ca și în cazul altor sarcoame, fibrosarcomul

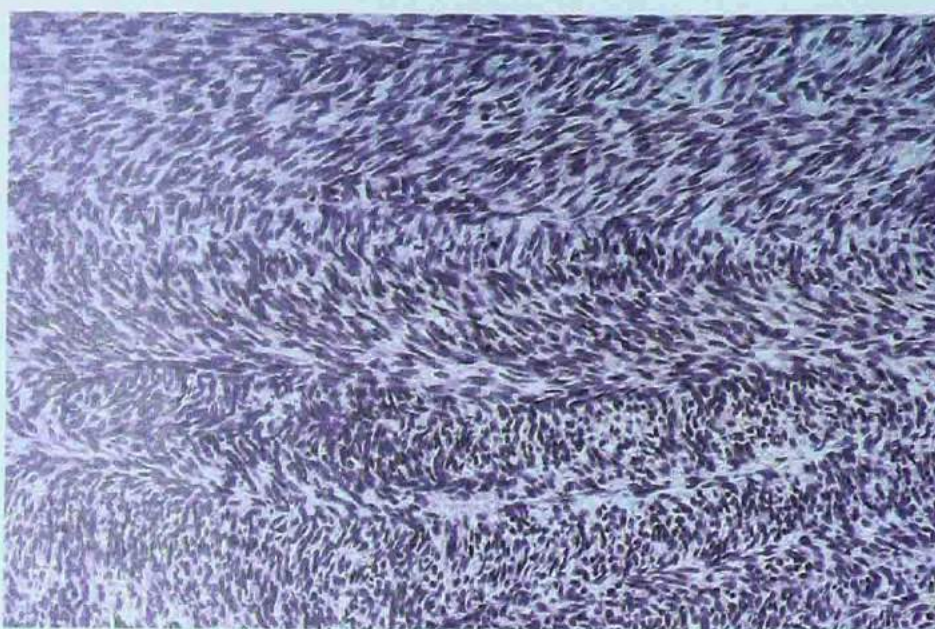


Figura 20-26 Fibrosarcom. Celulele fusiforme maligne sunt dispuse aici sub formă de os de pește.

adesea recidivează local după excizie (în peste 50% din cazuri) și poate metastaza hematogen (în peste 25% din cazuri), de obicei în plămâni.

MORFOLOGIE

Fibrosarcoamele sunt mase infiltrative moi, neîncapsulate, care conțin frecvent zone de hemoragie și de necroză. Leziunile mai bine diferențiate pot fi fals încapsulate. Examinarea histologică relevă toate gradele de diferențiere, de la tumori care se aseamănă îndeaproape cu fibromatozele, până la leziuni cu structură densă, în care celulele fusiforme se dispun creând un aspect de os de pește (Fig. 20-26), în timp ce altele au o stromă mixoidă (mixofibrosarcom) și unele sunt neoplasme bogat celulare, care prezintă dezorganizare structurală, pleiomorfism, mitoze frecvente și necroză.

TUMORI FIBROHISTIOCITARE

Tumorile fibrohistiocitare sunt compuse dintr-un amestec de fibroblaste și de fagocite încărcate cu lipide asemănătoare cu macrofagele activate tisulare (numite și *histiocyte* de către anatomopatologi). În multe cazuri, celulele neoplazice sunt fibroblaste și miofibroblaste. În consecință, termenul de *fibrohistiocitare* este unul descriptiv și nu implică o linie de diferențiere specifică. Aceste tumori cuprind un spectru larg de tipuri histologice și de comportamente biologice, de la leziuni benigne auto-limitate până la sarcoame agresive, de grad înalt.

Histiocitomul fibros benign (dermatofibromul)

Dermatofibroamele sunt leziuni benigne relativ frecvente la adulți, care se manifestă sub formă de noduli circumscriși, mici (sub 1 cm) și mobili, localizați în derm sau în țesutul subcutanat. La examinarea histologică, sunt alcătuite de obicei din celule fusiforme fără atipii, amestecate cu celule spumoase, încărcate cu lipide, asemănătoare histiocitelor. Marginile leziunilor tind să fie infiltrative, dar nu există invazie locală extensivă. Se vindecă printr-o simplă excizie. Patogeneza acestor leziuni este neclară.

Sarcomul fibroblastic pleiomorf/sarcomul pleiomorf nediferențiat

Tumorile de acest tip au fost încadrate inițial în categoria de diagnostic „histiocitom fibros malign”, dar, prin folosirea de markeri imunohistochimici obiectivi a devenit evident că aceasta a fost o categorie de diagnostic de tip „coș de gunoi”, care cuprindea mai multe sarcoame slab diferențiate, precum leiomiosarcoamele și liposarcoamele. Caracteristicile histologice obișnuite care definesc acest grup de sarcoame slab diferențiate sunt pleiomorfismul citologic, prezența unor celule multinucleate bizare și structura storiformă. În prezent, tumorile cu acest aspect histologic care prezintă diferențiere fibroblastică sunt denumite sarcoame cu celule fusiforme pleiomorfe nediferențiate sau sarcoame fibroblastice pleiomorfe (Fig. 20-27). Ele sunt mase mari (5-20 cm), alb-cenușii, neîncapsulate, sau adesea fals încapsulate. Apar de obicei în musculatura extremităților proximale sau în retroperitoneu. Cele mai multe dintre aceste tumori sunt extrem de agresive, recidivează în absența exciziei largi și au rată de metastazare de 30-50%.

TUMORILE ȚESUTULUI MUSCULAR STRIAT

Tumorile cu diferențierea musculară striată sunt aproape toate maligne. Rbdomiomul, un tip benign de tumoră a musculaturii striate, este rar și este cel mai adesea întâlnit în mușchiul cardiac (Capitolul 10).

Rbdomiosarcomul

Rbdomiosarcomul este cel mai frecvent sarcom de părți moi în copilărie și în adolescență, și de obicei apare înainte de vârsta de 20 ani. Este interesant că apare cel mai frecvent în regiunea capului și a gâtului sau în tractul genito-urinar, de obicei în locuri unde există puțin sau deloc mușchi striat normal.

Această tumoră prezintă trei forme histologice diferite, descrise mai jos. *Translocății cromozomiale* se întâlnesc în cele mai multe cazuri de sarcom alveolar; cea mai frecventă translocăție, t(2;13), fuzionează gena *PAX3* de pe cromozomul 2 cu gena *FKHR* de pe cromozomul 13. *PAX3* acționează în amonte de genele care controlează

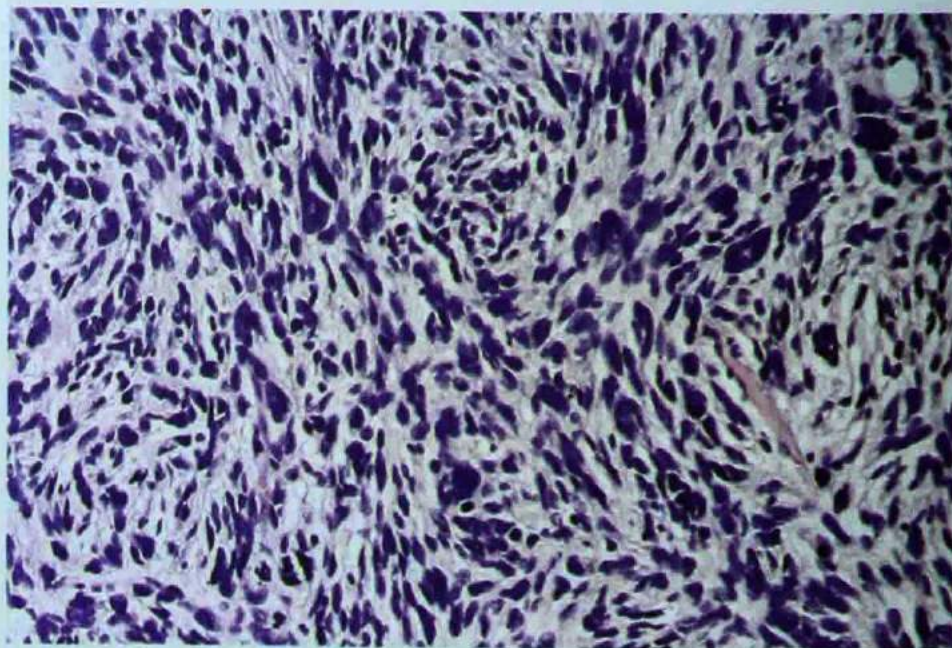


Figura 20-27 Sarcom fibroblastic pleiomorf. Se observă fascicule de celule fusiforme cu dispoziție în vârtej (storiformă).

diferențierea musculară striată, iar dezvoltarea tumorii implică probabil dereglarea diferențierii musculare de către proteina himerică PAX3-FKHR.

MORFOLOGIE

Rabdomiosarcomul este împărțit histologic în subtipurile **embrionar**, **alveolar** și **pleiomorf**. Aspectul macroscopic al acestor tumori este variabil. Unele dintre ele, în special forma embrionară, atunci când apar în apropierea mucoasei vezicii urinare sau a vaginului, se pot manifesta ca mase moi, gelatinoase, în formă de ciorchine, denumite **sarcoame botrioide**. În alte cazuri, ele sunt mase slab definite, infiltrative, alb-brune. **Rabdomioblastul** este celula patognomonică în toate tipurile; acesta are o citoplasmă granulară, eozinofilă, bogată în filamente groase și subțiri. Rabdomioblastele pot fi rotunde sau alungite; cele din urmă fiind cunoscute ca **celule mormoloc (tad-pole)** sau **celule tip bandă** (Fig. 20-28) și pot avea striții transversale vizibile la microscopul optic. Diagnosticul de rabdomiosarcom se bazează pe demonstrarea diferențierii musculare striate, fie sub formă de sarcomeri, vizibili la microscopul electronic, fie prin identificarea imunohistochimică a factorilor de transcripție specifici pentru musculatura striată, precum miogenina sau MYOD-1, și a filamentelor intermediare de desmină musculară.

Rabdomiosarcoamele sunt neoplasme agresive tratate combinat cu ajutorul chirurgiei, chimioterapiei și radioterapiei. Localizarea, aspectul histologic și genetica tumorii influențează probabilitatea de vindecare, cu rate de agravare progresivă pentru formele embrionară, pleiomorfă și alveolară, în această ordine. Tumora este curabilă la aproape două treimi dintre copii; prognosticul este mult mai puțin favorabil la adulții cu tipul pleiomorf.

TUMORILE ȚESUTULUI MUSCULAR NETED

Leiomiomul

Tumori benigne ale țesutului muscular neted sau **leiomioamele** sunt neoplasme frecvente, bine circumscrise,

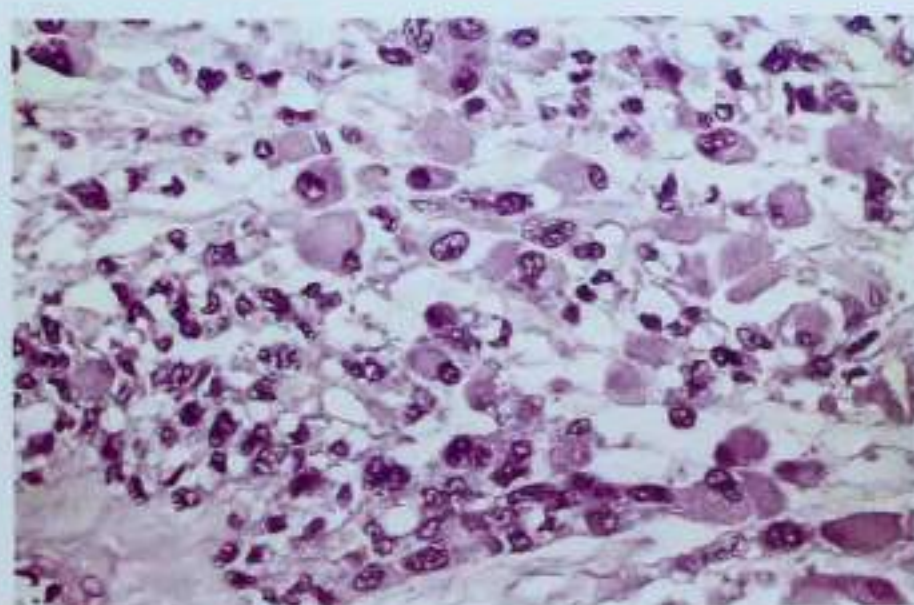


Figura 20-28 Rabdomiosarcom. Rabdomioblastele sunt mari și rotunde și au citoplasmă bogată, eozinofilă; nicio striatie transversală nu este vizibilă aici.

care se pot dezvolta din celulele musculare netede oriunde în corp, dar sunt întâlnite cel mai frecvent în uter (Capitolul 18) și pe tegument.

Leiomiosarcomul

Leiomiosarcoamele reprezintă 10-20% din sarcoamele de părți moi. Ele apar la adulți, cel mai frecvent la femei. Localizări frecvente sunt cele de pe tegument și din țesuturile moi profunde ale extremităților și ale retroperitoneului (vena cavă inferioară). Aceste neoplasme se manifestă ca mase ferme, nedureroase; tumorile retroperitoneale pot fi mari și masive și pot produce simptome abdominale. Examinarea histologică identifică celule fusiforme cu nuclei în formă de trabuc, dispuse în fascicule întretăiate. Tratamentul depinde de dimensiunea, localizarea și gradul tumorii. De obicei, leiomiosarcoamele superficiale sau cutanate sunt mici și au un prognostic bun, în timp ce tumorile retroperitoneale sunt mari și dificil de rezecat și provoacă decesul atât prin extensie locală, cât și prin diseminare metastatică.

SARCOMUL SINOVIAL

S-a crezut inițial că sarcomul sinovial are originea în membrana sinovială; totuși, fenotipul celulelor neoplazice nu are nicio asemănare cu un sinoviocit și, în ciuda numelui, mai puțin de 10% din tumori sunt intra-articulare. Sarcoamele sinoviale reprezintă aproximativ 10% din toate sarcoamele de părți moi și apar la persoane cu vârsta între 20 și 50 de ani. Ele se dezvoltă de obicei în țesuturile moi profunde din jurul articulațiilor mari ale extremităților, 60-70% din ele în jurul genunchiului; multe apar cu mai mulți ani înaintea momentului prezentării. Cele mai multe sarcoame sinoviale prezintă o translocatie (X; 18) caracteristică ce produce o genă de fuziune care codifică un factor de transcripție himeric.

MORFOLOGIE

La examinarea histologică, sarcoamele sinoviale pot fi bifazice sau monofazice. Sarcomul sinovial **bifazic** clasic prezintă diferențierea celulelor tumorale atât în celule epiteliale, cât și în celule fusiforme. Celulele epiteliale variază de la cubice

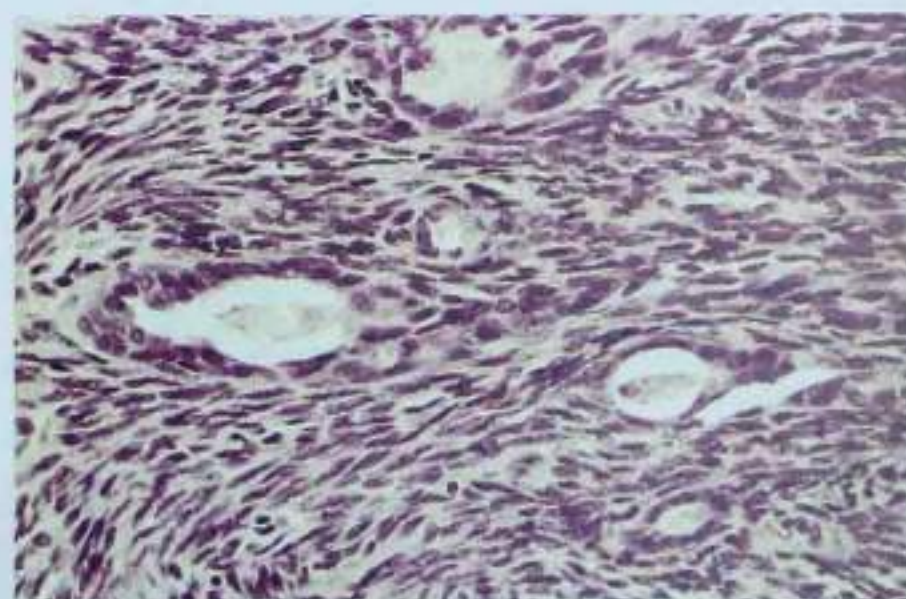


Figura 20-29 Sarcomul sinovial are un aspect histologic clasic, bifazic, format din celule fusiforme și din structuri pseudoglandulare.

până la cilindrice și formează glande sau se dispun în trabecule ori agregate solide. Celulele fusiforme sunt dispuse în fascicule bogat celulare care înconjoară celulele epiteliale (Fig. 20-29). Multe sarcoame sinoviale sunt **monofazice** – adică sunt alcătuite numai din celule fusiforme. Leziunile alcătuite doar din celule fusiforme sunt ușor de confundat cu fibrosarcoamele sau cu tumorile maligne ale tecii nervilor periferici. Imunohistochimie este utilă, deoarece celulele tumorale sunt pozitive la citokeratine și la antigenul membranelor epiteliale, ceea ce le deosebește de majoritatea celorlalte sarcoame.

Sarcoamele sinoviale sunt tratate agresiv prin chirurgie conservatoare (fără amputare) și chimioterapie. Aceste tumori metastazează frecvent în plămâni, în oase și în ganglionii limfatici regionali. Ratele de supraviețuire la 5 ani raportate variază între 25% și 62%, și doar 10-30% din pacienți trăiesc mai mult de 10 ani.

BIBLIOGRAFIE

- Bovée JV: EXTra hit for mouse osteochondroma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:1813, 2010. [Good explanation of the current understanding of the molecular and cellular genesis of osteochondroma and osteochondromatosis.]
- Bovée JV, Hogendoorn PC, Wunder JS, Alman BA: Cartilage tumours and bone development: molecular pathology and possible therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 10:481, 2010. [A good review of the known genetic abnormalities in these tumors.]
- Cao L, Yu Y, Bilke S, et al: Genome-wide identification of PAX-3FKHR binding sites in rhabdomyosarcoma reveals candidate target genes important for development and cancer. *Cancer Res* 70:6497, 2010. [Scholarly discussion of the PAX3-FKHR genetic translocation and its implications regarding target genes in alveolar rhabdomyosarcomas.]
- Flanagan AM, Delaney D, O'Donnell P: Benefits of molecular pathology in the diagnosis of musculoskeletal disease: part II of a two-part review: bone tumors and metabolic disorders. *Skeletal Radiol* 39:213, 2010. [A good overview of molecular aberrations in bone tumors and select metabolic conditions.]
- Goldring M, Goldring S: Osteoarthritis. *J Cell Physiol* 213:626, 2007. [Excellent review of biologic and biomechanical factors underlying the disorder.]
- Goldring M, Goldring S: Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1111:230, 2010. [A succinct and thoughtful presentation of the review of the role of articular structures in the development of osteoarthritis.]
- Gorlick R, Khanna C: Osteosarcoma. *J Bone Miner Res* 25:6831, 2010. [Current overview of the underlying genetic and pathologic basis for osteosarcoma.]
- Iliopoulou BP, Huber BT: Infectious arthritis and immune dysregulation: lessons learned from Lyme disease. *Curr Opin Rheumatol* 22:451, 2010. [Current overview of the immune mechanisms underlying Lyme arthritis.]
- Jain S, Xu R, Prieto VG, Lee P: Molecular classification of soft tissue sarcomas and clinical implications. *Int J Clin Exp Pathol* 23:416, 2010. [Succinct summary of the molecular alterations in a variety of soft tissue sarcomas and their clinical utility.]
- Kumar R, Thompson JR: The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol* 22:216, 2011. [Good review of mechanisms controlling parathyroid synthesis in health and renal disease.]
- Mazzaferro S, Pasquali M, Pirrò G, et al: The bone and the kidney. *Arch Biochem Biophys* 503:95, 2010. [A well-written discussion about the interplay of kidney and bone in metabolic bone disease.]
- Pinto A, Dickman P, Parham D: Pathobiologic markers of the Ewing sarcoma family of tumors: state of the art and prediction of behaviour. *Sarcoma* 2011:856190, 2011. [Excellent summary of the clinical findings in and molecular basis of Ewing sarcoma.]
- Prince F, Otten M, van Suijlekom-Smit LW: Diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. *BMJ* 342:95, 2011. [Concise discussion of the definition, etiology, and treatment of the disease.]
- Riminucci M, Robey PG, Saggio I, Bianco P: Skeletal progenitors and the GNAS gene: fibrous dysplasia of bone read through stem cells. *J Mol Endocrinol* 45:355, 2010. [Excellent discussion of how a mutation can affect skeletal progenitor cells and cause the clinical expression of fibrous dysplasia.]
- Scott D, Wolfe FM, Huizinga T: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 376:1094, 2011. [Good review and update of pathogenesis and treatment of the disease.]
- Singer F: The etiology of Paget disease of bone: viral and genetic interactions. *Cell Metab* 13:1, 2011. [Very good review about the viral and genetic pathways in Paget disease.]
- Sipos W, Pietschmann P, Rauner M, et al: Pathophysiology of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 159:230, 2009. [Good review and update of pathogenesis of osteoporosis.]
- Smith JL, Riedel RF: Emerging therapeutic targets for soft tissue sarcoma. *Curr Oncol Rep* April 27 Epub ahead of print, 2011. [Interesting review of how elucidation of the genetics and cell pathways active in soft tissue sarcoma has provided new targets for molecular therapy.]
- Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, et al: Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals. *Front Biosci* 16:21, 2011. [Good review of the mechanisms of activating osteoclasts, and of the role of these pathways in disease.]
- Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, et al: Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet* 53:1, 2010. [An overview of the current classification of osteogenesis based on clinical and molecular findings.]
- Vanitallie TB: Gout: epitome of painful arthritis. *Metabolism* 59(Suppl 1):S32, 2010. [Excellent summary of the recent developments in the molecular and cellular biology underlying gout.]

Nervii periferici și mușchii

CUPRINSUL CAPITOLULUI

Neuropatii periferice 797

Tipare de afectare în neuropatia periferică 797

Boli asociate neuropatiei periferice 798

Boli ale joncțiunii neuromusculare 800

Miastenia gravis 800

Sindromul Lambert-Eaton 801

Alte boli ale joncțiunii neuromusculare 801

Bolile mușchilor scheletici 801

Tipare de afectare a mușchilor scheletici 801

Boli ereditare ale mușchilor scheletici 802

Boli dobândite ale mușchilor scheletici 805

Tumori ale tecii nervului periferic 806

Schwannoamele și neurofibromatoza de tip 2 806

Neurofibroamele 807

Tumori maligne ale tecii nervului periferic 808

Neurofibromatoza de tip I 808

Neuromul traumatic 808

Componentele principale ale sistemului neuromuscular, nervii periferici și mușchii scheletici, îndeplinesc atât rolul de efectori, cât și pe cel de receptori ai sistemului nervos central, și astfel contribuie la acțiunile fizice și răspunsurile cognitive induse de impulsuri specifice. Elementul principal al sistemului motor este *unitatea motorie*, alcătuită dintr-un neuron motor inferior și axonul său periferic, joncțiuni neuromusculare și fibrele musculare scheletice pe care le inervează. Atât distribuția anatomică a leziunilor, cât și semnele și simptomele specifice permit clasificarea bolilor neuromusculare și diferențierea acestora de afecțiunile sistemului nervos central. Prin urmare, discuția despre bolile neuromusculare este organizată de-a lungul planurilor anatomice, cu evidențierea aspectelor clinice utile în stabilirea diagnosticului.

NEUROPATII PERIFERICE

Cele două elemente funcționale majore ale nervilor periferici sunt procesele axonale și tecile lor de mielină, care sunt secretate de celulele Schwann. Diametrul axonului și grosimea tecii de mielină sunt corelate una cu cealaltă, precum și cu viteza de transmitere a impulsului nervos; pe baza lor se deosebesc tipurile diferite de axoni, care mediază transmiterea impulsurilor senzitive și motorii. De exemplu, atingerea ușoară se transmite prin axonii cu diametru mare și cu teacă groasă de mielină, care au viteze mari de transmitere, în timp ce senzația de temperatură se transmite prin axoni subțiri, nemielinizați, lenți. În cazul axonilor mielinizați, o singură celulă Schwann produce și menține exact un segment de mielină, sau segment internodal, de-a lungul unui singur axon (Fig. 21-1, A). Segmentele internodale adiacente sunt separate prin nodurile Ranvier. Nervii periferici conțin o combinație din diferite tipuri de axoni. Aceștia, împreună cu țesutul conjunctiv intercalat,

sunt dispuși în fascicule care la rândul lor sunt înconjurate de un strat de celule perineurale. Celulele perineurale sunt asemănătoare celulelor meningeale și ajută la menținerea barierei sânge-nerv din fiecare fascicul.

Tipare de afectare în neuropatia periferică

Majoritatea neuropatiilor periferice pot fi clasificate în axonale și demielinizante, deși unele dintre ele au caracteristici mixte. *Neuropatiile axonale* sunt cauzate de leziuni care afectează în mod direct axonul. Întreaga porțiune distală a unui axon afectat degenerază. Degenerescența axonală este asociată cu pierderi secundare de mielină (Fig. 21-1, B), proces numit uneori *degenerescență Walleriană*. Regenerarea se produce prin reluarea creșterii axonale și remielinizarea consecutivă a axonului distal (Fig. 21-1, C). Semnul morfologic patognomonic al neuropatiilor axonale este reducerea densității de axoni, care în cadrul studiilor electrofiziologice se corelează cu o scădere a amplitudinii impulsurilor nervoase.

Neuropatiile demielinizante se caracterizează prin distrugerea celulelor Schwann sau a mielinei, cu crușarea relativă a axonului, ceea ce determină o viteză de conducere nervoasă anormal de redusă. De obicei, demielinizarea se produce aleator la nivelul segmentelor internodale individuale de mielină; acest proces poartă numele de *demielinizare segmentară* (Fig. 21-1, B). Din punct de vedere morfologic, în neuropatiile demielinizante densitatea de axoni este relativ normală, și sunt prezente semne de demielinizare și reparare segmentară. Acest aspect este recunoscut prin prezența axonilor cu teci de mielină anormal de subțiri și segmente internodale scurte (Fig. 21-1, C). În mod optim, aceste modificări pot fi puse în evidență pe un preparat din nerv disociat în fibre, care permite examinarea mai multor segmente internodale mielinice adiacente de-a lungul unei porțiuni a unui singur axon (descrie ulterior).

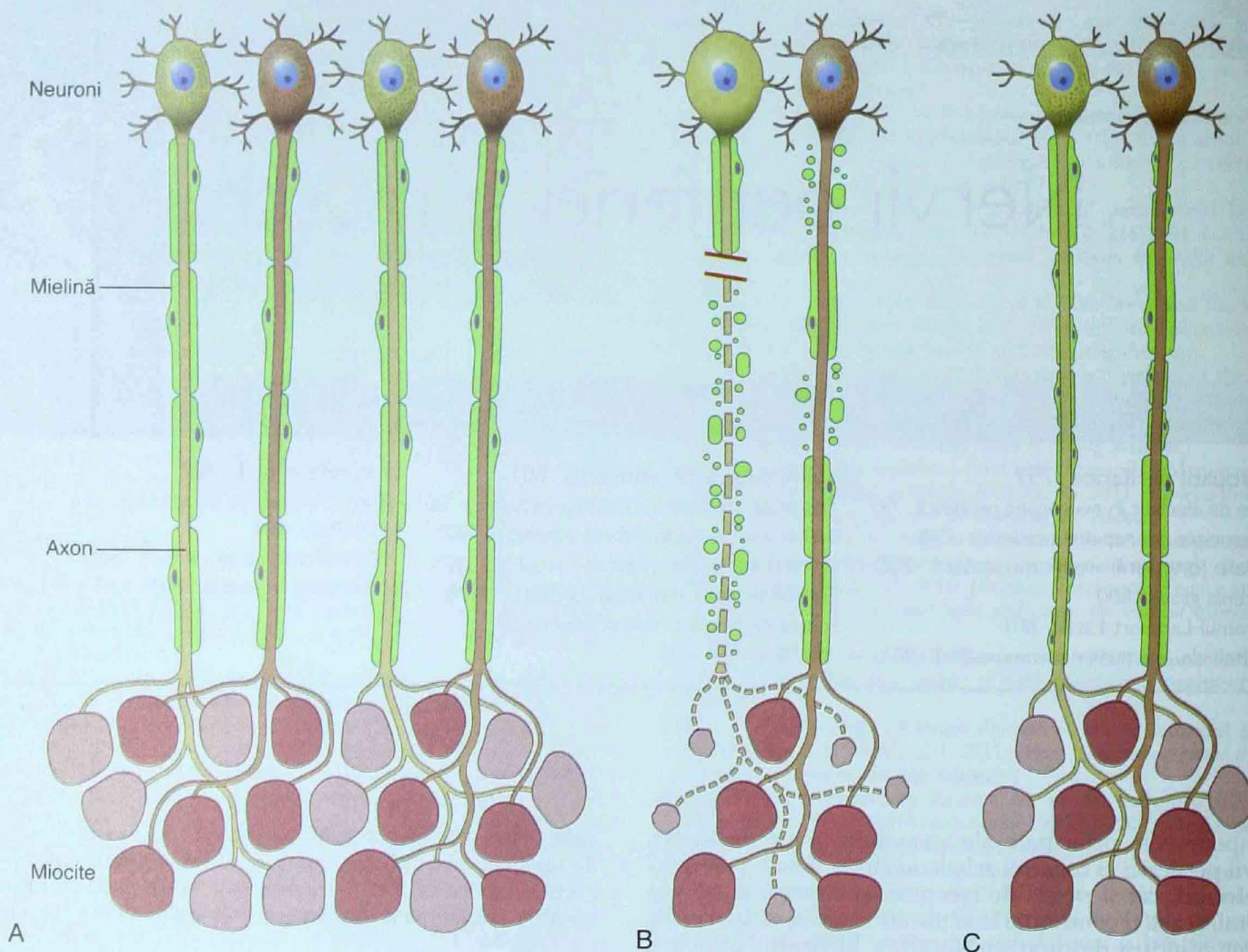


Figura 21-1 Tipuri de leziuni ale nervilor periferici. **A**, Într-o unitate motorie normală, fibrele musculare de tip I și cele de tip II sunt aranjate într-o distribuție de tip "tablă de șah", iar segmentele internodale de-a lungul axonilor motori sunt uniformi în grosime și lungime. **B**, Leziunea axonală acută (axonul din stânga) determină degenerarea porțiunii axonale distale și a tecii de mielină, cu atrofia fibrelor musculare denervate. În schimb, boala demielinizantă acută (axonul din dreapta) produce o degenerescență segmentară aleatorie la nivelul segmentelor internodale de mielină individuale, cu crușarea axonului. **C**, Regenerarea axonilor după leziune (axonul din stânga) permite restabilirea conexiunilor cu fibrele musculare. Axonul regenerat se mielinizează prin proliferarea celulelor Schwann, dar noile internoduri sunt mai scurte, iar tecile de mielină sunt mai subțiri decât cele originale. Remiterea bolii demielinizante (axonul din dreapta) este urmată de remielinizare, dar noile segmente internodale sunt de asemenea mai scurte și au teci de mielină mai subțiri decât segmentele internodale normale adiacente care nu au fost lezate.

Există mai multe tipuri anatomice de neuropatii periferice, care pot produce leziuni ale axonilor senzitivi sau motori, sau o combinație din ambele tipuri.

- **Polineuropatiile** afectează de obicei nervii periferici într-o manieră simetrică și dependentă de lungime. Distrugerea axonilor este difuză și mai pronunțată în segmentele distale ale nervilor cei mai lungi. Pacienții prezintă de obicei pierderea sensibilității senzitive și parestezii care pornesc de la nivelul degetelor picioarelor și se propagă ascendent până la genunchi, apoi interesează și mâinile, într-o distribuție de tip "ciorap și mănușă".
- **Polinevritele multiple**, în care leziunile afectează în mod aleatoriu porțiuni ale nervilor individuali, și au ca rezultat (de exemplu) paralizia nervului radial drept și deficit motor al articulației radio-carpiene, asociat cu pierderea senzației la nivelul piciorului stâng.
- **Mononeuropatia simplă** care interesează un singur nerv este cel mai frecvent rezultatul unei leziuni traumatice sau al încarcerării (e.g. sindromul de tunel carpian).

Boli asociate neuropatiei periferice

Neuropatia periferică poate apărea în cadrul a numeroase afecțiuni primare (Tabelul 21-1). În continuare vor fi discutate unele entități care reprezintă prototipuri pentru un anumit tip de polineuropatie (e.g. sindromul Guillain-Barré) sau sunt frecvent întâlnite (e.g. neuropatia diabetică).

Sindromul Guillain-Barré

Sindromul Guillain-Barré este una dintre cele mai frecvente afecțiuni cu potențial letal a sistemului nervos periferic. Este o boală demielinizantă acută rapid progresivă, care afectează axonii neuronilor motori și determină deficit motor ascendent care poate produce moartea prin insuficiența mușchilor respiratori într-un interval de numai câteva zile. Pare a fi declanșată de o infecție sau un vaccin care distruge auto-toleranța și produce un răspuns autoimun. Printre agenții infecțioși incriminați se numără *Campylobacter jejuni*, virusul Epstein-Barr, citomegalovirusul și virusul imunodeficienței umane. Leziunile afectează

Tabelul 21-1 Neuropatii periferice

Categorie etiologică	Factori cauzatori (boli/agenți)
Nutriționale și metabolice	Diabet zaharat Uremie Carențe vitaminice – tiamina, vitamina B ₆ , vitamina B ₁₂
Toxice	Medicamente - vinblastina, vincristina, paclitaxel, colchicina și isoniazida Alte toxine – alcool, plumb, aluminiu, arsenic, mercur, acrilamida
Vasculopatii	Vasculita Amiloidoza
Inflamatorii	Boli autoimune: lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, sarcoidoza, sindromul Sjögren Sindromul Guillain-Barré Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)
Infecțioase	Herpes zoster – cel mai frecvent inflamație ganglionară Lepra Infecția HIV Boala Lyme – adesea paralizia nervului facial
Ereditare	Neuropatia Charcot-Marie-Tooth, tipul 1: autozomal dominantă (multe cazuri cu duplicații în tandem ale PMP22) Neuropatia Charcot-Marie-Tooth, tipul 3: autozomal dominantă sau recesivă (unele cu mutații punctiforme ale PMP22) Neuropatia Charcot-Marie-Tooth, X-linkată (mutații genice ale conexinei 32) Neuropatia ereditară cu predispoziție la paralizia de presiune: deleții autozomal dominante ale PMP22
Altele	Paraneoplazice, unele leucodistrofii

rădăcinile nervoase și segmentele nervoase proximale și se asociază cu infiltrate cu celule mononucleare, bogate în macrofage. La apariția bolii contribuie atât răspunsul imun umoral, cât și cel celular. Tratamentul include plasmafereză (pentru îndepărtarea anticorpilor), perfuzii intravenoase cu imunoglobuline (care suprimă răspunsurile imune prin mecanisme încă neelucidate) și terapie de susținere, cum este ventilația asistată. De obicei, pacienții care supraviețuiesc fazei acute inițiale a bolii se vindecă în timp.

Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică

Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) se manifestă în mod tipic ca o afecțiune demielinizantă simetrică. Atât tulburările motorii, cât și cele senzoriale sunt comune, și includ dificultăți de mers, deficit motor, hipoestezie (senzație de amorțeală) și durere sau senzație de înțepătură. Ca și sindromul Guillain-Barré, PDIC este mediată imun și apare cu frecvență mai mare la pacienții care au și alte boli autoimune, ca lupusul eritematos sistemic și infecția cu HIV. Spre deosebire de sindromul Guillain-Barré, PDIC are evoluție cronică, cu recidive și remisiuni, sau evoluție progresivă. Nervii periferici prezintă segmente de demielinizare și de remielinizare (Fig. 21-2, A). În cazurile cu evoluție de lungă durată, celulele Schwann care se regenerează în mod cronic se

dispun în mai multe straturi concentrice în jurul axonului, asemeni foițelor de ceapă. Tratamentul include plasmafereză și administrarea de agenți imunosupresori. Unii pacienți se recuperează complet, dar cel mai frecvent boala evoluează cu episoade recurente simptomatice care duc la pierderea definitivă a funcției nervoase.

Neuropatia periferică diabetică

Diabetul reprezintă cea mai comună cauză de neuropatie periferică (Capitolul 19). Neuropatiile apar de obicei la pacienții cu diabet la care boala a avut evoluție de lungă durată. Aceste neuropatii pot fi de mai multe tipuri: neuropatia autonomă, radiculopatii lombosacrale și polineuropatia senzitivo-motorie simetrică distală; ele pot surveni separat sau împreună. *Neuropatia autonomă* se caracterizează prin modificări intestinale, ale vezicii urinare, cardiace, sau ale funcției sexuale. *Radiculopatia lombosacrală* se manifestă de obicei prin durere asimetrică ce progresează către deficit motor al extremităților inferioare și atrofie musculară. *Polineuropatia senzitivo-motorie simetrică distală* este cea mai frecventă formă de neuropatie diabetică. Axonii neuronilor senzitivi sunt afectați mai sever decât axonii neuronilor motori, astfel încât prezentarea clinică este dominată de obicei de parestezii și hipoestezie. Această formă de polineuropatie diabetică este cauzată de neuropatia periferică dependentă de lungime și nu se încadrează exact în categoria axonală sau demielinizantă, dar în schimb adesea prezintă caracteristici ale ambelor tipuri. Patogeneza neuropatiei diabetice este complexă; au fost implicați mai mulți factori: acumularea produșilor finali ai glicozilării avansate, hiperglicemia, creșterea concentrațiilor speciilor reactive de oxigen, modificările microvasculare, modificările metabolismului axonal, nivelurile anormale ale proteinei C reactive și factorii neurotrofici. Controlul strict al glicemiei reprezintă cea mai eficientă formă de terapie.

Formele toxice, vasculitice și ereditare de neuropatie periferică

- *Medicamentele și toxinele din mediul înconjurător* care interferează cu transportul axonal sau cu funcția citoscheletului produc frecvent neuropatii periferice. Axonii cei mai lungi au cea mai mare susceptibilitate, și de aceea prezentarea clinică uzuală este mai pronunțată la nivelul extremităților distale.
- *Lezarea nervilor periferici* este frecventă în multe forme de *vasculite sistemice* (Fig. 21-2, B) (Capitolul 9), printre care se numără poliarterita nodoasă, sindromul Churg-Strauss și granulomatoza Wegener. Global, neuropatia periferică se întâlnește în momentul prezentării la aproximativ o treime din toți pacienții cu vasculită. Tabloul clinic cel mai frecvent este caracterizat prin *mononevrită multiplă* manifestată prin neuropatie periferică mixtă senzitivă și motorie asimetrică și dureroasă. La nivel microscopic sunt vizibile și leziuni parcelare, nesistematizate, în care nervii individuali pot prezenta o variație interfasciculară considerabilă în ceea ce privește gradul de distrugere axonală (Fig. 21-2, C).
- *Afecțiunile ereditare ale nervilor periferici* reprezintă un grup heterogen, dar relativ comun de tulburări, cu o prevalență cuprinsă între 1 și 4 la 10.000. Acestea pot fi demielinizante sau axonale. Majoritatea se manifestă la vârstă adultă și au o evoluție lent progresivă care poate mima o polineuropatie dobândită. Cea mai frecventă cauză este o mutație la nivelul genei PMP22, care codifică o proteină componentă a tecii de mielină.

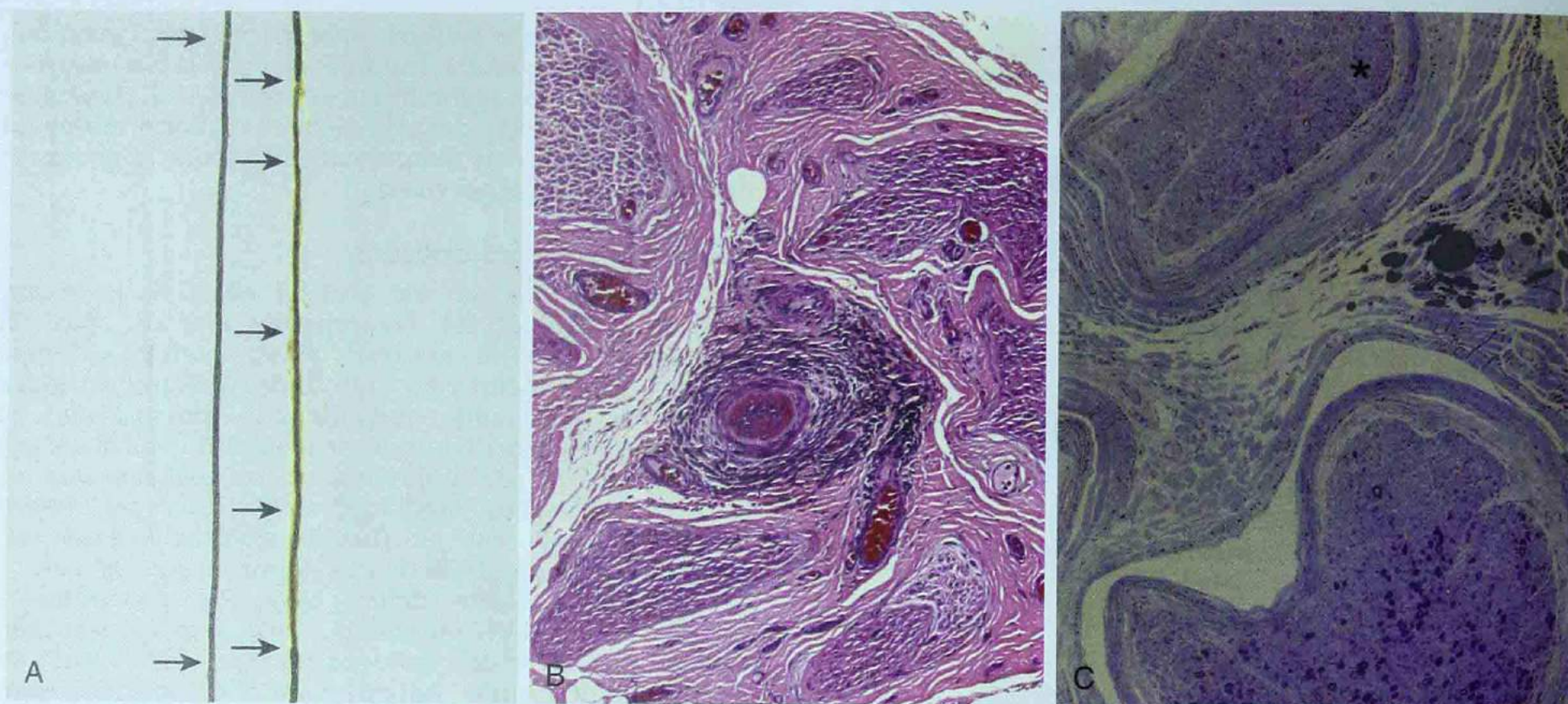


Figura 21-2 Modificările patologice din neuropatiile periferice. **A**, Regenerare după demielinizare segmentară. Preparatele de nerv disociat în fibre permit examinarea axonilor individuali ai nervilor periferici. Un axon normal (stânga) are teaca de mielină cu grosime uniformă care este întreruptă la nivelul nodurilor Ranvier (săgeți). În schimb, axonul din dreapta conține un segment slab mielinizat cu noduri Ranvier inegal distribuiți. Zona de remielinizare este segmentară și flancată de segmente internodale cu mielinizare normală. **B** și **C**, Neuropatie vasculitică. În **B**, țesutul conjunctiv perineural conține un infiltrat inflamator vasculocentric care a obliterat un vas mic. În **C**, o colorație specială care colorează axonii mielinizați în albastru închis evidențiază faptul că fasciculul nervos din porțiunea superioară a acestui câmp (asterisc) și-a pierdut aproape toți axonii mari mielinizați, spre deosebire de celălalt fascicul prezentat. Acest tip de variație interfasciculară a densității axonale este frecvent în neuropatiile produse de leziuni vasculare.

REZUMAT

Neuropatiile periferice

- Neuropatiile periferice pot determina deficit motor și/sau deficite senzitive, și pot fi simetrice sau afecta în mod aleatoriu nervi individuali.
- Neuropatiile periferice axonale și demielinizante pot fi diferențiate pe baza manifestărilor clinice și a caracteristicilor patologice. Unele neuropatii asociază ambele tipuri de afectare.
- Diabetul zaharat este cea mai comună cauză de neuropatie periferică.
- Sindromul Guillain-Barré și polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică sunt afecțiuni demielinizante mediate imun, care au evoluție acută și, respectiv, cronică.
- Bolile metabolice, medicamentele, toxinele, bolile țesutului conjunctiv, vasculitele și infecțiile pot determina apariția neuropatiei periferice.
- Anumite mutații pot produce neuropatie periferică. Multe dintre neuropatiile ereditare sunt afecțiuni cu debut la adult și pot mima neuropatii dobândite.

BOLI ALE JONCTIUNII NEUROMUSCULARE

Joncțiunea neuromusculară este o interfață specializată între terminațiile nervoase sinaptice și fibrele musculare. Impulsurile nervoase depolarizează membrana

presinaptică, stimulând influxul de calciu și eliberarea acetilcolinei în fanta sinaptică. Acetilcolina difuzează prin fanta sinaptică și se leagă de receptorul propriu de pe membrana postsinaptică, ceea ce determină depolarizarea fibrei musculare și contracția acesteia prin cuplare electromecanică. Disfuncțiile joncțiunii neuromusculare produc frecvent anomalii funcționale în absența unor modificări morfologice semnificative, cu excepția celor ultrastructurale. În această secțiune sunt abordate câteva dintre afecțiunile frecvente sau cu patogenie interesantă care determină tulburări ale transmiterii impulsurilor la nivelul joncțiunii neuromusculare.

Miastenia gravis

Miastenia gravis este cauzată de auto-anticorpi care blochează funcția receptorilor postsinaptici ai acetilcolinei la nivelul plăcilor motorii terminale, ceea ce duce la degradarea și pierderea receptorilor. Afecțiunea are o incidență de aproximativ 3 la 100.000 de persoane, se poate manifesta la orice vârstă și (asemenea multor boli autoimune) este mai comună la femei. Boala se poate transmite la animale prin ser de la pacienți infectați, ceea ce demonstrează rolul causal al anticorpilor circulanți împotriva receptorilor acetilcolinei. Circa 60% din cazuri se asociază cu o hiperplazie reactivă specifică a celulelor B intratimice (numită hiperplazie timică) și alte 20% se asociază cu timomul, o tumoră a celulelor epiteliale timice (Capitolul 11). Aceste leziuni timice pot perturba toleranța la antigenele proprii (self), ceea ce creează condiții pentru formarea de limfocite T și B autoreactive.

Clinic, miastenia gravis se manifestă în mod frecvent prin *ptoza* (căderea pleoapelor) sau *diplopie* (vedere dublă) din cauza deficitului motor al mușchilor extraoculari. Acest

tip de deficit motor este net diferit de cel prezent în multe miopatii primare, în care mușchii faciali și cei extraoculari sunt relativ cruțați. Severitatea deficitului motor este foarte variabilă, iar uneori fluctuează pe perioade de numai câteva minute. În mod caracteristic, utilizarea repetitivă sau stimularea electrofiziologică a mușchilor agravează deficitul motor, în timp ce administrarea de inhibitori ai colinesterazei îmbunătățește marcat tonusul muscular; aceste elemente sunt utile în stabilirea diagnosticului. Boala poate fi tratată eficient prin inhibitori de colinesterază, imunosupresia, plasmafereză și (în cazul pacienților cu leziuni timice) timectomie. Aceste măsuri terapeutice au îmbunătățit rata de supraviețuire de 5 ani la peste 95%.

Sindromul Lambert-Eaton

Sindromul Lambert-Eaton este cauzat de auto-anticorpi care inhibă funcția canalelor de calciu presinaptice, ceea ce determină scăderea eliberării de acetilcolină în fanta sinaptică. Spre deosebire de cei care suferă de miastenia gravis, pacienții cu sindrom Lambert-Eaton manifestă o ameliorare a deficitului motor în urma stimulării repetitive. În acest mod se acumulează suficient calciu intracelular pentru a facilita eliberarea acetilcolinei.

Ca și miastenia gravis, boala poate fi transmisă la animale prin serul pacienților afectați. Frecvent, boala apare ca o tulburare paraneoplazică, în special la pacienții cu carcinom pulmonar cu celule mici. Inhibitorii de colinesterază nu au efect terapeutic, iar tratamentul vizează reducerea titrului de anticorpi cauzali, fie prin plasmafereză, fie prin imunosupresie. Din cauza legăturii strânse cu cancerul pulmonar, prognosticul pacienților cu sindrom Lambert-Eaton este mult mai grav decât al celor cu miastenia gravis.

Alte boli ale joncțiunii neuromusculare

Există și alte afecțiuni ale joncțiunii neuromusculare care trebuie menționate:

- *Sindroamele miastenice congenitale* alcătuiesc un grup heterogen de boli genetice cauzate de mutații care afectează funcția a diverse proteine de la nivelul joncțiunii neuromusculare. În funcție de proteina a cărei funcție este afectată, defectele pot implica eliberarea acetilcolinei (defecte presinaptice), transportul acetilcolinei prin fanta sinaptică (sinaptice), sau răspunsul mușchiului scheletic (postsinaptice) și pot produce simptome sugestive pentru sindromul Lambert-Eaton sau pentru miastenia gravis. Unele forme răspund la tratamentul cu inhibitori ai acetilcolinesterazei.
- *Infecțiile* pot fi asociate cu defecte ale transmiterii neuronale și ale contracției musculare. *Clostridium tetani* și *Clostridium botulinum* (Capitolul 8) eliberează neurotoxine extrem de puternice care interferează cu transmiterea neuromusculară. Toxina tetanică (cunoscută și ca tetanospasmină) blochează acțiunea neuronilor inhibitori, ceea ce determină creșterea eliberării de acetilcolină și contracție musculară susținută și spasm (tetanos). În schimb, toxina botulinică inhibă eliberarea de acetilcolină și produce o paralizie flască. Toxina purificată (Botox) este extrem de stabilă după injectare, o caracteristică ce a determinat utilizarea sa pe scară largă ca antidot împotriva ridurilor și în diverse alte afecțiuni asociate cu activitate musculară nedorită (e.g. blefarospasm și strabism).

REZUMAT

Afecțiunile joncțiunii neuromusculare

- Afecțiunile joncțiunii neuromusculare se manifestă prin deficit motor care afectează frecvent mușchii faciali și extraoculari și care are severitate intens fluctuantă.
- Atât miastenia gravis, cât și sindromul Lambert-Eaton, cele mai comune forme, au la bază mecanisme imune, fiind cauzate de anticorpi împotriva receptorilor acetilcolinei postsinaptici și, respectiv, ai canalelor de calciu presinaptici.
- Miastenia gravis se asociază adesea cu hiperplazie timică sau cu un timom. În majoritatea cazurilor sindromul Lambert-Eaton este o afecțiune paraneoplazică; cel mai frecvent se asociază cu carcinomul pulmonar cu celule mici.
- Defectele genetice ale proteinelor joncțiunii neuromusculare și toxinele bacteriene pot fi de asemenea cauze ale disfuncției joncțiunii neuromusculare.

BOLILE MUȘCHILOR SCHELETICI

Tipare de afectare a mușchilor scheletici

Mușchiul scheletic este alcătuit din diferite tipuri de fibre clasificate în fibre de tip I cu contracție lentă "aerobe" și fibre de tip II cu contracție rapidă "anaerobe". Distribuția lor normală este în aspect de "tablă de șah" (Fig. 21-1, A). Funcția ambelor tipuri de fibre depinde de complexe proteice unice care formează sarcomerul și complexul distrofină-glicoproteină (Fig. 21-3), precum și de enzimele implicate în metabolismul mușchiului.

Bolile musculare primare sau miopatiile trebuie diferențiate de *modificările neuropatice secundare* produse de afecțiuni care alterează inervația musculară. Ambele se asociază cu anomalii ale funcției și morfologiei musculare, dar fiecare are caracteristici proprii (Fig. 21-4). Miopatiile determină frecvent necroza și regenerarea segmentară a fibrelor musculare individuale (Fig. 21-4, B). Așa cum se va vedea mai jos, anumite tipuri de miopatii au trăsături morfologice adiționale, cum ar fi infiltrate inflamatorii sau incluzii intracelulare. Leziunile musculare prin fibroza endomisiumului și degenerescență adipoasă sunt o trăsătură a caracterului cronic al miopatiilor sau neuropatiilor.

Atrofia fibrelor musculare se produce atât în neuropatii, cât și în miopatii. Totuși, unele afecțiuni se asociază cu tipuri speciale de atrofie, după cum urmează:

- *Modificările neuropatice* se caracterizează prin gruparea fibrelor în funcție de tipul lor histoenzimatic și atrofia anumitor grupuri. Modificările inervației musculare duc la formarea unor grupuri mai mari de fibre de același tip, cu înlocuirea aspectului normal de "tablă de șah" prin grupuri de fibre care sunt de tip I sau de tip II (Fig. 21-4, D). Prezența unităților motorii în număr mai mic, dar de dimensiuni mai mari și segregarea la nivelul inervației fibrelor are ca rezultat apariția grupurilor de fibre atrofile (Fig. 21-4, C). În mod remarcabil, tipul fibrelor musculare nu constituie o caracteristică proprie, ci este dictată de neuronul motor care le inervează. Astfel, dacă leziunea și regenerarea nervilor periferici

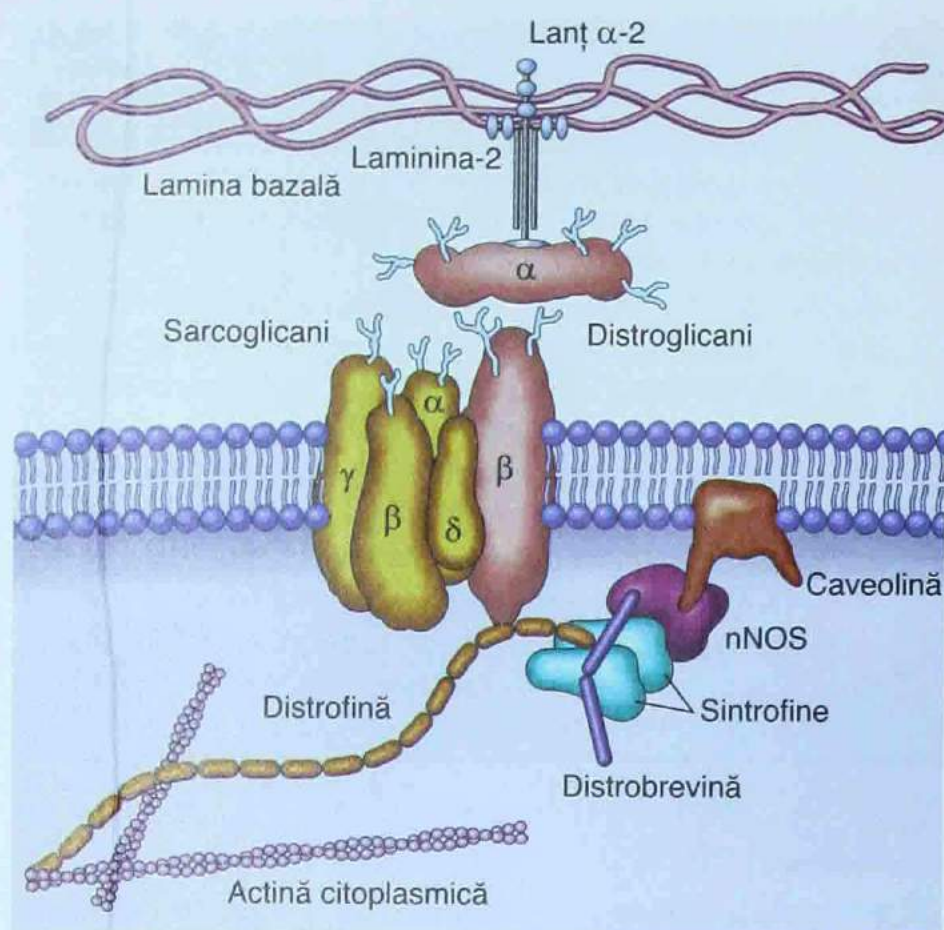


Figura 21-3 Complexul distrofină-glicoproteină (DGC). Acest complex de glicoproteine servește la legarea membranei celulare (sarcolemma) de proteinele matricei extracelulare precum laminina-2 și citoscheletul intracelular. Un set important de conexiuni este realizat de distrofina, o proteină de structură, care atașează citoscheletul miofibrilar de distroglicanii și sarcoglicanii transmembranari și leagă de asemenea și complexe care conțin distrobrevină, sintrofina, sintetaza oxidului nitric (nNOS) și caveolina, care participă la căile de semnalizare intracelulară. Mutațiile distrofinei sunt asociate cu distrofiile musculare X-linkate Duchenne și Becker; mutațiile caveolinei și proteinelor sarcoglicani sunt asociate cu distrofiile musculare autozomale ale centurilor membrelor; iar mutațiile α_2 -lamininei (merosina) sunt asociate cu o formă de distrofie musculară congenitală.

alterează inervația musculară, va modifica distribuția tipului I și tipului II de fibre musculare. Degenerescența și regenerarea fibrelor individuale și infiltratele inflamatorii sunt de obicei absente în bolile mușchiului scheletic cauzate de inervație anormală.

- *Lipsa mobilizării mușchilor perioade lungi de timp* din orice cauză (e.g. repaus prelungit la pat, imobilizare în aparat gipsat a unui os fracturat) poate produce atrofi musculară focală sau generalizată, care tinde să afecteze mai mult fibrele musculare de tip II decât pe cele de tipul I.
- *Expunerea la glucocorticoizi*, de origine exogenă sau endogenă (e.g. în sindromul Cushing), poate produce de asemenea atrofi musculară. Glucocorticoizii afectează în mod preferențial musculatura proximală și fibrele musculare de tip II.

Boli ereditare ale mușchilor scheletici

Printre bolile genetice care afectează mușchiul scheletic se numără *distrofiile musculare*, *distrofiile musculare congenitale* și *miopatiile congenitale*. *Distrofiile musculare* sunt afecțiuni ereditare manifestate prin leziuni musculare progresive la pacienți care la naștere sunt normali. *Distrofiile musculare congenitale* sunt boli progresive, cu debut precoce. Unele se asociază și cu manifestări ale sistemului nervos central. *Miopatiile congenitale* reprezintă un grup heterogen de afecțiuni ereditare care devin clinic manifeste în perioada perinatală sau în copilăria timpurie și determină deficite statice.

Următoarea prezentare a distrofiilor musculare se bazează pe o clasificare realizată în funcție de tipul de transmitere ereditară și de caracteristicile clinice. Trebuie notat însă că această clasificare a distrofiilor musculare a evoluat odată cu noile descoperiri despre patogeniza moleculară a acestor afecțiuni și relațiile genotip-fenotip. De exemplu, mutațiile mai multor gene diferite determină distrofie musculară autozomal recesivă a centurilor membrelor, în timp ce mutații diferite ale unei singure gene (precum distrofina) pot produce două fenotipuri clinice foarte diferite - distrofia musculară Duchenne și distrofia musculară Becker.

Distrofinopatiile: distrofia musculară Duchenne și distrofia musculară Becker

Distrofinopatiile reprezintă cea mai comună formă de distrofie musculară. Distrofia musculară Duchenne (DMD, Duchenne muscular dystrophy) și distrofia musculară Becker (BMD, Becker muscular dystrophy) sunt două dintre cele mai importante manifestări ale bolii legate de mutații ale genei distrofinei. Distrofia musculară Duchenne are o incidență de aproximativ 1 la 3500 de nou-născuți vii de sex masculin și evoluție inexorabil fatală. DMD devine evidentă clinic în jurul vârstei de 5 ani; majoritatea pacienților sunt imobilizați în scaunul cu roțile până ajung la vârsta adolescenței și mor din cauza bolii la vârsta de adult tânăr. Tipul Becker de distrofie musculară este mai puțin frecvent și mult mai puțin sever.

MORFOLOGIE

Modificările histologice din mușchii scheletici afectați în DMD și BMD sunt asemănătoare, dar sunt mai ușoare în BMD (Fig. 21-5). Elementele patognomonice ale acestor două boli, dar și al altor distrofii musculare sunt necroza și regenerarea continuă a fibrelor musculare. Înlocuirea progresivă a țesutului muscular cu fibroză și țesut adipos este rezultatul degenerescenței care depășește procesul de reparare. Ca rezultat al remanierii continue, mușchii prezintă în mod tipic o variație marcată a dimensiunii fibrelor musculare și nuclei cu localizări anormale. Atât DMD cât și BMD afectează și mușchiul cardiac, care prezintă grade variate de hipertrofie musculară și fibroză interstițială.

PATOGENEZĂ

Atât DMD cât și BMD sunt cauzate de mutații cu pierdere de funcție ale genei care codifică **distrofina**, genă localizată pe brațul scurt al cromozomului X (Xp21). Distrofina este o proteină cu greutate moleculară mare (427kD) prezentă în mușchiul scheletic și cardiac, creier și nervii periferici; este parte componentă a complexului distrofină-glicoproteină (Fig. 21-3). Acest complex stabilizează celula musculară în timpul contracției și poate fi implicat în transmiterea semnalului celular prin interacțiunea cu alte proteine. Se consideră că defectele complexului distrofină-glicoproteină fac celulele musculare vulnerabile la ruperile membranare tranzitorii din timpul contracției, ceea ce duce la influx de calciu, și în plus pot perturba transmiterea semnalului intracelular. Ca rezultat se produce degenerescența fibrei musculare, care cu timpul depășește capacitatea de reparare. Complexul distrofină-glicoproteină este important și în funcția miocardului, ceea ce explică apariția în timp a cardiomiopatiei la mulți pacienți.

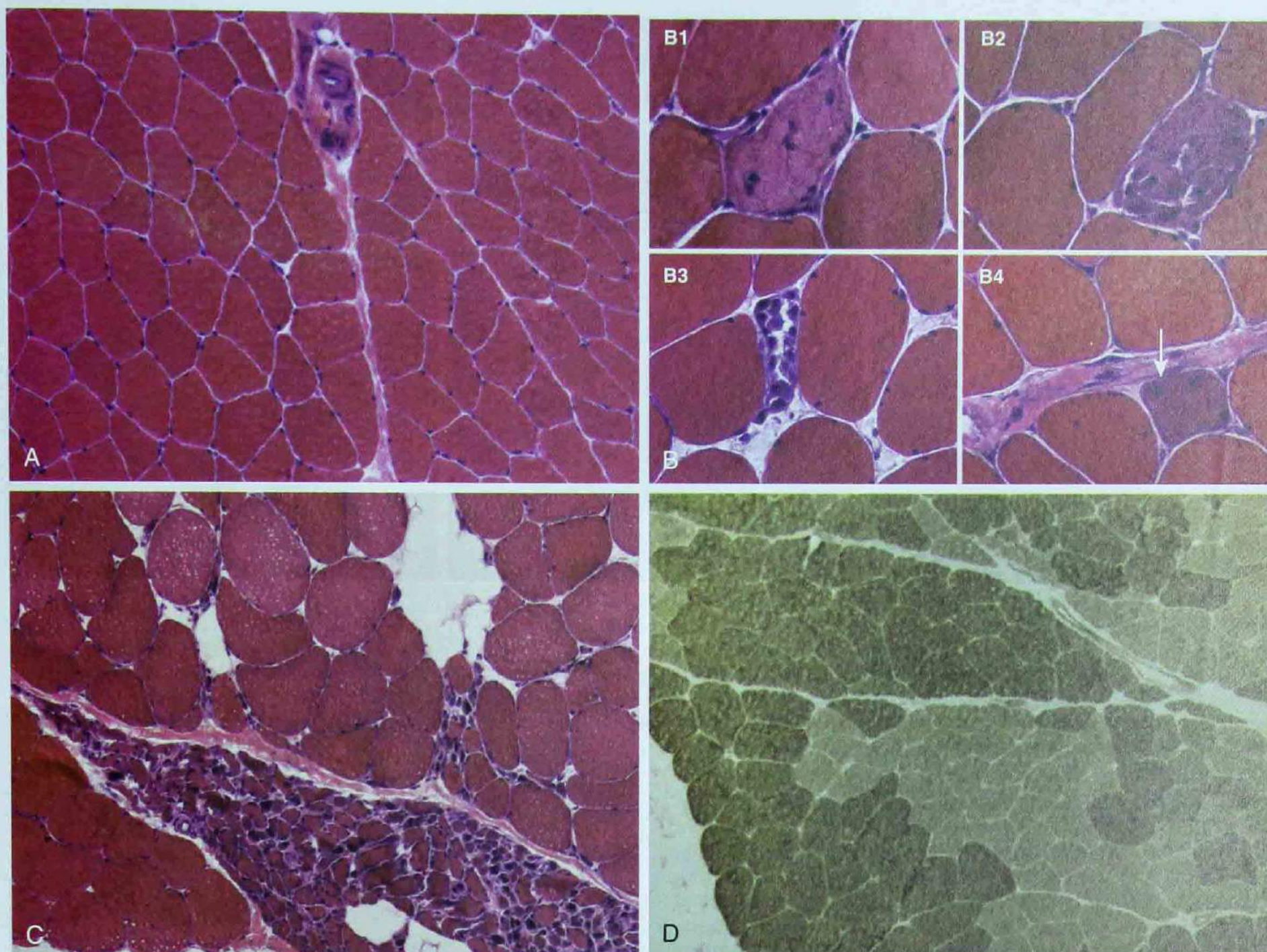


Figura 21-4 Tipare de afectare a mușchiului scheletic. **A**, Mușchiul scheletic normal conține fibre musculare relativ uniforme, poligonale, cu nucleii localizați periferic, și care sunt strâns grupate în fascicule separate prin țesut conjunctiv în cantitate redusă. În perimisium este prezent un sept interfascicular care conține un vas de sânge (*centru sus*). **B**, Miopatiile se asociază adesea cu necroză și regenerare segmentară a fibrelor musculare individuale. Celulele necrotice (**B1-B3**) sunt infiltrate cu celule inflamatorii în cantități diferite. Fibrele musculare regenerate (**B4**, săgeată) se caracterizează prin bazofilie citoplasmatică și nucleoli măriți (care nu sunt vizibili cu acest obiectiv). **C** și **D**, Aglomerările de fibre musculare atrofici (**C**) (atrofia anumitor grupuri) și gruparea fibrelor în funcție de tipul lor histoenzimatic (**D**), zonele în care fibrele musculare sunt de același tip, reprezintă caracteristici ale remodelării neurogene. Reacția ATP-azei evidențiată în imaginea **D** este o metodă de deosebire a tipurilor de fibre, deoarece fibrele de tip I se colorează într-o nuanță mai deschisă decât fibrele de tip II. Se observă dispariția aspectului de "tablă de șah" (Fig. 21-1, A).

Gena distrofinei se întinde pe aproximativ 2,4 megabaze (circa 1% din cromozomul X), ceea ce o face una dintre cele mai mari gene din genomul uman. Dimensiunea enormă poate explica parțial vulnerabilitatea acesteia la mutațiile sporadice care afectează sinteza de distrofina. Cele mai frecvente mutații sunt delețiile, urmate de mutațiile prin decalarea cadrului de citire și mutațiile punctiforme. În probele de biopsie musculară prelevate de la pacienții cu DMD se constată absența completă a distrofinei, în timp ce pacienții cu BMD prezintă mutații care permit producerea distrofinei într-o oarecare măsură (dar sub o formă defectuoasă); astfel, **severitatea afecțiunii se corelează cu gradul deficienței distrofinei**.

Aspecte clinice

Frecvent primele simptome ale DMD sunt neîndemânarea și incapacitatea de a ține pasul cu persoanele de aceeași

vârstă din cauza deficitului motor. În mod tipic, deficitul motor apare inițial la nivelul centurii pelviene, iar apoi afectează și centura scapulară. Mărirea masei musculare a gambei, numită *pseudohipertrofie*, este un element clinic important în faza incipientă a bolii. Inițial, mărirea de volum a masei musculare se datorează hipertrofiei fibrei musculare, dar pe măsură ce fibrele musculare suferă o degenerescență progresivă, o porțiune tot mai mare din mușchi este înlocuită de țesut adipos și fibroză endomisială. Leziunile și fibroza miocardului pot produce insuficiență cardiacă și aritmii, care pot fi fatale. Deși nu au fost descrise anomalii structurale la nivelul sistemului nervos central, uneori este prezentă și o tulburare cognitivă care poate fi destul de severă pentru a determina retard mintal. Din cauza degenerescenței musculare progresive, nivelurile creatin-kinazei serice sunt mari la naștere și persistă în prima decadă de viață, dar scad pe măsură ce masa musculară se pierde odată cu evoluția bolii. Moartea survine prin insuficiență respiratorie, pneumonie și decompensare cardiacă.

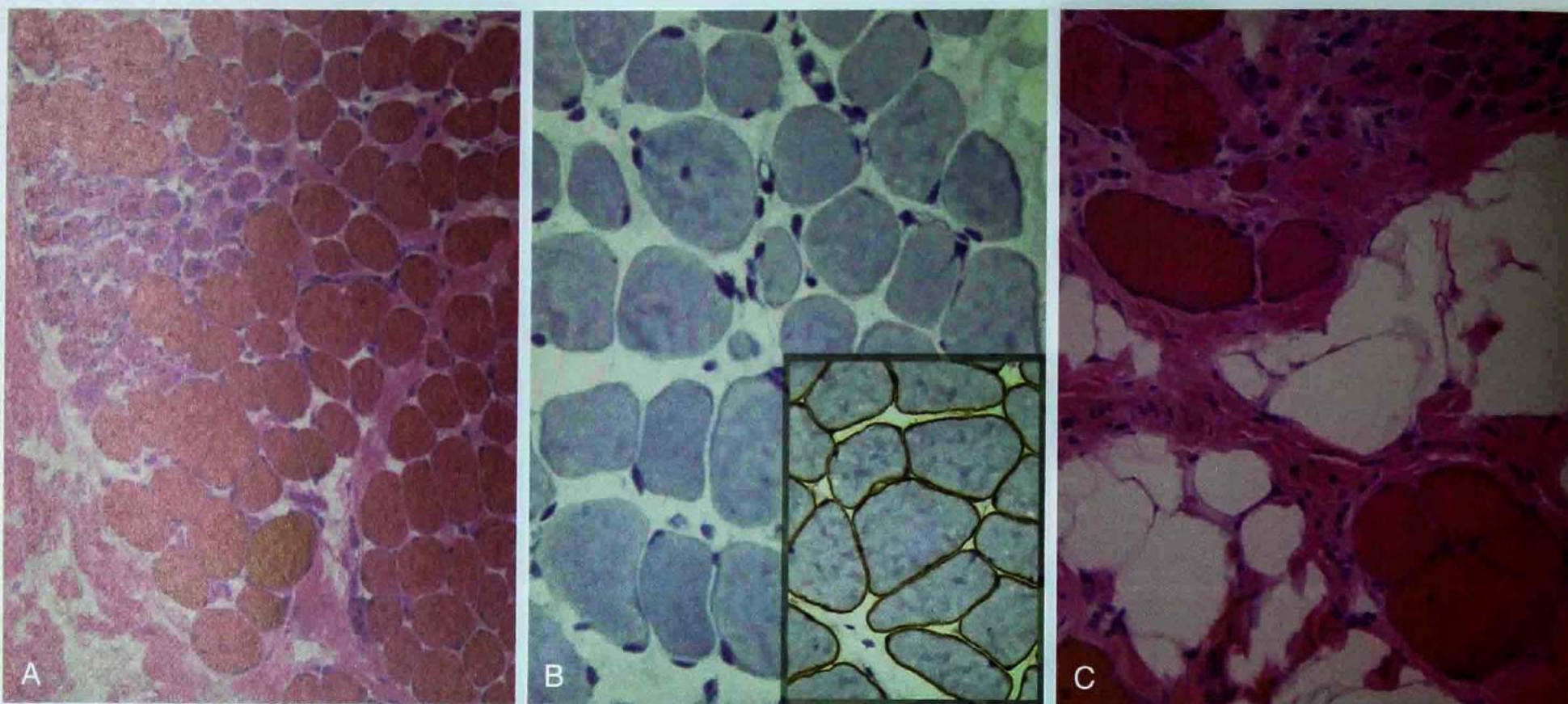


Figura 21-5 Distrofie musculară Duchenne. Imagini histologice ale unor specimene de biopsie musculară ce provin de la doi frați. **A** și **B**, Specimen de la un băiat în vârstă de 3 ani. **C**, Specimen de la fratele său, cu vârsta de 9 ani. Așa cum se observă în imaginea **A**, arhitectura fasciculară musculară se menține la o vârstă mai mică, dar fibrele musculare au dimensiuni variate. În plus, există o aglomerare de fibre musculare bazofilice regenerate (*partea stângă*) și o ușoară fibroză endomisială, vizibilă sub forma țesutului conjunctiv eozinofilic între fibrele musculare. În imaginea **B**, imunohistochimia evidențiază absența completă a distrofinei asociată membranei, care în mușchiul normal se vede sub forma unei colorații maronii (*imaginea medalion*). În imaginea **C**, fragmentul biopsic prelevat de la fratele mai mare ilustrează progresia bolii, caracterizată prin variație marcată a dimensiunilor fibrelor musculare, degenerescență adiposă și fibroză endomisială.

BMD devine simptomatică mai târziu în timpul copilăriei sau în adolescență și are o rată de progresie mai lentă și mai variabilă. Mulți pacienți supraviețuiesc chiar până la vârsta adultă și pot avea un mod de viață aproape normal. Afectarea cardiacă poate fi trăsătura clinică dominantă și poate produce moartea în absența unui deficit motor semnificativ al mușchilor scheletici.

Alte distrofii musculare X-linkate și autozomale

Alte forme de distrofie musculară prezintă unele trăsături comune cu DMD și BMD, dar și unele caracteristici clinice, genetice și patologice distincte.

- **Distrofia miotonică.** Miotonia, contracția involuntară susținută a unui grup de mușchi, reprezintă simptomul neuromuscular fundamental în distrofia miotonică. Pacienții acuză adesea rigiditate și dificultate în eliberarea unei strângeri, de exemplu după o strângere de mână. Distrofia miotonică se transmite ereditar pe cale autozomal dominantă. Peste 95% din pacienții cu distrofie miotonică prezintă mutații ale genei care codifică protein kinaza distrofiei miotonice (DMPK). În cazul subiecților normali, această genă conține mai puțin de 30 de repetări ale secvenței trinucleotidice CTG, în timp ce la persoanele afectate pot fi prezente câteva mii de repetări. Distrofia miotonică se încadrează astfel în grupul afecțiunilor cauzate de mutații de tip repetări trinucleotidice (Capitolul 6). Ca și în cazul altor boli cu mutații similare, distrofia miotonică prezintă fenomenul de *anticipație*, caracterizat prin agravarea manifestărilor bolii de la o generație la alta din cauza amplificării continue a repetării trinucleotidelor. Amplificarea repetării CTG este localizată în regiunea 3' netranslatată a ARNm corespunzător DMPK, iar modul în care aceasta produce boala este neclar. Boala se manifestă de obicei în copilăria avansată, prin tulburări ale mersului cauzate de deficitul motor al mușchilor flexori dorsali ai piciorului, urmate de deficitul motor al mușchilor

intrinseci ai mâinilor și a extensorilor articulației radio-carpene, atrofia mușchilor faciali și ptoză. Boala poate afecta și alte țesuturi, când determină aritmii cardiace, cataractă, calviție frontală timpurie, endocrinopatii și atrofia testiculară.

- **Distrofiile musculare ale centurilor membrelor.** Aceste distrofii musculare autozomale afectează în mod preferențial musculatura proximală a trunchiului și a membrelor. Baza genetică pentru aceste boli este eterogenă. Lista acestor boli este în continuă creștere și include cel puțin 6 subtipuri dominante și 12 subtipuri autozomal recesive. Câteva dintre mutațiile responsabile afectează componente ale complexului distrofină-glicoproteină, altele decât distrofina. Altele afectează proteinele implicate în transportul veziculelor și al reparării membranei celulare după o leziune (caveolina-3 și disferlina), proteinele citoscheletului, sau modificarea posttranslațională a distroglicanului, o componentă a complexului distrofină-glicoproteină.
- **Distrofia musculară Emery-Dreifuss (EMD, Emery-Dreifuss muscular dystrophy)** este o tulburare rară, cauzată de mutații care afectează proteinele structurale ale nucleului. Mutațiile genei care codifică proteina emerină determină o formă X-linkată a bolii, în timp ce forma autozomal dominantă este cauzată de mutații ale genei care codifică lamina A/C. S-a sugerat ipoteza conform căreia defectele acestor proteine compromit integritatea structurală a nucleului în celulele care sunt supuse stresului mecanic repetitiv (e.g. miocardul și mușchiul scheletic). Aceste proteine pot regla și structura cromatinei. Tabloul clinic se caracterizează prin deficit motor progresiv și emaciare musculară, contracturi la nivelul coatelor și gleznelor și boală cardiacă. Afectarea cardiacă este severă și se asociază cu cardiomiopatie și aritmii care produc moarte subită la până la 40% din pacienți.

- *Distrofia fascio-scapulo-humerală* este o formă autozomal dominantă de distrofie musculară care de obicei se asociază cu deleții în regiunea cromozomială 4q35. Legătura fiziopatologică dintre acest defect cromozomial și fenotipul bolii nu este cunoscut. Majoritatea pacienților devin simptomatici până la vârsta de 20 de ani, din cauza deficitului motor al mușchilor faciali și ai umărului. Pacienții prezintă deficit motor și la nivelul trunchiului inferior și al mușchilor flexori dorsali ai piciorului. Majoritatea persoanelor cu această boală prezintă o speranță de viață normală.

Canalopatiile, miopatiile metabolice și miopatiile mitocondriale

Alte afecțiuni ereditare importante ale mușchiului scheletic sunt consecința defectelor canalelor ionice (canalopatiile), metabolismului și funcției mitocondriale.

- *Miopatiile canalelor ionice* reprezintă un grup de tulburări familiale caracterizate prin miotonie, episoade recidivante de paralizie hipotonă asociată cu niveluri serice anormale de potasiu, sau ambele. După cum reiese din denumire, aceste afecțiuni sunt cauzate de defecte ereditare ale genelor care codifică canalele ionice. *Paralizia periodică hiperpotasemică* apare în urma mutațiilor genei care codifică proteina canalului de sodiu al mușchiului scheletic SCN4A, ce reglează pătrunderea sodiului în timpul contracției. *Hipertermia malignă* este un sindrom rar caracterizat printr-o stare hipermetabolică dramatică (tahicardie, tahipnee, spasme musculare și în final hiperpirexie). La pacienții care poartă mutații ale receptorului rianodină, o proteină a canalului de eliberare a calciului, boala este declanșată de administrarea agenților anestezici halogenați sau a succinilcolinei în timpul intervențiilor chirurgicale. Unii din acești pacienți prezintă și elementele unei miopatii congenitale denumită boala miezului central (central core disease), deoarece centrul fibrei musculare conține o colecție de miofibrile dezorganizate.
- *Miopatiile cauzate de erorile înnăscute de metabolism* includ tulburări ale sintezei și degradării glicogenului (Capitolul 6) și anomalii în transportul lipidic. Cel din urmă include tulburări ale sistemului de transport al carnitinei sau deficiențe ale sistemului enzimatic al dehidrogenazei mitocondriale. Ambele pot determina o acumulare substanțială de lipide în miocite (miopatii lipidice). Aceste tulburări de depozitare se pot manifesta sub forma unei boli sistemice sau pot determina un fenotip specific mușchiului. Unele se asociază cu afectare musculară progresivă și deficit motor. Altele se manifestă prin episoade recurente de leziuni musculare masive induse de exercițiile fizice sau de postul alimentar, uneori asociate cu insuficiență renală acută sau mioglobulinurie (rabdomioliză).
- *Miopatiile mitocondriale* pot fi produse de mutații la nivelul genomului mitocondrial sau nuclear. Cel din urmă este posibil deoarece unele enzime mitocondriale sunt codificate de ADN-ul nuclear. Formele cauzate de mutații mitocondriale sunt transmise pe linie maternă (Capitolul 6). De obicei, miopatiile mitocondriale se manifestă la adultul tânăr prin deficit motor al musculaturii proximale și uneori prin afectarea severă a musculaturii oculare (*oftalmoplegie externă*). Pot exista și semne și simptome neurologice, acidoză lactică și cardiomiopatie. Unele afecțiuni mitocondriale se asociază cu morfologie musculară normală, în timp ce altele prezintă agregate de mitocondrii anormale; acestea din urmă au un aspect roșu pătat la colorațiile speciale – de unde și termenul de *fibre roșii zdrențuite* (sindromul

Kearns-Sayre). La examenul microscopic, aceste agregate anormale de mitocondrii au dimensiune și formă anormală, iar unele conțin *inclusii paracristaline*.

Boli dobândite ale mușchilor scheletici

Grupul afecțiunilor dobândite se poate manifesta prin deficit motor, crampe musculare sau durere musculară. În acest grup sunt incluse miopatiile inflamatorii, leziunile musculare toxice, rabdomioliza postinfecțioasă și infarctul muscular pe fondul diabetului zaharat. În majoritatea situațiilor sunt boli ale adultului, cu debut acut sau subacut.

Miopatiile inflamatorii

Polimiozita, dermatomiozita și miozita cu corpi de incluziune sunt cele mai importante miopatii inflamatorii primare. În plus există și alte boli autoimune (e.g. LES, sarcoidoza) care pot afecta mușchiul scheletic.

- *Polimiozita* este o boală autoimună asociată cu creșterea expresiei moleculelor MHC de clasă I la nivelul fibrelor musculare și cu infiltrate inflamatorii endomisiale care conțin limfocite T CD8+ citotoxice. Agresiunea autoimună produce necroza fibrei musculare și regenerarea consecutivă (Fig. 21-6, A). Tratamentul pacienților cu polimiozită se face cu corticosteroizi sau alți agenți imunosupresori.
- *Dermatomiozita* este cea mai frecventă miopatie inflamatorie la copii, unde apare ca o entitate izolată. La adulți se poate manifesta ca o afecțiune paraneoplazică. În ambele situații se crede că are bază autoimună. La examinarea microscopică se observă infiltrate perivasculare cu mononucleare, dispariția capilarelor, prezența așa-numitelor incluzii tubuloreticulare în celulele endoteliale și leziuni ale fibrelor musculare după un tipar paraseptal sau perifascicular (Fig. 21-6, B). Producția genelor induși de interferonul de tip I sunt intens stimulați în mușchii afectați. Unii pacienți prezintă autoanticorpi relativ specifici pentru dermatomiozită; printre aceștia se numără anticorpii împotriva Mi-2 (o helicază nucleară) și p155 și p140, proteine cu funcție incertă.
- *Miozita cu corpi de incluziune* este cea mai frecventă miozită inflamatorie la pacienții cu vârsta peste 60 de ani. Este încadrată alături de alte forme de miozită, dar încă nu s-a stabilit dacă inflamația reprezintă cauza sau efectul acestei boli. Elementul morfologic patognomonic al miozitei cu corpi de incluziune este prezența unor vacuole cu membrană (Fig. 21-6, C) care conțin agregate din aceleași proteine ce se acumulează în creierul pacienților cu boli neurodegenerative – proteina tau hiperfosforilată, amiloidul derivat din proteina precursoră a β -amiloidului și TDP-43 (Capitolul 20) – ceea ce a dat naștere unor speculații conform cărora este o afecțiune degenerativă a vârstnicului. Sunt prezente și alte elemente tipice pentru miopatiile inflamatorii cronice, printre care modificări miopatie, infiltrate cu mononucleare, fibroză endomisiului și degenerescența adipoasă. Boala are evoluție cronică, progresivă și în general nu răspunde bine la agenții imunosupresori, un alt aspect care sugerează că inflamația este un eveniment secundar.

Miopatiile toxice

Leziunile musculare toxice pot fi produse de diverși factori agresori, care includ factori intrinseci (e.g. tiroxina) și factori extrinseci (e.g. intoxicația acută cu alcool, diverse medicamente).

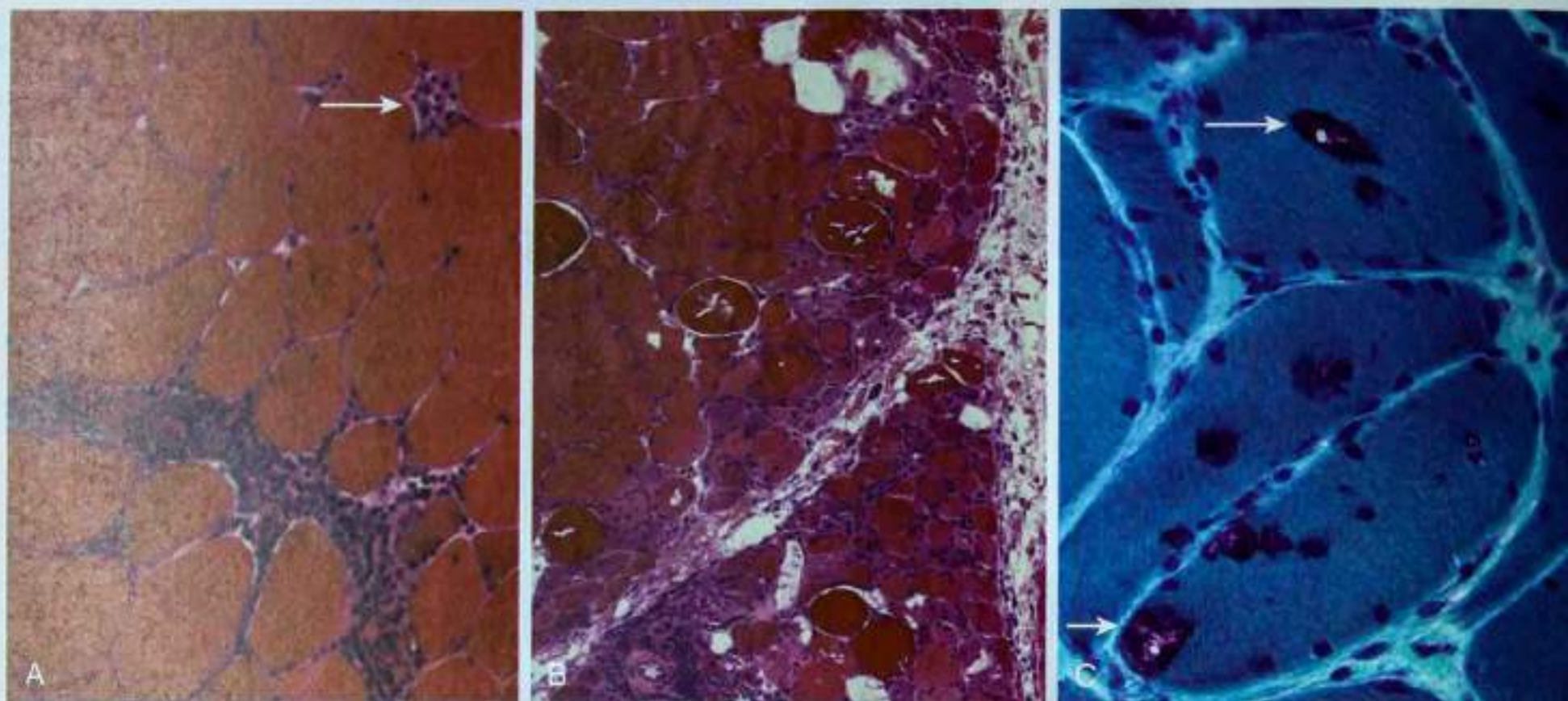


Figura 21-6 Miopatii inflamatorii. **A**, Polimiozita se caracterizează prin infiltrate inflamatorii endomisiale și necroza fibrei musculare (săgeată). **B**, În dermatomiozită este prezentă atrofia perifasciculară și paraseptală. **C**, Miozită cu corpi de incluziune, în care fibrele musculare conțin vacuole cu contur net (săgeți). Colorație tricromă Gomori modificată.

- *Miopia tireotoxică* poate lua forma deficitului motor acut sau cronic al musculaturii proximale, și poate fi primul semn al tireotoxicozei. Examenul histologic evidențiază necroza și regenerarea fibrei musculare.
- *Miopia etanolică* apare după un episod de consum excesiv de alcool. Gradul rabdomiolizei poate fi sever, uneori cu producerea insuficienței renale acute secundare sau a mioglobinuriei. Pacienții acuză de obicei durere musculară acută, care poate fi generalizată sau limitată la o singură grupă de mușchi. La examenul microscopic se observă tumefacție, necroză și regenerarea miocitului.
- *Miopia medicamentoasă* poate fi produsă de numeroși agenți. În prezent, medicamente cel mai frecvent implicate aparțin familiei statinelor. Mușchii afectați prezintă semne de leziune miopatică, de obicei fără componentă inflamatorie.

REZUMAT

Afecțiunile mușchiului scheletic

- Afectarea mușchilor scheletici poate fi secundară unor boli care perturbă inervația musculară, sau poate fi o miopatie primară ereditară sau dobândită.
- Formele genetice de miopatie se încadrează în mai multe fenotipuri clinice relativ distincte: distrofia musculară, miopia congenitală și distrofia musculară congenitală.
- Distrofinopatiile sunt afecțiuni X-linkate produse de mutații ale genei distrofinei și de defecte ale complexului distrofină-glicoproteină. În funcție de tipul mutației, boala poate fi severă (ca distrofia musculară Duchenne) sau ușoară (ca distrofia Becker).
- Miopatiile dobândite au diferite cauze, cele mai frecvente fiind inflamația și expunerea la substanțe toxice.

TUMORILE TECII NERVULUI PERIFERIC

Există mai multe tumori cu origine la nivelul nervilor periferici. Aceste tumori se pot manifesta sub forma unor mase de țesut moale, sau prin durere sau pierderea funcției cauzate de compresiunea nervilor sau a structurilor vecine. În majoritatea tumorilor de nervi periferici, celulele neoplazice prezintă semne de diferențiere în celule Schwann. Aceste tumori apar de obicei la adulți și includ atât forme benigne, cât și maligne. O caracteristică importantă este asocierea frecventă a acestor tumori cu sindroamele tumorale familiale neurofibromatoza de tip 1 (NF1) și neurofibromatoza de tip 2 (NF2). Se pot dezvolta și tumori cu diferențiere din mușchiul scheletic; acestea sunt discutate în Capitolul 20, alături de alte tumori ale țesuturilor moi.

Schwannoamele și neurofibromatoza de tip 2

Schwannoamele sunt tumori încapsulate benigne care se pot dezvolta în țesuturile moi, organele interne sau rădăcinile nervilor spinali. Dintre nervii cranieni, boala afectează cel mai frecvent porțiunea vestibulară a NC VIII. Tumorile care se dezvoltă la nivelul unei rădăcini nervoase sau la nivelul nervului vestibular pot produce simptome cauzate de compresia rădăcinii nervoase, iar schwannoamele vestibulare pot produce pierderea auzului.

Majoritatea schwannoamelor sunt sporadice, dar aproximativ 10% se asociază cu neurofibromatoza familială de tip 2. Pacienții cu NF2 au risc de a dezvolta schwannoame multiple, meningioame șiependimoame (cele din urmă sunt discutate în Capitolul 22). Prezența schwannoamelor vestibulare bilaterale reprezintă un semn patognomonic al NF2. Pacienții afectați prezintă o mutație dominantă cu pierdere de funcție a genei merlin de pe cromozomul 22. Merlin este o proteină a citoscheletului care funcționează ca supresoare tumorală prin facilitarea inhibiției de contact mediată de E-caderină (Capitolul 5). Trebuie reținut că expresia proteinei merlin este alterată și în schwannoamele

sporadice. În ciuda numelui sindromului, neurofibroamele nu constituie o caracteristică a NF2. Schwannomatoza este o afecțiune familială asociată cu schwannoame multiple în care schwannoamele vestibulare sunt absente. Unele cazuri au fost recent legate de mutațiile cu pierdere de funcție la nivelul genei supresoare tumorale de pe cromozomul 22 care codifică o proteină ce reglează structura cromatinei.

MORFOLOGIE

La inspecția macroscopică, majoritatea schwannoamelor au aspectul unor formațiuni circumscrise, dispuse pe un nerv adiacent. La examenul microscopic, aceste tumori prezintă frecvent o combinație de zone dense și laxe denumite Antoni A și, respectiv, Antoni B (Fig. 21-7, A și B). Ele sunt alcătuite dintr-o proliferare uniformă de celule Schwann tumorale. În zonele dense Antoni A, celulele fusiforme netede cu nucleii bombati sunt dispuse în fascicule care se intersectează. Aceste celule se dispun ordonat și dau aspectul de palisadare nucleară, ceea ce determină apariția unor benzi formate din arii nucleare și anucleare, denumite corpi Verocay. Axonii sunt în mare parte excluși din tumoră. Frecvent sunt prezente vase hialinizate cu pereți îngroșați. Uneori se observă și hemoragie sau modificări chistice.

Neurofibroamele

Neurofibroamele sunt tumori benigne ale tecii nervoase. Există trei subtipuri principale:

- *Neurofibroamele cutanate localizate* se dezvoltă sub forma unor tumori superficiale nodulare sau polipoide. Acestea apar fie ca leziuni solitare sporadice, fie mai frecvent sub forma unor leziuni multiple în contextul neurofibromatozei de tip 1 (NF1).
- *Neurofibroamele plexiforme* cresc difuz în limitele unui nerv sau ale unui plex nervos. De aceea, excizia chirurgicală a acestor leziuni este dificilă și adesea asociată cu deficite neurologice restante. Neurofibroamele plexiforme sunt practic patognomonice pentru NF1 (discutată mai jos). Spre deosebire de alte tumori benigne ale tecii nervoase, aceste tumori se asociază cu un risc mic, dar real de transformare malignă.
- *Neurofibroamele difuze* reprezintă proliferări infiltrative care pot lua forma unor mase subcutanate mari, desfigurante. Și acestea se asociază frecvent cu NF1.

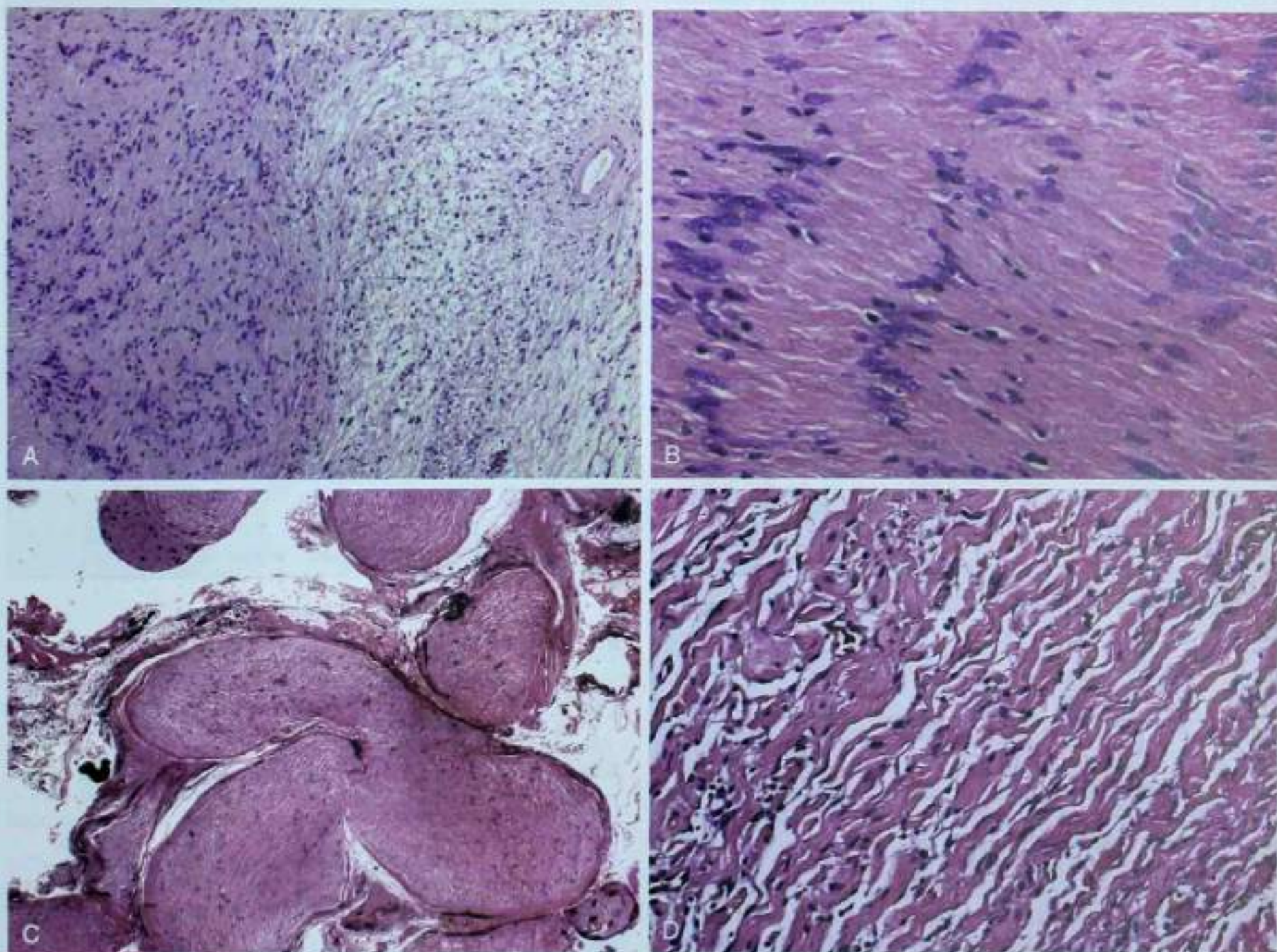


Figura 21-7 Schwannom și neurofibrom plexiform. **A** și **B**, Schwannom. După cum se observă în imaginea **A**, schwannoamele conțin adesea zone eozinofile dense Antoni A (stânga) și zone palide laxe, Antoni B (dreapta), precum și vase de sânge hialinizate (dreapta). **B**, Zonă Antoni A cu nucleii celulelor tumorale aliniați ordonat, în palisadă. **C** și **D**, Neurofibrom plexiform. Mai multe fascicule nervoase sunt extinse de către celulele tumorale infiltrate (**C**), care la examenul cu obiectiv mai mare (**D**) se observă că sunt formate din celule fusiforme netede dispuse printre fascicule de collagen asemănătoare cu morcovul răzuit.

MORFOLOGIE

Spre deosebire de schwannoame, neurofibroamele nu sunt încapsulate. Ele pot părea circumscrise, cum este cazul **neurofibroamelor cutanate localizate**, sau pot avea un model de creștere difuz-infiltrativă. O altă trăsătură care le deosebește de schwannoame este aceea că celulele Schwann tumorale din neurofibroame sunt intercalate cu alte tipuri celulare, inclusiv mastocite, celule asemănătoare fibroblastelor și celule similare celor ale perinervului. Ca urmare, modelul de creștere celulară al neurofibroamelor este mai riscant și mai suspus hazardului decât cel al schwannoamelor. Stroma înconjurătoare conține de obicei fascicule de collagen curbate laxe, dar poate fi și mixoidă sau poate conține collagen dens (Fig. 21-7, D). **Neurofibroamele plexiforme** afectează multiple fascicule ale nervilor individuali afectați (Fig. 21-7, C). Axonii reziduali sunt încastrați în proliferarea difuză de celule Schwann tumorale, care extind fasciculele dar păstrează intact perinervul. **Neurofibroamele difuze** au un model de creștere infiltrativ extensiv în derm și țesutul subcutanat.

Tumorile maligne ale tecii nervului periferic

Tumorile maligne ale tecii nervului periferic sunt neoplasme care apar la adulți și care de obicei prezintă dovezi de diferențiere din celula Schwann, iar uneori au origine clară într-un nerv periferic. Ele pot lua naștere prin transformarea unui neurofibrom, de obicei de tip plexiform. Aproximativ jumătate dintre aceste tumori apar la pacienții cu NF1, iar între 3% și 10% din toți pacienții cu NF1 dezvoltă o tumoră malignă de teacă a nervului periferic în timpul vieții.

MORFOLOGIE

Tumorile maligne ale tecii nervului periferic sunt formațiuni voluminoase de țesut moale, imprecis delimitate. La examinarea histologică, aceste tumori prezintă celularitate crescută și semne clare de malignitate: anaplazie, necroză, model de creștere infiltrativă, pleiomorfism și activitate proliferativă înaltă. Examenul microscopic cu obiectiv mic relevă zone alternante cu celularitate crescută sau redusă, care determină aspectul asemănător cu "pietrele de pavaj". Zonele perivasculare cu densitate celulară crescută sunt de asemenea frecvente.

Neurofibromatoza de tip I

NF1 este o afecțiune autozomal dominantă cauzată de mutații ale neurofibrominei, o supresoare tumorală localizată pe brațul lung al cromozomului 17 (17q). Neurofibromina este un reglator negativ al oncoproteinei potente Ras (Capitolul 5). Se pare că disfuncția neurofibrominei și hiperreactivitatea Ras sunt trăsături fundamentale ale tumorilor asociate cu NF1. După cum ar fi de anticipat pentru o genă supresoare tumorală, în cazul tumorilor care se dezvoltă pe fundalul NF1 (care includ neurofibroamele din toate cele trei tipuri principale, tumorile maligne ale tecii nervului periferic, gliomele optice și alte tumori gliale), alela normală a neurofibrominei a suferit o mutație sau a fost inactivată. În plus, pacienții

cu NF1 prezintă tulburări de învățare, convulsii, anomalii ale scheletului osos, anomalii vasculare cu stenoze arteriale, noduli pigmentari la nivelul irisului (*noduli Lisch*) și leziuni pigmentare cutanate (efelide axilare și pete café au lait) în diferite grade.

Neuromul traumatic

Neuromul traumatic este o proliferare non-neoplazică asociată cu o leziune a nervului periferic în antecedente. Leziunile care produc secționarea axonilor activează un program de regenerare (vezi Fig. 21-1) caracterizat prin înmugurirea și alungirea proceselor de la nivelul bontului axonal proximal. În cazul leziunilor severe care au produs ruperea tecii perineurale, aceste noi procese își pot "rata" ținta, și anume capătul distal al nervului secționat. Aceste procese axonale alungite care nu își ating ținta pot induce o proliferare reactivă a celulelor Schwann, cu formarea unui nodul dureros localizat alcătuit dintr-o combinație aleatorie de axoni, celule Schwann și țesut conjunctiv.

REZUMAT

Tumorile tecii nervului periferic

- În majoritatea cazurilor de tumori ale tecii nervului periferic, celulele neoplazice prezintă semne de diferențiere din celula Schwann.
- Tumorile tecii nervului periferic sunt elemente importante ale sindroamelor tumorale familiale neurofibromatoza de tip 1 (NF1) și de tip 2 (NF2).
- Schwannoamele și neurofibroamele sunt tumori benigne ale tecii nervoase.
- Schwannoamele sunt tumori circumscrise, de obicei încapsulate, dispuse pe nervul de origine, și reprezintă o trăsătură a NF2.
- Neurofibroamele se pot manifesta sub formă de: nodul subcutanat sporadic, leziune voluminoasă de țesuturi moi, imprecis delimitată, sau proliferare în interiorul unui nerv. Neurofibroamele se asociază cu NF1.
- Aproximativ 50% din tumorile maligne ale tecii nervului periferic apar de novo la persoane fără alte afecțiuni, în timp ce restul se dezvoltă prin transformarea malignă a unui neurofibrom preexistent asociat cu NF1.

BIBLIOGRAFIE

- Amato AA, Barohn RJ: Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:1060, 2009. [Review of idiopathic inflammatory myopathies focused especially on clinical features and therapy.]
- Briemberg HR: Peripheral nerve complications of medical disease. *Semin Neurol* 29:124, 2009. [Review of the ways medical diseases including diabetes, connective tissue diseases, cancer, and infections affect peripheral nerves.]
- Dalakas MC: Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. *Curr Opin Pharmacol* 10:346, 2010. [Discussion of current concepts on the pathophysiology of idiopathic inflammatory myopathies.]
- Finsterer J, Stollberger C: Primary myopathies and the heart. *Scand Cardiovasc J* 42:9, 2008. [Review of inherited myopathies with focus on associated cardiac involvement.]
- Gorson KC: Vasculitic neuropathies: an update. *Neurologist* 13:12, 2007. [A good review of peripheral nerve disease with vasculitis.]

Sistemul nervos central

CUPRINSUL CAPITOLULUI

Tipare de afectare a sistemului nervos central 811	Malformațiile 822	Bolile neurodegenerative 836
Edemul, hernierea și hidrocefalia 812	Leziunea cerebrală perinatală 824	Boala Alzheimer 836
Edemul cerebral 812	Infecțiile sistemului nervos 824	Degenerescența lobară frontotemporală 838
Hidrocefalia 812	Infecții epidurale și subdurale 824	Boala Parkinson 839
Hernierea 813	Meningita 825	Boala Huntington 840
Bolile cerebrovasculare 814	Infecții parenchimatoase 826	Ataxia spinocerebeloasă 840
Hipoxia, ischemia și infarctul cerebral 814	Boli prionice 831	Scleroza laterală amiotrofică 841
Hemoragia intracraniană 817	Bolile demielinizante primare 832	Tumorile 842
Alte boli vasculare 819	Scleroza multiplă 832	Glioamele 842
Traumatismele sistemului nervos central 820	Alte boli demielinizante dobândite 834	Tumorile neuronale 844
Leziunile traumatice parenchimatoase 820	Leucodistrofiile 834	Neoplasmele embrionale (primitive) 844
Leziunile traumatice vasculare 821	Bolile metabolice și toxice dobândite 835	Alte tumori parenchimatoase 845
Malformațiile congenitale și leziunile cerebrale perinatale 822	Bolile de nutriție 835	Meningioamele 846
	Tulburările metabolice 835	Tumorile metastatice 846
	Intoxicațiile 835	Sindroamele tumorale familiale 847

Tulburările degenerative, inflamatorii, infecțioase și tumorale ale sistemului nervos central (SNC) reprezintă unele dintre cele mai grave maladii ale rasei umane. Patologia acestor afecțiuni prezintă numeroase particularități care reflectă proprietățile unice ale SNC. De fapt, diagnosticarea și analizarea tulburărilor SNC necesită expertiză specializată, ceea ce a determinat crearea ramurii neuropatologiei.

TIPARE DE AFECTARE A SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Celulele care alcătuiesc sistemul nervos suferă diverse modificări morfologice în funcție de tipul de leziune.

MORFOLOGIE

Caracteristicile leziunii neuronale. Neuronii și prelungirile acestora (axoni și dendrite) suferă diverse modificări ca răspuns la leziune. După 12 ore de la o leziune hipoxic-ischemică ireversibilă, leziunea neuronală acută devine evidentă pe colorațiile standard cu hematoxilină-eozină (H&E) (Fig. 22-1, A). Se produce contractarea corpului

celular, picnoza nucleului, dispariția nucleolilor și pierderea corpiilor Nissl, cu eozinofilie intensă a citoplasmei ("neuronii roșii"). Adesea, nucleul preia forma angulară a corpului celular contractat. Axonii prezintă edem și disfuncții ale transportului axonal. Intumescențele (**formațiuni sferoide axonale**) sunt vizibile prin colorație cu H&E (Fig. 1-22, B) și pot fi evidențiate prin colorație argentică sau imunohistochimie. Leziunea axonală determină dilatarea și rotunjirea corpului celular, deplasarea la periferie a nucleului, dilatarea nucleolilor și dispersia la periferie a corpiilor Nissl (**cromatoliză centrală**) (Fig. 22-1, C). În plus, leziunile acute produc distrugerea barierei hematoencefalice și grade variate de edem cerebral (descrie ulterior).

Multe boli neurodegenerative se asociază cu prezența unor incluzii intracelulare specifice (e.g. corpii Lewy din boala Parkinson și ghemurile neurofibrilare din boala Alzheimer), care vor fi descrise ulterior. Virusurile patogene pot forma incluzii la nivelul neuronilor, ca și în alte celule ale corpului. În unele boli neurodegenerative, prelungirile neuronale devin îngroșate și sinuoase, și poartă numele de **neurite distrofice**. Odată cu avansarea în vârstă, în citoplasma și în lizozomii neuronilor se acumulează complexe lipidice (**lipofuscină**).

Rolul astrocitelor în repararea leziunilor neuronale. Astrocitele sunt principalele celule care intervin în procesul de reparare și formare de cicatrici în leziunile cerebrale,

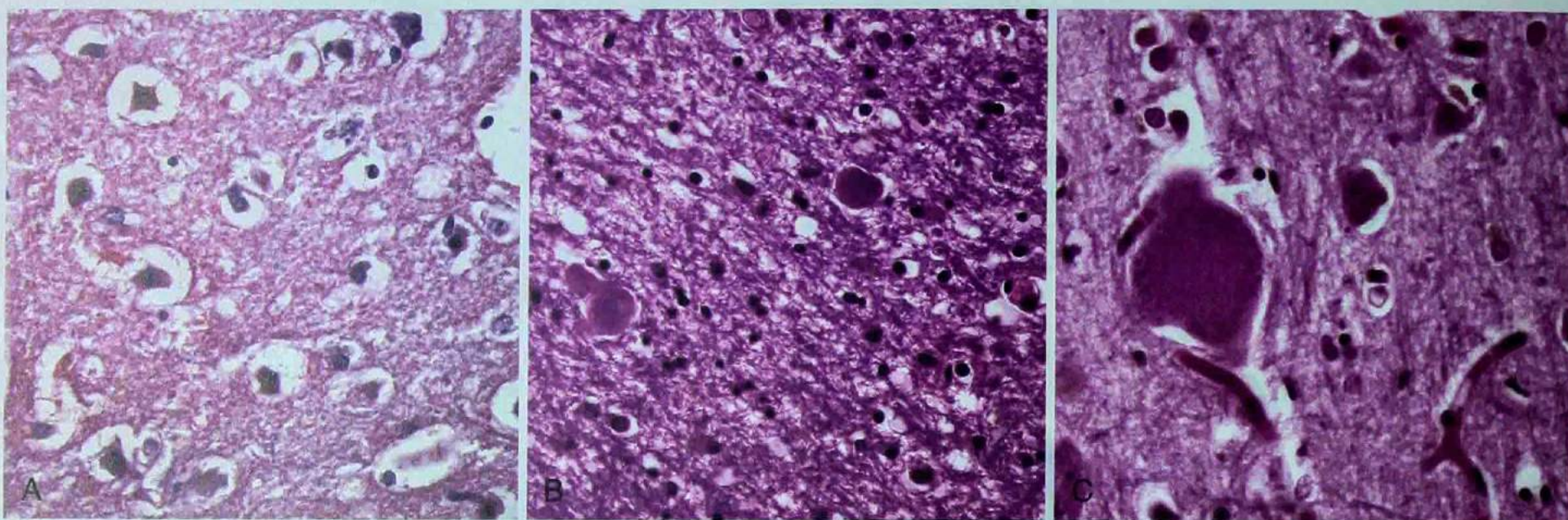


Figura 22-1 Tipuri de leziuni neuronale. **A**, Leziune hipoxic-ischemică acută la nivelul cortexului cerebral, în care corpii celulari individuali și nucleii sunt micșorați. Neuronii se colorează intens cu eozină ("neuroni roșii"). **B**, Formațiunile sferoide axonale sunt vizibile sub forma unor intumescențe la nivelul punctelor în care transportul axonal este alterat sau întrerupt. **C**, Leziunea axonală determină și edemul corpului celular și dispersia periferică a corpilor Nissl (cromatoliză).

proces denumit **glioza**. Ca răspuns la leziune, astrocitele suferă un proces de hipertrofie și hiperplazie. Nucleul se mărește și capătă un aspect vezicular, iar nucleolul devine evident. Citoplasma prezintă inițial în cantitate redusă devine mai abundentă și capătă o nuanță roz strălucitoare, iar celula dezvoltă multiple procese groase, ramificate (**astrocit gemistocitic**). Spre deosebire de alte regiuni ale corpului, fibroblastele participă într-un grad limitat la procesele de vindecare ale leziunilor cerebrale, cu excepția unor situații specifice (traumatism cerebral penetrant, sau în jurul abceselor). Când glioza este de lungă durată, citoplasma astrocitelor reactive se reduce, iar procesele celulare devin mai strâns intricate (**astrocite fibrilare**). **Fibrele Rosenthal** sunt agregate proteice groase, alungite, intens eozinofile, prezente în procesele astrocitelor din glioza cronică și în unele glioame cu grad scăzut.

Modificări ale altor tipuri de celule. Ca răspuns leziuni, **oligodendrocitele** producătoare de mielină suferă modificări morfologice specifice. În leucoencefalopatia multifocală progresivă, în oligodendrocite pot fi observate incluzii virale și un nucleu mărit de volum și cu aspect omogen.

Celulele microgliale sunt celule derivate din măduva osoasă care funcționează asemenea unor fagocite proprii ale SNC. Leziunile tisulare, infecțiile sau traumatismele determină activarea și proliferarea celulelor microgliale, care pot fi identificate la examenul histologic. În zonele de demielinizare, de infarct organizat sau hemoragie, celulele microgliale au aspectul unor macrofage activate; în alte situații, de exemplu în neurosifilis sau alte infecții, ele dezvoltă nucleii alungiți (**celule bastonaș**). Agregatele de celule microgliale din leziunile tisulare sunt numite **noduli microgliali**. Aglomerări similare se pot observa în vecinătatea neuronilor lezați pe care îi fagocitează (**neuronofagie**).

Celulele ependimare tapetează sistemul ventricular și canalul central al măduvei spinării. Anumiți agenți patogeni, în special virusul citomegalic (CMV), pot produce leziuni ependimare extinse, cu apariția de incluzii virale specifice.

Plexul coroidian se continuă cu ependimul, iar învelișul epitelial specializat al acestuia este responsabil de secreția lichidului cefalorahidian (LCR).

EDEMUL, HERNIEREA ȘI HIDROCEFALIA

În interiorul craniului și al canalului spinal, structuri rigide cu rol protector, se află creierul și măduva spinării, dar și nervii și vasele de sânge care trec prin găuri specifice. Acest mediu protector care protejează SNC constituie totuși un spațiu limitat pentru expansiunea parenchimului cerebral în diferite stări de boală. Afecțiunile care pot produce creșteri alarmante ale volumului cerebral în interiorul spațiului fix al cutiei craniene sunt edemul cerebral generalizat, hidrocefalia și diverse formațiuni, precum tumorile.

Edemul cerebral

Edemul cerebral reprezintă acumularea de lichid în exces la nivelul parenchimului cerebral. Poate fi de două tipuri, care adesea coexistă, în special după leziuni generalizate.

- **Edemul vasogen** apare atunci când este lezată integritatea barierei hematoencefalice normale, ceea ce permite traversarea lichidului din compartimentul vascular în spațiile extracelulare ale creierului. Edemul vasogen poate fi localizat (e.g. creșterea permeabilității vasculare din cauza inflamației sau a tumorilor) sau generalizat.
- **Edemul citotoxic** reprezintă o acumulare intracelulară de lichid secundară unei leziuni a membranei neuronale sau a celulei gliale, de exemplu după o afectare hipoxic-ischemică generalizată sau după expunerea la anumite toxine.

În edemul cerebral, creierul este mai moale decât în mod normal și adesea pare că "depășește" capacitatea cutiei craniene. În edemul generalizat, girusurile cerebrale sunt aplatizate, șanțurile dintre girusuri sunt îngustate, iar cavitățile ventriculare sunt comprimate (Fig. 22-2).

Hidrocefalia

LCR este produs de plexul coroidian în ventriculii cerebrali, circulă prin sistemul ventricular și ajunge prin gaura lui Luschka și prin gaura lui Magendie în spațiul subarahnoidian, de unde este absorbit de către granulațiile

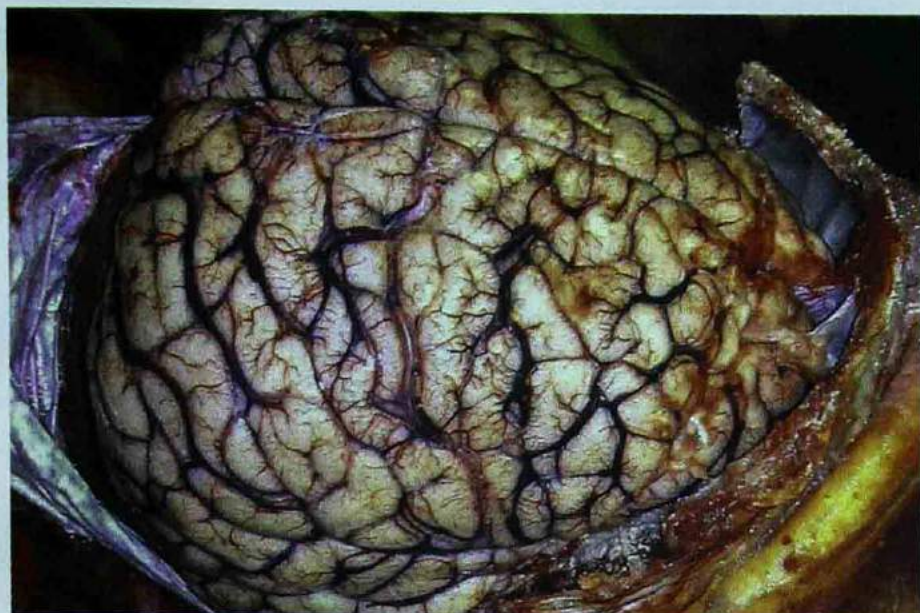


Figura 22-2 Edem cerebral. Suprafețele girurilor sunt aplatizate din cauza compresiei creierului mărit de volum de către dura mater și suprafața internă a craniului. Aceste modificări sunt asociate cu creșterea periculoasă a presiunii intracraniene.

arahnoidiene. Echilibrul dintre rata secreției și rata resorbției reglează volumul LCR.

Hidrocefalia se referă la acumularea excesivă de LCR în sistemul ventricular, și de obicei este cauzată de o tulburare a fluxului de curgere a LCR, sau de o tulburare de resorbție a LCR; producerea excesivă de LCR, specifică tumorilor de plex coroidian, produce doar rareori hidrocefalie. Atunci când există un obstacol localizat în calea fluxului LCR în interiorul sistemului ventricular, o porțiune din ventriculi se dilată, în timp ce restul rămâne nemodificat. Acest aspect poartă numele de *hidrocefalie necomunicantă* și de obicei este cauzată de diverse formațiuni care produc obstrucția găurii lui Monro sau comprimă apeductul cerebral. În *hidrocefalia comunicantă*, întregul sistem ventricular este dilatat, iar cauza uzuală este scăderea resorbției LCR.

Dacă hidrocefalia survine la sugar, înainte de închiderea suturilor craniene, extremitatea cefalică se mărește. Dacă hidrocefalia apare după fuzionarea suturilor, produce expansiunea ventriculilor și hipertensiune intracraniană, dar nu cauzează modificări ale circumferinței craniene (Fig. 22-3). În contrast cu aceste situații, în care creșterea volumului LCR constituie procesul primar, creșterea compensatorie a volumului LCR se poate produce secundar pierderii de parenchim cerebral (*hidrocefalie ex vacuo*), cum este cazul după infarcte cerebrale sau în bolile degenerative.

Hernierea

Presiunea intracraniană crește atunci când volumul de țesut sau lichid din interiorul craniului depășește limita permisă de compresia venoasă și deplasarea LCR. Cutia craniană este subîmpărțită de pliurile rigide ale durei mater (falx cerebri și tentorium cerebelli). O expansiune focală a creierului determină deplasarea lui față de aceste compartimente. În cazul în care expansiunea este suficient de amplă, are loc hernierea. Frecvent, hernierea determină "ciupirea" și compromiterea vasculară a țesutului comprimat, urmată de infarctizare, edem adițional și agravarea hernierii. Există trei tipuri principale de herniere cerebrală (Fig. 22-4).

- **Hernierea girus cinguli (subfalciformă)** apare când expansiunea unilaterală sau asimetrică a unei emisfere

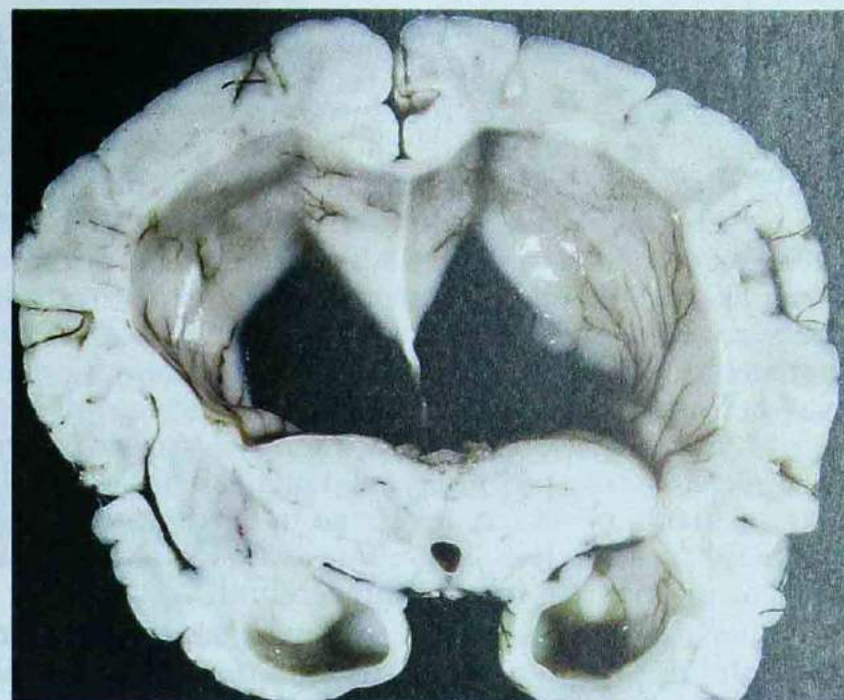


Figura 22-3 Hidrocefalie. Ventriculi laterali dilatați vizibili pe o secțiune coronală prin centrul talamusului.

cerebrale produce deplasarea girusului cingular sub marginea falx cerebri. Aceasta poate fi asociată cu compresia arterei cerebrale anterioare.

- **Hernierea transtentorială (uncinată)** se produce atunci când fața medială a lobului temporal este comprimată pe marginea liberă a tentoriumului. Deplasarea lobului temporal determină compresia nervului cranian III, urmată de dilatare pupilară și anomalii ale mișcării globului ocular de partea leziunii ("midriază ipsilaterală"). Compresia poate afecta și artera cerebrală

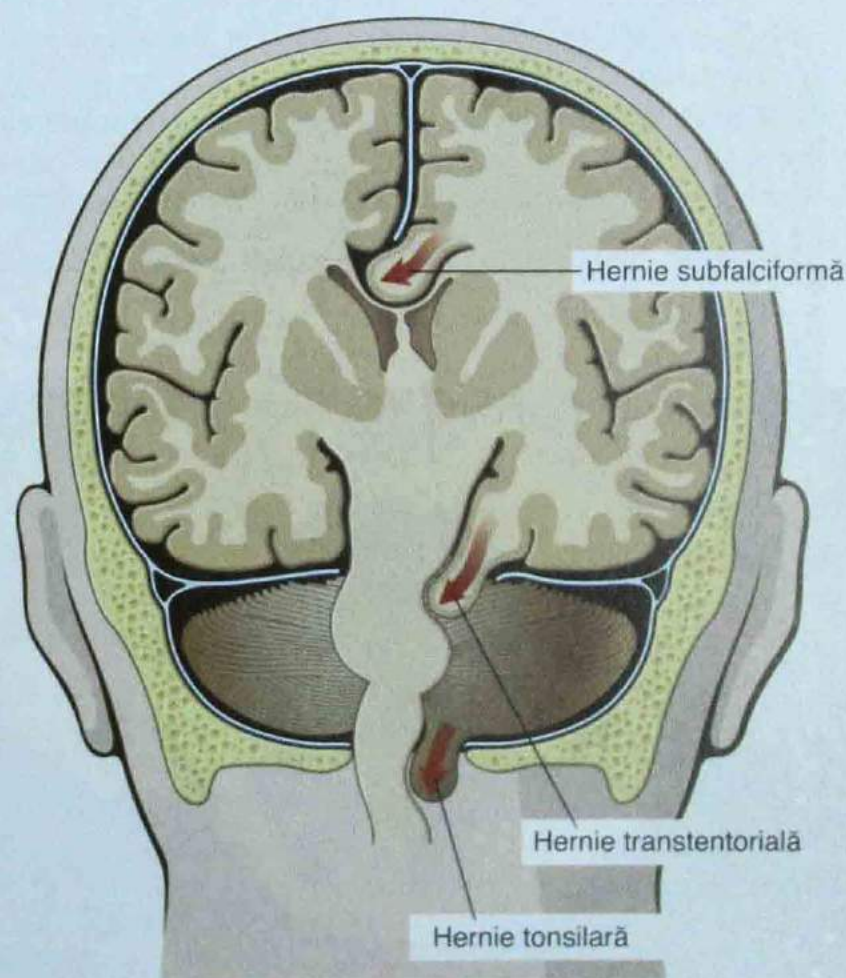


Figura 22-4 Sindroame de herniere. Deplasarea parenchimului cerebral prin orificii fixe poate fi subfalciformă, transtentorială sau tonsilară (în gaura occipitală mare).

posterioară, cu producerea unei leziuni ischemice în teritoriul pe care îl irigă, și care include cortexul vizual primar. Dacă deplasarea lobului temporal este suficient de mare, presiunea exercitată asupra mezencefalului poate comprima pedunculul cerebral controlateral pe tentorium, cu apariția hemiparezei ipsilaterale de partea hernierii (numit semn fals de localizare). Comprimarea pedunculului cerebral determină o deformare numită incizura Kernohan. Evoluția progresivă a hernierii transtentoriale este adesea însoțită de hemoragii liniare sau în formă de flacără la nivelul mezencefalului și al punții, numite *hemoragii Duret* (Fig. 22-5). Aceste leziuni de obicei apar pe linia mediană și în regiunile paramediane și se crede că sunt rezultatul ruperii venelor și arterelor penetrante care vascularizează partea superioară a trunchiului cerebral.

- Hernierea *tonsilară* se referă la deplasarea amigdalelor cerebelului prin foramen magnum (gaura occipitală mare). Acest tip de herniere este cu risc vital deoarece produce compresia trunchiului cerebral și compromite centrul respirator și cardiaci vitali aflați în bulbul rahidian.

REZUMAT

Edemul, hernierea și hidrocefalia

- Edemul cerebral reprezintă acumularea de lichid în exces în interiorul parenchimului cerebral. Hidrocefalia se definește prin creșterea volumului LCR în întregul sistem ventricular sau doar în anumite părți ale acestuia.
- Creșterea volumului cerebral (ca rezultat al creșterii volumului LCR, edemului, hemoragiei sau tumorilor) produce creșterea presiunii în interiorul cutiei craniene inextensibile.
- Creșterea presiunii poate afecta creierul fie prin scăderea perfuziei, fie prin angajarea țesutului cerebral prin compartimentele durale intracraniene sau prin orificiile craniului (herniere).



Figura 22-5 Hemoragie Duret. Pe măsură ce efectul de masă determină deplasarea inferioară a creierului, are loc ruperea vaselor care pătrund în punte de-a lungul liniei mediane, cu apariția hemoragiei.

BOLILE CEREBROVASCULARE

Bolile cerebrovasculare – o categorie largă de boli cerebrale produse de procese patologice care afectează vasele de sânge – constituie o cauză majoră de deces în țările dezvoltate și reprezintă cea mai prevalentă cauză de morbiditate neurologică. Cele trei mecanisme patogenice principale sunt (1) ocluzia trombotică, (2) ocluzia embolică și (3) ruptura vasculară. Dacă simptomatologia are un debut acut, termenul clinic aplicat tuturor acestor afecțiuni este de *accident vascular cerebral (AVC)*. Tromboza și embolismul au consecințe similare la nivelul creierului: absența oxigenului și pierderea substraturilor metabolice, cu producerea infarctizării sau a leziunii ischemice în teritoriul cerebral vascularizat de vasul de sânge afectat. O leziune similară globală se produce și atunci când există o întrerupere completă a perfuziei, hipoxemie severă (e.g. șoc hipovolemic) sau hipoglicemie profundă. Ruptura vaselor determină hemoragie, care produce atât leziună tisulară directă cât și leziunea ischemică secundară. Leziunea vasculară traumatică este discutată separat în contextul traumatismelor.

Hipoxia, ischemia și infarctul cerebral

Creierul este un țesut extrem de dependent de oxigen și care necesită un aport continuu de glucoză și oxigen din sânge. Deși nu constituie mai mult de 2% din greutatea totală a corpului, creierul primește 15% din debitul cardiac de repaus și este responsabil pentru 20% din totalul consumului de oxigen al organismului. În mod normal, fluxul sanguin cerebral se menține stabil într-un interval destul de larg al presiunii sanguine și al presiunii intracraniene datorită unui mecanism de autoreglare a rezistenței vasculare. Scăderea aportului de oxigen cerebral are la bază două mecanisme generale:

- *Hipoxia funcțională*, produsă de scăderea presiunii parțiale a oxigenului (e.g. altitudine ridicată), scăderea capacității de transport al oxigen (e.g. anemie severă, intoxicație cu monoxid de carbon) sau inhibarea utilizării oxigenului de către țesuturi (e.g. intoxicație cu cianuri)
- *Ischemia*, fie *tranzitorie*, fie *permanentă*, rezultat al hipoperfuziei tisulare, care poate fi cauzată de hipotensiune, obstrucție vasculară, sau ambele.

Ischemia cerebrală globală

Leziunea extinsă hipoxic-ischemică poate surveni pe fundal de hipotensiune sistemică severă, de obicei când presiunea sistolică scade sub 50 mm Hg, de exemplu în stop cardiac, șoc sau hipotensiune severă. Evoluția clinică variază în funcție de severitatea și durata afectării. Atunci când leziunea este ușoară, poate apărea doar o stare de confuzie postischemică tranzitorie, cu recuperare ulterioară completă. Neuronii sunt mai sensibili la leziunea hipoxică decât celulele gliale, și dintre ei cei mai susceptibili sunt celulele piramidale ale hipocampusului și ale neocortexului și celulele Purkinje ale cerebelului. La unii indivizi, chiar leziunile ischemice globale ușoare sau tranzitorii pot avea efecte distructive la nivelul acestor zone vulnerabile. Ischemia cerebrală globală severă determină moarte neuronală extinsă, nu doar în regiunile vulnerabile. Pacienții care supraviețuiesc rămân frecvent cu tulburări neurologice severe și într-o stare vegetativă persistentă. Alți pacienți îndeplinesc criteriile clinice pentru moarte cerebrală, care includ semne de leziune corticală difuză (electroencefalogramă izoelectrică) și de afectare a

trunchiului cerebral, care include absența reflexelor și a respirației spontane. Atunci când pacienții cu această formă de leziune ireversibilă sunt menținuți în viață prin ventilație mecanică, creierul trece în mod gradat printr-un proces de autoliză, care are ca rezultat așa-numitul "creier respirator".

MORFOLOGIE

Pe fundalul ischemiei globale, creierul prezintă edem, cu girusuri largi și șanțuri înguste. Pe secțiune se observă o demarcație imprecisă între substanța cenușie și cea albă. Modificările histopatologice care însoțesc leziunea ischemică ireversibilă (infarctizarea) sunt grupate în trei categorii. **Modificările precoce** apar în primele 12-24 de ore după agresiune și includ modificări acute ale celulelor neuronale (neuronii roșii) (Fig. 22-1, A) caracterizate inițial prin microvacuolizare, urmată de eozinofilie citoplasmatică și ulterior de picnoză nucleară și kariorexis. Modificări similare se produc ceva mai târziu la nivelul astrocitelor și al oligodendrocitelor. În continuare, reacția la leziunea tisulară debutează cu formarea infiltratului neutrofilic (Fig. 22-6, A). **Modificările subacute** au loc după 24 de ore și până la două săptămâni, includ necroză tisulară, influxul macrofagelor, proliferare vasculară și glioza reactivă (Fig. 22-6, B). **Repararea** începe după două săptămâni și se caracterizează prin îndepărtarea țesutului necrozat, pierderea organizării structurale a SNC și apariția gliozei (Fig. 22-6, C).

Distribuția în neocortex a pierderii neuronale și a gliozei este inegală, cu păstrarea unor straturi și distrugerea altora – un tipar numit necroză pseudolaminară.

Infarctele de graniță (la limita dintre două teritorii vasculare) sunt zone de infarctizare sub formă de pană care se produc în regiuni ale creierului și măduvei spinării situate în porțiunile cele mai distale ale teritoriilor arteriale. Acestea apar de obicei după episoade hipotensive. La nivelul emisferelor cerebrale, riscul maxim este în zona de graniță dintre distribuția arterei cerebrale anterioare și arterei cerebrale mijlocii. Distrugerea acestei regiuni produce o bandă de necroză pe convexitatea cerebrală, situată câțiva centimetri lateral de fisura interemisferică.

Ischemia cerebrală focală

Ocluzia unei artere cerebrale produce inițial ischemie focală și ulterior infarctizare în teritoriul deservit de vasul afectat. Dimensiunea, localizarea și forma infarctului, precum și gradul de leziune tisulară pot fi modificate de circulația sanguină colaterală. De exemplu, circulația colaterală prin poligonul arterial al lui Willis sau anastomozele cortico-leptomeningeale pot limita efectele distructive din anumite regiuni. În schimb, există o circulație colaterală limitată sau aproape absentă la nivelul anumitor structuri, precum talamusul, ganglionii bazali și substanța albă profundă, care sunt irigate de vase penetrante profunde.

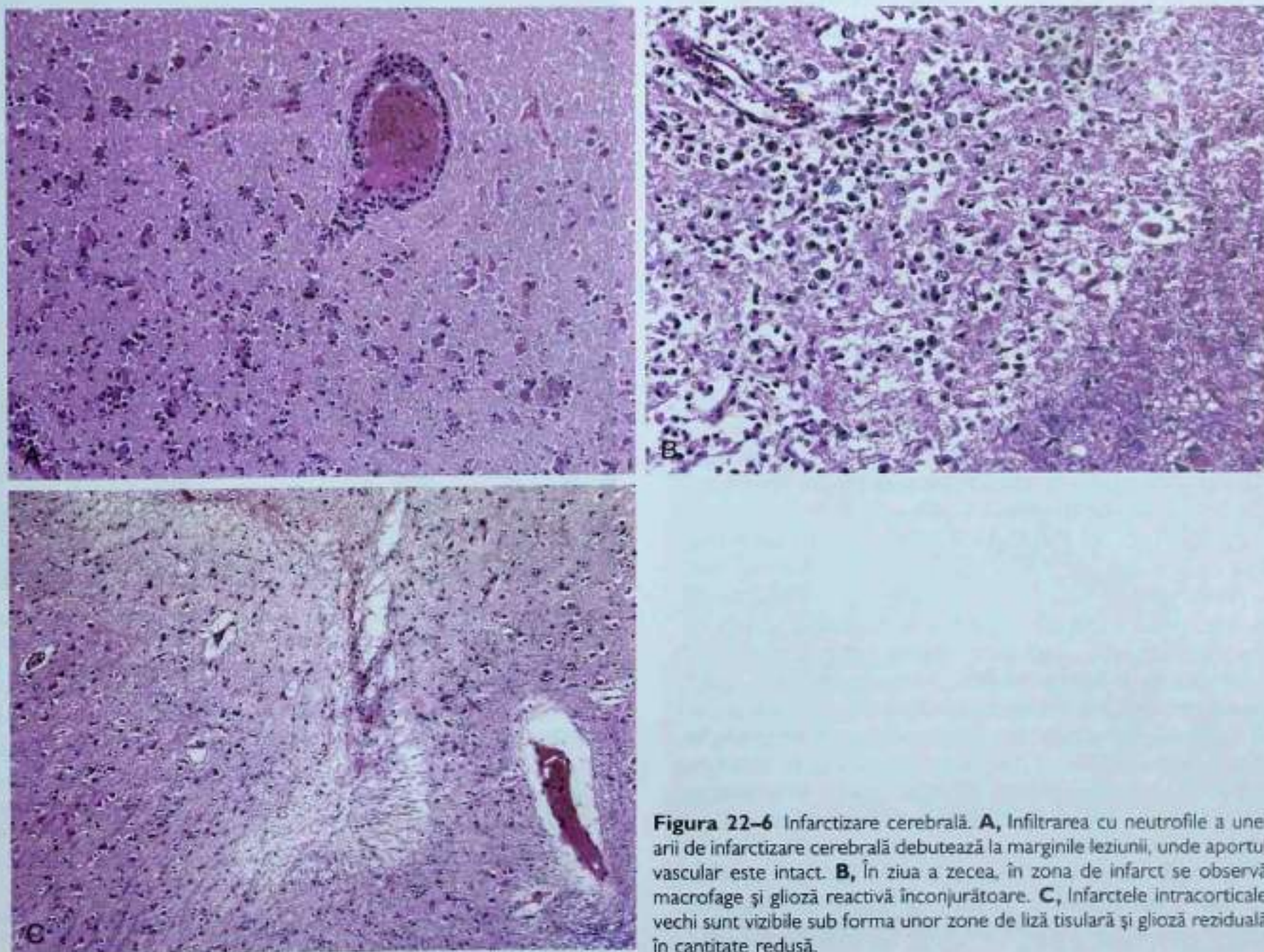


Figura 22-6 Infarctizare cerebrală. **A**, Infiltrarea cu neutrofile a unei arii de infarctizare cerebrală debutează la marginile leziunii, unde aportul vascular este intact. **B**, În ziua a zecea, în zona de infarct se observă macrofage și glioza reactivă înconjurătoare. **C**, Infarctele intracorticale vechi sunt vizibile sub forma unor zone de liză tisulară și glioza reziduală în cantitate redusă.

Infarctizările *embolice* sunt mai frecvente decât cele cauzate de *tromboză*. Trombii murali cardiaci sunt o sursă frecventă de emboli; disfuncția miocardică, bolile valvulare și fibrilația atrială reprezintă factori predispozanți importanți. Tromboembolia are originea și în artere, de obicei în plăcile ateromatoase din arterele carotide sau arcul aortic. Alți emboli cu origine venoasă trec în circulația arterială prin defectele cardiace și se fixează la nivelul creierului (embolie paradoxală; vezi Capitolul 3); în această categorie este inclusă tromboembolia de la nivelul venelor profunde ale gambei și embolia lipidică, de obicei după un traumatism osos. Teritoriul arterei cerebrale medii, o ramură directă a arterei carotide interne, este cel mai frecvent afectat de infarctizare embolică. Embolii au tendința să se fixeze la locul de ramificare a vaselor sau în zonele cu stenoză, de obicei cauzată de *ateroscleroză*.

Ocluziile trombotice care produc infarctizări cerebrale se suprapun de obicei pe plăcile aterosclerotice; localizări comune sunt bifurcația carotidei, originea arterei cerebrale medii și oricare capăt al arterei bazilare. Aceste ocluzii pot fi însoțite de extindere anterogradă, precum și de fragmentarea trombului sau embolizare distală.

Pe baza aspectului macroscopic și a celui radiologic, infarctele pot fi împărțite în două mari grupe (Fig. 22-7). *Infarctele non-hemoragice* sunt cauzate de ocluzii vasculare acute și pot fi tratate prin terapie trombolitică, în special dacă sunt identificate la scurt timp după producere. Această abordare este contraindicată în *infarctele hemoragice*, care rezultă în urma reperfuziei țesutului ischemic, fie prin vase colaterale, fie după dizolvarea embolilor, și adesea produc hemoragii petesiale multiple, uneori confluențe (Fig. 22-7, A și B).

MORFOLOGIE

Aspectul macroscopic al unui **infarct non-hemoragic** evoluează în timp. În primele 6 ore, țesutul are aspect nemodificat, dar după 48 de ore devine palid, moale și tumefiat. Între zilele 2-10, creierul devine gelatinos și friabil, iar granița dintre țesutul normal și cel anormal este mai clară pe măsură ce edemul se resoarbe în țesutul viabil adiacent. Din ziua 10 și până în săptămâna 3, țesutul se lichefiază și lasă în final o cavitate plină cu lichid, delimitată de țesut de culoare gri închis, care se extinde treptat pe măsură ce țesutul mort este resorbit (Fig. 22-7, C).

Din punct de vedere microscopic, reacția tisulară urmează o secvență caracteristică. **După primele 12 ore** predomină modificarea neuronală ischemică (neuronii roșii) (Fig. 22-1, A) și edemul citotoxic și vasogen. Celulele endoteliale și cele gliale, în principal astrocitele, suferă modificări edematoase, iar fibrele mielinizate încep să se dezintegreze. **Până la 48 de ore** există o relativă migrare a neutrofililor, urmată de migrarea celulelor fagocitare mononucleare în timpul următoarelor **2-3 săptămâni**. Macrofagele care conțin produși rezultați prin degradarea mielinei sau a hematiilor pot persista la nivelul unei leziuni mai multe luni sau chiar ani. Pe măsură ce se desfășoară procesul de fagocitoză și lichefiere, astrocitele situate la marginea leziunii se măresc progresiv, se divid și dezvoltă o rețea evidentă de prelungiri citoplasmice.

După mai multe luni, mărirea remarcabilă a nucleului și citoplasmei astrocitelor regresează. În pereții cavității, prelungirile astrocitelor formează o rețea densă de fibre gliale amestecate cu vase capilare noi și câteva fibre perivasculare

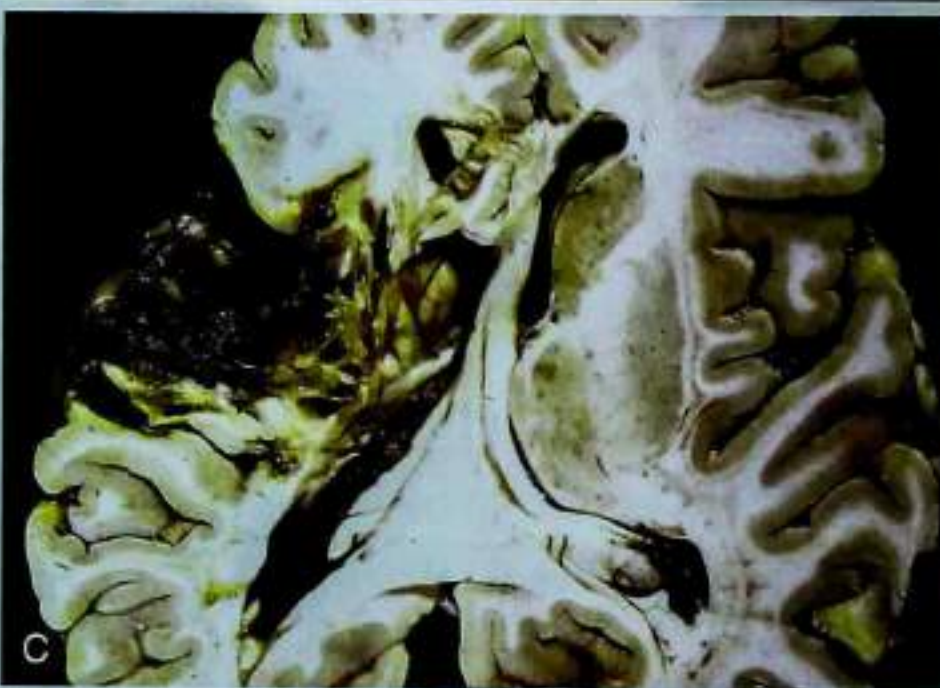
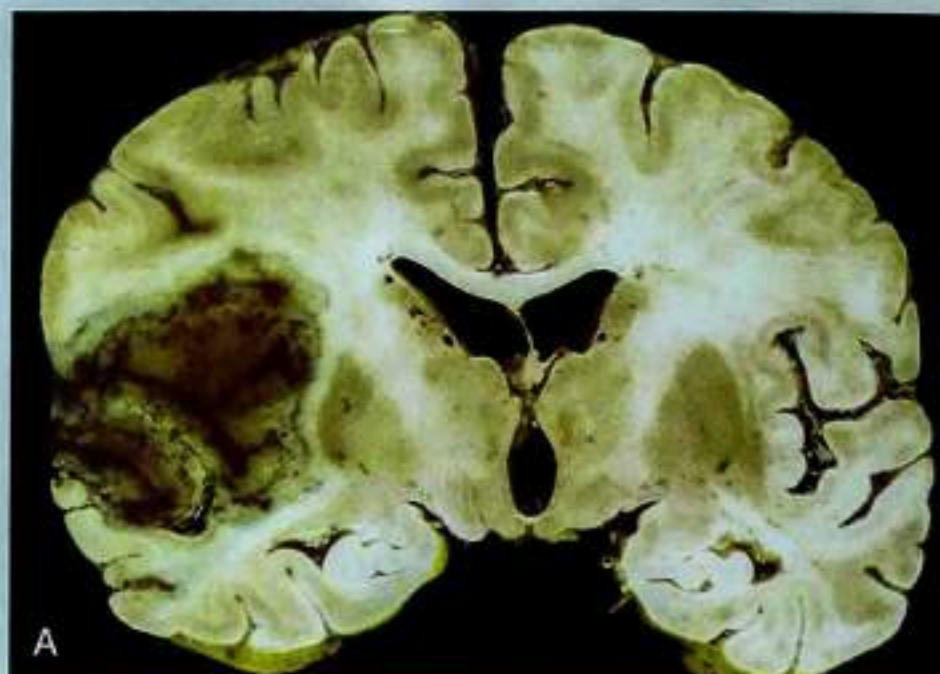


Figura 22-7 Infarctizare cerebrală. **A**, Secțiune de creier care prezintă o regiune hemoragică focală extinsă, de colorație anormală, în teritoriul de distribuție a arterei cerebrale medii stângi (infarctizare hemoragică sau roșie). **B**, Un infarct cu hemoragii punctate, sugestiv pentru leziunea de ischemie-reperfuzie, este prezent în lobul temporal. **C**, Infarct chistic vechi, cu distrugere corticală și glioză înconjurătoare.

de țesut conjunctiv. În cortexul cerebral, cavitatea este delimitată de meninge și de spațiul subarahnoidian printr-un strat gliotic de țesut derivat din stratul molecular al cortexului. Pia mater și arahnoida nu sunt afectate și nu contribuie la procesul de vindecare.

Aspectul microscopic și evoluția **infarctului hemoragic** sunt asemănătoare cu cele ale infarctului ischemic, la care se adaugă extravazarea și resorbția sângelui. În cazul persoanelor care suferă de coagulopatii, infarctele hemoragice pot fi asociate cu hematoame intracerebrale mari.

Hemoragia intracraniană

Hemoragiile intracerebrale sunt asociate cu (1) hipertensiunea arterială și alte boli care produc leziuni ale peretelui vascular, (2) leziuni structurale precum malformațiile arteriovenoase și cavernoase și (3) tumori. Hemoragiile subarahnoidiene sunt cauzate cel mai frecvent de ruperea anevrismelor, dar pot apărea și în cazul altor malformații vasculare. Hemoragiile subdurale sau epidurale se asociază de obicei cu traumatisme.

Hemoragia primară a parenchimului cerebral

Hemoragiile intraparenchimatoase spontane (netraumatice) sunt cele mai frecvente în perioada adultă medie și avansată, cu o incidență maximă în jurul vârstei de 60 de ani. Majoritatea sunt cauzate de ruptura unui mic vas intraparenchimos. Hipertensiunea este principala cauză primară, iar hemoragia cerebrală este responsabilă de aproximativ 15% din decesele persoanelor care suferă de hipertensiune cronică. Hemoragia intracerebrală poate avea efecte clinice devastatoare atunci când afectează porțiuni vaste ale creierului sau se extinde în sistemul ventricular; în mod alternativ, poate afecta regiuni mici și poate fi asimptomatică. Hemoragiile intraparenchimatoase hipertensive se produc de obicei în ganglionii bazali, talamus, punte și cerebel (Fig. 22-8), iar localizarea și gradul sângerării determină manifestările clinice. Dacă persoana supraviețuiește evenimentului acut, are loc resorbția gradată a hematomului, uneori cu ameliorare clinică importantă.

MORFOLOGIE

Hemoragiile acute se caracterizează prin prezența sângelui extravazat, care comprimă parenchimul adiacent. Cu timpul, zona de hemoragie se transformă într-o cavitate cu contur de culoare anormală, maronie. La examinarea microscopică, leziunile incipiente sunt alcătuite din sânge coagulat înconjurat de țesut cerebral care prezintă modificări anoxice neuronale și gliale, precum și edem. În final, edemul se resoarbe, apar macrofage încărcate cu pigment sau lipide, iar la periferia leziunii este vizibilă proliferarea astrocitelor reactive. Evenimentele celulare urmează aceeași evoluție în timp ca și în infarctul cerebral.

Angiopatia amiloidă cerebrală

Angiopatia amiloidă cerebrală (AAC) este o afecțiune caracterizată prin depunerea de peptide amiloidogenice, de obicei aceleași ca și în boala Alzheimer (discutată ulterior), la nivelul pereților vaselor meningeale și corticale de calibru mediu și mic. Amiloidul conferă vaselor un aspect tubular rigid și se colorează cu roșu de Congo. Depozitele de amiloid slăbesc rezistența pereților vasculari și cresc riscul de hemoragii, care au distribuție diferită față



Figura 22-8 Hemoragie cerebrală. Hemoragie hipertensivă masivă care s-a extins într-un ventricul lateral.

de hemoragiile asociate cu hipertensiunea. Concret, hemoragiile asociate cu AAC sunt adesea localizate la nivelul lobilor cortexului cerebral (*hemoragii lobare*).

Hemoragia subarahnoidiană și anevrismele saculare

Cea mai frecventă cauză de hemoragie subarahnoidiană netraumatică cu efecte clinice importante este ruptura unui *anevrism sacular (muriform)*. Hemoragia în spațiul subarahnoidian poate avea și alte cauze: malformații vasculare, traumatisme (de obicei asociate cu alte semne de leziune), extinderea unei hemoragii intracerebrale în sistemul ventricular, boli hematologice și tumori.

Ruptura se poate produce în orice moment, dar în aproximativ o treime din cazuri este asociată cu o creștere acută a presiunii intracraniene, precum efortul de defecație sau orgasmul sexual. Sângele aflat sub presiune este forțat în spațiul subarahnoidian, iar pacientul simte o cefalee bruscă, înfiorătoare (descrisă ca "cea mai groaznică cefalee din viața mea") și își pierde rapid cunoștința. Între 25% și 50% din persoane decedează după prima sângerare, iar sângerările recurente sunt frecvente la cei care supraviețuiesc. Nu este surprinzător faptul că prognosticul se agravează cu fiecare episod hemoragic.

Aproximativ 90% din anevrismele saculare se formează în circulația anterioară în apropierea punctelor de ramificare a arterelor principale (Fig. 22-9); în 20% până la 30% din cazuri anevrismele sunt multiple. Deși uneori sunt numite *congenitale*, nu sunt prezente la naștere, dar se dezvoltă în timp din cauza defectelor tunicii medii a vaselor. Pacienții cu boală renală polichistică (Capitolul 13) au un risc crescut de anevrism, ca și cei cu defecte genetice ale proteinelor matricei extracelulare. În total, aproximativ 1,3% din anevrisme sângerează anual, iar probabilitatea de ruptură crește cu dimensiunea, dar în mod neliniar. De exemplu, anevrismele cu diametru peste 1 cm prezintă un risc de aproximativ 50% de sângerare pe an. În perioada imediat

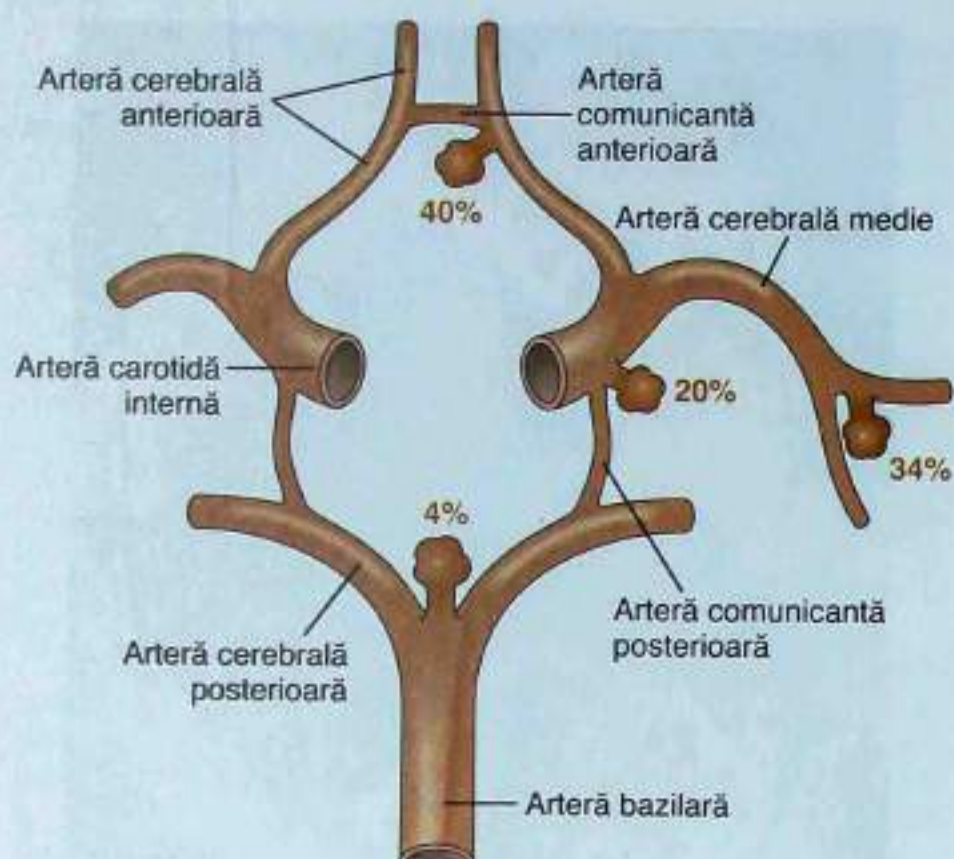


Figura 22-9 Anevrisme saculare - localizări frecvente

următoare unei hemoragii subarahnoidiene, există un risc adițional de leziune ischemică din cauza vasospasmului altor vase. Vindecarea cu fibroză și cicatrizare meningeală produce uneori obstrucția fluxului LCR sau blocarea resorbției LCR, urmată de instalarea hidrocefaliei.

MORFOLOGIE

Un anevrism sacular nerupt este o dilatație exterioră cu perete subțire a unei artere (Fig. 22-10). Dincolo de colul anevrismului, peretele muscular și lamina elastică internă sunt absente, astfel încât sacul anevrismal este tapetat doar de

intima hialinizată îngroșată. Adventicea care acoperă sacul se continuă cu cea a arterei de origine. Ruptura survine de obicei la nivelul apexului sacului, cu exteriorizarea sângelui în spațiul subarahnoidian, în substanța cerebrală, sau în ambele.

În afară de anevrisme saculare, intracranian se pot forma și alte tipuri de anevrisme: aterosclerotice, micotice, traumatice și disecante. Ultimile trei tipuri (ca și anevrismele saculare) se dezvoltă cel mai frecvent în circulația anterioară, în timp ce anevrismele aterosclerotice sunt de obicei fusiforme și afectează cel mai des artera bazilară. În loc de hemoragie subarahnoidiană, anevrismele non-saculare se manifestă de obicei prin infarctizare cerebrală cauzată de ocluzia vasculară.

Malformațiile vasculare

Malformațiile vasculare ale creierului se clasifică în patru tipuri principale în funcție de natura vaselor anormale: *malformații arteriovenoase (MAV)*, *malformații cavernoase*, *telangiectazii capilare* și *angioame venoase*. Cele mai frecvente sunt MAV, care afectează de două ori mai frecvent sexul masculin și se manifestă în intervalul de vârstă cuprins între 10 și 30 de ani prin convulsii, hemoragie intracerebrală sau hemoragie subarahnoidiană. MAV mari care apar la nou-născut pot produce insuficiență cardiacă congestivă cu debit cardiac crescut, din cauza șuntării sângelui din artere în vene. Din cauza riscului de sângerare, MAV reprezintă cel mai periculos tip de malformație vasculară. În telangiectazia hemoragică ereditară, o boală autozomal dominantă cauzată de mutații care afectează calea TGF β , pot exista MAV multiple.

MORFOLOGIE

MAV pot afecta vasele subarahnoidiene, cu extindere în parenchimul cerebral, sau pot apărea exclusiv la nivelul creierului. La inspecția macroscopică, ele se aseamănă cu o rețea încălțită



Figura 22-10 Anevrisme saculare. **A**, Vedere de la baza creierului, disecată pentru a evidenția poligonul arterial Willis, cu un anevrism al arterei cerebrale anterioare (săgeată). **B**, Poligonul arterial Willis disecat pentru a evidenția un anevrism masiv. **C**, Secțiune printr-un anevrism sacular care arată peretele vascular fibrosat hialinizat. Colorație cu hematoxilină-eozină.

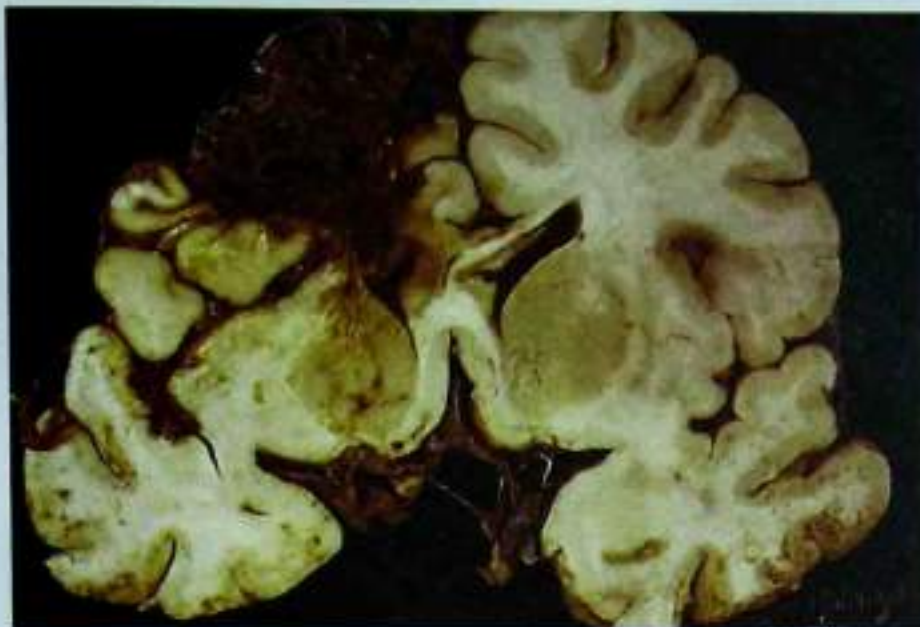


Figura 22-11 Malformații arteriovenoase.

(similar unui ghem de paraziți) de canale vasculare sinuoase (Fig. 22-11). Examinarea microscopică evidențiază vase sanguine dilatate separate de țesut gliotic, adesea cu semne de hemoragie în antecedente. Unele vase pot fi identificate ca artere cu tunica elastică internă fragmentată și duplicată, în timp ce altele prezintă tunica medie îngroșată sau parțial înlocuită de țesut conjunctiv hialin.

Malformațiile cavernoase constau în canale vasculare dilatate, dezorganizate, cu pereți subțiri din collagen, fără țesut nervos intercalat. Apar cel mai frecvent în cerebel, punte și regiunile subcorticale și au un flux sanguin redus, fără șunturi arterio-venoase semnificative. Vasele anormale sunt adeseori înconjurate de focare vechi de hemoragie, infarctizare și calcificare.

Telangiectaziile capilare sunt focare microscopice de canale vasculare dilatate cu pereți subțiri, separate de parenchim cerebral relativ normal; cel mai frecvent se dezvoltă în punte.

Angioamele venoase (varice) sunt alcătuite din agregate de canale venoase ectazice. Aceste ultime două tipuri de malformații vasculare nu sunt predispuse la sângerare și nu produc simptome, majoritatea fiind descoperite accidental.

Alte boli vasculare

Boala cerebrovasculară hipertensivă

Hipertensiunea arterială produce *scleroza arteriolară hialină* a arterelor și arteriolelor penetrante profunde care vascularizează ganglionii bazali, substanța albă emisferică și trunchiul cerebral. Pereții arteriolelor afectate de scleroză au rezistență mai redusă și sunt mai vulnerabili la ruptura. În unele situații, la nivelul vaselor cu diametrul mai mic de 300 μm se formează anevrisme mici (*microanevrismele Charcot-Bouchard*). În afară de hemoragia intracerebrală masivă (discutată anterior), hipertensiunea se asociază și cu alte tipuri de patologie cerebrală.

- **Lacunele sau infarctele lacunare** sunt infarcte cavitare mici, cu dimensiuni de numai câțiva milimetri, care se găsesc cel mai frecvent în substanța cenușie profundă (ganglionii bazali și talamus), capsula internă, substanța albă profundă și punte. Acestea sunt cauzate de ocluzia unei singure ramuri penetrante a unei artere cerebrale mari.

În funcție de localizare, lacunele pot fi clinice asimptomatice sau pot produce tulburări neurologice semnificative.

- Poate avea loc *ruperea vaselor penetrante de calibrul mic*, ceea ce determină apariția de mici hemoragii. Cu timpul, aceste hemoragii se resorb și lasă în urmă o cavitate sub forma unei fante, înconjurată de o colorație brună (hemosiderină).
- **Encefalopatia hipertensivă acută** este cel mai frecvent asociată cu creșteri bruște susținute ale presiunii sanguine diastolice peste valoarea de 130 mm Hg. Se caracterizează prin hipertensiune intracraniană și disfuncție cerebrală globală, care se manifestă prin cefalee, confuzie, vărsături, convulsii și uneori comă. Intervenția terapeutică rapidă pentru reducerea hipertensiunii intracraniene este esențială. Examinarea postmortem poate evidenția edem cerebral, cu prezența sau absența unei hernieri transtentoriale sau tosilare. Microscopic se observă peteșii și necroză fibrinoidă a arteriolelor din substanța cenușie și substanța albă.

Vasculita

Numeroase afecțiuni inflamatorii ale vaselor de sânge pot compromite fluxul sanguin și pot produce infarctizare cerebrală. În trecut, arterita infecțioasă a vaselor mici și mari era întâlnită în special în asociere cu sifilisul și tuberculoza, dar în prezent este mai frecvent cauzată de infecțiile oportuniste (precum aspergiloza, herpes zoster sau CMV) care apar pe un fond de imunosupresie. Unele forme sistemice de vasculită, precum poliarterita nodoasă, pot afecta vasele cerebrale și pot produce infarcte unice sau multiple la nivelul creierului. *Angeita primară a SNC* este o formă de vasculită care afectează multiple vase parenchimatoase și subarahnoidiene de dimensiuni mici sau medii și care se caracterizează prin inflamație cronică, prezența de celule multinucleate gigante (cu sau fără formarea unui granulom) și distrugerea pereților vasculari. Pacienții se prezintă cu encefalopatie difuză, asociată adesea cu disfuncție cognitivă. Tratamentul constă în administrarea de agenți imunosupresori.

REZUMAT

Bolile cerebrovasculare

- **Accidentul vascular cerebral** este termenul clinic pentru deficitul neurologic cu debut acut care rezultă în urma unor leziuni vasculare hemoragice sau obstructive.
- Infarctizarea cerebrală se produce după întreruperea aportului sanguin și poate cuprinde teritorii largi sau restrânse, sau poate afecta regiunile cu cel mai mic aport vascular (infarcte de graniță).
- Infarctele cerebrale focale sunt cel mai frecvent de natură embolică; prin dizolvarea ulterioară a unui embol și reperfuzie, un infarct non-hemoragic poate deveni hemoragic.
- Hemoragiile intraparenchimatoase primare sunt cauzate în special de hipertensiune (cel mai frecvent în substanța albă, substanța cenușie profundă sau componentele fosei posterioare), sau de angiopatia amiloidă cerebrală.
- Hemoragia subarahnoidiană spontană este cauzată de o anomalie vasculară structurală, cum ar fi un anevrism sau o malformație arteriovenoasă.

TRAUMATISMELE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Leziunile traumatiche ale creierului și ale măduvei spinării reprezintă o cauză importantă de deces și invaliditate. Severitatea și localizarea leziunii influențează prognosticul: o leziune de câțiva centimetri cubi din parenchimul cerebral poate fi asimptomatică (dacă este la nivelul lobului frontal), sever invalidantă (în măduva spinării) sau fatală (în trunchiul cerebral).

Un traumatism la nivelul capului poate fi *penetrant* sau *nepenetrant*; poate provoca o leziune *deschisă* sau *închisă*. Magnitudinea și distribuția leziunilor cerebrale traumatiche depinde de următorii factori: forma obiectului care produce traumatismul, forța impactului, și dacă extremitatea cefalică se afla în mișcare în momentul traumatismului. Se pot produce leziuni cerebrale severe în absența semnelor externe de traumatism cerebral. De asemenea, dilacerările severe și chiar fracturile craniene nu indică în mod obligatoriu o leziune a țesutului cerebral subiacent. Când se produc leziuni cerebrale, acestea pot fi parenchimotoase, vasculare, sau de ambele tipuri.

Cercetările recente sugerează că episoadele traumatiche repetitive (cum este cazul atleților care practică sporturi de contact) pot duce la dezvoltarea în timp a proceselor neurodegenerative. Pe lângă asocierea cunoscută a traumatismului cu riscul de boală Alzheimer, a fost descrisă o formă de degenerare asociată cu traumatismul, *encefalopatia cronică traumatică*, caracterizată printr-un aspect unic de incluzii proteice tau intraneuronale (discutate ulterior).

Leziunile traumatiche ale parenchimului

În momentul impactului unui obiect cu extremitatea cefalică, poate apărea o leziune cerebrală la locul de impact – *leziune directă (coup)*, sau de partea diametral opusă locului de impact – *leziune de contracoup (contrecoup)*. Atât leziunea directă, cât și cea de contracoup sunt contuzii, cu aspecte macroscopice și microscopice comparabile. O *contuzie* este cauzată de dislocarea tisulară rapidă și ruperea canalelor vasculare, urmate de hemoragie, leziune tisulară și edem. Din cauza vecinătății cu cutia craniană, crestele girusurilor reprezintă partea creierului cea mai vulnerabilă la leziunea traumatică. Contuziile sunt mai frecvente în regiunile creierului care câptușesc suprafețe craniene interne aspre și neregulate, precum regiunile orbitofrontale și vârfurile lobilor temporali. Leziunile penetrante ale creierului produse de un proiectil, cum ar fi un glonț sau un fragment cranian dintr-o fractură, produc dilacerare tisulară, ruptură vasculară și hemoragie.

MORFOLOGIE

Pe secțiune contuziile au formă de pană, cu lățimea maximă mai aproape de punctul de impact (Fig. 22-12, A). După câteva ore de la producerea leziunii, sângele extravazează în țesut, străbate grosimea cortexului cerebral și ajunge în substanța albă și în spațiile subarahnoidiene. Deși efectele funcționale sunt vizibile mai devreme, semnele morfologice de leziune la nivelul corpului celular neuronal (picnoză nucleară, eozinofilie citoplasmatică, dezintegrare celulară) apar după aproximativ 24 de ore. Reacția inflamatorie tisulară post-lezională este cea uzuală, cu neutrofile care preced apariția macrofagelor. Spre deosebire de leziunile ischemice, în care stratul superficial al cortexului poate rămâne neafectat, leziunile traumatiche afectează cel mai sever straturile superficiale.

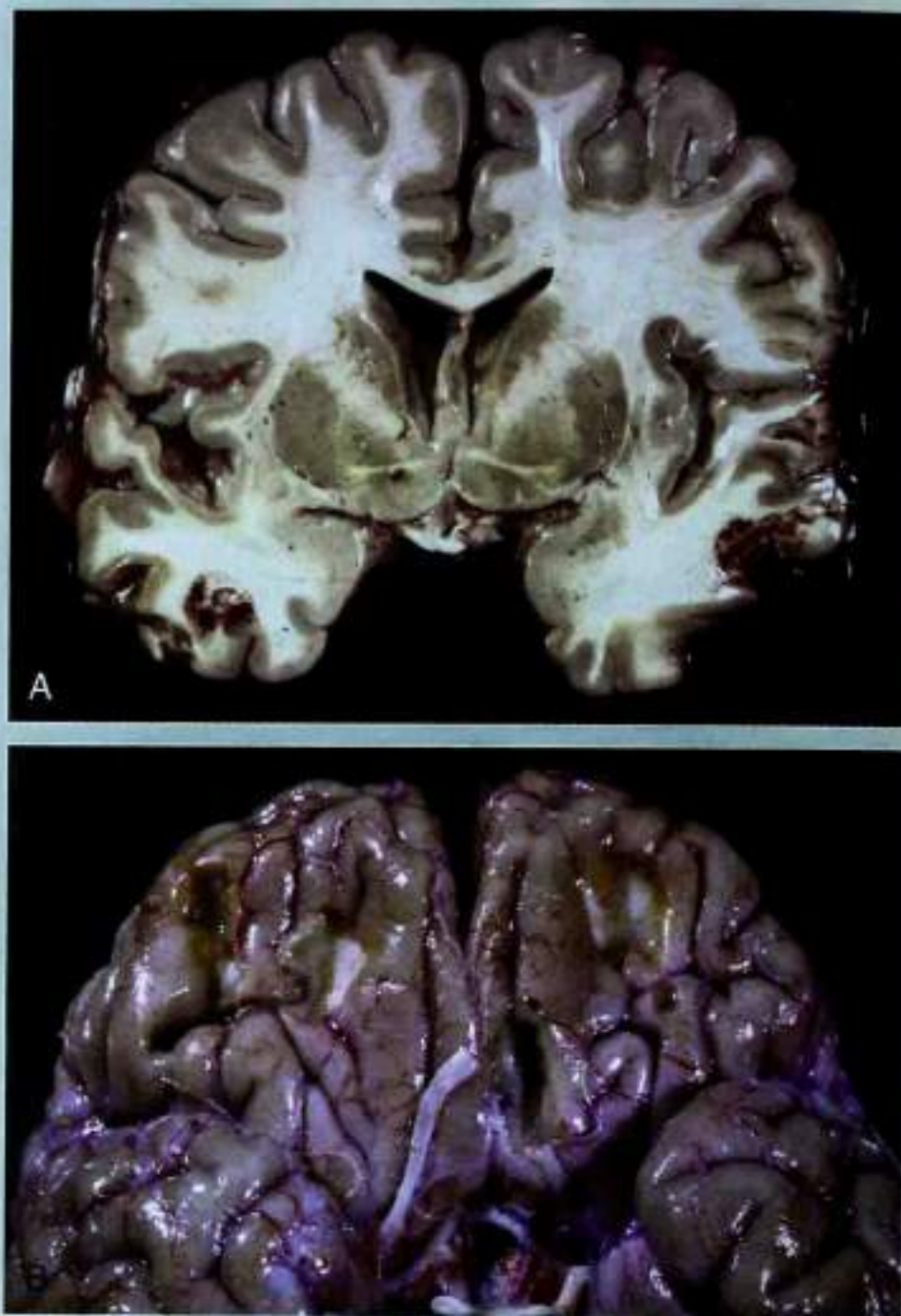


Figura 22-12 Traumatism cerebral. **A**, La nivelul ambilor lobi temporali sunt prezente contuzii acute, cu zone de hemoragie și rupturi tisulare. **B**, Se observă contuzii vechi, sub forma unor zone de culoare gălbuie, pe suprafața frontală inferioară a creierului.

Leziunile traumatiche vechi au aspect macroscopic caracteristic: sunt arii subdenivelate, de retracție, de culoare galben-brun, prezente la nivelul creștelor girusurilor (Fig. 22-12, B). Regiunile hemoragice mai extinse cauzate de un traumatism cerebral produc leziuni cavitare mai mari, care pot fi similare unor infarcte vechi. La nivelul contuziilor vechi predomină glioză și macrofagele reziduale încărcate cu hemosiderină.

Deși contuziile sunt mai ușor de identificat, traumatismele pot produce și leziuni mai subtile dar extinse a axonilor cerebrali (denumită **leziune axonală difuză**), uneori cu urmări devastatoare. Deplasarea unei regiuni cerebrale în raport cu alta determină leziuni de integritate și funcție axonale. Accelerarea angulară, chiar în absența impactului, poate produce leziuni axonale, dar și hemoragie. Se consideră că până la 50% din pacienții la care coma se instalează la scurt timp după traumatism prezintă leziuni ale substanței albe și leziuni axonale difuze. Deși aceste leziuni pot fi extinse, de obicei sunt asimetrice și sunt mai frecvente în apropierea unghiurilor ventriculilor laterali și la nivelul trunchiului cerebral. Sunt caracterizate prin edem axonal care apare după câteva ore de la traumatism. În mod optim sunt evidențiate cu ajutorul colorațiilor argente sau prin colorare de tip imunohistochimic pentru proteinele axonale.

Comoția reprezintă alterarea reversibilă a stării de conștiință cauzată de un traumatism cerebral în absența contuziei. Disfuncția neurologică tranzitorie include pierderea cunoștinței, stop respirator temporar și dispariția reflexelor. Deși recuperarea neurologică este completă, amnezia legată de eveniment persistă. Patogeneza alterării bruște a activității nervoase este necunoscută.

Leziunile traumatice vasculare

Traumatismele SNC produc frecvent lezarea directă a pereților vasculari, cu producerea unei hemoragii. În funcție de vasul afectat, hemoragia poate fi *epidurală*, *subdurală*, *subarahnoidiană* sau *intraparenchimatooasă* (Fig. 22-13, A) și apare singură sau în combinație. Hemoragiile subarahnoidiene și intraparenchimatooase se produc cel mai frecvent la nivelul contuziilor și al dilacerărilor.

Hematomul epidural

Vasele durale – în special artera meningee medie – sunt vulnerabile la leziunea traumatică. La sugari, deplasarea traumatică a craniului ușor deformabil poate rupe un vas,

chiar în absența unei fracturi craniene. În schimb, la copii și la adulți, rupturile vaselor durale sunt cauzate aproape întotdeauna de fracturi craniene. Ruperea vasului este urmată de acumularea sângelui care disecă dura mater strâns atașată de suprafața internă a craniului (Fig. 22-13, B), cu formarea unui hematom care comprimă suprafața cerebrală. *Clinic, pacienții pot fi lucizi timp de mai mult ore de la momentul producerii traumatismului și până la apariția semnelor neurologice.* Un hematom epidural se poate extinde rapid și constituie o urgență neurochirurgicală, care necesită drenaj și reparare rapidă pentru a împiedica decesul.

Hematomul subdural

Mobilizarea rapidă a creierului în momentul unui traumatism poate rupe punțile venoase care se extind de la nivelul emisferelor cerebrale prin spațiul subarahnoidian și subdural și până în sinusurile durale. Ruperea acestora produce sângerare în spațiul subdural. În cazul pacienților cu atrofie cerebrală, punțile venoase sunt destinse, iar creierul are un spațiu adițional în care se poate mișca, ceea ce explică numărul mai mare de hematoame subdurale la persoanele vârstnice. Riscul de hematoame subdurale este mai mare și

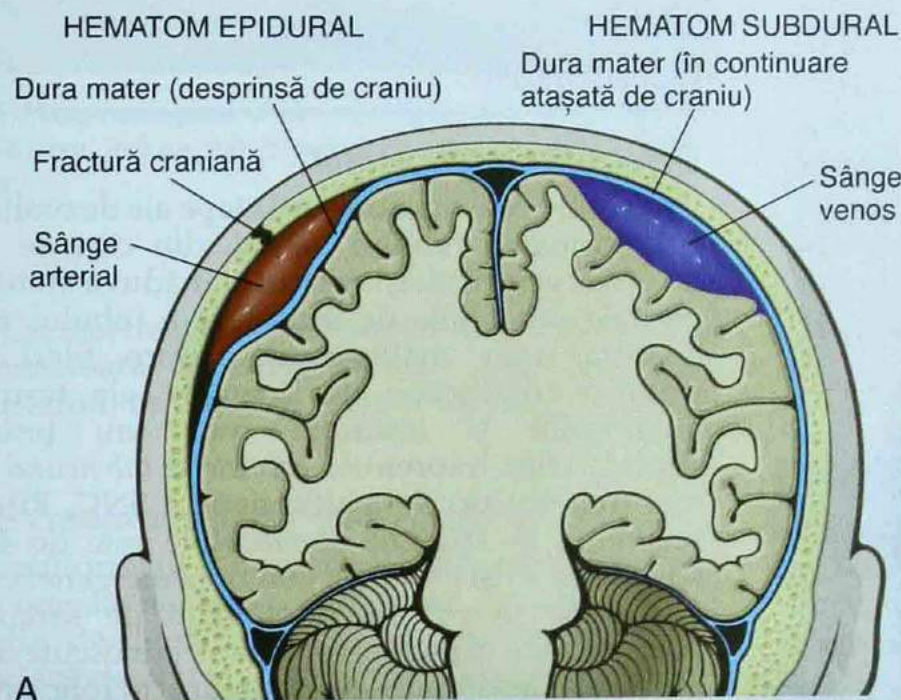


Figura 22-13 Hemoragii intracraniene traumatice. **A**, Hematom epidural (stânga) în care ruptura unei artere meningee, de obicei asociată cu o fractură craniană, a produs acumularea sângelui arterial între dura mater și craniu. Într-un hematom subdural (dreapta), lezarea punților venoase dintre creier și sinusul sagital superior a produs acumularea sângelui între dura mater și arahnoidă. **B**, Hematom epidural care acoperă o porțiune a durei mater. **C**, Hematom subdural extins în curs de organizare, atașat de dura mater.

(B, Prin amabilitatea regretatului Dr. Raymond D. Adams, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.)

la sugari, deoarece la această grupă de vârstă punțile venoase au pereți subțiri.

Tipic, hematoamele subdurale devin simptomatice în primele 48 de ore de la producerea traumatismului. Cel mai frecvent sunt localizate pe fețele laterale ale emisferelor cerebrale și pot fi bilaterale. Semnele neurologice sunt cauzate de presiunea exercitată asupra țesutului cerebral adiacent. Simptomele pot fi localizate, dar cel mai des nu sunt localizate și includ cefalee, confuzie și deteriorare neurologică progresivă.

MORFOLOGIE

Un hematom subdural acut apare sub forma unei colecții de sânge proaspăt coagulat juxtapus conturului suprafeței cerebrale, fără extindere în profunzimea șanțurilor (Fig. 22-13, C). Țesutul cerebral subiacent este aplatizat, iar spațiul subarahnoidian este adesea liber. În mod normal, sângerarea venoasă este auto-limitată; descompunerea și organizarea hematomului are loc în timp. Hematoamele subdurale se organizează prin liza cheagului (aproximativ o săptămână), formarea țesutului de granulație de la suprafața durei mater în interiorul hematomului (2 săptămâni) și fibroză (1-3 luni). Hematoamele organizate se atașează de dura mater, dar nu și de arahnoida subiacentă. Leziunile fibrozante se pot resorbi în timp, iar în locul lor rămâne doar un strat subțire de țesut conjunctiv ("membrane subdurale"). Hematoamele subdurale resângerează frecvent (formând **hematoame subdurale cronice**), probabil de la nivelul vaselor cu pereți subțiri ale țesutului de granulație, iar la examenul microscopic se observă semne de hemoragii de diferite vârste. Hematoamele subdurale simptomatice sunt tratate prin îndepărtarea chirurgicală a sângelui și a țesutului reactiv asociat.

REZUMAT

Traumatismele sistemului nervos central

- Leziunea cerebrală prin traumatism fizic se produce atunci când suprafața internă a cutiei craniene intră în contact forțat cu creierul.
- În traumatismul nepenetrant (închis), dacă extremitatea cefalică este mobilă, impactul creierului cu cutia craniană poate produce leziune cerebrală atât la locul de impact (contuzie directă), cât și de partea opusă (contuzie de contralovitură).
- Deplasarea rapidă a capului și a creierului poate produce ruperi axonale (leziune axonală difuză), urmate frecvent de deficite neurologice imediate, severe, ireversibile.
- Ruperea traumatică a vaselor de sânge duce la formarea unui hematom epidural, hematom subdural, sau la hemoragie subarahnoidiană.

MALFORMAȚIILE CONGENITALE ȘI LEZIUNILE CEREBRALE PERINATALE

Incidența malformațiilor SNC, care determină retard mintal, paralizie cerebrală sau defecte de tub neural, se estimează a fi între 1% și 2%. Malformațiile cerebrale sunt mai frecvente în contextul unor defecte congenitale multiple. Factorii nocivi prenatali sau perinatali pot afecta dezvoltarea normală a SNC sau pot produce leziuni tisulare. Deoarece diverse părți ale creierului se dezvoltă

în momente diferite în perioada de sarcină, momentul producerii unei leziuni se va reflecta în tipul de malformație; leziunile produse în fazele incipiente ale sarcinii duc la fenotipuri mai severe. Mutațiile la nivelul genelor care reglează diferențierea, maturarea sau comunicarea intercelulară a neuronilor sau celulelor gliale pot produce malformații sau disfuncții ale SNC. În plus, există numeroase substanțe chimice și agenți patogeni care au efecte teratogene.

Nu toate tulburările de dezvoltare se caracterizează prin semne specifice, care pot fi recunoscute macroscopic sau microscopic, dar cu toate acestea se pot asocia cu disfuncție neuronală severă. Recent s-a descoperit fondul genetic pentru diferite forme de *autism*; multe din genele implicate contribuie la dezvoltarea sau menținerea conexiunilor sinaptice. În mod similar, *sindromul Rett* este o afecțiune dominantă X-linkată asociată cu mutații ale genei care codifică proteina MeCP2, un reglator al modificărilor epigenetice ale cromatinei. Boala afectează sexul feminin: inițial dezvoltarea este normală, dar până la vârsta de 1-2 ani apar deficite neurologice care afectează funcția cognitivă și funcția motorie, ceea ce subliniază importanța proceselor epigenetice în dezvoltarea neuronală și plasticitatea sinaptică.

Malformațiile

Defectele de tub neural

Una dintre cele mai timpurii etape ale dezvoltării creierului este formarea tubului neural, din care se vor dezvolta sistemul ventricular, creierul și măduva spinării. Defectele parțiale sau totale de închidere a tubului neural duc la apariția unor malformații, fiecare fiind caracterizată printr-o combinație de anomalii ale țesutului neural, meningelor și țesutului osos sau țesuturilor moi supraiacente. Împreună, *defectele de tub neural* constituie cel mai frecvent tip de malformație a SNC. Riscul global de recurență în sarcinile consecutive este de 4-5%, ceea ce sugerează existența unei componente genetice. Carența de acid folic în primele săptămâni de sarcină crește de asemenea riscul prin mecanisme necunoscute; administrarea prenatală de vitamine care conțin acid folic este importantă deoarece poate reduce riscul apariției defectelor de tub neural cu până la 70%. Asocierea studiilor imagistice cu screeningul matern pentru depistarea nivelurilor ridicate ale α -fetoproteinei a crescut detectarea timpurie a defectelor de tub neural.

Cele mai frecvente defecte interesează capătul posterior al tubului neural, de la nivelul căruia se formează măduva spinării. Acestea pot varia de la defecte osoase asimptomatice (*spina bifida occulta*) până la malformații severe care constau dintr-un segment aplatizat, dezorganizat al măduvei spinării, asociat cu o evaginare a meningelui supraiacent. *Mielomeningocelul* apare prin angajarea țesutului SNC printr-un defect al coloanei vertebrale, și apare cel mai frecvent în regiunea lombosacrală (Fig. 22-14). Pacienții prezintă deficite motorii și senzoriale la nivelul extremităților inferioare și tulburări de continență intestinală și vezicală. Anomalia măduvei spinării determină manifestări clinice care sunt adesea complicate cu infecții extinse de la nivelul tegumentului supraiacent subțire sau ulcerat.

La extremitatea opusă a tulburărilor de dezvoltare a SNC, *anencefalia* este cauzată o malformație a capătului anterior al tubului neural care are ca rezultat absența creierului și a calvariei. Un *encefalocel* este un diverticul al țesutului SNC malformat care evaginează printr-un defect



Figura 22-14 Mielomeningocel. Atât meningele, cât și parenchimul măduvei spinării sunt incluse într-o structură chistică vizibilă imediat deasupra feselor.

al craniului. Cel mai frecvent interesează regiunea occipitală sau fosa posterioară. În cazul în care apare în partea anterioară, țesutul cerebral se poate extinde la nivelul sinusurilor.

Malformațiile creierului anterior (prozencefalului)

În anumite malformații, volumul creierului este anormal de mare (*megaloencefalie*) sau mic (*microencefalie*). Microencefalia, de departe cea mai frecventă dintre cele două, se asociază de obicei și cu o extremitate cefalică mică (*microcefalie*). Boala prezintă o gamă variată de asocieri, printre care anomalii cromozomiale, sindromul alcoolic fetal și infecția intrauterină cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1). Elementul comun este scăderea generării de neuroni pentru cortexul cerebral. În stadiile incipiente ale dezvoltării creierului, odată cu proliferarea celulelor progenitoare în zonele subependimare, echilibrul dintre celulele care părăsesc populația progenitoare pentru a începe migrarea către cortex și cele care rămân în rezervorul de celule care proliferază afectează numărul total de neuroni și celule gliale generate. Dacă un număr prea mare de celule părăsește rezervorul de celule progenitoare în mod prematur, generarea de neuroni maturi va fi inadecvată, ceea ce va duce la dezvoltarea unui creier mic.

Înteruperea migrării și diferențierii neuronale în timpul dezvoltării poate determina apariția unor anomalii ale formării girusurilor și ale arhitecturii neocortexului (care în mod normal conține șase straturi), în care neuronii ajung să ocupe localizări anatomice eronate. Aceste malformații sunt produse de diverse mutații ale genelor care controlează migrarea neuronală, și includ următoarele:

- *Lisencefalia* (*agiria*) sau, dacă afectarea este neuniformă, *pahigiria*, se caracterizează prin absența formării

girusurilor, iar creierul are suprafața netedă. Cortexul este îngroșat anormal și de obicei are numai patru straturi. Multe forme de lisencefalie se asociază cu defecte ale genelor care controlează migrarea neuronală.

- *Polimicrogiria* se caracterizează printr-un număr crescut de girusuri neregulate care duc la formarea unei suprafețe corticale denivelate sau asemănătoare pietrelor de pavaj. Aceste modificări pot fi focale sau extinse. Arhitectura corticală normală poate fi alterată în diverse moduri, iar girusurile adiacente prezintă adesea fuziuni ale stratului molecular superficial.
- *Holoprozencefalia* este cauzată de un defect care afectează formarea structurilor situate pe linia mediană. În formele ușoare există numai absența bulbilor olfactivi și a structurilor conexe (*arinencefalie*). În formele severe, creierul nu este împărțit în emisfere sau lobi, iar această anomalie se poate asocia cu defecte faciale de linie mediană precum ciclopia. Holoprozencefalia, ca și polimicrogiria, poate avea cauză genetică sau dobândită. Holoprozencefalia a fost asociată cu unele defecte monogenice care includ mutații ale proteinei SHH (*Sonic hedgehog*).
- Alte exemple sunt displazia corticală focală (numită eronat *cortexul displazic*) și blocarea anormală a neuronilor inferior de cortex, uneori sub formă de noduli iar alteori ca benzi.

Anomalii ale fosei posterioare

Cele mai frecvente malformații ale fosei posterioare se caracterizează prin anomalii de poziție ale cerebelului sau absența unor porțiuni din cerebel. În *malformația Arnold-Chiari* (*malformația Chiari tip II*) fosa posterioară este mică, iar cerebelul situat pe linia mediană este deformat și vermisul este deplasat caudal și herniază prin foramen magnum (gaura occipitală mare); de obicei, hidrocefalia și mielomeningocelul lombar sunt de asemenea prezente. *Malformația Chiari tip I* este o formă mult mai ușoară, în care amigdalele cerebeloase au dispunere joasă și herniază prin foramen magnum. Excesul de țesut de la nivelul găurii occipitale mari produce obstrucția parțială a circulației LCR și compresia bulbului rahidian, iar simptomatologia care include cefalee sau deficite ale nervilor cranieni se manifestă adesea abia în perioada de adult. Intervenția chirurgicală poate atenua simptomele.

Sindroamele caracterizate prin "absența" țesutului cerebelos sunt *malformația Dandy-Walker*, caracterizată prin fosă posterioară mărită, absența vermisului cerebelos și prezența unui chist voluminos localizat median, și *sindromul Joubert*, în care vermisul este absent și există anomalii ale trunchiului cerebral manifestate prin tulburări ale motilității oculare și tulburări respiratorii. Au fost identificate diverse defecte genetice recesive drept cauze ale sindromului Joubert, dintre care multe implică alterări ale cilului primar.

Anomalii ale măduvei spinării

În afară de defectele de tub neural, pot apărea defecte structurale ale măduvei spinării care nu sunt asociate cu anomalii ale canalului spinal sau ale tegumentului supraiacent. Printre ele se numără expansiuni ale canalului central medular tapetat de ependim (*hidromielie*) sau dezvoltarea unor cavități sub forma unor canale pline cu lichid în porțiunea internă a măduvei (*siringomielie*). Aceste leziuni sunt înconjurate de glioză reactivă densă, cu fibre Rosenthal. O astfel de cavitate se poate forma și după un traumatism sau în prezența unei tumori spinale intramedulare.

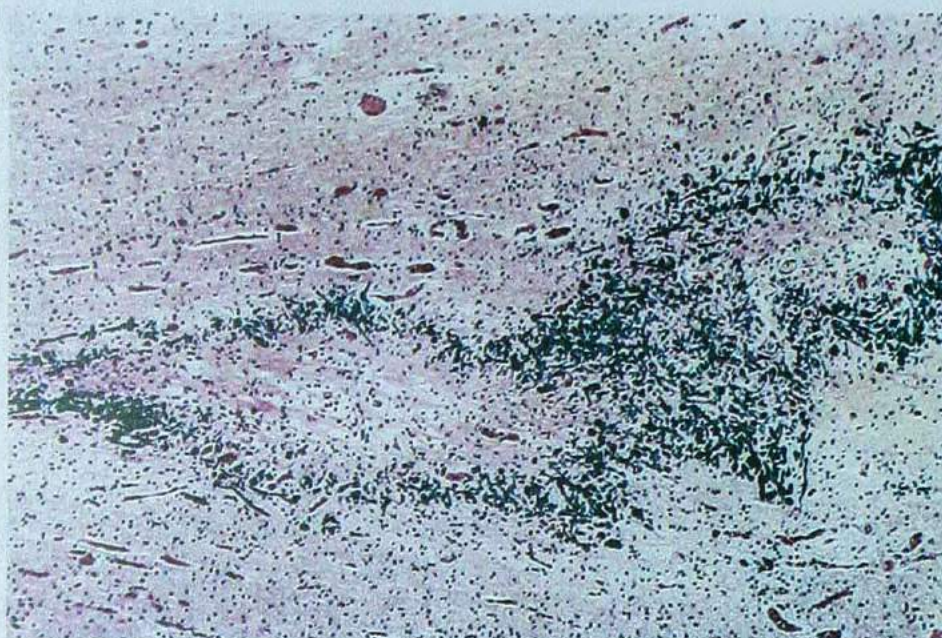


Figura 22-15 Leziune cerebrală perinatală. Acest specimen care provine de la un pacient cu leucomalacie periventriculară conține un focar central de necroză la nivelul substanței albe și un halou periferic de procese axonale mineralizate.

Leziunea cerebrală perinatală

Există diverși factori exogeni care pot produce leziuni ale creierului în perioada de dezvoltare. Leziunile care apar în primele săptămâni de sarcină pot produce leziuni distructive ale țesutului cerebral fără modificări reactive, ceea ce le face dificil de diferențiat de malformații. Leziunile cerebrale produse în perioada perinatală sunt o cauză importantă de deficite neurologice cu instalare în copilărie. *Paralizia cerebrală* este un termen folosit pentru deficitele neurologice motorii neprogresive, caracterizate prin spasticitate, distonie, ataxie sau atetoză și pareză, atribuite unei leziuni produse perioada prenatală și perinatală. Semnele și simptomele pot fi absente la naștere, și se manifestă mai târziu, la mult timp după evenimentul cauzal.

Cele două tipuri principale de leziuni care se produc în perioada perinatală sunt hemoragiile și infarctele. Ele sunt diferite de leziunile similare ale adultului prin localizare și reacțiile tisulare pe care le generează. La prematuri există un risc crescut de *hemoragie intraparenchimatoasă* în matricea germinativă, cel mai adesea adiacentă cornului anterior al ventriculului lateral. Hemoragiile se pot extinde în sistemul ventricular și de aici în spațiul subarahnoidian, producând uneori hidrocefalie. Infarctele se pot produce în substanța albă periventriculară supratentorială (*leucomalacie periventriculară*), în special la prematuri. Aceste infarcte sunt vizibile sub formă de placarde gălbui asemănătoare cretei, alcătuite din regiuni discrete de necroză și mineralizare a substanței albe (Fig. 22-15). Atunci când sunt suficient de severe pentru a afecta substanța cenușie și substanța albă, în toată masa emisferelor cerebrale se pot dezvolta leziuni chistice mari, afecțiunea fiind numită *encefalopatie multichistică*.

REZUMAT

Malformațiile congenitale și leziunea cerebrală perinatală

- Malformațiile cerebrale sunt cauzate de factori genetici sau de agresiuni externe.

- Momentul producerii leziunii (în perioada de dezvoltare) și localizarea acesteia determină aspectul și caracteristicile malformației.
- Malformațiile au mai multe etologii: defecte ale tubului neural, defecte de formare a structurilor neuronale și anomalii de migrare a neuronilor.
- Leziunea cerebrală perinatală poate fi de tipuri: (1) hemoragie, de obicei în regiunea matricei germinale cu riscul de extindere în sistemul ventricular și (2) infarcte ischemice, cu producerea leucomalaciei periventriculare.

INFECȚIILE SISTEMULUI NERVOS

Creierul și învelișurile sale, ca și orice altă parte a corpului, pot fi sedii ale unei infecții. Unii agenți infecțioși au o predilecție relativă sau absolută pentru sistemul nervos (e.g. virusul rabic), în timp ce alții pot afecta multe alte organe printre care și creierul (e.g. *Staphylococcus aureus*). Lezarea țesutului nervos poate fi consecința afectării directe a neuronilor și celulelor gliale de către agenții infecțioși sau toxinele microbiene, sau poate fi consecința răspunsului imun înăscut sau dobândit al gazdei.

Agenții infecțioși pot ajunge la sistemul nervos pe mai multe căi:

- Diseminarea hematogenă* prin fluxului sanguin arterial este calea cea mai frecventă. Este posibilă și o diseminare venoasă retrogradă, prin anastomozele dintre venele feței și sinusurile venoase ale craniului.
- Însămânțarea directă* a microorganismelor se realizează aproape invariabil prin introducerea materialului străin pe cale traumatică. În cazuri rare poate fi iatrogenă, de exemplu în cazul efectuării unei puncții lombare aseptice (microbii sunt introduși împreună cu acul).
- Extinderea locală* se poate produce în cazul infecțiilor craniene sau ale coloanei vertebrale. Sursele sunt sinusurile aeriene, de obicei mastoida sau sinusul frontal; infecțiile dentare; osteomieli craniene sau spinale; și malformațiile congenitale, precum meningomieliomul.
- Nervii periferici* pot constitui de asemenea căi de pătrundere pentru unii agenți patogeni – în special virusuri, precum virusul rabic și herpes zoster.

Infecții epidurale și subdurale

Spațiul epidural și cel subdural pot fi invadate de infecții bacteriene sau fungice, de obicei prin diseminare locală directă. *Abcesele epidurale* au originea într-un focar de infecție adiacent, de exemplu o sinuzită sau osteomielită. Atunci când abcesele apar în spațiul epidural spinal, pot produce compresia măduvei spinării, ceea ce constituie o urgență neurochirurgicală. Infecțiile craniului sau ale sinusurilor pneumatice pot disemina și în spațiul subdural, cu producerea *empiemului subdural*. De obicei, arahnoida subiacentă și spațiile subarahnoidiene nu sunt afectate, dar un empiem subdural mare poate produce un efect compresiv. În plus, la nivelul punților venoase care traversează spațiul subdural se poate dezvolta tromboflebită, urmată de ocluzie venoasă și infarct cerebral. Majoritatea pacienților sunt febrili, prezintă cefalee și redoare de ceafă, iar în lipsa tratamentului pot dezvolta semne neurologice de focar în funcție de localizarea infecției, letargie și comă. Sub tratament, care constă în drenaj chirurgical, se produce resorbția empiemului de pe partea durală; dacă resorbția

este completă, singurul semn rezidual poate fi o dura mater îngroșată. Dacă tratamentul este prompt, recuperarea completă este regula.

Meningita

Meningita este un proces inflamator care afectează leptomeningele în interiorul spațiului subarahnoidian; dacă infecția diseminează în țesutul cerebral subiacent, poartă numele de *meningoencefalită*. Meningita este cauzată de obicei de o infecție. Există însă și cazuri de *meningită chimică* apărută ca răspuns la un agent iritant nebacterian introdus în spațiul subarahnoidian. În sens larg, meningita infecțioasă poate fi împărțită în următoarele subtipuri: *piogenă acută* (de obicei bacteriană), *aseptică* (de obicei virală) și *cronică* (de obicei produsă de bacilul tuberculos, spirochete, sau criptococ). Examinarea LCR este utilă în diferențierea între diversele cauze ale meningitei.

Meningita piogenă acută (meningita bacteriană)

Există numeroase bacterii care pot produce meningită piogenă acută, dar etiologia variază în funcție de vârsta pacientului. La nou-născuți, microorganismele cel mai des întâlnite sunt *Escherichia coli* și streptococii de grup B; la adolescenți și adulții tineri, *Neisseria meningitidis* este cel mai comun agent patogen; iar la persoanele vârstnice sunt mai frecvente *Streptococcus pneumoniae* și *Listeria monocytogenes*. În mod normal, indiferent de grupa de vârstă pacienții prezintă semne de infecție și de iritație meningeală și anomalii neurologice care includ cefalee, fotofobie, iritabilitate, tulburări ale stării de conștiență și redoare de ceafă. Puncția lombară evidențiază o presiune crescută; examinarea LCR relevă neutrofile abundente, concentrație crescută de proteine și scăderea concentrației de glucoză. Bacteriile pot fi observate pe frotiu sau pot fi cultivate, uneori la câteva ore după apariția neutrofilelor. Meningita piogenă netratată este adesea fatală, dar prin diagnosticarea promptă și administrarea antibioticelor adecvate pot fi salvați mulți pacienți.

MORFOLOGIE

În meningita acută se observă un exsudat al leptomeningelui care acoperă suprafața creierului (Fig. 22-16, A). Vasele meningeale sunt dilatate și proeminente. Din ariile cu acumulări abundente pornesc traiecte piogene pe suprafața creierului de-a lungul vaselor de sânge. Când meningita este fulminantă, celulele inflamatorii infiltrază pereții venelor leptomeningelui și se pot răspândi în substanța cerebrală (cerebrită focală), sau inflamația se poate extinde la nivelul ventriculilor și produce ventriculită. La examinarea microscopică, neutrofilele ocupă întregul spațiu subarahnoidian în zonele afectate sever, iar în cazurile mai puțin grave neutrofilele sunt prezente predominant în jurul vaselor de sânge ale leptomeningelui. În meningita netratată, colorația Gram pune în evidență un număr variabil de microorganisme cauzale. Meningita bacteriană se poate asocia cu abcese în parenchimul cerebral (Fig. 22-16, B), discutate ulterior. De asemenea, flebita poate produce obstrucție venoasă și infarctizarea hemoragică a țesutului cerebral subiacent. Dacă tratamentul este instituit precoce, modificările morfologice reziduale pot fi minime sau chiar absente.

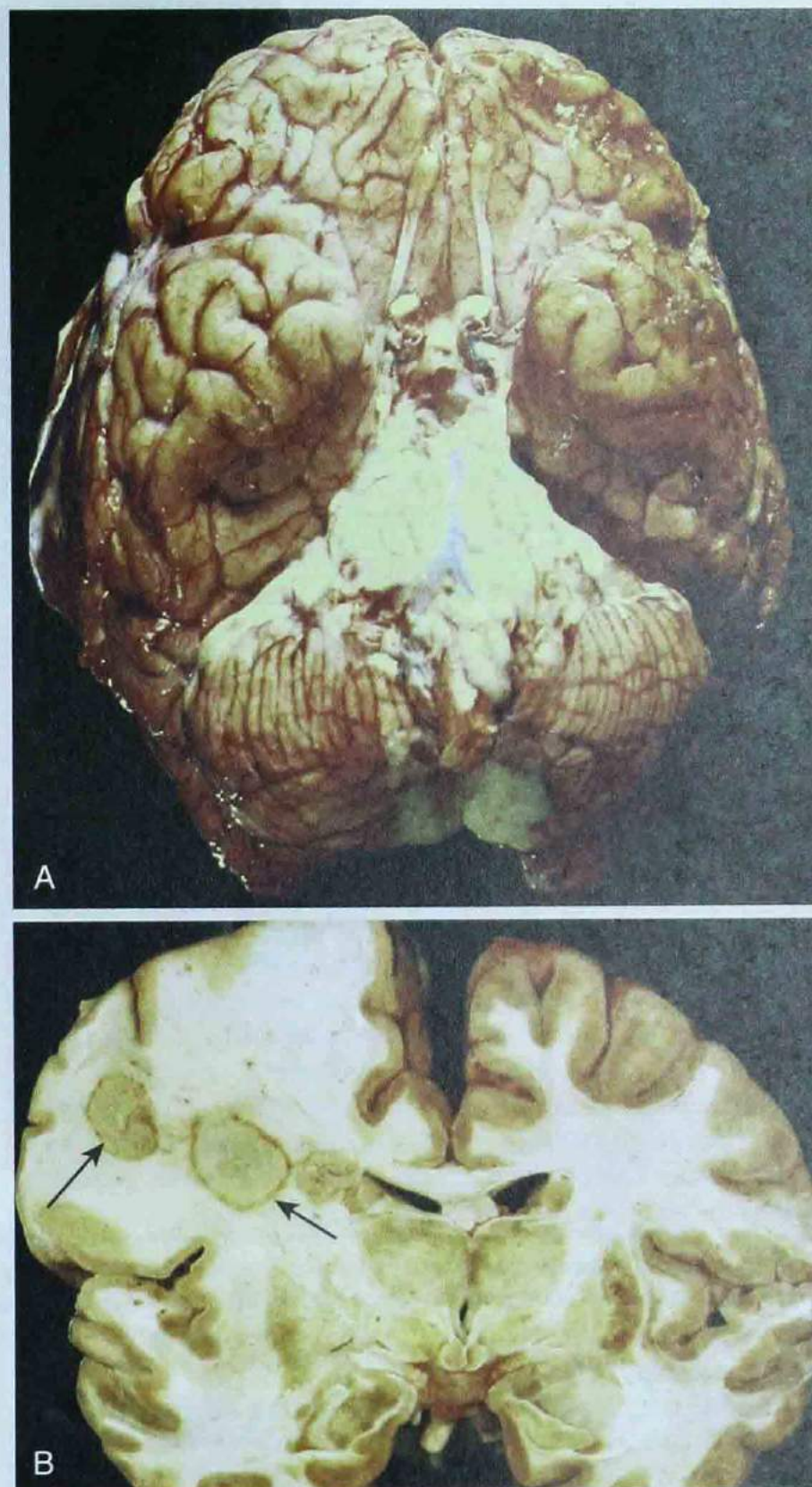


Figura 22-16 Infecții bacteriene. **A**, Meningită piogenă. Un strat gros de exsudat supurativ acoperă trunchiul cerebral și cerebelul și îngroșă leptomeningele. **B**, Abcese cerebrale în substanța albă a lobului frontal (săgeți).

(A, După Golden JA, Louis DN: Images in clinical medicine: acute bacterial meningitis. N Engl J Med 333:364, 1994. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. Toate drepturile rezervate.)

Meningita aseptică (meningita virală)

Meningita aseptică este termenul clinic pentru o afecțiune care constă în iritație meningeală, febră și alterarea stării de conștiență cu debut relativ acut. Evoluția clinică este mai puțin fulminantă decât în cazul meningitei piogene. Spre deosebire de meningita piogenă, examinarea LCR relevă limfocitoză, niveluri moderat crescute ale proteinelor și nivel normal al glucozei. În general, afecțiunea este auto-limitată. În majoritatea cazurilor se consideră că boala are etiologie virală, dar identificarea virusului cauzal este dificilă. Nu există caracteristici macroscopice distincte, cu excepția edemului cerebral, care se observă doar în anumite situații. La examinarea microscopică, fie nu se observă anomalii, fie există un infiltrat limfocitar leptomeningeal ușor spre moderat.

Meningita cronică

Meningita cronică poate fi cauzată de diverși agenți patogeni, printre care se numără micobacteriile și unele spirochete; infecțiile cu aceste microorganisme pot afecta și parenchimul cerebral.

Meningita tuberculoasă

Meningita tuberculoasă se manifestă de obicei prin semne și simptome generale de cefalee, stare generală alterată, confuzie mentală și vărsături. Există doar o creștere moderată a celularității LCR, cu celule mononucleare sau un amestec de celule polimorfonucleare și mononucleare; concentrația proteinelor este mare, iar ca element tipic nivelul glucozei este moderat redus sau chiar normal. Infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* poate determina apariția unei formațiuni intraparenchimatoase bine delimitate (*tuberculom*), care poate fi asociat cu meningita. Meningita tuberculoasă cronică reprezintă o cauză de fibroză arahnoidă, care poate produce hidrocefalie.

MORFOLOGIE

Spațiul subarahnoidian conține un exsudat gelatinos sau fibrinos, cel mai frecvent la baza creierului, care obliterează cisternele și înglobează nervii cranieni. Pe suprafața leptomeningelui pot fi diseminate granule albe discrete. Arterele care traversează spațiul subarahnoidian prezintă **endarterită obliterantă** cu infiltrat inflamator și îngroșare marcată a tunicii intime. La examinarea microscopică se observă o combinație de limfocite, plasmocite și macrofage. În cazurile fulminante sunt prezente granuloame bine delimitate, adesea cu necroză cazeoasă și celule gigante, similare leziunilor de tuberculoză cu alte localizări.

Infecțiile cu spirochete

Neurosifilisul, stadiul terțiar de evoluție a sifilisului, apare la aproximativ 10% din persoanele cu infecție cu *Treponema pallidum* care nu primesc tratament. Pacienții cu infecție HIV au un risc crescut de a dezvolta neurosifilis, care este mai agresiv și mai sever în acest context. Infecția poate produce meningită cronică (*neurosifilis meningovascular*), de obicei cu interesarea bazei creierului, și cu endarterită obliterantă bogată în plasmocite și limfocite. Spirochetele pot invada și parenchimul cerebral (*neurosifilis paretic*), și pot cauza distrugeri neuronale și proliferare marcată a celulelor microgliale în formă de bastonașe. Clinic, această formă de boală determină reducerea progresivă insidioasă a funcțiilor mentale și fizice, tulburări ale dispoziției (care includ delirul de grandoare) și în final demență severă. *Tabes dorsalis* este o altă formă de neurosifilis, cauzată de lezarea nervilor senzitivi ai rădăcinilor posterioare, și manifestată prin tulburări ale sensibilității proprioceptive articulare și ataxie; abolirea sensibilității dureroase, urmată de afectări cutanate și articulare (articulații Charcot); alte tulburări senzoriale, în special "dureri fulgerătoare"; și absența reflexelor tendinoase profunde.

Neuroborelioza reprezintă invadarea sistemului nervos de către spirochetele *Borrelia burgdorferi*, agentul patogen al bolii Lyme. Semnele și simptomele neurologice sunt extrem de variabile și includ meningită aseptică, paralizii ale nervului facial, encefalopatie ușoară și polineuropatii.

Infecții parenchimatoase

Toate tipurile de agenți patogeni infecțioși (de la virusuri până la paraziți) au potențialul de a infecta creierul. În general, infecțiile virale sunt difuze, infecțiile bacteriene (atunci când nu se asociază cu meningita) sunt localizate, iar alte microorganisme determină aspecte mixte. În cazul persoanelor imunocompromise, diseminarea mai largă este tipică, indiferent de agentul etiologic.

Abcesele cerebrale

Abcesele cerebrale sunt aproape întotdeauna cauzate de infecții bacteriene. Acestea se pot forma prin însămânțare directă cu microorganisme, prin extensie locală din focare adiacente (mastoidită, sinuzită paranasală), sau prin diseminare hematogenă (de obicei de la un focar primar cardiac, pulmonar, din oasele distale, sau după extracții dentare). Condițiile predispozante includ: endocardita bacteriană acută, din care se eliberează emboli septici care pot produce abcese multiple; boala cardiacă cianotică congenitală, asociată cu un șunt dreapta-stânga și pierderea filtrării microorganismelor la nivel pulmonar; și infecțiile pulmonare cronice, precum bronșiectazia, care reprezintă o sursă de microbi ce diseminează pe cale hematogenă.

Abcesele sunt leziuni distructive, iar pacienții se prezintă aproape invariabil cu deficite focale progresive, dar și cu semne generale legate de hipertensiunea intracraniană. Numărul leucocitelor și concentrația proteinelor din LCR sunt relativ ridicate, în timp ce concentrația glucozei tinde să fie normală. Sursa infecțioasă sistemică sau locală poate fi evidentă sau poate deveni asimptomatică. Hipertensiunea intracraniană și hernierea progresivă pot fi fatale, iar ruperea abcesului poate produce ventriculită, meningită și tromboza sinusului venos. Rata mortalității este mare, dar poate fi redusă prin intervenție chirurgicală și antibioterapie, iar dacă aceste intervenții sunt precoce, prognosticul este îmbunătățit.

MORFOLOGIE

Abcesele sunt leziuni discrete cu necroză de lichefiere centrală și o capsulă fibroasă la periferie (Fig. 22-16, B). La examinarea microscopică, centrul necrotic este înconjurat de edem și țesut de granulație, adesea cu vascularizație abundentă. La exteriorul capsulei fibroase există o zonă de glioza reactivă.

Encefalita virală

Encefalita virală este o infecție a parenchimului cerebral aproape invariabil asociată cu inflamația meningelui (motiv pentru care este denumită mai corect *meningoencefalită*). Deoarece diverse virusuri pot produce tipuri diferite de leziuni, cele mai caracteristice trăsături histologice sunt infiltratul perivascular și parenchimos cu celule mononucleare, noduli microgliali și neuronofagia (Fig. 22-17, A și B). Unele virusuri formează și incluzii caracteristice.

Sistemul nervos este în mod special susceptibil la infecții cu anumite virusuri precum virusul rabiei și virusul poliomielitei. Unele virusuri infectează anumite tipuri de celule ale SNC, în timp ce altele afectează în mod preferențial anumite regiuni ale creierului (precum porțiunile mediale ale lobilor temporali, sau sistemul limbic) care sunt localizate de-a lungul căii de pătrundere a virusului.

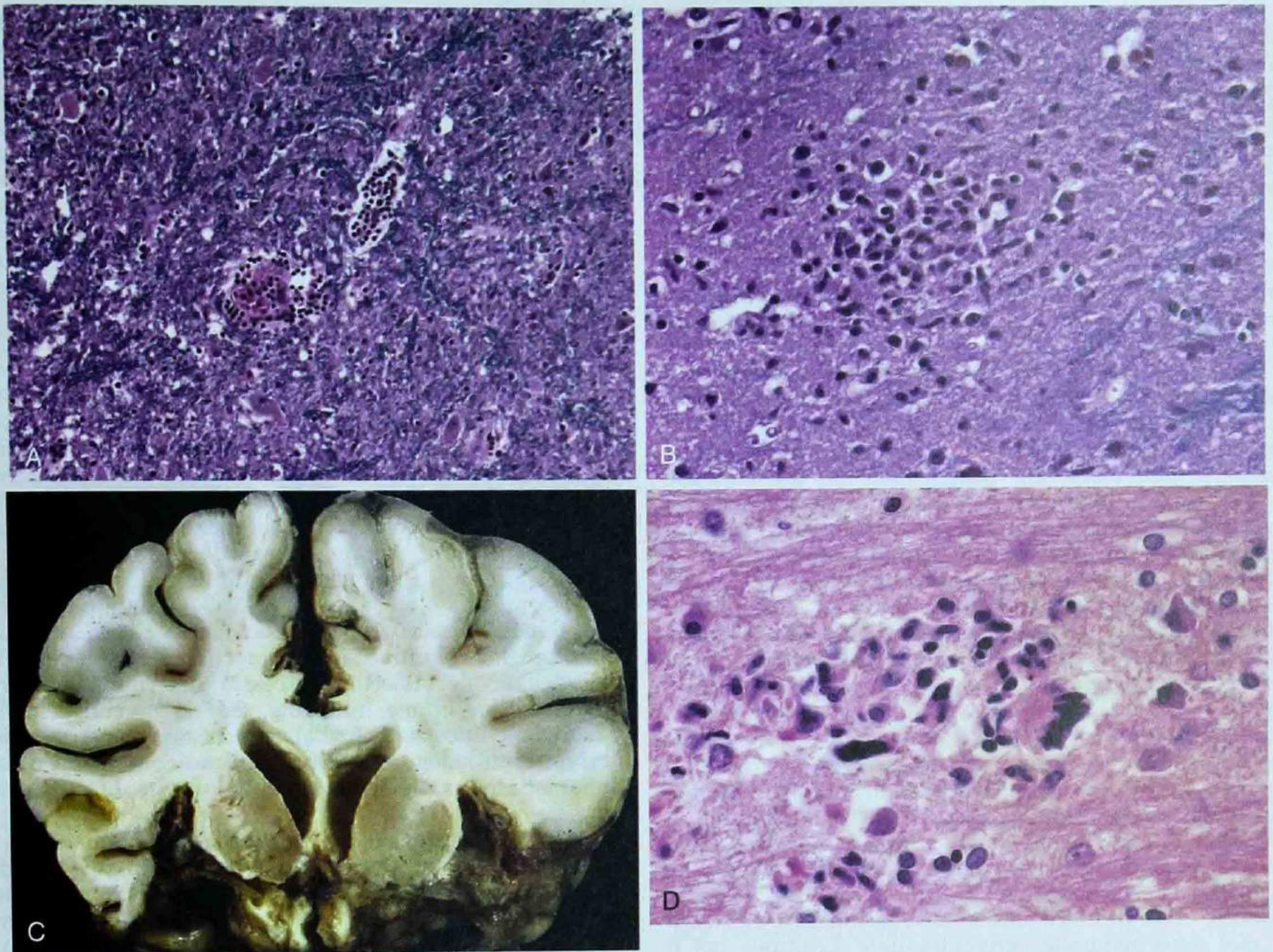


Figura 22-17 Infecții virale. **A** și **B**, Elementele caracteristice multor forme de meningite virale includ infiltrarea perivasculară cu limfocite (**A**) și prezența nodulilor microgliali (**B**). **C**, Encefalită herpetică cu distrugerea extinsă a porțiunii inferioare a lobilor frontali și a porțiunii anterioare a lobilor temporali. **D**, Encefalită cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Se observă acumularea de celule microgliale care formează un nodul microglial și de celule multinucleate gigante. (Prin amabilitatea Dr. T.W. Smith, University of Massachusetts, Medical School, Worcester, Massachusetts.)

Infecția virală intrauterină poate produce *malformații congenitale*, cum este cazul rubeolei. Pe lângă infecția directă produsă de virus, în SNC se produc și leziuni cauzate de mecanisme imune induse de infecțiile virale sistemice.

Arbovirusurile

Arbovirusurile (virusurile al căror vector sunt artropodele) sunt o cauză importantă de encefalită epidemică, în special în regiunile tropicale ale lumii și pot produce rate înalte de morbiditate și mortalitate. Cele mai frecvente tipuri sunt virusul encefalitei ecvine estice, virusul encefalitei ecvine vestice și virusul West Nile. Pacienții prezintă simptome neurologice generalizate, care includ convulsii, confuzie, delir și stupor sau comă, dar și semne neurologice de focar, cum ar fi asimetria reflexelor și paralizie oculară. De obicei LCR este incolor, dar cu presiune ușor ridicată și pleiocitoză neutrofilică precoce care se transformă rapid în limfocitoză; concentrația proteinelor este crescută, dar nivelul glucozei este normal.

MORFOLOGIE

Encefalitele arbovirale produc un tablou histopatologic similar. Este caracteristică prezența unei meningoencefalite limfocitare

perivasculară (uneori cu neutrofile) (Fig. 22-17, A). Se observă necroză multifocală a substanței cenușii și a substanței albe, asociată frecvent cu neuronofagie, fagocitoza resturilor neuronale, și colecții localizate de celule microgliale, numite noduli microgliali (Fig. 22-17, B). În cazurile severe, poate exista o vasculită necrozantă asociată cu hemoragii focale.

Herpesvirusurile

Encefalita cu HSV-1 poate afecta orice grupă de vârstă, dar cel mai frecvent apare la copii și adulți tineri. Manifestările tipice sunt tulburări de dispoziție, memorie și comportament, ceea ce reflectă afectarea lobilor frontali și temporali. Encefalita recurentă cu HSV-1 se asociază uneori cu mutații ereditare ce afectează funcția receptorilor Toll-like (în special TLR-3), care au un rol important în apărarea antivirală prin activarea căilor de semnalizare intracelulară.

MORFOLOGIE

Encefalita herpetică debutează în regiunile inferioară și medială ale lobilor temporali și în girusurile orbitale ale lobilor frontali,

acestea fiind zonele cele mai sever afectate (Fig. 22-17, C). Infecția este necrozantă și adesea hemoragică în regiunile afectate cel mai sever. De obicei sunt prezente infiltrate inflamatorii perivasculare și incluzii virale intranucleare eozinofilice mari (corpi Cowdry de tip A) atât în neuroni, cât și în celulele gliale.

Și virusul HSV-2 poate produce infecții ale sistemului nervos, cel mai frecvent meningită la adult. Encefalita severă diseminată este întâlnită la nou-născuții din mame care nasc pe cale vaginală și au infecții genitale primare active cu HSV.

Virusul varicelo-zosterian (VZV) produce varicela în cadrul infecției primare, de obicei fără semne de afectare neurologică. Virusul determină o infecție latentă în neuronii ganglionilor rădăcinii dorsale. Reactivarea virusului la adulți se manifestă sub forma unei erupții cutanate veziculoase dureroase de-a lungul unui sau a mai multor dermatoame (*zona zoster*). Acest proces este de obicei auto-limitat, dar poate exista un sindrom dureros persistent la nivelul regiunii afectate (*nevralgie postherpetică*). VZV poate produce și arterită granulomatoasă urmată de infarcte tisulare. Encefalita acută cu herpes zoster este întâlnită la pacienții imunodeprimați. În celulele gliale și în neuroni pot fi observate incluzii.

Citomegalovirusul

CMV produce infecții ale sistemului nervos la fete și la persoane imunodeprimite. Toate celulele SNC (neuroni, celulele gliale, endimul și endoteliul) sunt vulnerabile la infecția cu acest agent patogen. Infecția intrauterină produce necroză periventriculară, urmată de microcefalie și calcificări periventriculare. În cazul în care infecția apare la adulți, CMV produce encefalită subacută, care afectează cel mai sever regiunile periventriculare. Leziunile pot fi hemoragice și conțin în mod caracteristic celule cu incluzii virale.

Virusul poliomielitei

Virusul poliomielitei este un enterovirus care de obicei produce gastroenterită subclinică sau ușoară; într-un număr mic de cazuri, el invadează secundar sistemul nervos și distruge neuronii motori din măduva spinării și trunchiul cerebral (poliomielită paralytică). Pierderea neuronilor motori conduce la paralizie flască, asociată cu atrofi musculară și hiporeflexivitate la nivelul regiunii corespunzătoare. În boala acută, moartea poate surveni prin paralizia mușchilor respiratori. După mult timp de la remiterea infecției, în mod normal după 25-35 de ani de la boala inițială, poate apărea un *sindrom post-poliomielitic* cu deficit motor progresiv asociat cu reducerea masei musculare și durere. Cauza acestui sindrom este neclară. Conform unei ipoteze, neuronii motori care supraviețuiesc episodului inițial de boală formează terminații nervoase noi pentru a compensa moartea celor din vecinătate, iar în timp suprasolicitarea acestor neuroni duce la disfuncție și moarte celulară.

Virusul rabiei

Rabia este o infecție encefalitică severă, transmisă la om prin mușcătură unui animal infectat cu virusul rabic. Există mai multe mamifere care sunt rezervoare naturale ale virusului. Expunerea la unele specii de lilieci, chiar în lipsa semnelor unei mușcături, reprezintă de asemenea un factor de risc. Virusul pătrunde în SNC pe cale ascendentă de-a lungul nervilor periferici de la nivelul plăgii mușcate, astfel

încât perioada de incubatie depinde de distanța dintre plagă și creier și de obicei durează câteva luni. Afecțiunea se manifestă inițial prin simptome nespecifice de stare generală alterată, cefalee și febră. Pe măsură ce infecția avansează, pacientul prezintă excitabilitate exacerbată a SNC; cea mai mică atingere este dureroasă, cu răspunsuri motorii violente care progresează spre convulsii. Contractura musculaturii faringiene poate determina aversiune chiar și pentru înghițirea apei (hidrofobie). După o perioadă de manie și stupor, se instalează coma și în final se produce decesul, de obicei prin insuficiență respiratorie.

Virusul imunodeficienței umane

În primii 15 ani de la descoperirea SIDA, examinarea postmortem demonstra modificări neuropatologice în circa 80-90% din cazuri; aceste modificări erau cauzate de efectele directe ale virusului asupra sistemului nervos, de infecțiile oportuniste și de limfomul primar al SNC. Introducerea terapiei antiretrovirale înalt activă (HAART) a redus frecvența acestor efecte secundare ale infecției HIV. Totuși, tulburările cognitive care variază de la forme ușoare la forme grave de demență, numite global *tulburare neurocognitivă asociată cu HIV* (HAND), continuă să fie o sursă de morbiditate. Se consideră că la originea simptomelor cognitive se află infecția cu HIV a celulelor microgliale ale creierului. Aceasta determină activarea răspunsurilor imune înăscute, atât la nivelul celulelor microgliale infectate, cât și al celor neafectate. Apar astfel leziuni neuronale cauzate probabil de combinația dintre inflamația indusă de citokine și efectele toxice ale proteinelor virale.

Meningita aseptică apare după 1-2 săptămâni de la debutul infecției primare cu HIV în aproximativ 10% din cazuri; pot fi puși în evidență anticorpi anti-HIV, iar virusul poate fi izolat din LCR. Un număr restrâns de studii neuropatologice efectuate în fazele incipientă și acută a invaziei HIV simptomatice sau asimptomatice la nivelul sistemului nervos a demonstrat următoarele modificări: meningită limfocitară ușoară, inflamație perivasculară și demielinizări la nivelul emisferelor cerebrale. După faza acută, encefalita HIV (HIVE) poate fi identificată la autopsie.

MORFOLOGIE

Microscopic, encefalita HIV se caracterizează printr-o reacție inflamatorie cronică, manifestată prin infiltrate larg răspândite de **noduli microgliali** și uneori prin focare de necroză tisulară și glioză reactivă (Fig. 22-17, D). Nodulii microgliali se găsesc și în vecinătatea vaselor sanguine mici, care au celule endoteliale anormale și macrofage perivasculare spumoase sau încărcate cu pigment. Aceste modificări sunt prezente în special în substanța albă subcorticală, în diencefal și în trunchiul cerebral. **Celulele multinucleate gigante** derivate din macrofage sunt o componentă importantă a nodulilor microgliali. În unele cazuri există și un grad de dezorganizare a substanței albe, caracterizată prin arii multifocale sau difuze de paloare mielinică cu edem axonal și glioză asociată. HIV este prezent în macrofagele CD4+ mononucleare și multinucleare și în celulele microgliale.

Polyomavirusul și leucoencefalopatia multifocală progresivă
Leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) este cauzată de virusul JC, un polyomavirus care infectează în mod preferențial oligodendrocitele. Moartea acestor celule

determină demielinizare axonală. Multe persoane prezintă dovezi serologice de expunere la virusul JC în copilărie, și se consideră că PML apare prin reactivare virală, deoarece afecțiunea este limitată la persoanele imunodeprimite. Pacienții dezvoltă simptome neurologice focale și invariabil progresive, iar studiile imagistice relevă leziuni extinse, adesea multifocale, cu captare "în inel" a substanței de contrast, la nivelul substanței albe emisferice sau cerebeloase.

MORFOLOGIE

Leziunile constau în zone parcelare neregulate, imprecis delimitate, caracterizate prin distrugerea substanței albe, și care se măresc odată cu progresia bolii (Fig. 22-18). Fiecare leziune este o zonă de demielinizare, în centrul căreia se află macrofage încărcate cu lipide și un număr redus de axoni. La periferia leziunii se află nucleii mult măriți ai oligodendrocitelor, a căror cromatină a fost înlocuită cu incluzii virale amfofile, cu aspect sticlos. Virusul infectează și astrocitele, și duc la apariția unor forme gigante bizare cu nucleii neregulați, hiperchromi, uneori multipli, care pot fi confundate cu o tumoră.

Encefalita fungică

Infecțiile fungice produc de obicei granuloame sau abcese parenchimatose, adesea asociate cu meningită. Infecțiile fungice produc leziuni distincte:

- *Candida albicans* produce de obicei microabcese multiple, cu sau fără formare de granuloame.
- *Mucormicoza* este un termen folosit pentru a descrie infecțiile rinocerebrale cauzate de diferiți fungi care aparțin ordinului Mucorales. În mod tipic se prezintă ca o infecție a cavității nazale sau a sinusurilor la un pacient diabetic cu cetoacidoză. Infecția poate disemina la creier prin invazie vasculară sau prin extindere directă prin lama ciuruită. Predispoziția fungilor Mucor pentru invazia cerebrală îi separă în mod direct de alți fungi, care ajung la creier prin diseminare hematogenă din focare aflate la distanță.
- *Aspergillus fumigatus* produce un aspect distinctiv de infarctizări hemoragice septice larg răspândite, deoarece are predilecție pentru invazia pereților vasculari, urmată de tromboză.
- *Cryptococcus neoformans* poate produce atât meningită, cât și meningoencefalită, de obicei pe fond de imunosupresie. Infecția poate fi fulminantă și fatală într-un interval de 2 săptămâni, sau poate avea o evoluție lentă, de câteva luni sau ani. LCR are celularitate redusă, dar concentrație mare de proteine, iar levurile încapsulate mucoide pot fi vizualizate pe preparate colorate cu cerneală de India. Extinderea infecției la nivelul creierului se face pe traiectul vaselor în spațiile Virchow-Robin. Pe măsură ce microorganismele proliferază, aceste spații se extind și iau aspectul unui "balon de săpun" (Fig. 22-19). Diagnosticul se stabilește de obicei pe baza rezultatului pozitiv la testul pentru antigenele criptococice din LCR sau sânge.

În regiunile endemice, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* și *Blastomyces dermatitidis* pot de asemenea să infecteze SNC, în special pe fond de imunosupresie.

Alte meningoencefalite

Deși există multe alte microorganisme care pot produce infecții ale sistemului nervos și învelișurilor sale, în continuare sunt menționate doar trei entități specifice.

Toxoplasmoza cerebrală. Infecția cerebrală cu protozoarul *Toxoplasma gondii* poate apărea la adulții imunodeprimați sau la nou-născuții care au dobândit acest microorganism pe cale transplacentară de la mama cu infecție activă. La adulți, simptomele sunt subacute, evoluează pe o perioadă de 1-2 săptămâni și pot fi focale sau difuze. Din cauza inflamației și a distrugerii barierei hematoencefalice la locul infecției, studiile de computer tomografie și imagistică prin rezonanță magnetică relevă edem perilezional (leziuni cu captare "în inel" a substanței de contrast). În cazul nou-născuților infectați intrauterin, infecția produce triada clasică alcătuită din coriorretinită, hidrocefalie și calcificări intracraniene. În mod evident, anomaliile SNC sunt mai severe dacă infecția se produce în perioada incipientă a sarcinii, când are loc dezvoltarea creierului. Necroza leziunilor periventriculare determină apariția calcificărilor secundare precum și inflamație și glioză, care pot produce obstrucția apeductului cerebral al lui Sylvius și hidrocefalie.

MORFOLOGIE

Dacă infecția este dobândită la adulții imunodeprimați, creierul conține abcese, frecvent multiple, localizate de obicei în cortexul cerebral (în vecinătatea joncțiunii dintre substanța cenușie și cea albă) și în nucleii bazali. Leziunile acute sunt

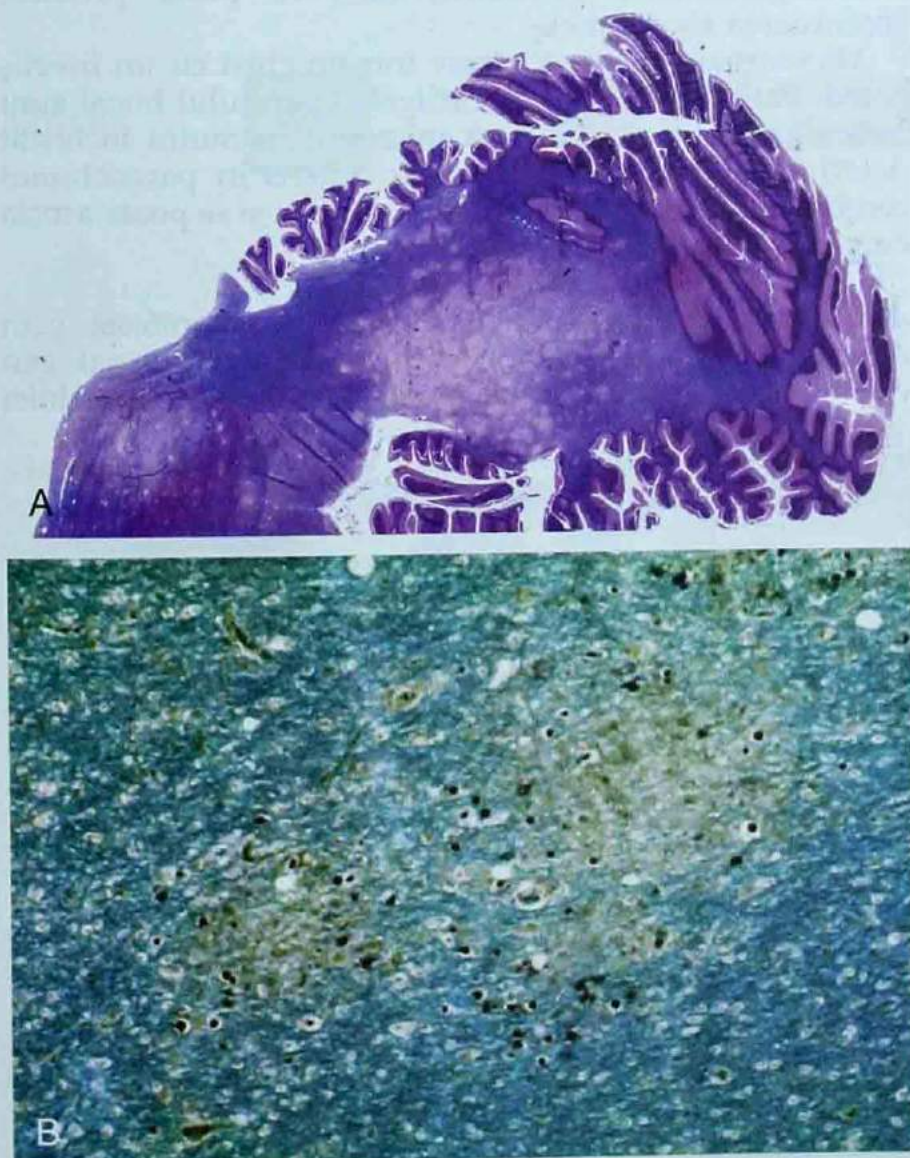


Figura 22-18 Leucoencefalopatie multifocală progresivă. **A**, Colorație pentru mielină ce evidențiază zone neregulate, imprecis delimitate de demielinizare, care confluează pe alocuri. **B**, Nucleii măriți ai oligodendrocitelor colorați pentru antigenele virale înconjoară o arie de demielinizare precoce.

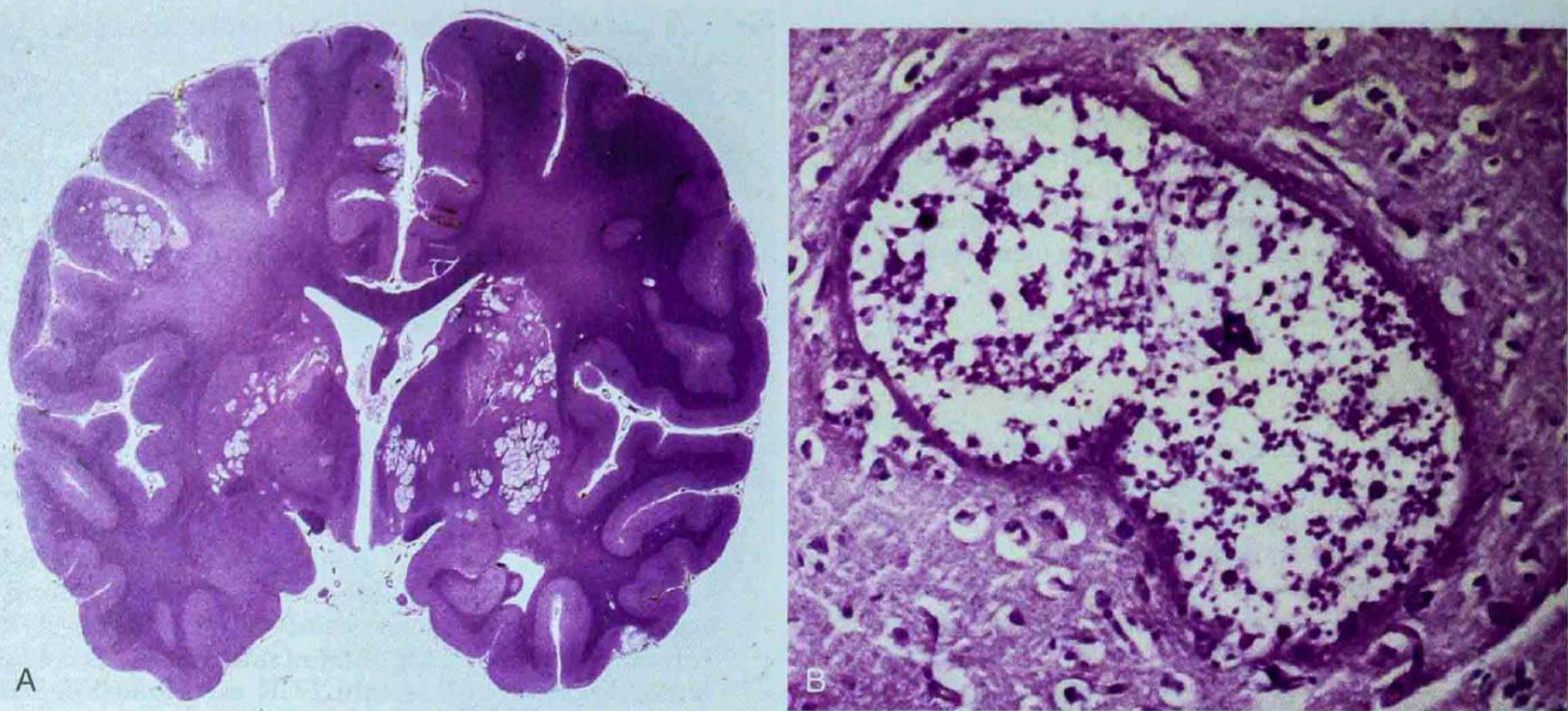


Figura 22-19 Infecție criptococică. **A**, Secțiune prin tot creierul pe care se observă numeroase arii de distrugere tisulară asociate cu diseminarea microorganismului în spațiile perivascularare. **B**, Imaginea cu obiectiv mai mare face posibilă vizualizarea criptococilor în leziuni.

reprezentate de focare centrale de necroză cu peteșii variabile, înconjurate de inflamație acută și cronică, infiltrat cu macrofage și proliferare vasculară. La periferia focarelor necrotice se observă atât tahizoți liberi, cât și bradizoți închiști (Fig. 22-20).

Cisticercoza. Cisticercoza definește infecția în stadiu terminal produsă de viermele lat *Tenia solium*. Dacă larvele microorganismelor ingerate părăsesc lumenul tractului gastrointestinal, unde în mod normal s-ar dezvolta în viermi lați maturi, ele se închistează. Chisturile pot fi prezente oriunde în organism, dar cel mai frecvent sunt

localizate în creier și în spațiul subarahnoidian. Cisticercoza se manifestă de obicei asemenea unei formațiuni tumorale și poate produce convulsii. Tratamentul determină moartea microorganismelor închistate, ceea ce poate produce accentuarea simptomelor.

Microorganismele se găsesc într-un chist cu un înveliș neted. Peretele corpului și cârligele aparatului bucal sunt ușor de identificat. Moartea microorganismului închistat determină un infiltrat inflamator intens în parenchimul cerebral adiacent, care include eozinofile, și se poate asocia cu glioză marcată.

Amibiaza. Meningoencefalita amibiană se manifestă prin diferite sindroame clinice, în funcție de agentul patogen cauzal. Speciile de *Naegleria*, asociate cu înotul în ape dulci

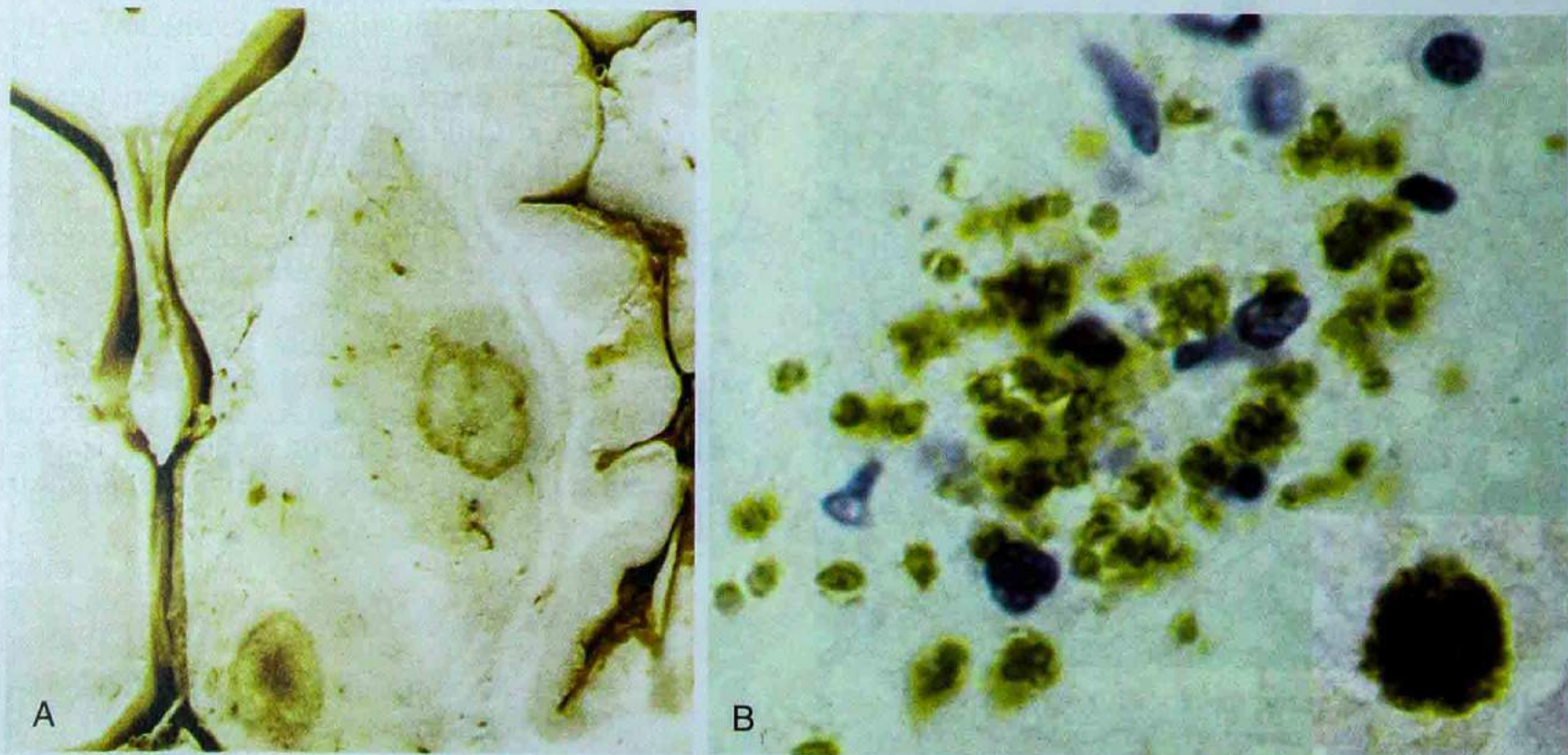


Figura 22-20 Infecție cu *Toxoplasma*. **A**, Sunt prezente abcese în putamen și talamus. **B**, Prin colorații imunohistochimice se evidențiază tahizoți liberi. Medalion, Sunt prezenți bradizoți sub forma unui pseudochist, evidențiați tot prin colorație imunohistochimică.

necurgătoare calde, produc encefalită necrozantă rapid fatală. În schimb, *Acanthamoeba* produce meningoencefalită granulomatoasă cronică.

Bolile prionice

Bolile prionice reprezintă un grup de afecțiuni rare care include forme sporadice, familiale, iatrogene și variante ale bolii Creutzfeldt-Jakob (CJD), dar și boli ale animalelor printre care scrapia la ovine și encefalopatia spongiformă bovină la vite ("boala vacii nebune"). Spre deosebire de alte boli infecțioase, agentul patogen din bolile prionice este o formă anormală a unei proteine celulare. Această proteină, denumită proteina prionică (PrP), poate suferi o modificare conformațională a formei sale normale (PrP^c) cu apariția unei forme anormale numită PrP^{sc} (sc de la scrapie). În mod normal, PrP are conformație de tip α -helix, dar PrP^{sc} are conformație în foi pliate β , trăsătură care o face rezistentă la proteoliză (de aici termenul alternativ pentru forma patogenă, PrP^{res} - adică proteazo-rezistentă). Mai important, atunci când PrP^{sc} interacționează fizic cu moleculele PrP, aceste molecule adoptă conformația PrP^{sc} (Fig. 22-21), proprietate care conferă "natura infecțioasă" a PrP^{sc}. Cu timpul, acest proces de auto-amplificare duce la acumularea unei încărcături masive de molecule patologice PrP^{sc} la nivelul creierului. PrP^c își poate schimba conformația și spontan (dar cu rată extrem de scăzută), ceea ce o face responsabilă de cazurile sporadice de boală prionică (sCJD).

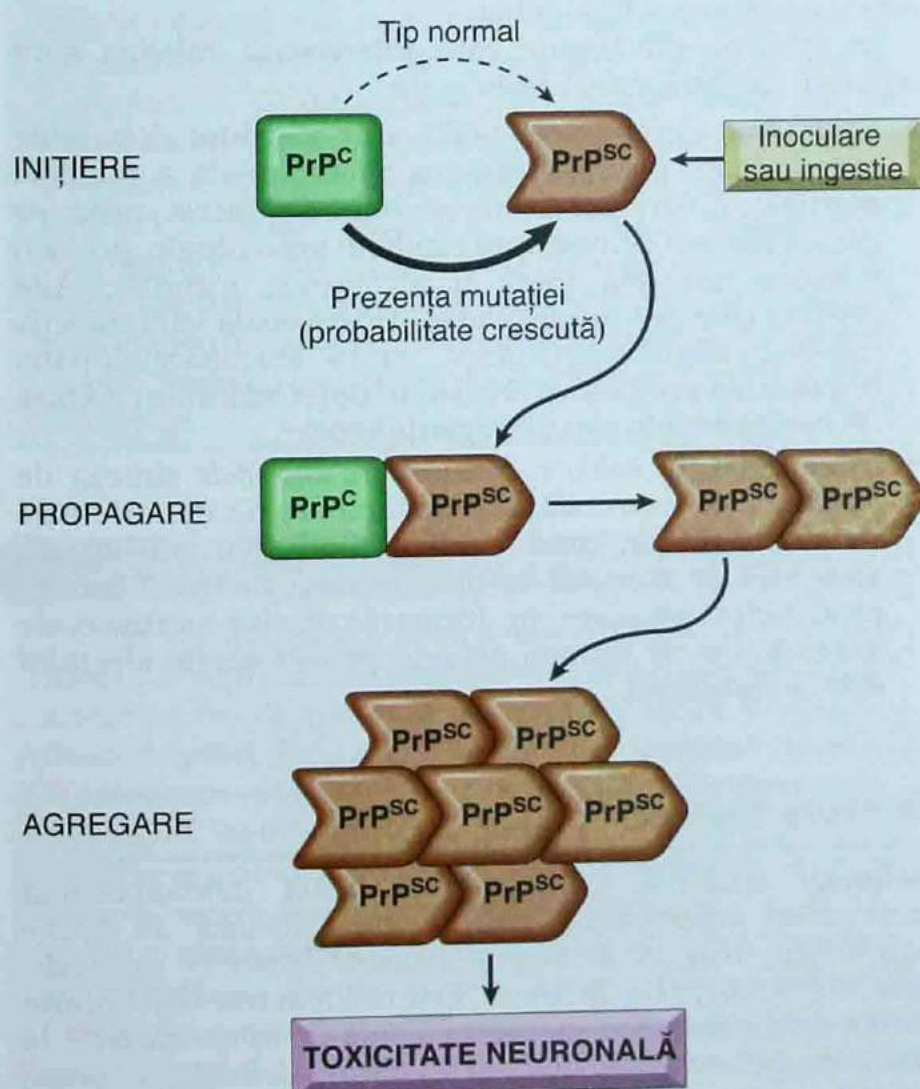


Figura 22-21 Patogeneza bolii prionice. PrP^c cu conformație α -helix se poate transforma spontan în PrP^{sc} cu conformație în foi pliate β , modificare produsă cu o rată mult mai mare în forma familială a bolii asociată cu mutațiile PrP de linie germinală. PrP^{sc} pot proveni și din surse exogene contaminate (alimente, instrumentar medical, sau medicamente). Odată prezentă, PrP^{sc} convertește celelalte molecule de PrP^c la PrP^{sc} prin interacțiune fizică, și duce în final la formarea agregatelor patologice de PrP^{sc}.

Anumite mutații ale genei care codifică PrP^c (PRNP) accelerează rata modificării conformaționale spontane; aceste variante sunt asociate cu formele familiale cu debut precoce ale bolii prionice (fCJD). Acumularea de PrP^{sc} în țesutul neural pare a fi cauza leziunilor celulare, dar mecanismele care stau la baza acestor modificări și care duc la moartea neuronală nu au fost elucidate.

Boala Creutzfeldt-Jakob

CJD este o afecțiune rapid progresivă care produce demență, cu o durată tipică de numai 7 luni de la debutul cu modificări subtile de memorie și comportament până la deces. Este sporadică în aproximativ 85% din cazuri și are o incidență anuală în întreaga lume de circa 1 la un milion. Deși de obicei afectează persoane cu vârsta peste 70 de ani, formele familiale produse de mutații ale PRNP pot apărea și la persoane mai tinere. În concordanță cu natura infecțioasă a PrP^{sc}, există cazuri bine documentate de transmitere iatrogenă prin implantarea profundă a unor electrozi contaminați și prin preparate de hormon de creștere uman.

MORFOLOGIE

Evoluția letală a CJD este de obicei atât de rapidă încât semnele macroscopice de atrofie cerebrală sunt puține sau absente. La examinarea microscopică, semnul patognomonic este **transformarea spongiformă a cortexului cerebral și a structurilor profunde de substanță cenușie** (nucleul caudat și putamen); acest proces multifocal este rezultatul formării inegale de mici vacuole microscopice, aparent goale, cu mărimi diferite, la nivelul neuropilului și uneori în pericarionul neuronilor (Fig. 22-22, A). În faza avansată a bolii se observă pierdere neuronală severă, glioză reactivă și uneori expansiunea zonelor vacuolate în spații asemănătoare chisturilor ("stare spongioasă"). Nu există nici un fel de infiltrat inflamator. Colorațiile imunohistochimice evidențiază prezența în țesuturi a PrP^{sc} rezistente la proteinaza K, în timp ce testele Western-Blot efectuate pe extracte tisulare după digestia proteolitică parțială permite detectarea PrP^{sc} diagnostice.

Varianta bolii Creutzfeldt-Jakob

Începând cu 1995, în Marea Britanie au început să apară cazuri de boală asemănătoare cu CJD. Semnele neuropatologice și caracteristicile moleculare ale acestor cazuri noi erau similare cu cele din CJD, ceea ce a sugerat o relație strânsă între cele două afecțiuni, însă această nouă boală era diferită de CJD tipică din mai multe puncte de vedere: Boala afectează adulții tineri, tulburările de comportament devin evidente în stadiile inițiale ale bolii, iar sindromul neurologic progresează mai lent decât în alte forme de CJD. Studiile au indicat că această afecțiune nouă, denumită **variantea bolii Creutzfeldt-Jakob (vCJD)**, este o consecință a expunerii la boala prionică a vitelor, numită encefalopatia spongiformă bovină. Au fost documentate și cazuri de boală transmisă prin transfuzii de sânge. Această variantă a bolii are un aspect patologic similar cu alte tipuri de CJD, cu modificare spongiformă și absența inflamației. Totuși, în vCJD există numeroase plăci amiloide corticale, înconjurate de modificare spongiformă (Fig. 22-22, B).

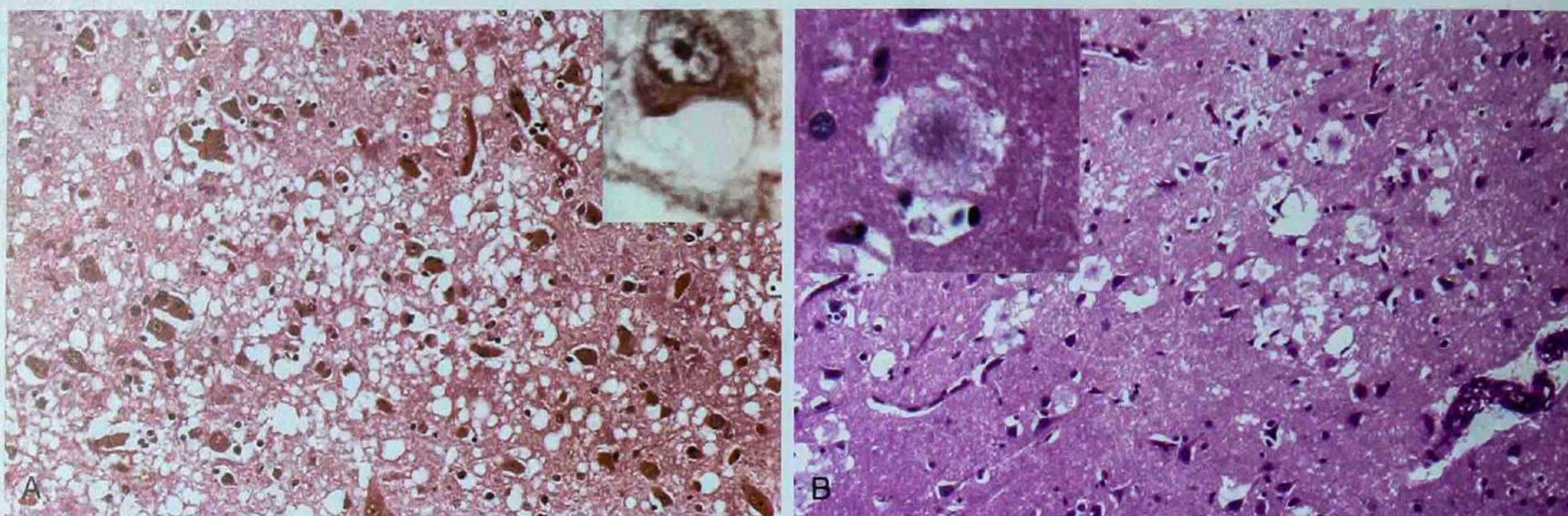


Figura 22-22 Boală prionică. **A**, Caracteristicile histologice ale bolii Creutzfeldt-Jakob (CJD) constau în modificări spongiforme la nivelul cortexului cerebral. Medalion, Imagine cu obiectiv mai mare a unui neuron cu vacuole. **B**, Varianta bolii CJD (vCJD) se caracterizează prin plăci de amiloid (vezi medalionul) prezente în regiunile cu cea mai mare modificare spongiformă.

REZUMAT

Infecțiile sistemului nervos

- Infecțiile cerebrale pot fi cauzate de diverși agenți patogeni, de la virusuri până la paraziți; în plus, boala prionică este o afecțiune transmisibilă indusă de o proteină anormală, și este unică pentru sistemul nervos.
- Agenții patogeni ajung pe căi diferite la creier și produc aspecte diferite de boală.
- Infecțiile bacteriene pot produce meningită, abcese cerebrale sau meningoencefalită cronică.
- Infecțiile virale pot produce meningită sau meningoencefalită.
- HIV poate produce meningoencefalită în mod direct, sau afectează creierul în mod indirect prin creșterea riscului de infecții oportuniste (toxoplasmoză, CMV) sau prin limfom SNC.
- Agentul etiologic în bolile prionice este o formă anormală a unei proteine celulare normale. Bolile prionice fi sporadice, dobândite sau ereditare.

BOLILE DEMIELINIZANTE PRIMARE

La nivelul SNC, axonii sunt strâns înfășurați de o teacă de mielină, cu rol de izolator electric ce permite propagarea rapidă a impulsurilor nervoase. Teaca de mielină este alcătuită din numeroase straturi de membrane plasmactice înalt specializate, juxtapuse, formate de oligodendrocite. Deși axonii mielinizați sunt prezenți în toate regiunile creierului, aceștia reprezintă componenta dominantă a substanței albe; astfel, majoritatea tulburărilor de mielinizare reprezintă de fapt afecțiuni ale substanței albe. Teaca de mielină a nervilor periferici este similară celei din SNC, dar există câteva aspecte care o diferențiază: (1) mielina nervilor periferici este produsă de celulele Schwann, nu de oligodendrocite; (2) fiecare celulă Schwann a unui

nerv periferic sintetizează mielină doar pentru un segment internodal, în timp ce în SNC multe segmente internodale sunt create de procese care provin de la un singur oligodendrocit; și (3) proteinele specializate și lipidele sunt de asemenea diferite. Din aceste motive, majoritatea bolilor demielinizante ale SNC nu afectează în mod semnificativ nervii periferici și vice-versa.

În general, afecțiunile care interesează mielina sunt separate în două grupe principale:

- *Bolile demielinizante* ale SNC sunt afecțiuni dobândite caracterizate prin distrugerea preferențială a mielinei normale. Cele mai comune boli din acest grup se caracterizează prin leziuni mediate imunologic, precum scleroza multiplă (SM) și afecțiunile înrudite. Alte procese care pot produce acest tip de boală sunt infecția virală a oligodendrocitelor, ca în leucoencefalopatia multifocală progresivă (vezi mai sus) și leziunile produse de medicamente sau alți agenți toxici.
- În contrast, în *bolile cu mielinizare anormală* sinteza de mielină este anormală, sau mielina are o rată anormală de reînnoire. În mod evident, bolile cu mielinizare anormală se asociază cu mutații care alterează funcția proteinelor necesare în formarea tecilor normale de mielină. Un alt termen general pentru aceste afecțiuni este *leucodistrofia*.

Scleroza multiplă

Scleroza multiplă (SM) este o boală demielinizantă autoimună caracterizată prin *episoade distincte de deficite neurologice, separate în timp și atribuite leziunilor substanței albe care sunt separate în spațiu*. Este cea mai frecventă dintre bolile demielinizante, cu o prevalență de aproximativ 1 la 1000 de persoane în SUA și în Europa. Boala se poate manifesta clinic la orice vârstă, deși debutul în copilărie sau după vârsta de 50 de ani este destul de rar. SM este de două ori mai frecventă la femei decât la bărbați. La majoritatea pacienților cu SM, boala are evoluție ondulantă, cu episoade recurente de tulburări neurologice care alternează cu perioade de remisiune. Frecvența recurențelor are tendință de scădere în cursul evoluției bolii, dar există un subgrup de pacienți la care deteriorarea neurologică este stabilă.

PATOGENEZĂ

Se crede că SM, ca și alte boli autoimune, este produsă de o combinație de factori genetici și de mediu care determină o scădere a toleranței față de proteinele proprii (în acest caz antigene mielinice). Natura agentului inițiator, sugerată a fi un agent infecțios, rămâne incertă. Multe studii indică o contribuție semnificativă a factorilor genetici la creșterea riscului de SM. Riscul de apariție a bolii este de 15 ori mai mare dacă afecțiunea este prezentă la o rudă de gradul întâi, iar rata concordanței pentru gemenii monoziagoți este de 25%, cu un procent mult mai scăzut pentru gemenii dizigoți. O fracțiune semnificativă din riscul genetic pentru SM este atribuită variantelor HLA-DR, alela DR2 fiind cea care crește cel mai mult riscul de SM. Prin studii de asociere la nivelul întregului genom, multe alte polimorfisme genetice au fost asociate cu SM. Dintre ele, două sunt în mod special importante: polimorfismul genelor care codifică receptori pentru citokinele IL-2 și IL-7, ce controlează activarea și reglarea răspunsurilor imune mediate de limfocitele T.

Ținând cont de predominanța celulelor inflamatorii cronice în interiorul și în jurul plăcilor de SM precum și de dovezile genetice, se consideră că distrugerea mielinei mediată imunologic deține un rol central în SM. Rezultatele studiilor pe subiecți umani dar și în encefalomielite alergică experimentală – un model animal de SM în care demielinizarea și inflamația apar după imunizarea cu mielină, proteine ale mielinei sau anumite peptide ale proteinelor mielinei – au sugerat că există mai multe celule imune care contribuie la dezvoltarea leziunilor în SM. S-a sugerat un rol central al limfocitelor T CD4+, tipurile T_H17 și T_H1 fiind critice în lezarea tecii de mielină. Există dovezi că și limfocitele T CD8+ și limfocitele B au contribuții importante la apariția leziunilor. Deși SM se caracterizează printr-un grad de demielinizare disproporționat față de pierderea axonală, există totuși și leziuni axonale. Efectele toxice ale limfocitelor, macrofagelor și ale moleculelor lor secretate au fost implicate în inițierea leziunii axonale, iar uneori au determinat chiar moartea neuronului.

MORFOLOGIE

SM este în primul rând o boală a substanței albe care prezintă zone cu multiple leziuni, bine delimitate, ușor subdenivelate, de aspect sticlos, de culoare brun-cenușie și formă neregulată, denumite **plăci** (Fig. 22-23, A). Acestea se formează de obicei în apropierea ventriculilor. Ele sunt frecvente și în nervii optici și chiasma optică, trunchiul cerebral, tracturile de fibre ascendente și descendente, cerebel și măduva spinării. Leziunile prezintă margini bine definite la nivel microscopic (Fig. 22-23, B). Într-o **placă activă** există semne de liză continuă a mielinei cu macrofage abundente care conțin resturi mielinice. Limfocitele și macrofagele sunt prezente și formează manșoane perivascularare. Leziunile mici active sunt centrate pe vene mici. Axonii sunt relativ bine conservați, dar pot fi reduși ca număr.

Plăcile active se încadrează în patru clase, și în general fiecare pacient prezintă un singur tip de placă. Cele patru tipuri sunt vizibile prin microscopie: **tipul I**, care prezintă infiltrat macrofagic cu margini bine delimitate; **tipul II**, care este asemănător tipului I, dar prezintă și depozite de complement (ceea ce sugerează o componentă imună mediată de anticorpi);

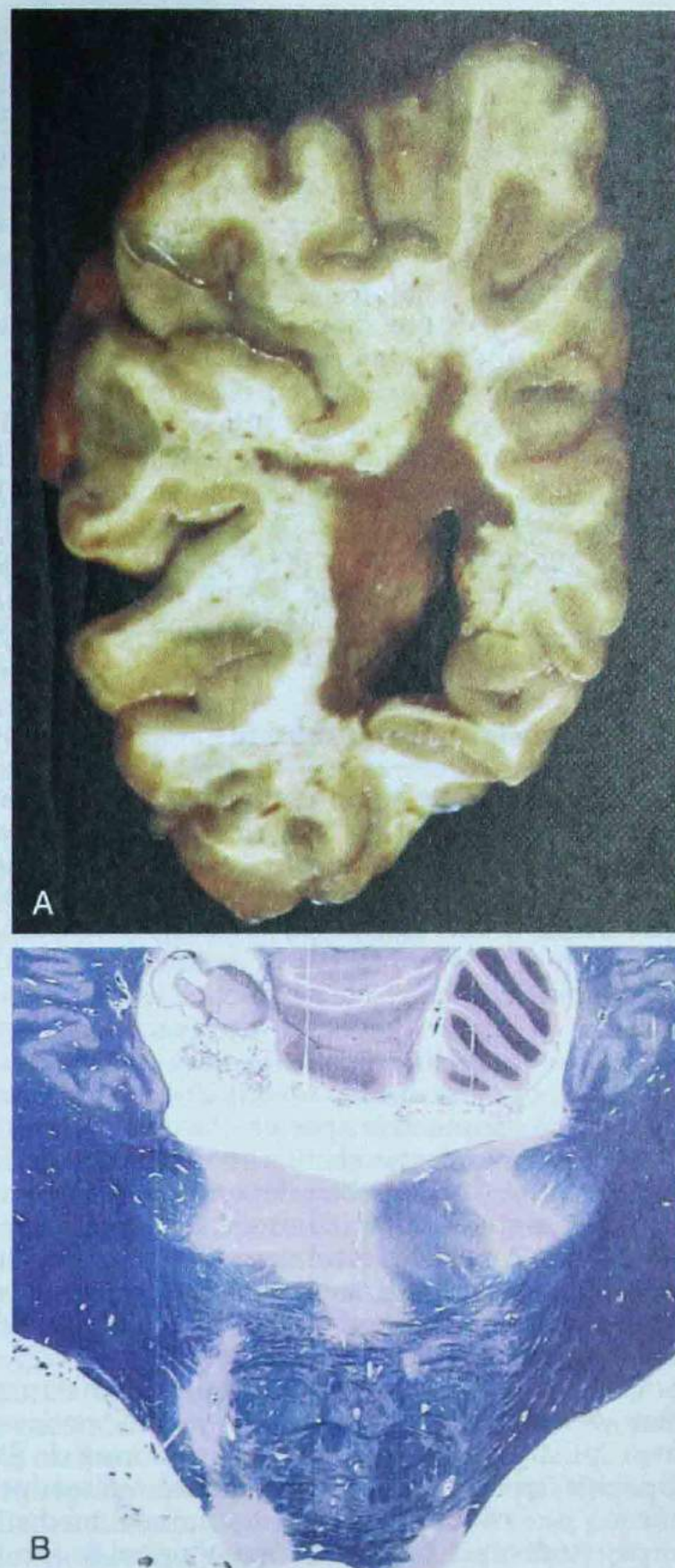


Figura 22-23 Scleroză multiplă (SM). **A**, Secțiune prin creier proaspăt care evidențiază o placă în jurul cornului occipital al ventriculului lateral. **B**, Regiuni necolorate de demielinizare (plăci de SM) în jurul ventriculului IV. Colorația pentru mielină este albastru Luxol-PAS.

tipul III, cu margini mai slab definite și apoptoză oligodendrocitelor; și **tipul IV**, cu pierderi neapoptozice de oligodendrocite. Când plăcile devin dormante (**plăci inactive**), inflamația dispare în mare parte și lasă în urmă puțină mielină sau chiar deloc. În schimb, proliferarea astrocitelor și glioza sunt marcate.

Aspecte clinice

Evoluția SM este variabilă, dar de obicei este marcată de multiple *recurențe* urmate de perioade de *remisiune*; tipic, în perioadele de remisiune recuperarea nu este completă. Drept urmare, în timp se produce acumularea treptată a

deficitelor neurologice. Studiile imagistice au demonstrat că de obicei există mai multe leziuni în creierul pacienților cu SM decât ar fi de așteptat conform examenului clinic, iar aceste leziuni pot apărea și dispărea mult mai frecvent decât s-a suspectat inițial. Tulburările funcției cognitive pot fi prezente, dar de obicei sunt mult mai ușoare decât alte deficite. Este dificil de prezis momentul declanșării următoarei recidive; cele mai recente tratamente, administrate pentru a controla răspunsul imun, au mai degrabă rolul de a scădea rata și severitatea recurențelor, decât de a recupera funcția pierdută.

LCR recoltat de la pacienții cu SM are un nivel ușor crescut al proteinelor, cu o proporție crescută de imunoglobuline; în o treime din cazuri există pleiocitoză moderată. Electroforeza gamaglobulinelor arată *benzi oligoclonale*. Acești anticorpi sunt direcționați împotriva mai multor antigene diferite și pot fi folosiți ca markeri ai activității bolii. Deși limfocitele B sunt implicate în mod cert în patogeniza SM, nu se cunoaște contribuția acestor anticorpi specifici la manifestările bolii.

Alte boli demielinizante dobândite

Demielinizarea mediată imun poate apărea după diverse boli infecțioase sistemice, inclusiv după boli virale relativ ușoare. Se crede că nu sunt legate de diseminarea directă a agenților patogeni în sistemul nervos. Mai degrabă, se pare că celulele imune care răspund la antigenele asociate agenților patogeni prezintă o reactivitate încrucișată cu antigenele mielinice, cu efecte distructive asupra mielinei.

Există două tipuri generale de reacții autoimune postinfecțioase la mielină; spre deosebire de cele din SM, ele determină boli monofazice cu debut acut. În *encefalomielita diseminată acută* simptomele apar de obicei la o săptămână sau două după o infecție și nu sunt localizate (cefalee, letargie și comă), spre deosebire de semnele focale din SM. Simptomele progresează rapid, iar afecțiunea este fatală în până la 20% din cazuri; în restul cazurilor, recuperarea este completă. *Encefalomielita hemoragică necrozantă acută* este o tulburare mai gravă, care afectează în mod tipic adulții tineri și copiii.

Neuromielita optică (NMO) este o boală demielinizantă inflamatorie localizată la nivelul nervului optic și al măduvei spinării. Considerată în trecut o formă de SM cu predispoziție pentru regiuni anatomice stereotipe, în prezent se știe că este o boală autoimună mediată de anticorpi. Anticorpii împotriva aquaporinei-4 (proteina transmembranară - canal de apă) sunt atât diagnostici, cât și patogeni.

Mielinoliza pontină centrală este un proces non-imun caracterizat prin pierderi de mielină în centrul punții, cel mai adesea după o corectare rapidă a hiponatremiei. Mecanismul leziunii celulei oligodendrogiale nu este elucidat, dar poate fi legat de edemul indus prin modificările bruște ale presiunii osmotice. Boala apare în diverse contexte clinice, precum alcoolismul și dezechilibrele electrolitice sau osmotice severe. Deși leziunea caracteristică este la nivelul punții, leziuni similare pot fi observate și în alte regiuni ale creierului. Din cauza afectării fibrelor care traversează puntea și care transmit semnale la neuronii motori din măduva spinării, pacienții se prezintă adesea cu tetraplegie cu evoluție rapid progresivă.

Așa cum s-a discutat deja, *leucoencefalopatia multifocală progresivă* (PML) este o boală demielinizantă care apare în urma reactivării virusului CJ la pacienții imunodeprimați.

Leucodistrofiile

Leucodistrofiile sunt boli de mielinizare aberantă transmise ereditar, în care simptomele clinice au la bază sinteza și turnoverul anormal al mielinei. Unele dintre aceste boli implică enzimele lizozomale, în timp ce altele implică enzimele peroxizomale; câteva sunt asociate cu mutații ale proteinelor mielinei. Majoritatea se transmit pe cale autozomal-recesivă, deși există și forme cu transmitere X-linkată (Tabelul 22-1).

MORFOLOGIE

În leucodistrofii, majoritatea modificărilor patologice se găsesc în substanța albă, care are o colorație anormală difuză (cenușie și translucidă) și un volum redus. În faza incipientă, unele dintre aceste boli pot produce afectare parțială, în timp ce altele au predilecție pentru lobul occipital. Totuși, în final, aproape întreaga substanță albă este afectată. Din cauza pierderii substanței albe, creierul devine atrofic, ventriculii se măresc și apar modificări secundare în substanța cenușie. Pierderea mielinei determină infiltrarea cu macrofage, care frecvent se încarcă cu lipide. Unele dintre aceste boli prezintă incluzii specifice, create prin acumulare anumitor lipide.

Aspecte clinice

Fiecare tip de leucodistrofie are o prezentare clinică specifică și majoritatea pot fi diagnosticate prin metode genetice sau biochimice. În ciuda diferențelor dintre mecanismele patologice, leucodistrofiile au numeroase elemente în comun datorită țintei lor comune - mielină. Copiii care moștenesc boala sunt normali la naștere, dar nu ating reperele de dezvoltare normală în perioada de sugar și în copilărie. Afectarea difuză a substanței albe produce tulburări ale funcțiilor motorii, spasticitate, hipotonie sau ataxie. În general, cu cât este mai fragedă vârsta la debutul bolii, cu atât sunt mai severe deficitele și evoluția clinică.

Tabelul 22-1 Leucodistrofii selectate

Boală metabolică	Modalitate de transmitere	Anomalie
Leucodistrofia metacromatică	AR	Deficit de arilsulfatază A
Boala Krabbe	AR	Deficit de galactocerebrozid β-galactozidază
Adrenoleucodistrofia	AR, X	Defecte ale peroxizomilor; niveluri crescute ale acizilor grași cu lanț foarte lung
Boala Canavan	AR	Deficit de aspartoacilază
Boala Pelizaeus-Merzbacher	X	Mutații ale proteolipidelor
Leucoencefalopatia cu dispariția substanței albe	AR	Translația factorului de inițiere; legătura cu mielină este incertă
Boala Alexander	AR	Mutații ale proteinei gliale acide fibrilare

AR, autozomal-recesivă; X, X-linkată.

REZUMAT

Boli demielinizante primare

- Datorită rolului critic al mielinei în transmiterea impulsurilor nervoase, bolile mielinei duc la apariția deficitelor neurologice extinse și severe.
- Tulburările de mielinizare pot fi grupate în *boli demielinizante* (în care are loc distrugerea mielinei normale, adesea prin procese inflamatorii) și *boli cu mielinizare anormală* (tulburări metabolice care includ leucodistrofiile, caracterizate prin anomalii ale structurii și turnover-ului mielinei).
- Scleroza multiplă, o boală demielinizantă autoimună, este cea mai frecventă boală demielinizantă și afectează adulții tineri. Evoluția este marcată de recăderi și remisiuni, care în final duc la acumulări progresive de deficite neurologice.
- Alte forme mai puțin comune de boli demielinizante mediate imun apar după infecții și au evoluție mai acută.

BOLI METABOLICE ȘI TOXICE DOBÂNDITE

Bolile metabolice și toxice dobândite sunt cauze destul de frecvente ale tulburărilor neurologice. Din cauza necesităților metabolice mari, creierul este în mod special vulnerabil la bolile nutriționale și la dezechilibrele metabolice. Deși ar fi de așteptat ca tulburările metabolice să afecteze tot creierul în mod uniform, tabloul clinic poate fi foarte diferit din cauza caracteristicilor sau necesităților unice ale regiunilor anatomice diferite ale creierului. În cele ce urmează sunt discutate câteva dintre cele mai frecvente tipuri de leziuni.

Bolile nutriționale

Deficitul de tiamină. Deficitul de tiamină (*beriberi*) produce efecte sistemice, dar se poate manifesta și brusc prin confuzie, anomalii ale mișcării globilor oculari și ataxie – sindrom numit *encefalopatia Wernicke*. Tratamentul cu tiamină poate produce reversibilitatea acestor simptome. Dacă nu se instituie tratament în stadiul acut, acesta va fi urmat de tulburări profunde de memorie, în general ireversibile (sindromul Korsakoff). Deoarece cele două sindroame sunt strâns legate, se utilizează frecvent termenul de *sindrom Wernicke-Korsakoff*.

Sindromul este frecvent la persoanele cu alcoolism cronic, dar poate fi observat și la pacienții cu deficit de tiamină cauzat de afecțiuni gastrice, precum carcinomul gastric sau gastrita cronică, sau de vărsăturile persistente.

conservați în aceste structuri. Leziunile incipiente prezintă capilare dilatate cu celule endoteliale evidente și progresează spre leziuni hemoragice. Pe măsură ce leziunile se remit, de-a lungul acestora apare un spațiu chistic, cu macrofage încărcate cu hemosiderină. Leziunile nucleului dorso-medial al talamusului se corelează cu tulburările de memorie din sindromul Korsakoff.

Deficitul de vitamină B₁₂. Pe lângă anemie pernicioasă, deficitul de vitamină B₁₂ poate determina apariția unor tulburări neurologice asociate cu leziuni la nivelul măduvei spinării, denumite împreună *degenerescența combinată subacută a măduvei spinării*. După cum sugerează și numele, sunt afectate atât tracturile ascendente, cât și cele descendente ale măduvei spinării. Simptomele apar după câteva săptămâni. Semnele clinice inițiale includ ataxie ușoară și parestezii la nivelul extremităților inferioare, care pot progresa spre deficit motor spastic al extremităților inferioare; uneori se instalează chiar paraplegia completă. Administrarea promptă a terapiei de substituție cu vitamine produce ameliorare clinică; totuși, dacă s-a instalat paraplegia, recuperarea este slabă.

Tulburările metabolice

Există diverse tulburări sistemice care pot altera funcțiile SNC; aici sunt descrise numai cele asociate cu dereglări ale nivelurilor de glucoză și disfuncție hepatică.

Hipoglicemia. Deoarece creierul are nevoie de glucoză ca substrat pentru producerea de energie, efectele celulare produse de scăderea concentrației de glucoză în general sunt similare cu cele produse de hipoxie. Neuronii hipocampului sunt în mod special vulnerabili la efectele hipoglicemiei, pe când celulele Purkinje cerebeloase sunt cruțate. Ca și în cazul anoxiei, dacă nivelul și durata hipoglicemiei sunt suficient de severe, leziunile cerebrale pot fi extinse.

Hiperglicemia. Hiperglicemia este cel mai frecvent semn al diabetului zaharat incorect controlat și se poate asocia cu cetoacidoză sau comă hiperosmolară. Pacienții prezintă confuzie, stupor și în final comă asociată cu deshidratare intracelulară produsă de starea hiperosmolară. Hiperglicemia trebuie corectată treptat, deoarece corectarea prea rapidă poate produce edem cerebral sever.

Encefalopatia hepatică. Disfuncția hepatică se poate asocia cu alterarea stării de conștiință și uneori cu comă. În stadiile inițiale, pacienții prezintă "flapping" tremor (asterixis) - un tremor caracteristic care apare atunci când pacientului i se solicită de către medic să extindă brațele cu palmele îndreptate spre observator. Nivelurile crescute ale amoniacului, care în mod normal este metabolizat și eliminat de ficat prin ciclul ureei, în asociere cu inflamația și hiponatremia, produc modificările funcționale cerebrale. Deoarece există un singur factor implicat, nivelurile amoniacului la pacienții simptomatici variază extrem de mult. La nivelul SNC, metabolizarea amoniacului are loc doar în astrocite prin acțiunea glutamin-sintetazei, iar în prezența hiperamoniemiei, astrocitele din cortex și din ganglionii bazali dezvoltă nucleu vezicular, palizi (și sunt numite *celule Alzheimer de tip II*).

MORFOLOGIE

Encefalopatia Wernicke se caracterizează prin focare de hemoragie și necroză, în special la nivelul corpurilor mamilari, dar și în vecinătatea ventriculilor, în special ventriculii III și IV. În ciuda prezenței necrozei, mulți neuroni sunt relativ bine

Tulburările toxice

Lista substanțelor cu efect toxic asupra creierului este extrem de lungă. Categoriile principale de substanțe neurotoxice sunt: *metalele*, care includ plumbul (produce encefalopatie difuză), arsenicul și mercurul; *substanțele chimice industriale* care includ organofosforicele (din pesticide) și metanolul (care produce cecitate prin afectare retiniană); și *poluanți de mediu* precum monoxidul de carbon (combină hipoxia cu leziuni selective ale globus pallidus).

Etanolul are o varietate de efecte asupra creierului. În timp ce intoxicația acută este reversibilă, consumul excesiv poate duce la instalarea unor tulburări metabolice profunde, cum ar fi edemul cerebral și moartea. Consumul cronic de etanol produce disfuncție cerebeloasă în aproximativ 1% din cazuri, cu ataxie truncală, mers instabil și nistagmus, asociate cu atrofia vermisului anterior al cerebelului.

Radiația ionizantă, folosită frecvent în tratamentul tumorilor intracraniene, poate determina apariția de semne și simptome cu evoluție rapidă, precum cefalee, greață, vărsături și edem papilar, chiar după luni de zile de la iradiere. Regiunile afectate ale creierului prezintă zone extinse de necroză de coagulare, edem adiacent și vase de sânge cu pereți îngroșați care conțin intramural un material similar fibrinei.

BOLILE NEURODEGENERATIVE

Bolile degenerative ale SNC sunt caracterizate prin degenerarea celulară a unor subșeturi de neuroni care în mod normal sunt înrudiți mai mult prin funcție, decât prin localizarea lor anatomică la nivelul creierului. Multe din aceste afecțiuni se asociază cu acumularea unor proteine anormale, a căror identificare la examenul histologic reprezintă semnul patognomonic al bolilor respective (Tabelul 22-2). Nu se cunoaște motivul pentru care aceste proteine anormale se acumulează și afectează în mod preferențial anumite tipuri de neuroni, având în vedere că proteinele implicate sunt larg răspândite în sistemul nervos.

Se presupune că diferențele subtile dintre subtipurile de neuroni ar explica de ce unii neuroni sunt afectați în anumite

Tabelul 22-2 Incluziile proteice din afecțiunile degenerative

Boală	Proteină	Localizare
Boala Alzheimer	A β Tau	Extracelulară Neuroni
Degenerescența lobară frontotemporală	Tau	Neuroni
Paralizia supranucleară progresivă	Tau	Neuroni și celule gliale
Degenerescența corticobazală	Tau	Neuroni și celule gliale
Boala Parkinson	α -Sinucleină	Neuroni
Atrofia sistemică multiplă	α -Sinucleină	Celule gliale și unii neuroni
Degenerescențe lobare frontotemporale	TDP-43	Neuroni
Scleroza laterală amiotrofică	TDP-43 SOD-1 (boală familială)	Neuroni Neuroni
Boala Huntington	Huntingtină	Neuroni
Ataxii spinocerebeloase	Ataxine (variate)	Neuroni

SOD-1, superoxid dismutaza-1; TDP-43, proteina TAR-43 care leagă ADN-ul.

Tabelul 22-3 Cauze de demență sau tulburări cognitive

Boli neurodegenerative primare

Boala Alzheimer
Degenerescența lobară frontotemporală
Demența cu corpi Lewy
Boala Huntington
Ataxia spinocerebeloasă (anumite forme)

Infecții

Boala prionică
Boala neurocognitivă asociată cu HIV
Leucoencefalopatia multifocală progresivă
Encefalita virală
Neurosifilisul
Meningita cronică

Afecțiuni vasculare și traumatiche

Infarctul cerebral multifocal
Boala cerebrovasculară hipertensivă severă
Arteriopatia cerebrală autozomal-dominantă cu infarctizare subcorticală și leucoencefalopatie (CADASIL)
Encefalopatia traumatică cronică

Boli metabolice și de nutriție

Deficitul de tiamină (sindromul Wernicke-Korsakoff)
Deficitul de vitamină B₁₂
Deficitul de niacină (pelagra)
Boli endocrine

Diverse

Boli de stocare neuronală
Intoxicații (cu mercur, plumb, mangan, bromuri, altele)

boli. Manifestările clinice ale bolilor degenerative sunt dictate de tiparul afectării neuronale: bolile care afectează neuronii corticali cerebrali produc tulburări de memorie, limbaj, înțelegere și planificare, toate fiind componente ale demenței; bolile care afectează neuronii ganglionilor bazali produc tulburări motorii; bolile care afectează cerebelul determină ataxie; iar cele care afectează neuronii motori produc deficite motorii. Cu toate că multe boli neurodegenerative au ținte primare, în fazele avansate ale evoluției bolii sunt afectate și alte regiuni ale creierului; prin urmare, deși în boala Huntington tulburările de mișcare sunt un semn precoce, interesarea corticală ulterioară va determina apariția și a anomaliilor cognitive. *Demența* se definește prin apariția tulburărilor de memorie și a altor deficite cognitive suficient de severe pentru a reduce capacitatea de funcționare a persoanei, în ciuda unui nivel normal al stării de conștiință. Demența este o componentă a multor boli neurodegenerative; de asemenea poate însoți numeroase boli care afectează cortexul cerebral (Tabelul 22-3). Pe măsură ce populația îmbătrânește, demența devine o problemă tot mai mare de sănătate publică.

Boala Alzheimer

Boala Alzheimer (BA) este cea mai frecventă cauză de demență la populația vârstnică. Afecțiunea are debut insidios și se manifestă de obicei prin tulburări ale funcțiilor cognitive înalte, ale stării de dispoziție și ale comportamentului. Ulterior, boala progresează și apare dezorientarea, pierderi de memorie și afazie, semne care indică disfuncție corticală severă, iar după alți 5-10 ani pacientul devine complet infirm, mut și imobil. Moartea survine de obicei prin pneumonie intercurentă sau alte

infecții. Vârsta este un factor de risc important pentru BA; incidența este de aproximativ 3% la persoanele cu vârstă cuprinsă între 65 și 74 de ani, 19% la cei între 75 și 84 de ani; și 47% la cei peste 84 de ani. Majoritatea cazurilor de BA sunt sporadice, dar cel puțin 5-10% sunt familiale. Cazurile sporadice se manifestă rareori înaintea vârstei de 50 de ani, dar debutul precoce se întâlnește în anumite forme ereditare.

PATOGENEZĂ

Prin studierea formelor familiale de BA s-a identificat un peptid numit beta amiloid, sau A β , care în timp se acumulează în creier și inițiază un lanț de evenimente care duc la apariția bolii Alzheimer. A β se formează prin clivarea secvențială a proteinei transmembranare precursorul amiloidului (APP, amyloid precursor protein) sub acțiunea γ -secretazei și a enzimei care convertește β -amiloidul (BACE) (Fig. 22-24). APP poate fi clivată și de α -secretază și γ -secretază, cu apariția unui peptid diferit care nu este patogen. Mutațiile APP sau ale componentelor γ -secretazei (presenilina-1 și presenilina-2) determină BA familială prin creșterea ratei de generare a A β . Gena APP este

localizată pe cromozomul 21, iar riscul de BA este mai mare și la cei care au o copie în plus a genei APP, de exemplu persoanele cu trisomie 21 (sindrom Down) și cele cu duplicații interstițiale mici ale APP, probabil deoarece aceasta determină formarea crescută de A β . Celălalt factor genetic de risc major este o variantă a apolipoproteinei E numită $\epsilon 4$ (ApoE4). Fiecare alelă ApoE4 prezintă crește riscul de BA de aproximativ 4 ori și se pare că scade vârsta de debut a bolii. Modul în care ApoE4 influențează acumularea de A β este necunoscut; aceasta poate crește agregarea sau depunerea de A β sau poate reduce eliminarea A β .

În timp ce depozitele mari de A β reprezintă o caracteristică a stadiului avansat al BA, agregatele mici de A β pot fi de asemenea patogene, deoarece alterează neurotransmisia și sunt toxice pentru neuroni și terminațiile sinaptice. Depozitele mari, care formează plăci, produc moarte neuronală, declanșează un răspuns inflamator local care agravează leziunea celulară și produc anomalii de transmitere regională prin efecte mecanice asupra axonilor și dendritelor.

Prezența A β produce și hiperfosforilarea proteinei tau care leagă microtubulii neuronali. Acest nivel crescut al fosforilării

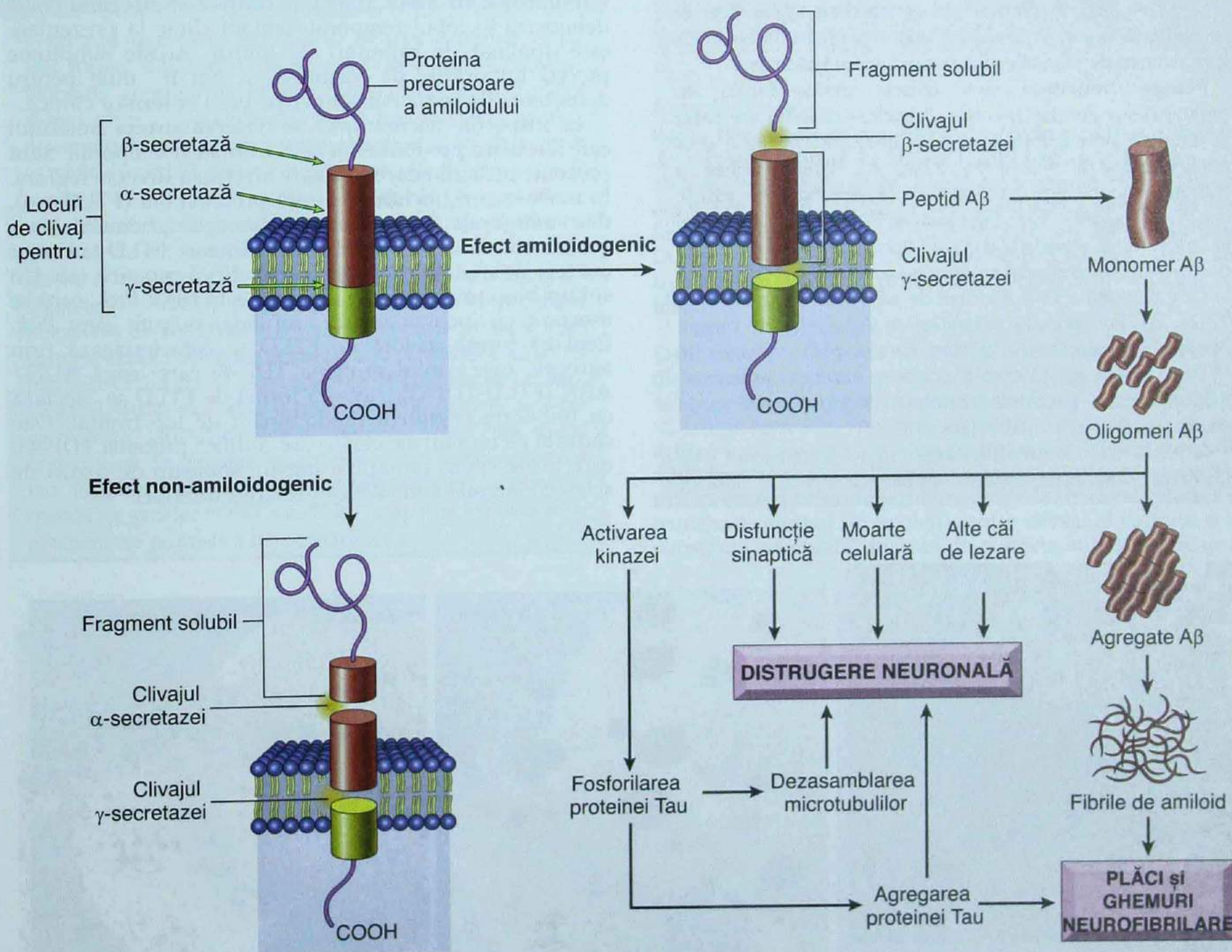


Figura 22-24 Formarea peptidului A β și efectele acumulării acestuia în boala Alzheimer. Clivarea proteinei precursor a amiloidului de către α -secretază și γ -secretază produce un peptid solubil inofensiv, în timp ce clivarea precursorului proteinei amiloid de către enzima care convertește β -amiloidul (BACE) și γ -secretază eliberează peptidul A β , care formează agregate și contribuie la formarea plăcilor și ghemurilor neurofibrilare caracteristice bolii Alzheimer.

determină redistribuirea proteinei tau de la nivelul axonilor în dendrite și corpii celulari, unde formează agregate și ghemuri neurofibrilare care agravează leziunile neuronale, ceea ce contribuie la moartea acestor celule.

MORFOLOGIE

La examinarea macroscopică a creierului se observă un grad variabil de atrofie corticală, ce are ca rezultat lărgirea șanțurilor cerebrale, mai pronunțată la nivelul lobilor frontali, temporali și parietali. Odată cu extinderea zonelor de atrofie are loc dilatarea compensatorie a ventriculilor (hidrocefalie ex vacuo). Microscopic, diagnosticul de BA se stabilește pe baza prezenței de **plăci** (leziune extracelulară) și **ghemuri neurofibrilare** (leziune intracelulară) (Fig. 22-25). Deoarece acestea pot fi prezente într-o măsură mai mică și în creierul persoanelor vârstnice care nu suferă de demență, în prezent diagnosticul BA se bazează pe o combinație de elemente clinice și patologice. În BA, afectarea diferitelor părți ale creierului este progresivă și constantă: modificările patologice (plăcile, ghemurile neurofibrilare, moartea neuronilor și reacția glială asociată) sunt evidente inițial în cortexul entorhinal, apoi în hipocampic și izocortex și în final în neocortex. Colorația argentică sau cea imunohistochimică sunt extrem de utile în evaluarea extinderii lezionale.

Plăcile neuritice sunt colecții sferice focale ale prelungirilor neuritice (neurite distrofice) dilatate, sinuoase, evidențiate prin colorație argentică, dispuse în jurul unui nucleu central de amiloid (Fig. 22-25, A). Plăcile neuritice au diametru variabil între 20 și 200 μm ; la periferia lor se găsesc celule microgliale și astrocite reactive. Plăcile pot fi observate în hipocamp și amigdală, dar și în neocortex, deși de obicei cortexul primar motor și cel senzitiv sunt relativ cruțate până în faza avansată a bolii. Nucleul de amiloid conține A β (Fig. 22-25, B). Pot exista și depozite de A β lipsite de reacție neuritică înconjurătoare, și sunt numite **plăci difuze**; de obicei acestea se găsesc în cortexul cerebral superficial, ganglionii bazali și cortexul cerebelos și pot reprezenta un stadiu incipient al formării plăcilor.

Ghemurile neurofibrilare sunt mănunchiuri de filamente elicoidale pereche vizibile ca structuri fibrilare

bazofile în citoplasma neuronilor care înlocuiesc sau înconjoară nucleul; ghemurile pot persista după moartea neuronului și devin leziuni extracelulare. De obicei, ele sunt prezente în neuronii corticali, în special în cortexul entorhinal, precum și în celulele piramidale ale hipocampului, în amigdală, baza creierului anterior și nucleii rafeului. Componenta principală a filamentelor elicoidale pereche este proteina **tau** anormal hiperfosforilată (Fig. 22-25, C). Ghemurile neurofibrilare nu sunt specifice pentru BA, fiind prezente și în alte boli degenerative.

Degenerescenta lobară frontotemporală

O altă categorie majoră de boli care produc demență poartă numele de *degenerescenta lobară frontotemporală* (FTLD, frontotemporal lobar degeneration). Aceste boli au caracteristici clinice comune (deteriorarea progresivă a limbajului și modificări ale personalității) cu originea în degenerescenta și atrofia lobilor temporali și frontali; sindroamele clinice sunt denumite *demențele frontotemporale*. Când boala afectează predominant lobul frontal, predomină tulburările de comportament, în timp ce atunci când boala debutează în lobul temporal, tabloul clinic la prezentare este dominat de tulburări de limbaj. Aceste simptome preced tulburările de memorie, și pot fi utile pentru deosebirea de boala Alzheimer pe baza criteriilor clinice.

La inspecția macroscopică se observă atrofia creierului care afectează predominant lobi frontali și temporali. Sunt prezente incluzii neuronale care afectează diverse regiuni. În unele cazuri, incluziile conțin proteina tau (FTLD-tau), dar configurația incluziilor tau diferă de ghemurile care conțin tau din boala Alzheimer. Uneori FTLD-tau sunt cauzate de mutații ale genei care codifică proteina tau. Un subtip binecunoscut de FTLD-tau este *boala Pick*, care se asociază cu incluzii netede, rotunde, numite *corpi Pick*. Cealaltă formă majoră de FTLD se caracterizează prin agregate care conțin proteina TDP-43 care leagă ADN/ARN (FTLD-TDP43). Această formă de FTLD se asociază cu tulburare cognitivă predominant de lob frontal. Este cauzată de mutații ale genei care codifică proteina TDP-43, care poate suferi mutații și într-un subgrup de cazuri de scleroză laterală amiotrofică (descrișă ulterior).

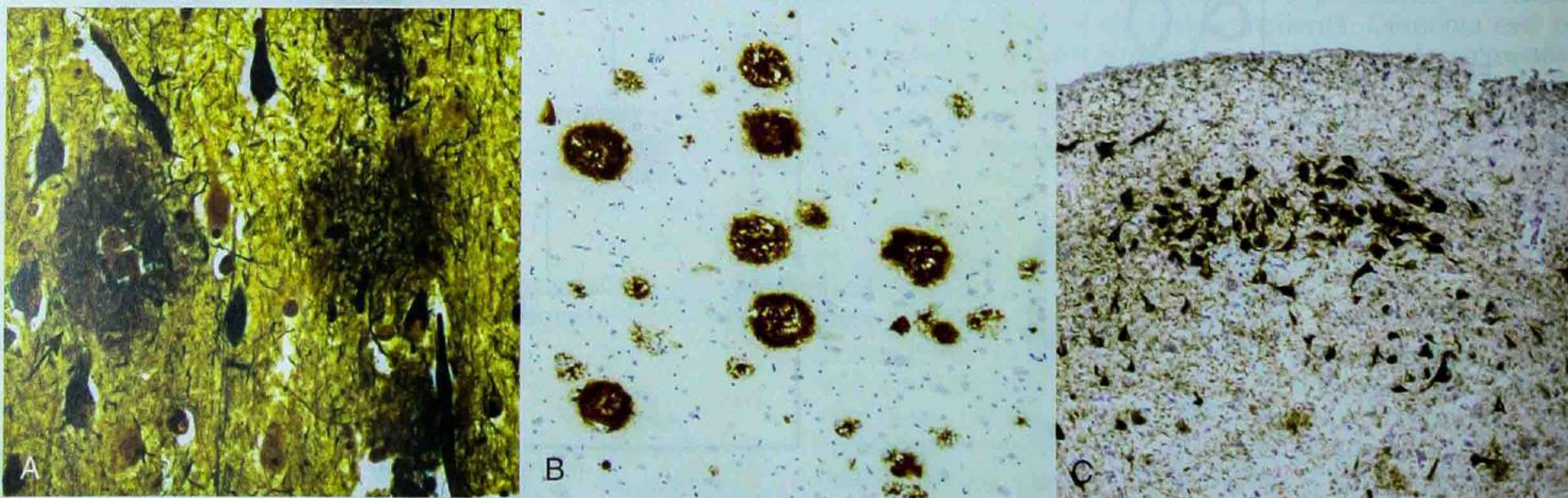


Figura 22-25 Boala Alzheimer. **A**, Plăcile (săgeată) conțin un nucleu de amiloid și o regiune înconjurătoare de neurite distrofice (colorație Bielschowsky). **B**, Colorație imunohistochimică pentru A β . Peptidul este prezent în centrul plăcii, dar și în regiunea înconjurătoare. **C**, Neuroni care conțin ghemuri neurofibrilare colorate cu un anticorp specific pentru proteina Tau.

Boala Parkinson

Parkinsonismul este un sindrom clinic caracterizat prin tremor, rigiditate, bradikinezie și instabilitate. Aceste tipuri de tulburări motorii pot fi observate în diverse afecțiuni care distrug neuronii dopaminergici, ai căror axoni se proiectează de la nivelul substanței negre la striatum. Parkinsonismul poate fi indus și de medicamente (ca antagoniștii dopaminergici) sau de toxine care afectează selectiv neuronii dopaminergici. Dintre bolile neurodegenerative, majoritatea cazurilor de parkinsonism sunt cauzate de *boala Parkinson* (BP), caracterizată prin prezența de incluzii neuronale care conțin α -sinucleină. Alte afecțiuni în care poate fi prezent parkinsonismul sunt *atrofia sistemică multiplă* (MSA), în care agregatele de α -sinucleină se găsesc în oligodendrocite; *paralizia supranucleară progresivă* (PSP) și *degenerescența corticobazală* (CBD), în care incluziile ce conțin proteină tau sunt prezente în neuroni și în celulele gliale; și *parkinsonismul postencefalitic*, care a fost asociat cu pandemia de gripă din 1918.

PATOGENEZĂ

În timp ce majoritatea cazurilor de BP sunt sporadice, există atât forme autozomale dominante, cât și forme recesive. Mutațiile punctiforme și duplicațiile genei care codifică α -sinucleina, o proteină implicată în transmiterea sinaptică, determină forma autozomal dominantă a bolii. Chiar și în cazul BP sporadice, semnul caracteristic al bolii – corpii Lewy – este o incluzie care conține α -sinucleină. Legătura dintre α -sinucleină și patogeniza bolii nu este clară, dar alte forme genetice de BP pot oferi unele indicii. Două alte locusuri genetice cauzatoare codifică proteinele parkin, o ligază E3 ubiquitină și UCHL-1, o enzimă implicată în reciclarea ubiquitinei din proteinele care sunt ținta proteozomilor, ceea ce sugerează că defectele în degradarea proteinelor au un rol patogen. Un alt indiciu este asocierea BP cu mutațiile protein-kinazei LRRK2; examenul histopatologic în cazurile asociate cu mutațiile LRRK2 evidențiază fie corpi Lewy care conțin α -sinucleină, fie ghemuri neurofibrilare care conțin proteina tau. În plus, unele forme de BP familială sunt asociate cu mutații ale genelor *PARK7* sau *PINK1*, care sunt importante în funcționarea normală a mitocondriilor.

MORFOLOGIE

Un element macroscopic tipic descoperit la autopsie este paloarea substanței negre (Fig. 22-26, A și B) și a locus ceruleus. Caracteristicile microscopice includ pierderea neuronilor catecolaminergici pigmentați din aceste regiuni asociată cu glioză. **Corpii Lewy** (Fig. 22-26, C) pot fi observați în neuronii care rămân viabili. Corpii Lewy sunt incluzii unice sau multiple, intracitoplasmice, eozinofilice, rotunde sau alungite, care au un nucleu dens înconjurat de un halou palid. Ultrastructural, corpii Lewy sunt alcătuiți din filamente fine, împachetate strâns în centru și lax la periferie, compuse din α -sinucleină și alte proteine, cum ar fi neurofilamente și ubiquitină. Al doilea element histologic major sunt **neurite Lewy**, neurite distrofice care conțin agregate anormale de α -sinucleină.

Așa cum indică variatele deficite neurologice în BP, colorația imunohistochimică pentru α -sinucleină evidențiază corpi Lewy mai fini și neurite Lewy în multe regiuni cerebrale din afara substanței negre și în neuronii dopaminergici. Aceste leziuni apar inițial în bulb și apoi în punte, înainte de a afecta substanța neagră. Demența care se instalează în timp sugerează că neuritele Lewy și corpii Lewy apar în final în cortexul cerebral și în ariile subcorticale, inclusiv în neuronii colinergici din nucleul bazal al lui Meynert și în amigdală.

Aspecte clinice

Boala Parkinson se manifestă de obicei printr-o tulburare de mișcare apărută în absența unei expuneri toxice sau a altei etiologii cunoscute. Boala are evoluție progresivă în decurs de 10-15 ani, iar în final tulburarea motorie devine foarte severă, aproape până la punctul de imobilitate. Decesul se produce de obicei prin infecție intercurrentă sau traumatism produs prin căderi frecvente cauzate de instabilitatea posturală.

Inițial, simptomele motorii din BP răspund la L-dihidroxifenilalanină (L-DOPA), dar acest tratament nu încetinește progresia bolii. Cu timpul, eficacitatea L-DOPA scade și încep să apară fluctuații ale funcției motorii.

Tulburarea de mișcare asociată cu distrugerea căii dopaminergice nigrostriate este o caracteristică importantă a BP, însă această boală are manifestări clinice și patologice mai extinse. Leziunile pot fi prezente la un nivel inferior în trunchiul cerebral (în nucleul motor dorsal al vagului și în substanța reticulată) înainte de a afecta substanța neagră,

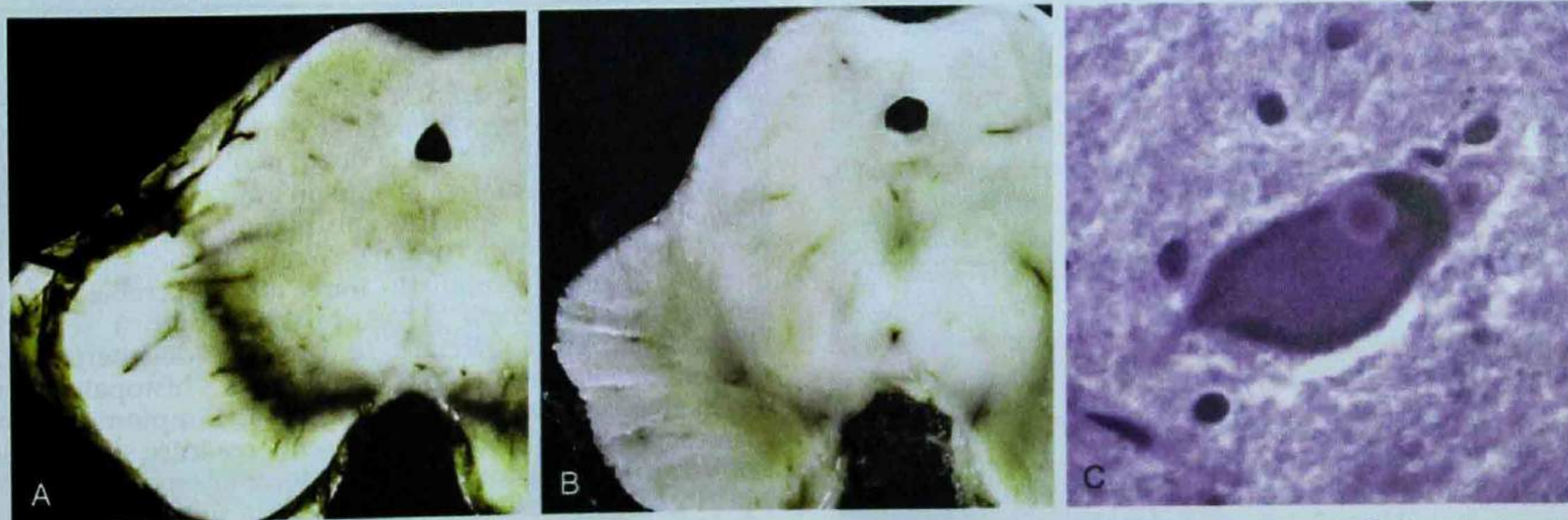


Figura 22-26 Boala Parkinson. **A**, Substanță neagră normală. **B**, Substanță neagră depigmentată în boala Parkinson idiopatică. **C**, Corp Lewy eozinofil într-un neuron din substanța neagră.

ceea ce corespunde cu studiile clinice care au demonstrat că disfuncția autonomă și tulburările de comportament sunt adeseori prezente înainte de tulburările motorii. Demența (care în mod tipic are evoluție ușor fluctuantă) și halucinațiile apar la multe persoane cu BP și sunt atribuite afectării cortexului cerebral. Atunci când demența apare la 1 an de la debutul simptomelor motorii, poartă numele de *demență cu corpi Lewy* (LBD, Lewy body dementia).

Boala Huntington

Boala Huntington (BH) este o afecțiune motorie cu transmitere autozomal dominantă care produce degenerescența striatumului (nucleul caudat și putamen). Tulburarea motorie este de tip coreiform (asemănătoare dansului), cu mișcări haotice, spasmodice și involuntare ale tuturor părților corpului; mișcările spasmodice ale extremităților sunt tipice. *Boala are evoluție progresivă implacabilă și duce în final la deces după o durată medie de aproximativ 15 ani.* Simptomele cognitive inițiale includ tulburări de memorie, tulburări cognitive și tulburări afective, iar boala poate progresa către demență severă. Ca element al modificărilor incipiente de comportament, BH prezintă un risc suicidar ridicat.

PATOGENEZĂ

BH este cauzată de **amplificarea repetărilor trinucleotidice CAG** într-o genă localizată pe 4p16.3 care codifică proteina huntingtină. Alelele normale conțin 11 până la 34 de copii ale secvenței trinucleotidice; în alelele care produc boala, numărul repetărilor este mult mai mare, uneori ajunge la câteva sute. Există o corelație strânsă genotip-fenotip, astfel încât numărul crescut de repetări determină un debut mai precoce al bolii. Totuși, după apariția simptomelor, evoluția afecțiunii nu este influențată de numărul de repetări. În timpul spermatogenezei pot apărea amplificări ulterioare ale repetărilor secvenței trinucleotidice CAG, astfel că transmiterea paternă poate fi asociată cu un debut mai precoce la generația următoare, fenomen numit **anticipare** (Capitolul 6).

BH pare a fi cauzată de o mutație toxică cu câștig de funcție legată de lanțul amplificat al poliglutaminei din proteina huntingtină. Proteina mutantă este susceptibilă la ubiquitinare și proteoliză, prin care se produc fragmente care pot forma agregate intranucleare mari. Ca și în alte boli neurodegenerative, se consideră că agregatele mai mici ale fragmentelor de proteină anormală constituie agentul toxic critic. Aceste agregate pot sechestra factori de transcriere, pot altera căile degradării proteinelor, pot perturba funcția mitocondriilor, sau pot altera semnalizarea prin factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF). Este posibil ca unele combinații ale acestor aberații să contribuie la patogenza BH.

MORFOLOGIE

La examinarea macroscopică, creierul este mic și prezintă atrofie marcată a nucleului caudat și uneori atrofie mai redusă a putamenului (Fig. 22-27). În evoluția bolii, modificările patologice se dezvoltă dinspre medial spre lateral în nucleul caudat și dinspre dorsal spre ventral în putamen. Globus

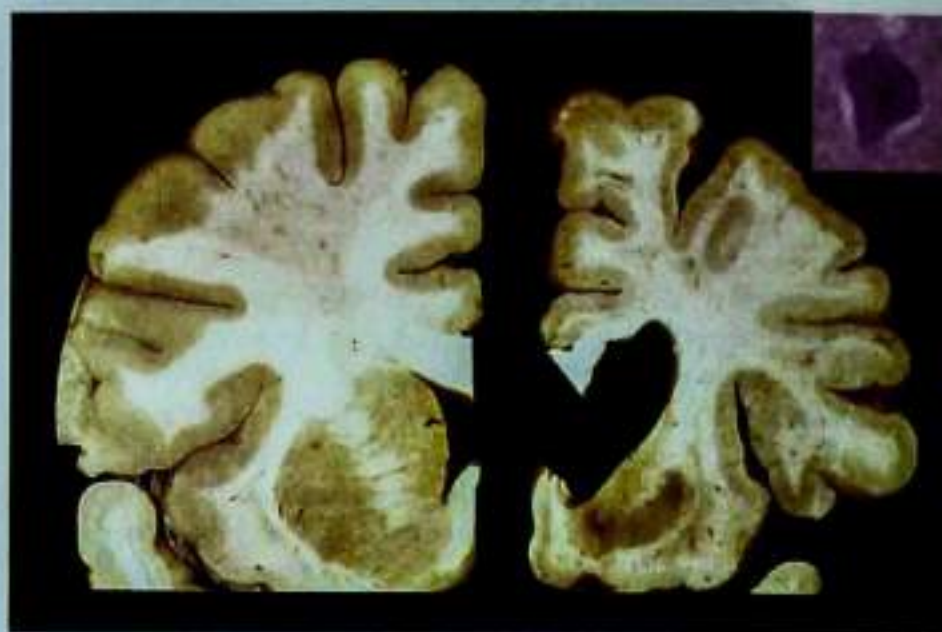


Figura 22-27 Boala Huntington. Emisferă normală în partea stângă a figurii, comparată cu emisfera din boala Huntington, din partea dreaptă, care prezintă atrofia striatumului și dilatare ventriculară. Medalion. O incluzie intranucleară într-un neuron cortical este intens imunoreactivă pentru ubiquitină.

(Prin amabilitatea Dr. J.P. Vansattel, Columbia University, New York, New York.)

pallidus poate fi atrofiat secundar, iar ventriculii laterali și ventriculul III sunt dilatați. Atrofia este prezentă adesea și în lobul frontal, mai rar în lobul parietal și ocazional în întregul cortex.

Examinarea microscopică relevă pierderi neuronale masive în regiunile afectate ale striatumului. Neuronii de dimensiuni medii care eliberează neurotransmițători (acidul γ -aminobutiric (GABA), encefalina, dinorfina și substanța P) sunt în special vulnerabili și dispar precoce în timpul bolii. Este prezentă și glioză fibrilară care este mai extinsă decât în reacția obișnuită la pierderea neuronală. Există o corelație strânsă între gradul degenerescenței striatumului și severitatea simptomelor motorii; există de asemenea o asocieră între pierderea neuronilor corticali și demență. În neuronii restanți ai striatumului și în cortex există incluzii intranucleare care conțin agregate de proteină huntingtină ubiquitinată (Fig. 22-27, medalion).

Ataxia spinocerebeloasă

Ataxiile spinocerebeloase (SCA, spinocerebellar ataxias) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni cauzate frecvent de amplificări ale repetărilor trinucleotidice. Aceste boli se deosebesc între ele prin diferențele dintre mutațiile cauzale, tipul de transmitere, vârsta la debut și semne și simptome. Acest grup de boli afectează, într-un grad variabil, cortexul cerebelos, măduva spinării, alte regiuni ale creierului și nervii periferici. Prin urmare, manifestările clinice pot include diverse combinații între ataxie cerebeloasă și senzorială, spasticitate și neuropatie periferică senzori-motorie. În ariile afectate se produce degenerescența neuronilor, adesea fără modificări histopatologice distinctive, asociată cu glioză ușoară. Simptomele care însoțesc ataxia pot fi utile în diferențierea între subtipurile bolii. Deși au fost identificate peste douăzeci și patru de tipuri genetice distincte de SCA, există multe cazuri care nu pot fi încadrate în niciuna din formele descrise până în prezent.

Ca și în boala Huntington, unele forme de SCA (tipurile 1, 2, 3, 6, 7 și 17 și atrofia dentatorubropallidolusiană) sunt cauzate de amplificarea repetărilor trinucleotidice CAG care codifică lanțurile poliglutaminei în diferite gene. În aceste forme de SCA sunt prezente incluzii neuronale intranucleare care conțin proteina anormală și există o corelație inversă între gradul amplificării repetării și vârsta la debutul bolii. Alte SCA sunt produse prin expansiunea repetiției trinucleotidelor în regiuni netranslate sau prin alte tipuri de mutații.

Ataxia Friedreich este o boală autozomal recesivă care se manifestă în general în prima decadă de viață prin ataxia mersului, urmată de stângăcie la nivelul mâinilor și dizartrie. Majoritatea pacienților prezintă pes cavus (arcuire exagerată a arcadei plantare) și cifoscolioză și există o incidență crescută a bolii cardiace și a diabetului. De obicei, afecțiunea este cauzată de amplificarea repetării trinucleotidice GAA în gena care codifică frataxina, o proteină care reglează nivelurile fierului celular, în special în mitocondrii. Amplificarea repetării determină niveluri proteice reduse prin inactivarea transcripției; au fost descrise și cazuri rare în care proteina frataxină nefuncțională este produsă de mutații punctiforme. Scăderea nivelului de frataxină induce disfuncția mitocondriilor precum și accentuarea leziunilor oxidative.

Scleroza laterală amiotrofică

Scleroza laterală amiotrofică (SLA) este cauzată de distrugerea neuronilor motori periferici din măduva spinării și trunchiul cerebral și a neuronilor motori centrali (celulele Betz) din cortexul motor. Pierderea neuronilor motori periferici conduce la denevrarea mușchilor, atrofie musculară ("amiotrofia" afecțiunii), deficit motor și fasciculații, pe când pierderea neuronilor motori centrali produce pareză, hiperreflectivitate și spasticitate, la care se adaugă semn Babinski prezent. O altă consecință a leziunii de neuron motor central este degenerescența fasciculelor corticospinale din porțiunea laterală a măduvei spinării ("scleroza laterală"). De obicei sensibilitatea nu este afectată, dar tulburarea cognitivă apare uneori sub forma demenței frontotemporale.

Boala afectează bărbații relativ mai frecvent decât femeile și se manifestă clinic în decada a cincea de viață sau mai târziu, când debutează de obicei prin deficit motor asimetric al extremităților distale. Pe măsură ce boala progresează și afectează o porțiune mai mare din sistemul motor, are loc scăderea masei și forței musculare și apar contracții involuntare ale unităților motorii individuale, numite fasciculații. În final boala afectează mușchii respiratori, cu producerea unor episoade recurente de infecție pulmonară, acestea fiind cauza principală a decesului. Echilibrul dintre afectarea neuronilor motori centrali și periferici poate varia, deși majoritatea pacienților prezintă ambele tipuri de afectare. La unii pacienți, degenerescența nucleilor motori din trunchiul cerebral inferior are loc precoce și progresează rapid, iar acest tipar de boală este numit scleroză laterală amiotrofică bulbară. În această boală domină tulburările de deglutiție și de vorbire.

PATOGENEZĂ

În timp ce majoritatea cazurilor sunt sporadice, 5-10% sunt familiale și au transmitere autozomal dominantă. Boala

familială debutează mai devreme în cursul vieții decât boala sporadică, dar odată ce au apărut simptomele, evoluția clinică este similară în ambele forme. Au fost implicate peste douăsprezece gene, dar cea mai frecventă cauză genetică (20% din cazuri) o reprezintă mutațiile genei superoxid dismutazei, *SOD-1*, de pe cromozomul 21. Se consideră că aceste mutații generează forme pliate anormal ale proteinei *SOD-1*, care pot declanșa răspunsul proteinei nepliate și produc moartea neuronilor prin apoptoză. Următoarele două gene cauzale ca frecvență codifică proteinele care leagă ADN/ARN, *TDP-43* și *FUS*; modul în care aceste mutații produc boala este necunoscut. După cum a fost deja menționat, mutațiile *TDP-43* pot cauza și o degenerescență lobară frontotemporală (FTLD) sau o boală cu elemente clinice care se suprapun atât pe SLA, cât și pe FTLD.

MORFOLOGIE

Cele mai evidente modificări macroscopice sunt la nivelul rădăcinilor anterioare ale măduvei spinării, care sunt subțiri și cenușii (mai degrabă decât albe). În cazurile extrem de severe, girusul precentral (cortexul motor) poate fi ușor atrofic. Examinarea microscopică relevă pe întreaga lungime a măduvei spinării o reducere a numărului de neuroni din cornul anterior asociată cu glioza reactivă și pierderea fibrelor mielinice ale rădăcinii anterioare. Modificări similare sunt prezente și atunci când sunt afectați nucleii motori ai nervilor cranieni, cu excepția celor care inervează mușchii extraoculari, care sunt cruțați în afara cazurilor cu supraviețuire de lungă durată. Neuronii motori periferici restanți prezintă adesea incluzii citoplasmice care conțin *TDP-43*, cu excepția situațiilor în care cauza primară este o mutație a *SOD-1*.

Moartea neuronilor motori centrali – care poate fi dificil de evidențiat microscopic – produce degenerescența tracturilor corticospinale descendente. Acest aspect poate fi observat ușor la nivelul măduvei spinării. Distrugerea neuronilor din cornul anterior duce la abolirea inervației mușchilor scheletici, care prezintă atrofie neurogenă.

REZUMAT

Bolile neurodegenerative

- Bolile neurodegenerative produc simptome care depind de tipul leziunii cerebrale. Boala corticală se manifestă de obicei prin modificări cognitive, tulburări de personalitate și pierderi de memorie; afectarea ganglionilor bazali se manifestă prin tulburări motorii.
- Multe boli neurodegenerative afectează inițial în mod preferențial un grup de regiuni cerebrale, dar odată cu evoluția bolii pot fi afectate și alte regiuni. Acest proces evolutiv poate modifica în timp fenotipul bolii – un exemplu este boala Parkinson, în care tulburările motorii inițiale sunt urmate în timp de tulburări cognitive.
- În multe boli neurodegenerative sunt prezente diverse agregate proteice, care constituie un semn patognomic. Nu este clar dacă aceste incluzii și depozite evidente sunt

mediatori importanți ai degenerescenței celulare. Formele familiale ale acestor boli se asociază cu mutații ale genelor care codifică aceste proteine sau care intervin în metabolismul acestora.

TUMORILE

Incidența anuală a tumorilor SNC variază între 10-17 per 100.000 persoane pentru tumorile intracraniene și 1-2 per 100.000 persoane pentru tumorile intraspinale; aproximativ jumătate până la trei sferturi sunt tumori primare, iar restul sunt tumori metastatice (secundare). Tumorile SNC constituie o proporție mai mare din cancerul copilăriei, și reprezintă aproximativ 20% din totalitatea tumorilor pediatrie. Tumorile SNC ale copilului diferă de cele ale adultului atât din punct de vedere al subtipului histologic, cât și al localizării. În cazul copiilor, tumorile sunt localizate cel mai frecvent în fosa posterioară; la adulți, acestea sunt în special supratentoriale.

Tumorile sistemului nervos au caracteristici unice care le diferențiază de procesele neoplazice cu altă localizare.

- Aceste tumori nu au stadii premaligne detectabile sau stadii in situ comparabile cu cele ale carcinoamelor.
- Chiar și leziunile de grad scăzut pot infiltra regiuni mari ale creierului, și pot produce sindroame clinice severe, pot avea caracter nerezecabil și un prognostic nefast.
- Localizarea anatomică a tumorilor poate influența prognosticul independent de clasificarea histologică din cauza efectelor locale (e.g. un meningiom benign poate produce stop cardiorespirator prin comprimarea bulbului rahidian) sau a caracterului nerezecabil (e.g. gliomele de trunchi cerebral).
- Chiar și cele mai maligne gliome diseminează rareori în afara SNC; pe lângă infiltrarea locală, spațiul subarahnoidian permite diseminarea la distanță de-a lungul nevralului.

Glioamele

Glioamele sunt tumori ale parenchimului cerebral care se clasifică histologic pe baza asemănării lor cu diferitele tipuri de celule gliale. Categoriile principale de tumori gliale sunt *astrocitoamele*, *oligodendroglioamele* și *ependimoamele*. Cele mai comune tipuri sunt înalt infiltrative sau "glioame difuze", care includ formele astrocitare, oligodendrogliale și mixte. În schimb, ependimoamele tind să formeze tumori solide.

Astrocitomul

Se cunosc mai multe categorii diferite de tumori astrocitare, iar cele mai frecvente sunt astrocitoamele difuze și cele pilocitice (piloide). Diferitele tipuri de astrocitoame au trăsături histologice, localizări anatomice și aspecte clinice caracteristice.

Astrocitomul difuz

Astrocitoamele difuze reprezintă aproximativ 80% din glioamele adultului. Ele sunt cele mai frecvente între decadele 4-6 de viață. De obicei apar în emisferele cerebrale. Cele mai frecvente semne și simptome la prezentare sunt convulsiile, cefaleea și deficitul neurologic focal în

funcție de regiunea anatomică afectată. Prezintă un spectru de diferențiere histologică bine corelat cu evoluția clinică și prognosticul. Pe baza caracterelor histologice, se clasifică în trei grupe: astrocitom bine diferențiat (grad II/IV), astrocitom anaplastic (grad III/IV) și glioblastom (grad IV/IV), iar prognosticul se agravează pe măsură ce crește gradul.

Astrocitoamele bine diferențiate pot fi statice pe o perioadă de mai mulți ani, dar la un moment dat progresează; supraviețuirea medie este de peste 5 ani. În final, pacienții suferă o deteriorare clinică rapidă, care este corelată cu apariția caracterelor anaplastice și cu creșterea accelerată a tumorii. Alți pacienți se prezintă cu glioblastom de la început. Apariția caracterelor histologice de glioblastom indică un prognostic foarte grav; cu tratament (rezecție, radioterapie și chimioterapie) supraviețuirea medie este de numai 15 luni.

Astrocitoamele se asociază cu diverse mutații dobândite, care se acumulează în mai multe căi importante. În glioblastom, mutațiile cu pierdere de funcție în căile genelor supresoare tumorale p53 și Rb și mutațiile cu câștig de funcție în căile genei oncogene P13K au roluri centrale în tumorigeneză. În mod surprinzător, mutațiile care alterează activitatea enzimatică a două izoforme ale enzimei metabolice izocitrat dehidrogenaza (IDH1 și IDH2) sunt comune în astrocitoamele de grad scăzut. Drept urmare, colorațiile imunologice pentru forma mutantă a IDH1 au devenit un instrument diagnostic important în evaluarea specimenelor biotice pentru identificarea astrocitoamelor de grad scăzut.

MORFOLOGIE

Astrocitoamele bine diferențiate sunt tumori imprecis delimitate, cenușii, infiltrative, care cresc în dimensiuni și deformează creierul invadat fără a forma o masă distinctă (Fig. 22-28, A). Infiltrarea dincolo de marginile evidente macroscopic este întotdeauna prezentă. Suprafața de secțiune a tumorii este fie fermă, fie moale și gelatinoasă; poate exista degenerescență chistică. În glioblastoame este caracteristică variația aspectului macroscopic al tumorii de la o regiune la alta (Fig. 22-28, B). Unele zone sunt ferme și albe, altele sunt moi și galbene (rezultatul necrozei tisulare), iar altele prezintă regiuni de degenerescență chistică și hemoragie.

Astrocitoamele bine diferențiate se caracterizează printr-o creștere ușoară spre moderată a numărului de nuclei ai celulelor gliale, un pleiomorfism nuclear oarecum variabil și o rețea de procese fine, pozitive pentru proteina glială fibrilară acidă (GFAP) ale celulelor astrocitare care conferă un aspect fibrilar pe fundal. Tranziția între țesutul tumoral și cel normal nu este clară, iar celulele tumorale infiltrează țesuturile la mulți centimetri distanță de leziunea principală. Astrocitoamele anaplastice conțin regiuni mai hipercelulare și cu un pleiomorfism nuclear mai mare; sunt prezente mitoze. Glioblastomul are un aspect histologic similar cu cel al astrocitomului anaplastic, la care se adaugă necroză (adesea cu nuclei în pseudopalisadă) sau proliferare vasculară (Fig. 22-28, C).

Astrocitomul pilocitic

Astrocitoamele pilocitice sunt tumori relativ benigne, care apar în special la copii și adulți tineri. Cel mai frecvent

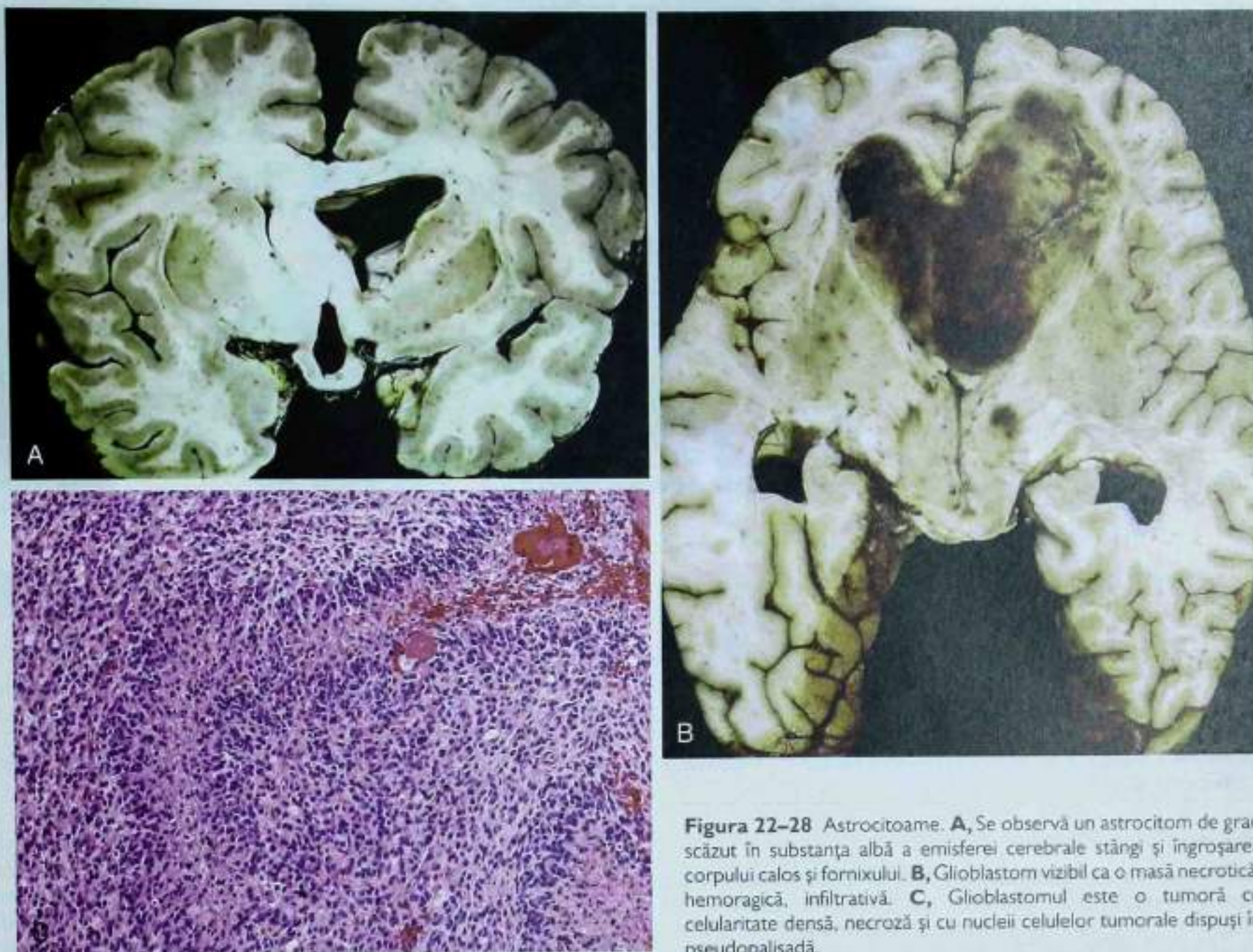


Figura 22-28 Astrocitoame. **A**, Se observă un astrocitom de grad scăzut în substanța albă a emisferei cerebrale stângi și îngroșarea corpului calos și fornixului. **B**, Glioblastom vizibil ca o masă necrotică, hemoragică, infiltrativă. **C**, Glioblastomul este o tumoră cu celularitate densă, necroză și cu nucleii celulelor tumorale dispuși în pseudopalișadă.

localizate în cerebel, ele pot afecta și ventriculul III, căile optice, măduva spinării și ocazional emisferile cerebrale. Adesea există un chist asociat cu tumora, iar recurența simptomatică din leziunile incomplet rezecate este asociată mai degrabă cu creșterea chistului, decât cu mărirea componentei solide. Tumorile care afectează hipotalamusul sunt în special grave deoarece nu pot fi rezecate complet.

O mare parte din astrocitoamele pilocitice prezintă mutații activatoare ale serin-treonin kinazei BRAF – fie o mutație punctiformă specifică (V600E) care este prezentă și în alte cancere (Capitolul 5), fie mai frecvent o duplicație parțială în tandem. Mutațiile de la nivelul IDH1 și IDH2 (frecvente în astrocitoamele difuze de grad scăzut) nu se întâlnesc în tumorile pilocitice. Aceste deosebiri genetice susțin împărțirea acestor astrocitoame în două mari categorii diagnostice.

MORFOLOGIE

Un astrocitom pilocitic este adesea chistic, cu un nodul mural în peretele chistului; dacă este solid, de obicei este bine circumscris. Tumora este alcătuită din celule bipolare cu prelungiri lungi, subțiri, "asemănătoare firului de păr" care sunt GFAP-pozitive. Fibrele Rosenthal, corpii granulari eozinofilici și microchisturile sunt prezente frecvent; necroza și mitozele sunt rare.

Oligodendrogliomul

Oligodendroglioamele însumează 5-15% din gliome și cel mai frecvent sunt detectate în a patra și a cincea decadă de viață. Pacienții pot avea tulburări neurologice, de exemplu convulsii, timp de mai mulți ani înainte de prezentare. De obicei, aceste tumori apar la nivelul emisferelor cerebrale, predominant în lobi frontal și temporal.

Pacienții cu oligodendroglioame au un prognostic mai bun decât pacienții cu astrocitoame cu grad similar. Tratamentul prin chirurgie, chimioterapie și radioterapie determină o rată medie de supraviețuire de 10 până la 20 de ani pentru tumorile bine diferențiate (grad II OMS), sau de 5 până la 10 ani pentru oligodendroglioamele anaplastice (grad III OMS). Cele mai frecvente anomalii genetice sunt delețiile cromozomilor 1p și 19q, care în mod normal survin împreună. În general, tumorile cu deleții 1p și 19q răspund bine la chimioterapie și radioterapie.

MORFOLOGIE

Oligodendroglioamele bine diferențiate (grad II/IV OMS) sunt tumori infiltrative care formează mase gelatinoase, de culoare cenușie și pot conține chisturi, zone de hemoragie focală și calcificări. La examinarea microscopică, tumora este compusă din plaje de celule regulate cu nucleu sferic care conțin cromatină fin granulară (similară celei din oligodendrocitele normale).

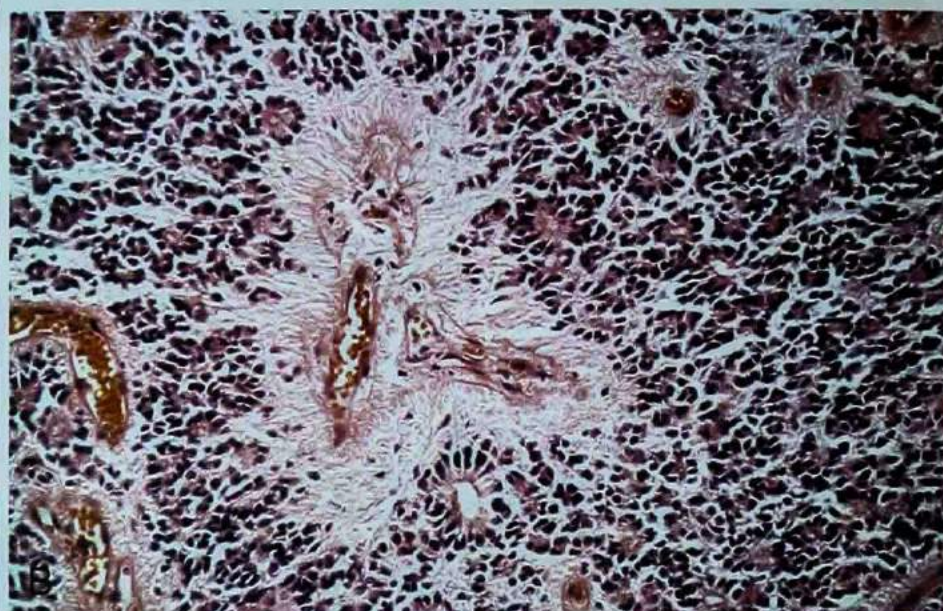
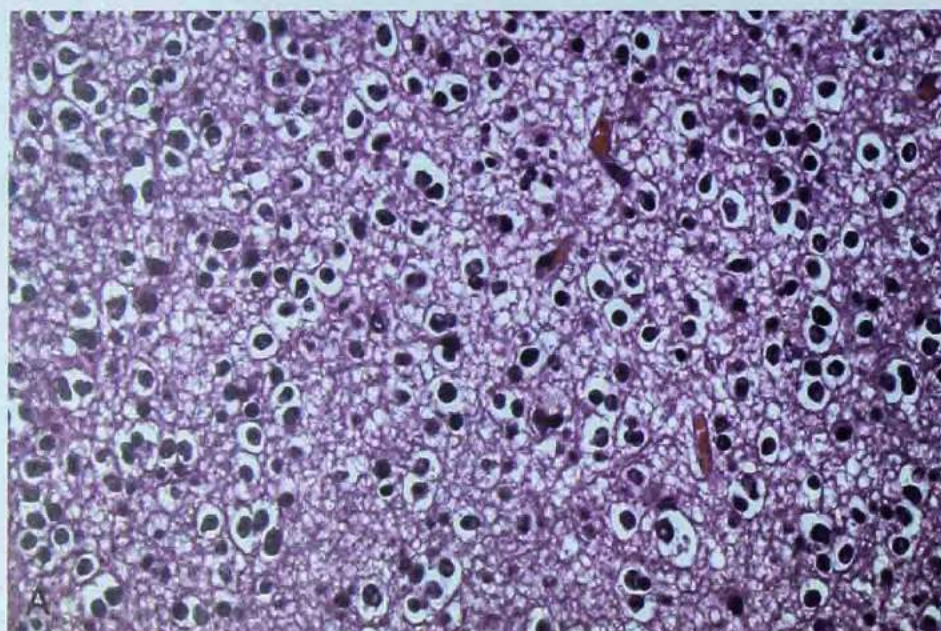


Figura 22-29 Alte glioame. **A**, În oligodendroglioame, celulele tumorale au nucleii rotunzi, adesea cu un halou citoplasmatic. Vasele de sânge din fundal sunt subțiri și pot forma un model reticulat. **B**, Aspect microscopic al unui ependimom.

înconjurată de un halou clar de citoplasmă (Fig. 22-29, A). Tipic, tumora conține o rețea delicată de anastomoze capilare. Calcificarea, prezentă în până la 90% din aceste tumori, are dimensiuni variabile, de la focare microscopice la depuneri masive. De obicei mitozele sunt dificil de detectat. Oligodendrogliomul anaplastic (grad III/IV OMS) este un subtip mai agresiv cu o densitate celulară mai mare, anaplazie nucleară și activitate mitotică.

Ependimomul

Ependimoamele se formează cel mai adesea în vecinătatea sistemului ventricular căptușit de ependim, inclusiv în canalul central al măduvei spinării. În primele 2 decade de viață apar în mod tipic în apropierea ventriculului IV și constituie 5-10% din tumorile cerebrale primare la acest grup de vârstă. În cazul adulților, ependimoamele sunt localizate de obicei în măduva spinării; tumorile cu această localizare sunt întâlnite frecvent în neurofibromatoza de tip 2 (NF 2) (Capitolul 21). Prognosticul clinic pentru ependimoamele supratentoriale și spinale complet rezecate este mai bun decât pentru cele ale fosei posterioare.

MORFOLOGIE

În ventriculul IV, ependimoamele sunt în mod tipic tumori solide sau papilare care se extind de la planșeul ventriculului. Tumorile sunt compuse din celule cu nucleii regulați, rotunzi sau ovalari și cromatină granulară abundentă. Între nucleii există un fundal fibrilar cu densitate variabilă. Celulele tumorale pot forma structuri de formă rotundă sau alungită (**rozete, canale**) asemănătoare canalului ependimar embriologic, cu prelungiri lungi, delicate, care se extind într-un lumen (Fig. 22-29, B); mai frecvent sunt prezente **pseudorozetele perivasculară** în care celulele tumorale sunt dispuse în jurul vaselor cu intercalarea unei zone ce conține prelungiri ependimare subțiri. Ependimoamele anaplastice prezintă densitate celulară crescută, rate mitotice înalte, necroză și diferențiere ependimară mai puțin evidentă.

Tumorile neuronale

Neurocitomul central este un neoplasm cu grad scăzut care apare în interiorul și adiacent sistemului ventricular (cel

mai frecvent ventriculul III sau ventriculii laterali), caracterizat prin nucleii uniformi, rotunzi, dispuși la distanțe egale și insule de neuropil.

Gangliogliomele sunt tumori mixte cu elemente gliale, de obicei un astrocitom cu grad scăzut, și neuroni cu aspect matur. Majoritatea acestor tumori au o creștere lentă, dar ocazional componenta glială devine anaplastică, moment în care boala începe să progreseze rapid. Frecvent, aceste tumori se manifestă inițial prin convulsii.

Tumora neuroepitelială displazică este o tumoră de grad scăzut a copilului, care crește lent și are un prognostic destul de bun după rezecție; de obicei se manifestă inițial sub forma unei tulburări convulsive. În mod tipic este localizată în lobul temporal superficial și alcătuită din celule neuronale mici, rotunde dispuse în coloane și în jurul unor nucleii centrali alcătuiți din prelungiri neuronale. Tumorile formează multipli noduli intracorticali discreți care au un caracter mixoid. De asemenea sunt prezenți și neuroni bine diferențiați "plutitori" într-un lichid mixoid bogat în mucopolizaharide.

Neoplasmele embrionare (primitive)

Unele tumori de origine neuroectodermică au un aspect primitiv asemănător unei "celule rotunde mici" care este o reminescentă a celulelor progenitoare normale din perioada de dezvoltare a SNC. Au un grad de diferențiere limitat, dar pot progresa pe mai multe linii celulare. Cel mai frecvent întâlnit este *meduloblastomul*, care reprezintă 20% din tumorile cerebrale la copii.

Meduloblastomul

Meduloblastomul apare predominant la copii și exclusiv la nivelul cerebelului. Markerii neuronali și gliali sunt aproape întotdeauna exprimați, cel puțin într-o măsură limitată. Este o tumoră cu grad înalt de malignitate, iar prognosticul pentru pacienții netratați este sumbru; totuși, meduloblastomul este extrem de sensibil la radioterapie. Prin excizie totală, chimioterapie și iradiere, rata de supraviețuire la 5 ani poate fi de până la 75%. Tumori cu structură histologică similară și grad mic de diferențiere pot apărea și în alte regiuni ale sistemului nervos, unde sunt denumite *tumori neuroectodermice primitive* (PNET).

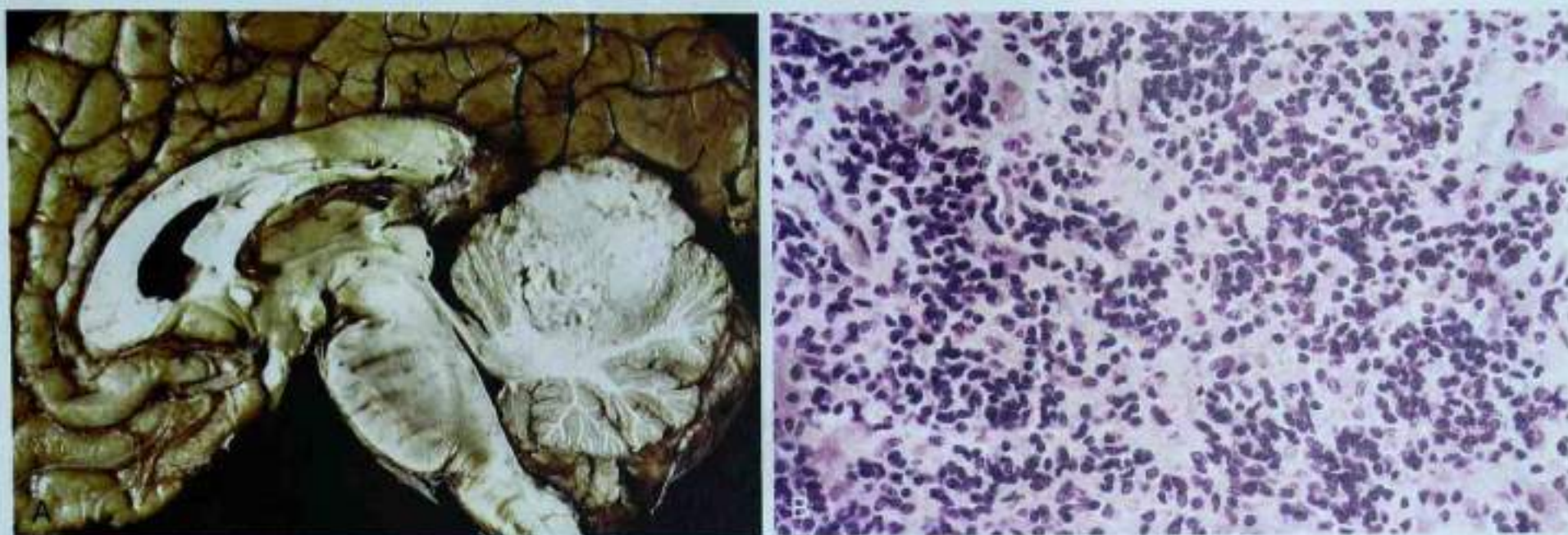


Figura 22-30 Meduloblastom. **A**, Secțiune sagitală prin creier care evidențiază un meduloblastom cu distrugerea porțiunii superioare a vermisului cerebelos. **B**, Aspect microscopic al unui meduloblastom.

MORFOLOGIE

La copii, meduloblastoamele sunt localizate în vermisul cerebelului (pe linia mediană); tumorile cu localizare laterală sunt mai frecvente la adulți. Tumora este bine delimitată, de culoare cenușie și friabilă și poate să se extindă până la suprafața învelișului cerebelului, afectând leptomeningele (Fig. 22-30, A). Meduloblastoamele au celularitate mare, cu plaje de celule anaplastice ("albastre mici") (Fig. 22-30, B). Celulele tumorale individuale sunt mici, cu puțină citoplasmă și nuclei hiperchromi; mitozele sunt abundente. Frecvent se observă diferențiere neuronală focală sub forma rezetei Homer Wright sau neuroblastice, care se aseamănă foarte mult cu rozetele din neuroblastoame; acestea se caracterizează prin celule tumorale primitive care înconjoară un neutropil central (un material eozinofil delicat format de procesele neuronale).

Analiza genetică a meduloblastoamelor a evidențiat faptul că tumori cu morfologie similară prezintă anomalii distincte, și că există o legătură între mutațiile cauzale și prognostic. În general, tumorile cu amplificări ale MYC se asociază cu un prognostic nefavorabil, în timp ce tumorile cauzate de mutații ale genelor căii de semnalizare WNT au evoluție mai favorabilă. Multe tumori prezintă și mutații care activează calea proteinei Sonic hedgehog (shh), ce joacă un rol critic în apariția tumorilor, dar are o relație neclară cu prognosticul. Aceste diferențe genetice au ajutat la clasificarea pacienților pe diferite grupe de risc și la stabilirea terapiei. Ideal ar fi să se evite aplicarea radioterapiei la nivelul SNC în cazul pacienților tineri; există speranță că noile terapii care țintesc producția genelor mutante vor înlătura necesitatea radioterapiei.

Alte tumori parenchimatoase

Limfomul primar al sistemului nervos central

Limfomul primar al SNC, care apare în special sub forma unor limfoame difuze mari cu celule B, reprezintă 2% din limfoamele extranodale și 1% din tumorile intracraniene. Este cel mai frecvent neoplasm al SNC la persoanele imunodeprimite, la care tumorile sunt aproape întotdeauna pozitive pentru virusul Epstein-Barr oncogenic. La

persoanele fără imunosupresie, intervalul de vârstă este destul de mare, cu o incidență crescută după vârsta de 60 de ani. Indiferent de contextul clinic, limfomul cerebral primar este o boală agresivă cu un răspuns slab la chimioterapie în comparație cu limfoamele periferice.

În multe cazuri, pacienții cu limfom cerebral primar prezintă multipli noduli tumorali în parenchimul cerebral, însă diseminarea în afara SNC este o complicație tardivă rară. Limfomul cu originea în afara SNC metastazează rareori în parenchimul cerebral; atunci când se întâmplă acest lucru, de obicei tumora este prezentă și în LCR sau afectează meningele.

MORFOLOGIE

Leziunile adesea interesează structurile cenușii profunde, dar și substanța albă și cortexul. Diseminarea periventriculară este frecventă. Tumorile sunt relativ bine delimitate în comparație cu neoplasmele gliale, dar nu sunt la fel de discrete ca metastazele. Tumorile asociate cu EBV prezintă frecvent zone mari de necroză. Tumorile sunt aproape întotdeauna limfoame cu celule B mari, agresive, iar alte tipuri histologice sunt rare (Capitolul 11). La examenul microscopic se observă celulele maligne care se acumulează în jurul vaselor de sânge și infiltrează parenchimul cerebral înconjurător.

Tumori cu celule germinale

Tumorile cerebrale primare cu celule germinale apar de-a lungul liniei mediane, cel mai frecvent în regiunile pineală și supraselară. Acestea reprezintă 0,2% până la 1% din tumorile cerebrale la persoanele cu descendență europeană, dar la cele de etnie japoneză constituie până la 10% din tumorile cerebrale. Sunt tumori care apar la persoanele tinere: 90% dintre ele apar în primele 2 decade de viață. Tumorile cu celule germinale din regiunea pineală predomină la bărbați. Cea mai frecventă tumoră cerebrală primară cu celule germinale este germinomul, care este asemănător cu seminomul testicular (Capitolul 17). Este posibilă și însămânțarea secundară a SNC prin metastazare de la nivelul tumorilor gonadale cu celule germinale.



Figura 22-31 Meningiom. **A**, Meningiom multilobular parasagital atașat de dura mater, care comprimă țesutul cerebral subiacent. **B**, Meningiom cu cuiburi de celule cu aspect spiralat și corpi psamomatoși.

Meningioamele

Meningioamele sunt tumori predominant benigne care se formează din celulele meningoteliale arahnoidale. De obicei apar la adulți și sunt atașate de dura mater. Meningioamele pot apărea oriunde pe suprafața externă a creierului, dar și în sistemul ventricular, unde iau naștere din celulele arahnoidale stromale ale plexului coroidian. De obicei atrag atenția prin simptomele vagi nelocalizate, sau prin semnele focale legate de compresia țesutului cerebral adiacent. Deși majoritatea meningioamelor sunt ușor separabile de parenchimul cerebral subiacent, unele tumori infiltrază creierul, trăsătură care este asociată cu un risc crescut de recurență. Prognosticul global este determinat de dimensiunea și localizarea tumorii, de accesibilitatea chirurgicală și de gradul histologic.

Atunci când o persoană prezintă meningioame multiple, în special în asociere cu schwannoamele nervului cranian VIII sau cu tumori gliale, ar trebui luat în considerare diagnosticul de neurofibromatoză de tip 2 (NF2) (Capitolul 21). Aproximativ jumătate din meningioamele neasociate cu NF2 au suferit mutații cu pierdere de funcție ale genei supresoare tumorale NF2 de pe brațul lung al cromozomului 22 (22q). Aceste mutații se găsesc în meningioamele de toate gradele, ceea ce sugerează că sunt implicate în inițierea procesului tumoral. Mutațiile genei NF2 sunt mai frecvente în cazul tumorilor cu anumite tipare de creștere (fibroblastic, tranzițional și psamomatos).

MORFOLOGIE

Meningioamele (grad I/IV OMS) sunt tumori bine delimitate, atașate de dura mater, și care comprimă parenchimul cerebral, dar nu îl invadează (Fig. 22-31, A). Aceste tumori pot invada osul supraiacent. Există mai multe tipuri histologice de meningioame: tipul **sincițial**, denumit după aglomerările spiralate de celule fără membrană celulară vizibilă și care sunt dispuse în grupuri strânse; tipul **fibroblastic**, cu celule alungite și depozite abundente de collagen între acestea; tipul **tranzițional**, care are trăsături ale tipurilor sincițial și fibroblastic; tipul **psamomatos**, cu

numeroși corpi psammomatoși (Fig. 22-31, B); și tipul **secretor**, cu secreții eozinofile PAS-pozitive cunoscute drept corpi pseudopsamomatoși.

Meningioamele atipice (grad II/IV OMS) sunt identificate pe baza anumitor aspecte histologice (nucleoli evidenți, celularitate crescută, lipsa unui tipar de creștere) și adesea prezintă o rată mitotică mare. Aceste tumori prezintă o creștere locală mai agresivă și o rată de recurență crescută; pe lângă excizia chirurgicală, pot necesita terapie.

Meningioamele anaplazice (maligne) (grad III/IV OMS) sunt tumori extrem de agresive asemănătoare unui sarcom sau carcinom de grad înalt, deși de obicei există dovezi histologice ale originii din celulele meningoteliale.

Tumorile metastatice

Tumorile cerebrale metastatice (secundare), în special carcinoamele, constituie între o pătrime și o jumătate din tumorile intracraniene. Cele mai frecvente tumori primare de unde se produce metastazarea cerebrală sunt plămânul, sânul, tegumentul (melanomul), rinichiul și tractul gastrointestinal – iar acestea reprezintă împreună aproximativ 80% din cazuri. Metastazele formează tumori net delimitate, localizate frecvent la joncțiunea dintre substanța albă și cea cenușie, și produc edem (Fig. 22-32). Granița dintre tumoră și parenchimul cerebral este netă și la nivel microscopic, cu glioza reactivă înconjurătoare.

În afară de efectele directe și localizate produse de metastaze, acestea pot determina *sindroame paraneoplazice* care afectează sistemul nervos periferic și sistemul nervos central, care uneori preced manifestările clinice ale neoplasmului. Mulți pacienți (dar nu toți) cu sindroame paraneoplazice au anticorpi împotriva antigenelor tumorale. Sindroamele paraneoplazice întâlnite cel mai frecvent sunt:

- *Degenerescenta cerebeloasă subacută* care determină ataxie, cu distrugerea celulelor Purkinje, glioza și infiltrat inflamator moderat
- *Encefalita limbică* care produce demență subacută, cu celule inflamatorii perivasculare, noduli microgliali, pierderi neuronale și glioza, toate localizate la nivelul porțiunii mediale a lobului temporal

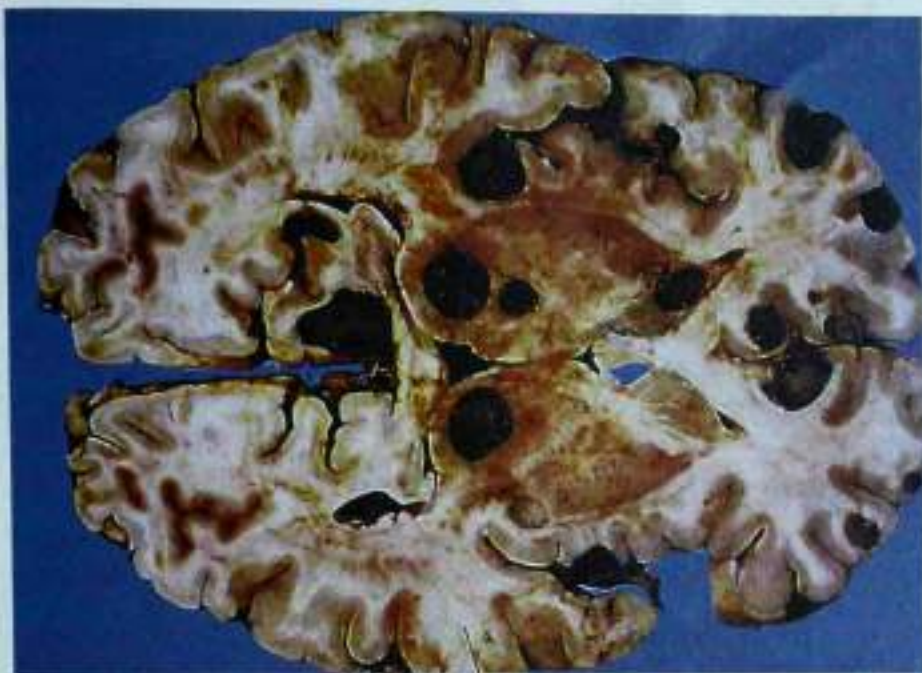


Figura 22-32 Melanom metastatic. Leziunile metastatice se diferențiază macroscopic de tumorile primare ale sistemului nervos central prin caracterul lor multicentric și prin marginile net delimitate. Culoarea închisă a nodulilor tumorali din acest specimen este dată de prezența melaninei.

- *Neuropatia senzorială subacută* care produce tulburări ale sensibilității dureroase, cu moartea neuronilor senzitivi din ganglionii rădăcinii dorsale, și inflamație asociată.
- *Sindromul psihozei, catatoniei, epilepsiei și comei rapid instalate* asociat cu teratomul ovarian și cu anticorpi împotriva receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA).

Sindroamele tumorale familiale

Unele sindroame ereditare produse prin mutații ale unor gene supresoare tumorale se asociază cu un risc crescut pentru anumite tipuri de cancer. Sindroamele cu afectarea SNC sunt discutate mai jos; sindroamele familiale asociate cu tumori ale sistemului nervos periferic sunt descrise în Capitolul 21.

Scleroza tuberoasă

Scleroza tuberoasă (TSC, tuberous sclerosis) este un sindrom autozomal dominant caracterizat prin apariția de hamartoame și formațiuni tumorale benigne la nivelul creierului și în alte țesuturi. Hamartoamele SNC constau din tuberi corticali și hamartoame subependimare, și includ o formă voluminoasă numită astrocitomul subependimar cu celule gigante. Din cauza proximității lor cu gaura lui Monro, aceste tumori se prezintă frecvent cu hidrocefalie obstructivă acută, care necesită intervenție chirurgicală și/sau terapie cu un inhibitor mTOR (vezi mai jos). Convulsiile sunt asociate cu tuberii corticali și pot fi dificil de controlat cu medicamente antiepileptice. Tumorile extracerebrale includ angiomiolipoame renale, hamartoame gliale retiniene, limfangiomatoză pulmonară și rabdomioame cardiace. Pot fi prezente chisturi cu diferite localizări, precum ficatul, rinichiul și pancreasul. Leziunile cutanate includ angiofibroame, îngroșări cutanate localizate (pete Shagreen), macule hipopigmentate (în frunză de frasin) și fibroame subunguiale. TSC este determinată de mutații ale genei *TSC1*, care codifică hamartina, sau ale *TSC2*, care codifică tuberina. Cele două proteine TSC formează un complex dimeric care reglează negativ mTOR, o kinază ce "detectează" statusul nutritiv al celulei și reglează metabolismul celular. Absența oricăreia dintre cele două

proteine permite creșterea activității mTOR, care alterează semnalizarea statusului nutritiv și facilitează creșterea celulară.

MORFOLOGIE

Hamartoamele corticale au consistență mai fermă decât cortexul normal și au aspect asemănător unor tuberculi – de unde provine și denumirea de "tuberi". Ele sunt compuse din neuroni mari dispuși haotic și care nu prezintă structura laminară corticală normală. Aceste celule pot avea o combinație de trăsături gliale și neuronale, cu nucleii veziculari mari care conțin nucleoli (ca neuronii) și citoplasmă eozinofilă abundentă (ca astrocitele gemistocitice). Celule anormale similare sunt prezente în nodulii subependimari, care constau în aglomerări de celule mari asemănătoare astrocitelor localizate sub suprafața ventriculară.

Boala von Hippel-Lindau

Această boală autozomal dominantă se caracterizează prin apariția de hemangioblastoame în emisferele cerebeloase, retină și, mai rar, în trunchiul cerebral, măduva spinării și rădăcinile nervoase. Pacienții pot avea și chisturi pancreatice, hepatice și renale, și au un risc crescut de a dezvolta carcinom renal. Frecvența bolii este de 1 la 30.000 până la 40.000. Terapia se adresează neoplasmelor simptomatice și include rezecția chirurgicală a tumorilor cerebeloase și ablația laser a tumorilor retiniene. Gena anormală, supresoarea tumorală *VHL*, codifică o proteină care este o componentă a complexului ubiquitin-ligază, ce are ca țintă factorul de transcripție numit factorul indus de hipoxie (HIF). În general, funcția proteinei *VHL* este complet pierdută în tumorile care apar la pacienții cu boala von Hippel-Lindau. În consecință, aceste tumori exprimă niveluri ridicate de HIF, care determină exprimarea VEGF, a diferiți factori de creștere și uneori a eritropoietinei, ce duce la apariția unei forme de policitemie paraneoplazică.

MORFOLOGIE

Hemangioblastomul capilar cerebelos, principala manifestare neurologică a bolii, este un neoplasm cu vascularizare înaltă care are aspectul unui nodul mural asociat unui chist mare, plin cu lichid. La examinarea microscopică, leziunea este alcătuită din numeroase vase cu pereți subțiri de mărimea capilarelor sau uneori mai mari, separate prin celulele stromale cu citoplasmă vacuolară, ușor PAS-pozitivă, bogată în lipide.

REZUMAT

Tumori sistemului nervos central

- Tumori SNC pot lua naștere din celule ale învelișurilor creierului (meningoame), ale creierului (glioame, tumori neuronale, tumori ale plexului coroidian), sau din alte populații de celule ale SNC (limfomul primar al SNC, tumori cu celule germinale), sau pot avea originea în altă regiune a corpului (caz în care sunt metastaze cerebrale).

- Chiar și tumorile cu grad scăzut sau benigne pot avea un prognostic nefavorabil, în funcție de localizarea lor la nivelul creierului.
- Există tipuri diferite de tumori care apar în regiuni cerebrale specifice (e.g. meduloblastomul apare în cerebel, neurocitomul central are localizare intraventriculară) și afectează populații cu o anumită vârstă (meduloblastomul și astrocitoamele pilocitice afectează grupele de vârstă pediatrică, iar glioblastomul și limfomul apar la persoane vârstnice).
- Tumorile gliale se clasifică în astrocitoame, oligodendroglioame și ependimoame. Gradul crescut de malignitate tumorală se asociază cu anaplazie citologică mai mare, creșterea densității celulare și a activității mitotice.
- Diseminarea metastatică a tumorilor cerebrale în alte regiuni ale corpului este rară. În schimb, creierul nu este protejat împotriva diseminării tumorilor aflate la distanță. De obicei, tumorile sistemice care metastazează la nivel cerebral sunt carcinoame.

BIBLIOGRAFIE

În general, bolile neurologice și aspectele de neuropatologie sunt tratate pe larg în următoarele volume:

- Burger PC, Scheithauer BW (eds): Tumors of the Central Nervous System. AFIP Atlas of Tumor Pathology: Series 4. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2007.
- Louis DN, Frosch MP, Mena H, et al (eds): Non-Neoplastic Diseases of the Central Nervous System. AFIP Atlas of Nontumor Pathology: Series 1. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2009.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (IARC), 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2007.
- Love S, Louis DN, Ellison DW (eds): Greenfield's Neuropathology, 8th ed. Oxford, Oxford University Press, 2008.
- Perry A, Brat DJ: Neuropathology patterns and introduction. In: Perry A, Brat DJ (eds): Practical Surgical Neuropathology, Elsevier/Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010.
- Ropper AH, Samuels MA (eds): Adams and Victor's Principles of Neurology, 9th ed. New York, McGraw-Hill Professional, 2009.

În cazul anumitor subiecte discutate în acest capitol, au avut loc modificări recente privind clasificarea, descifrarea patogenezei, intervențiile terapeutice, și înțelegerea corelațiilor clinicopatologice. Pentru aceste subiecte se recomandă bibliografie adițională.

TRAUMATISMELE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

- McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al: Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. J Neuropathol Exp Neurol 68:709, 2009.

MALFORMAȚII CONGENITALE ȘI LEZIUNI CEREbraLE PERINATALE

- Copp AJ, Greene ND: Genetics and development of neural tube defects. J Pathol 220:217, 2010.
- Diaz AL, Gleeson JG: The molecular and genetic mechanisms of neocortex development. Clin Perinatol 36:503, 2009.
- Kriegstein A, Alvarez-Buylla A: The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. Annu Rev Neurosci 32:149, 2009.
- Lee JE, Gleeson JG: Cilia in the nervous system: linking cilia function and neurodevelopmental disorders. Curr Opin Neurol 24:98, 2011.

- Lim Y, Golden JA: Patterning the developing diencephalon. Brain Res Rev 53:17, 2007.
- Na ES, Monteggia LM: The role of MeCP2 in CNS development and function. Horm Behav 59:364, 2011.
- Ten Donkelaar HJ, Lammens M: Development of the human cerebellum and its disorders. Clin Perinatol 36:513, 2009.
- Thompson BL, Levitt P: The clinical-basic interface in defining pathogenesis in disorders of neurodevelopmental origin. Neuron 67:702, 2010.
- Walsh CA, Morrow EM, Rubenstein JL: Autism and brain development. Cell 135:396, 2008.

INFECȚIILE SISTEMULUI NERVOS

- Gambetti P, Cali I, Notari S, et al: Molecular biology and pathology of prion strains in sporadic human prion diseases. Acta Neuropathol 121:79, 2011.
- Ironside JW: Variant Creutzfeldt-Jakob disease. Haemophilia 16(Suppl 5):175, 2010.
- Johnson T, Nath A: Neurological complications of immune reconstitution in HIV-infected populations. Ann N Y Acad Sci 1184:106, 2010.
- Martin-Blondel G, Delobel P, Blancher A, et al: Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome affecting the central nervous system in patients infected with HIV. Brain 134(Pt 4):928, 2011.
- Parchi P, Strammiello R, Giese A, Kretschmar H: Phenotypic variability of sporadic human prion disease and its molecular basis: past, present, and future. Acta Neuropathol 121:91, 2011.
- Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A: Neurologic presentations of AIDS. Neurol Clin 28:253, 2010.
- Wright EJ: Neurological disease: the effects of HIV and antiretroviral therapy and the implications for early antiretroviral therapy initiation. Curr Opin HIV AIDS 4:447, 2009.

BOLI DEMIELINIZANTE PRIMARE

- Comabella M, Khoury SJ: Immunopathogenesis of multiple sclerosis. Clin Immunol 10:399, 2011.
- Hu W, Lucchinetti CF: The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases. Semin Immunopathol 31:439, 2009.
- Jarius S, Wildemann B: AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. Nat Rev Neurol 6:383, 2010.
- Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL: The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. Nat Rev Genet 9:516, 2008.

BOLI NEURODEGENERATIVE

- DeKosky ST, Carrillo MC, Phelps C, et al: Revision of the criteria for Alzheimer's disease: A symposium. Alzheimers Dement 7:e1, 2011.
- Durr A: Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. Lancet Neurol 9:885, 2010.
- Pandolfo M: Friedreich ataxia. Arch Neurol 65:1296, 2008.
- Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al: Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 377:942, 2011.
- Ross CA, Tabrizi SJ: Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. Lancet Neurol 10:83, 2011.
- Selkoe DJ: Biochemistry and molecular biology of amyloid beta-protein and the mechanism of Alzheimer's disease. Handb Clin Neurol 89:245, 2008.
- Storch A, Hofer A, Krüger R, et al: New developments in diagnosis and treatment of Parkinson's disease—from basic science to clinical applications. J Neurol 251(Suppl 6):VI33, 2004.
- Thinakaran G, Koo EH: Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. J Biol Chem 283:29615, 2008.
- Vidailhet M: Movement disorders in 2010: Parkinson disease—symptoms and treatments. Nat Rev Neurol 7:70, 2011.

Tegumentul

CUPRINSUL CAPITOLULUI

Dermatozele inflamatorii acute 852

Urticaria 852

Dermatita eczematiformă acută 852

Eritemul polimorf 853

Dermatozele inflamatorii cronice 854

Psoriazisul 854

Lichenul plan 855

Lichenul simplu cronic 856

Dermatozele infecțioase 856

Infecțiile bacteriene 856

Infecțiile fungice 857

Verucile (negii) 857

Afecțiunile buloase (veziculoase) 857

Pemfigusul (vulgar și foliaceu) 858

Pemfigoidul bulos 859

Dermatita herpetiformă 861

Tumorile benigne și premaligne 862

Leziunile epiteliale benigne și premaligne 862

Tumorile epidermice maligne 863

Proliferările melanocitare 865

Bolile cutanate sunt frecvente și variate, și cuprind de la acnee (o afecțiune benignă dar enervantă) până la melanom (care are potențial letal). Multe sunt proprii tegumentului, dar unele reprezintă manifestări ale unor afecțiuni care interesează alte țesuturi, cum este lupusul eritematos sau sindroamele genetice ca neurofibromatozele. În sensul acesta, tegumentul reprezintă o „fereastră” unică, ușor accesibilă, prin care pot fi observate și recunoscute multe afecțiuni.

Tegumentul nu este doar o simplă mantie protectoare, ci reprezintă un organ complex care participă activ la reacții reglatoare celulare și moleculare ce stau la baza interacțiunilor corpului cu mediul extern. În mod constant intră în contact cu antigene microbiene și nemicrobiene. Acestea sunt procesate de celulele Langerhans intraepiteliale, care transportă încărcătura lor antigenică spre ganglionii limfatici regionali și inițiază răspunsurile imune. Celulele scuamoase (cheratinocitele) ajută la menținerea homeostaziei cutanate, prin asigurarea unei bariere fizice împotriva agresiunilor mediului înconjurător și prin secretarea mai multor citokine care influențează atât microclimatul epidermic, cât și pe cel dermic. Dermul conține atât limfocite T CD4+ helper, cât și limfocite CD8+ citotoxice, dintre care unele rămân la nivelul tegumentului datorită receptorilor specializați, precum antigenul limfocitelor cutanate. Epidermul conține limfocite intraepiteliale, inclusiv celule T γ/δ , care sunt o componentă a sistemului imunitar înăscut. Răspunsurile imune locale, în care sunt implicate aceste celule imune și citokine, sunt responsabile pentru aspectele microscopice și manifestările clinice ale bolilor cutanate inflamatorii și infecțioase.

Acest capitol se concentrează pe un subgrup mic de boli cutanate frecvente și reprezentative din punct de vedere patogen. Trebuie reținut că practicarea dermatopatologiei se bazează pe interacțiunile strânse cu medicii clinicieni, în special medicii dermatologi. Istoricul afecțiunii, aspectul macroscopic și distribuția leziunilor, descrise de medicii clinicieni, sunt la fel de importante pentru stabilirea unui diagnostic ca și descoperirile microscopice.

Bolile cutanate pot crea confuzie printre studenți, în parte pentru că dermatologii și dermatopatologii folosesc un lexic amplu și unic pentru descrierea leziunilor cutanate. Deoarece cunoașterea acestui vocabular stă la baza înțelegerii și comunicării clare, în continuare sunt definiți unii dintre termenii cel mai des folosiți.

Termeni pentru leziunile macroscopice

Excoriația: Leziune traumatică cu soluție de continuitate la nivelul epidermului și cu producerea unui semn roșu, linar (o zgârietură profundă); adesea autoprovocată.

Lichenificarea: Tegument îngroșat și dur, caracterizat prin relief cutanat proeminent; de obicei rezultatul fricțiunii repetate (vezi și Lichenul simplu cronic).

Macula: Leziune plană, circumscrisă, cu diametru de până la 5 mm, care se deosebește de tegumentul înconjurător prin colorație. Dacă este mai mare de 5 mm, poartă numele de **pată**.

Papula: Leziune reliefată, cu suprafața plană sau convexă, cu diametru de maxim 5 mm. Dacă are diametru mai mare de 5 mm, se numește **nodul**.

Placa: Leziune reliefată, cu suprafața plană, de obicei mai mare de 5 mm în diametru.

Pustula: Leziune discretă, reliefată, plină cu puroi.

Scuama: Excrescență uscată, cornoasă, sub formă de lamelă; de obicei rezultatul cheratinizării imperfecte.

Vezicula: Leziune reliefată cu conținut lichidian, cu diametrul de 5 mm sau mai mic. Dacă este mai mare de 5 mm în diametru, se numește **bulă**. **Flictena** este un termen folosit atât pentru veziculă, cât și pentru bulă.

Autorii mulțumesc Doctorilor Ronald Rapini și Robert Jordan și Departamentului de Dermatologie al University of Texas Medical School din Houston pentru multe din fotografiile de cazuri clinice din acest capitol. Contribuțiile Dr. George Murphy la acest capitol în cadrul edițiilor precedente sunt profund apreciate și recunoscute.

Termeni de microscopie

Acantoliza: Pierderea aderenței intercelulare a cheratinocitelor.

Acantoza: Hiperplazie difuză a epidermului.

Discheratoza: Cheratinizare anormală, apărută prematur și care interesează unele celule individuale sau grupuri de celule, dispuse sub stratul granulos.

Hipercheratoza: Hiperplazia stratului cornos, adesea asociată cu modificare calitativă a cheratinei.

Lentiginoza: Proliferare melanocitară liniară de-a lungul stratului bazal epidermic; poate apărea ca o modificare reactivă sau ca parte dintr-un neoplasm melanocitar.

Papilomatoza: Supradenivelare cauzată de hiperplazia și lărgirea papilelor dermice.

Paracheratoza: Cheratinizare caracterizată prin persistența nucleilor în stratul cornos. La nivelul mucoaselor pavimentoase, cum este mucoasa bucală, paracheratoza este normală.

Spongioza: Edem intercelular epidermic.

DERMATOZELE INFLAMATORII ACUTE

Există mii de tipuri de dermatoze inflamatorii, care pun la încercare acuratețea diagnosticului, chiar și pentru cei mai experimentați clinicieni. În general, leziunile acute durează de la câteva zile până la câteva săptămâni, și se caracterizează prin inflamație (adesea reprezentată mai mult de celule mononucleare, decât de neutrofile, și definită ca fiind acută datorită duratei limitate a evoluției ei naturale), edem și uneori afectare epidermică, vasculară sau subcutanată. Unele leziuni acute pot persista, și trec într-o fază cronică, în timp ce altele sunt auto-limitate.

Urticaria

Urticaria (în termeni populari „blândă”) este o afecțiune frecventă mediată prin *degranularea locală a mastocitelor, ceea ce duce la hiperpermeabilitatea vaselor mici din derm*. Plăcile eritematoase, edematoase și pruriginoase rezultate poartă numele de *plăci urticariene*.

PATOGENEZĂ

În majoritatea cazurilor, urticaria este rezultatul unei reacții de hipersensibilitate imediată (tipul I) (Capitolul 4), în care antigenele declanșează degranularea mastocitelor prin legarea de anticorpii de tip imunoglobuline E (IgE), dispuși pe suprafața mastocitelor. Antigenele care declanșează această reacție includ polenul, alimentele, medicamentele și veninul de insecte. Urticaria independentă de IgE poate apărea după expunerea la substanțe care stimulează în mod direct degranularea mastocitelor, precum opiaceele și anumite antibiotice. În ciuda investigațiilor amănunțite, în marea majoritate a cazurilor nu se descoperă agentul etiologic. Angioedemul ereditar este cauzat de o deficiență ereditară a inhibitorului C1 (C1-INH), care duce la activarea necontrolată a complementului (Capitolul 3). Urticaria afectează buzele,

faringele, pleoapele, organele genitale și extremitățile distale. Atunci când este afectat laringele, boala poate fi periculoasă, deoarece compromite permeabilitatea căilor aeriene.

MORFOLOGIE

Caracteristicile histologice ale urticariei sunt adesea subtile. De obicei, există un infiltrat inflamator superficial minim, perivenular, cu celule mononucleare, rare neutrofile și uneori eozinofile. Edemul dermic superficial produce o spațiere a fibrelor de collagen. Degranularea mastocitelor, care în mod normal are loc în jurul venulelor dermice superficiale, este dificil de apreciat pe colorația de rutină hematoxilină-eozină (H&E), dar poate fi evidențiată prin folosirea colorației Giemsa.

Aspecte clinice

Urticaria afectează în mod caracteristic persoanele cu vârste cuprinse între 20 și 40 de ani, dar poate apărea la orice vârstă. De obicei, leziunile apar și dispar în câteva ore, dar episoadele pot persista mai multe zile, până la câteva luni. Leziunile persistente reflectă de obicei vasculita urticariană. Aceasta este adesea asociată cu depozite de complement în venulele dermice. Dimensiunea și tipul leziunilor variază de la papule mici, pruriginoase, până la plăci mari, edematoase, eritematoase. Creșterea permeabilității vasculare produce edem dermic local. Leziunile pot fi limitate la o anumită parte a corpului sau pot fi generalizate. Într-un anumit tip de urticarie, numită *urticaria de presiune*, leziunile sunt observate doar în zonele expuse la presiune (cum sunt picioarele sau fesele). Deși nu prezintă risc vital, urticaria poate compromite calitatea vieții prin pruritul sever și problemele estetice. În majoritatea cazurilor tratamentul se face cu antihistaminice. În cazurile rezistente și severe se administrează steroizi pe cale sistemică.

Dermatita eczematiformă acută

Eczema este un termen clinic care desemnează numeroase afecțiuni cu diferite etiologii. Leziunile noi iau forma unor *papule roșii, adesea cu vezicule pe suprafață, care prin exsudare formează cruste*. Cu timpul, aceste leziuni se transformă în *plăci acoperite de scuame, reliefate*. Natura și gradul acestor modificări variază în funcție de subtipul clinic al bolii:

- *Dermatita alergică de contact* apare în urma expunerii topice la un alergen
- *Dermatita atopică* era atribuită în trecut expunerii la un alergen, dar acum se consideră că apare din cauza unor defecte (de cauză genetică) ale funcției de barieră a cheratinocitelor
- *Dermatita eczematiformă indusă medicamentos*, o reacție de hipersensibilitate la un medicament
- *Dermatita de fotosensibilitate*, în care eczema apare ca o reacție anormală la razele UV sau la radiațiile luminoase din spectrul vizibil
- *Dermatita iritantă primară*, cauzată de expunerea la substanțe care produc leziuni cutanate chimice, fizice sau mecanice.

În majoritatea cazurilor, leziunile cutanate dispar complet atunci când stimulul iritant este îndepărtat, ceea ce subliniază importanța investigării cauzei primare. În

continuare este prezentată numai forma cea mai frecventă, *dermatita de contact*.

Dermatita de contact se declanșează prin expunerea la un agent de contact sensibilizant din mediul înconjurător, de exemplu iedera otrăvitoare, care reacționează chimic cu proteinele proprii ale organismului. Proteinele proprii modificate de agentul cauzal sunt procesate de celulele Langerhans, care migrează în ganglionii limfatici și prezintă antigenul limfocitelor T naive. Această reacție de sensibilizare duce la formarea memoriei imunologice. În cazul unei expuneri ulterioare la același antigen, limfocitele T CD4+ cu memorie activate migrează în aria cutanată afectată. Aici, ele eliberează citokine care recrutează alte celule inflamatorii și mediază lezarea epidermului, ca în orice reacție de hipersensibilitate de tip întârziat (Capitolul 4).

MORFOLOGIE

În dermatita de contact, afectarea cutanată este limitată la zonele de contact cu agentul declanșator (Fig. 23-1, A), în timp ce în alte forme de eczemă leziunile pot fi larg răspândite.

Spongioza, sau edemul epidermic, este o caracteristică a tuturor formelor de dermatită eczematiformă acută – de aici sinonimul de **dermatită spongiotică**. Lichidul de edem pătrunde în epiderm, unde produce distanțarea cheratinocitelor (Fig. 23-1, B). Punctele intercelulare sunt elongate, devin mai proeminente și sunt mai ușor de vizualizat. Această modificare este însoțită de un infiltrat limfocitar perivascular superficial, edem al papilelor dermice și degranulare mastocitară. Pot fi prezente și eozinofile, în special în erupțiile spongiotice provocate de medicamente. Totuși, în general, caracteristicile histologice sunt asemănătoare, indiferent de cauză, ceea ce subliniază necesitatea unei corelări atente cu manifestările clinice.

Aspecte clinice

Leziunile din dermatita eczematiformă acută sunt reprezentate de plăci pruriginoase (care provoacă mâncărime), edematoase, exsudative, care adesea conțin vezicule și bule. Dacă expunerea la antigen persistă, leziunile pot deveni scuamoase (hipercheratozice), pe măsură ce epidermul se îngroașă (acantoză). Unele modificări sunt produse sau exacerbate prin grataj sau prin frecarea leziunii (vezi Lichenul simplu cronic). Cauzele clinice ale eczemei pot fi împărțite în „interne” – reacție la un antigen circulant intern (alimente sau medicamente) – și „externe” – afecțiunea apare în urma contactului cu un antigen extern (ca iedera otrăvitoare).

Susceptibilitatea pentru dermatita atopică este frecvent o trăsătură ereditară. Există o concordanță de 80% la gemenii monoziagoți (identici) și de 20% la gemenii dizigoți. De obicei apare în copilăria timpurie și, în majoritatea cazurilor, dispare la adulți. Copiii cu dermatită atopică prezintă frecvent astm și rinită alergică, cele trei fiind cunoscute sub denumirea de triada atopică.

Eritemul polimorf

Eritemul polimorf este o afecțiune rară, de obicei auto-limitată, care pare a fi o reacție de hipersensibilitate la anumite infecții și medicamente. Infecțiile din antecedente includ herpesul simplex și cele cauzate de mycoplasme și unii fungi. Medicamentele implicate sunt sulfonamidele,

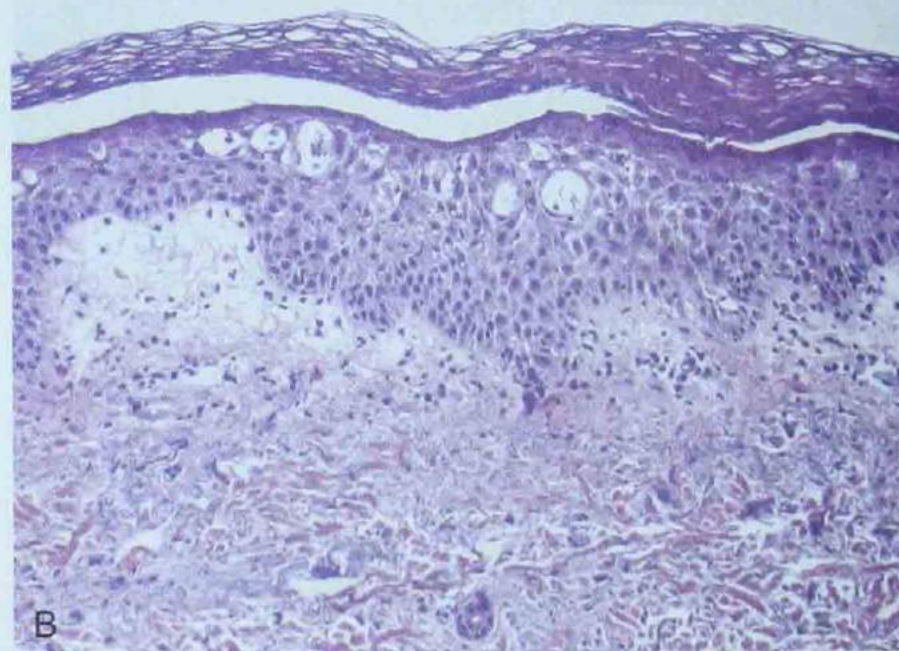


Figura 23-1 Dermatită eczematiformă. **A**, Aspectul eritemato-scuamos este dat de o dermatită de contact la nichel, produsă de un colier. **B**, Microscopic se observă acumulare de lichid (spongioză) printre celulele epidermice, care poate duce la formarea de mici vezicule, în cazul în care joncțiunile intercelulare se întind până la rupere.

penicilinele, salicilații, hidantoina și antimalaricele. Pacienții prezintă o mare varietate de leziuni (de aici denumirea de „polimorf”), care pot include macule, papule, vezicule și bule, precum și leziuni caracteristice „în țintă”, care constau în macule sau papule roșii, cu centru palid, veziculos sau erodat (Fig. 23-2). Se consideră că leziunile epiteliale sunt rezultatul acțiunii limfocitelor T citotoxice cutanate, care atacă celulele stratului bazal din tegument și mucoase, ce pot prezenta antigene care interacționează cu medicamentul sau microbul cauzator.

MORFOLOGIE

Leziunile complet dezvoltate au un aspect de „țintă” (Fig. 23-2, A). Leziunile incipiente prezintă un infiltrat limfocitar perivascular superficial, cu edem dermic și acumulare de limfocite de-a lungul joncțiunii dermoepidermice, în asociere strânsă cu cheratinocitele degenerate (Fig. 23-2, B). Cu timpul apar zone discrete, confluențe, de necroză a stratului bazal al

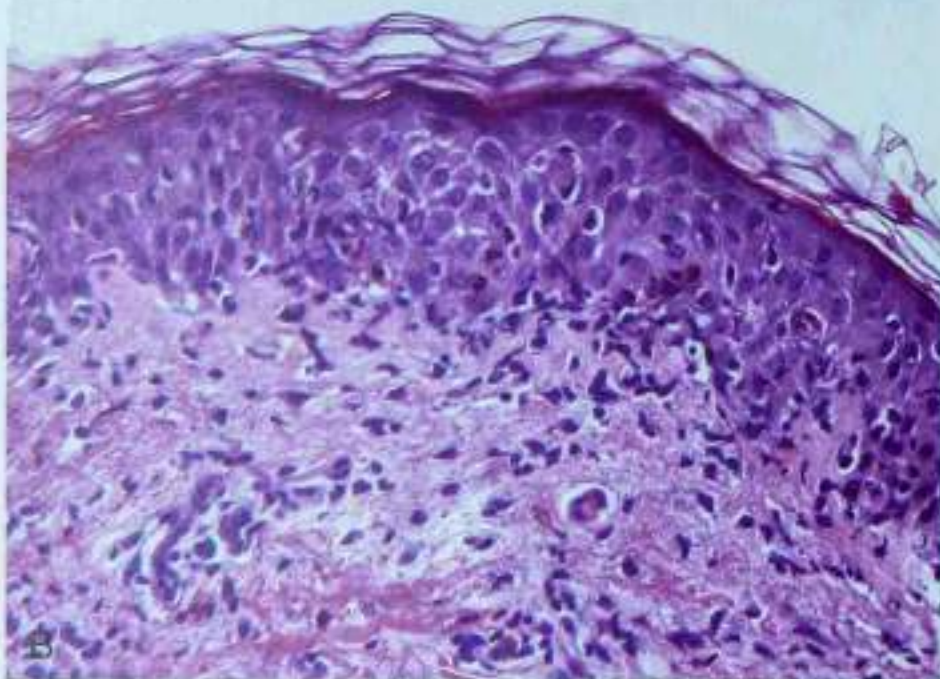


Figura 23-2 Eritem polimorf. **A**, Leziunile „în țintă” sunt alcătuite dintr-o veziculă centrală palidă sau o zonă de necroză epidermică înconjurată de eritem macular. **B**, Leziunile incipiente prezintă o acumulare de limfocite de-a lungul joncțiunii dermoepidermice (dermatita de interfață) asociată cu rare cheratinocite apoptotice, cu nuclei picnotici tahicromi și citoplasmă eozinofilă.

epidermului, cu formare concomitentă de vezicule. **Necroliza epidermică toxică** este o formă mai rară și mai severă a acestei boli, în care necroza se extinde în întreaga grosime a epidermului.

Aspecte clinice

Eritemul polimorf poate avea grade diferite de severitate. Formele asociate cu infecții (de obicei cu herpesvirus) sunt mai puțin severe. Eritemul polimorf cauzat de medicamente poate progresa până la erupții mai severe, grave, cu potențial letal, precum sindromul Stevens-Johnson sau necroliza epidermică toxică. Aceste forme pot avea risc vital deoarece produc descuamarea unor porțiuni mari de epiderm, urmată de pierderi lichidiene și infecții similare cu cele care apar la pacienții cu arsuri. Aceste forme severe ale bolii apar de obicei ca reacții idiopatice la medicamente.

DERMATOZELE INFLAMATORII CRONICE

Dermatozele inflamatorii cronice sunt afecțiuni cutanate persistente, ale căror trăsături caracteristice devin evidente după mai multe luni, sau mai mulți ani, deși există și cazuri în care pot debuta sub o formă acută. În unele dermatoze

inflamatorii cronice, suprafața tegumentului este îngroșată din cauza formării excesive de scuame și a exfolierii (descuamării).

Psoriazisul

Psoriazisul este una din dermatozele inflamatorii cronice frecvente care afectează 1-2% din populația SUA. Studii epidemiologice recente au indicat că psoriazisul se asociază cu risc crescut de infarct miocardic și accident vascular cerebral, o relație care poate fi legată de prezența unei stări inflamatorii cronice. La până la 10% din pacienți, psoriazisul se asociază cu artrită, care în unele cazuri poate fi severă.

PATOGENEZĂ

Psoriazisul este o boală imună multifactorială; atât factorii genetici (e.g. tipurile antigenelor leucocitare umane [HLA]), cât și factorii de mediu contribuie la riscul de boală. Nu se cunoaște dacă antigenele declanșatoare sunt proprii sau din mediul înconjurător. În epiderm se acumulează populații de limfocite T activate și provenite din derm, printre care se numără celule T_H17 și T_H1 CD4+ și celule T CD8+. Aceste celule secretă citokine și factori de creștere, care induc hiperproliferarea cheratinocitelor, cu formarea leziunilor caracteristice. La persoanele susceptibile, leziunile psoriaziforme pot fi provocate prin traumatism local (**fenomenul Koebner**), care poate induce un răspuns inflamator local ce precede dezvoltarea leziunilor. Studiile de asociere la nivelul întregului genom (GWAS) au corelat riscul crescut de psoriazis cu polimorfismul locusurilor și genelor HLA, care afectează prezentarea antigenului, calea TNF și funcția de barieră a tegumentului.

MORFOLOGIE

Leziunea tipică este o **placă bine delimitată, de culoare roz, acoperită de scuame alb-argintii care pot fi ușor îndepărtate** (Fig. 23-3, A). Se observă îngroșarea marcată a epidermului (**acantoză**), cu alungirea uniformă a creștelor epidermice (Fig. 23-3, B). Aspectul acestei extensii în profunzime a fost asemănat cu „eprubetele într-un stativ”. Rata crescută a regenerării epidermice și lipsa maturării duc la **pierderea stratului granulos și paracheratoză excesivă**. Se observă și atrofia epidermului care acoperă vârful papilelor dermice (atrofie suprapapilară), precum și prezența de vase dilatate și sinuoase la nivelul papilelor. Aceste vase sângerează ușor la îndepărtarea scuamelor, ceea ce duce la apariția a numeroase hemoragii punctiforme (**semnul Auspitz**). Neutrofilele formează mici agregate atât în epidermul superficial spongios, cât și în stratul cornos paracheratozic. Modificări asemănătoare pot fi prezente și în infecțiile fungice superficiale, care trebuie să fie excluse prin colorații speciale.

Aspecte clinice

Psoriazul afectează cel mai frecvent tegumentul care acoperă coatele, genunchii, scalpul, zonele lombosacrale, șanțul interfesier și glandul penian. Modificările unghiale de la nivelul degetelor mâinilor și picioarelor apar în 30%

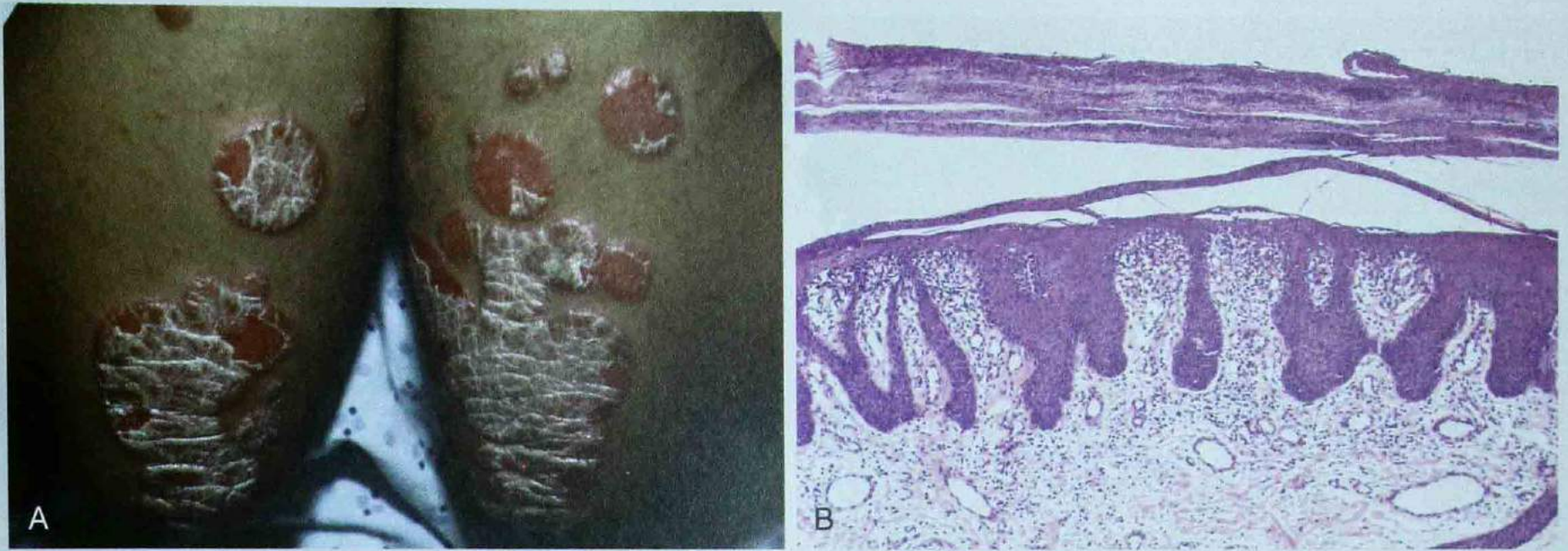


Figura 23-3 Psoriazis. **A**, Plăci cronice de psoriazis, eritematoase, cu scuame alb-argintii pe suprafață. **B**, Examinarea microscopică relevă hiperplazia marcată a epidermului, alungirea uniformă a rete ridges (rețeaua interpapilară) (hiperplazie psoriaziformă) și paracheratoză marcată, cu infiltrat focal cu neutrofile.

din cazuri. În majoritatea cazurilor, psoriazisul are distribuție limitată, dar pot exista și forme severe cu afectare largă. Subtipurile clinice ale bolii se definesc în funcție de modul de distribuție a leziunilor și de gradul severității. Tratamentul are ca scop prevenirea eliberării mediatorilor inflamației, precum și a acțiunii acestora. În funcție de gradul de severitate a bolii, se pot administra AINS, agenți imunosupresori ca ciclosporina, și antagoniști ai TNF. În prezent se testează agenți noi, care inhibă răspunsurile imune ale T_H17 și T_H1 .

Lichenul plan

„Plăci și papule plane, pruriginoase, purpurii, poligonale” reprezintă *P*-urile greu de pronunțat care descriu această afecțiune a tegumentului și a mucoaselor pavimentoase. Leziunile apar în urma unui răspuns imun citotoxic, mediat de celulele T CD8+ și îndreptat împotriva antigenelor din stratul bazal și din joncțiunea dermo-epidermică. Aceste antigene sunt produse prin mecanisme necunoscute, posibil ca o consecință a unei infecții virale sau a expunerii la medicamente.

MORFOLOGIE

Leziunile cutanate din lichenul plan constau în **papule pruriginoase, violacee, cu suprafață plană**, care pot conflua local pentru a forma plăci (Fig. 23-4, A). Aceste papule sunt adesea accentuate de puncte sau linii albe, numite **striuri Wickham**. Hiperpigmentarea poate rezulta prin pierderea de melanină în derm, în urma distrugerii cheratinocitelor. Microscopic, lichenul plan este un tip de **dermatită de interfață**, denumită astfel deoarece leziunile sunt concentrate la interfața epiteliului scuamos cu dermul papilar. De-a lungul joncțiunii dermo-epidermice apare un infiltrat limfocitar dens „în bandă” (Fig. 23-4, B). Limfocitele sunt strâns aderente de cheratinocitele bazale, care adesea se atrofiază sau se necrozează. Posibil ca răspuns la lezare, celulele bazale preiau aspectul celulelor mai mature ale stratului spinos (scuamotizare). Această configurație a inflamației face ca interfața dermo-epidermică să preia un contur angular, în zig-zag („dinți de fierăstrău”). În dermul papilar inflammat se observă celule bazale anucleate, necrotice,

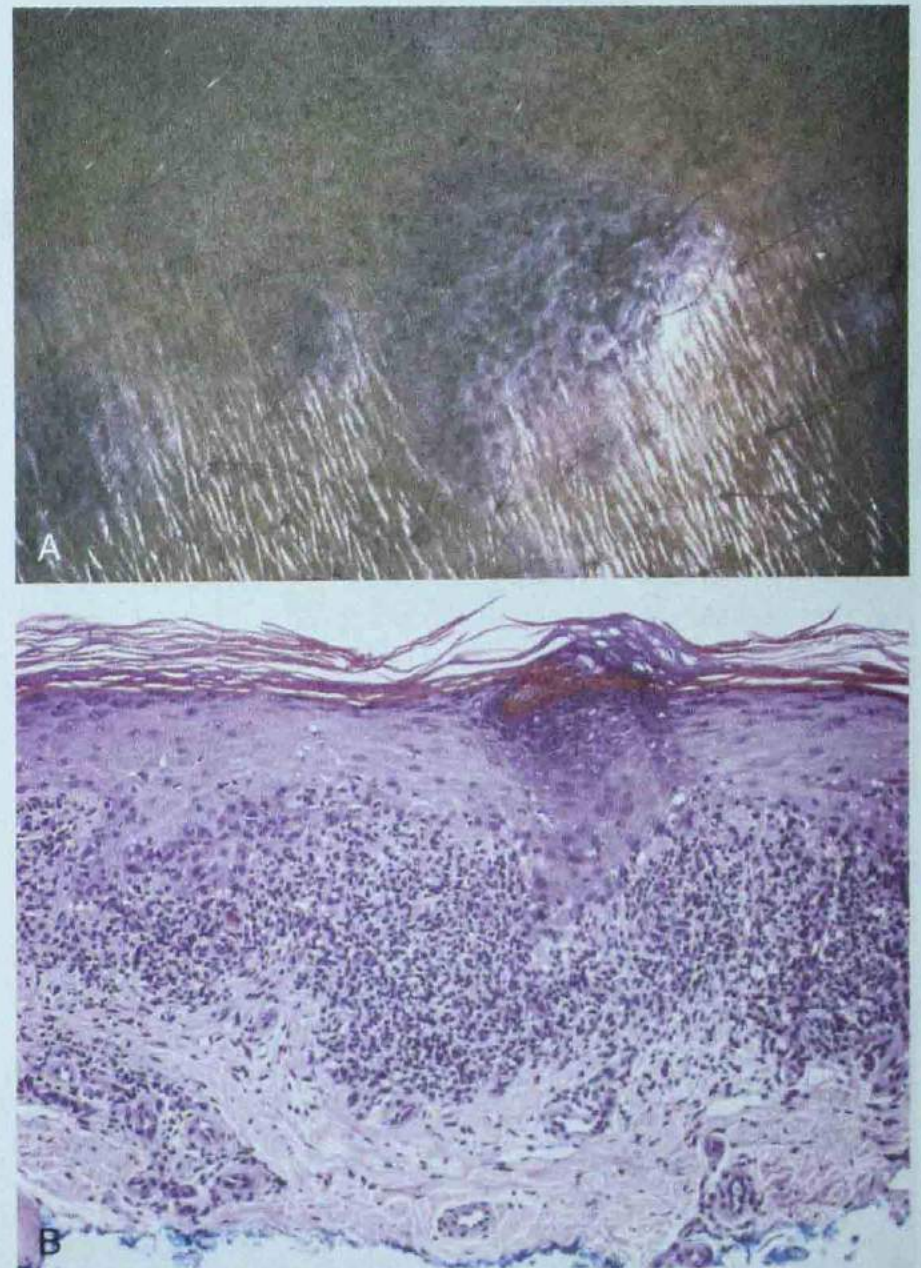


Figura 23-4 Lichen plan. **A**, Această papulă poligonală roz-purpurie, cu suprafața plană prezintă o rețea de linii albe numite striuri Wickham. **B**, Caracteristicile microscopice includ un infiltrat limfocitar „în bandă” de-a lungul joncțiunii dermo-epidermice, hipercheratoză, hipergranuloză și rețea interpapilară (rete ridges) ascuțită („dinți de fierăstrău”), care rezultă în urma lezării cronice a stratului celular bazal.

cunoscute drept corpi coloizi sau **corpi Civatte**. Deși aceste modificări au unele asemănări cu cele din eritemul polimorf (discutat mai sus), lichenul plan prezintă trăsături clare de cronicitate, respectiv hiperplazia, hipergranuloza și hipercheratoza.

Aspectele clinice

Lichenul plan este o afecțiune rară, care de obicei apare la adulții de vârstă mijlocie. Leziunile cutanate sunt multiple, de obicei distribuite simetric, în special la nivelul extremităților, și în mod frecvent apar în jurul articulației pumnului, a coatelor și pe glandul penian. În aproximativ 70% din cazuri afectează și mucoasa bucală, unde leziunile sunt sub forma unor papule albe cu aspect reticulat. De obicei, leziunile cutanate din lichenul plan se remit spontan în 1-2 ani, dar leziunile din cavitatea bucală pot persista și pot fi suficient de severe pentru a cauza disconfort în timpul ingestiei alimentelor.

Lichenul simplu cronic

Lichenul simplu cronic se manifestă ca o îngroșare a tegumentului, care ia un aspect asemănător cu lichenul de pe un arbore. Reprezintă un răspuns la traumatisme locale repetitive, precum fricțiune sau grataj continuu. Există și forme nodulare, denumite *prurigo nodular*. Patogeneza lichenului simplu cronic nu a fost elucidată, dar se presupune că traumatismele induc hiperplazie epitelială și în final cicatrici dermice.

MORFOLOGIE

Lichenul simplu cronic se caracterizează prin **acantoză**, **hipercheratoză** și **hipergranuloză**. De asemenea, este prezentă și alungirea rețelei interpapilare (rete ridges), fibroza dermului papilar și un infiltrat inflamator dermic cronic (Fig. 23-5). De reținut că aceste leziuni sunt asemănătoare cu tegumentul normal volar (palmar sau plantar), unde îngroșarea cutanată este o adaptare la stresul mecanic repetitiv.

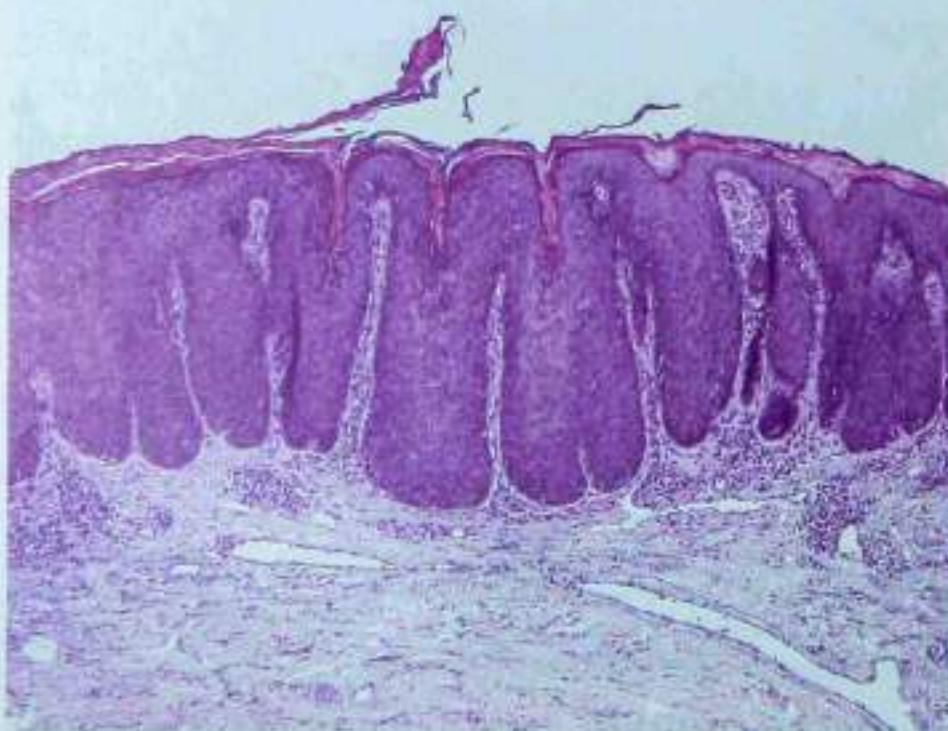


Figura 23-5 Lichen simplu cronic. Acanțoză cu hipercheratoză și hipergranuloză sunt caracteristice. Alte două trăsături comune sunt fibroza dermică și ectazia vasculară.

Aspecte clinice

Leziunile sunt adesea reliefate, eritematoase și scuamoase și pot fi confundate cu tumorile cheratinocitare. Lichenul simplu cronic se poate suprapune pe o altă dermatoză (adesea pruriginoasă) pe care o poate masca. De aceea, este important de exclus o cauză primară înainte de a stabili faptul că leziunea este în totalitate indusă de traumatisme.

REZUMAT

Dermatozele inflamatorii

- Există multe dermatoze inflamatorii specifice, care pot fi mediate de anticorpi de tip IgE (urticaria), celule T antigen-specifice (eczema, eritemul polimorf și psoriazisul) sau traumatisme (lichenul simplu cronic).
- Aceste afecțiuni pot fi grupate pe baza aspectului inflamației (e.g. dermatita de interfață din lichenul plan și eritemul polimorf).
- Corelarea cu aspectul clinic este esențială pentru diagnosticul anumitor boli cutanate, deoarece multe prezintă trăsături care se suprapun și care sunt nespecifice din punct de vedere histologic.

DERMATOZELE INFECȚIOASE

Infecțiile bacteriene

Numeroase infecții bacteriene pot afecta tegumentul. Acestea variază de la infecții superficiale, cunoscute ca *impetigo*, la abcese dermice profunde, cauzate de germeni anaerobi ca *Pseudomonas aeruginosa*, și asociate plăgilor prin înțepătură. Patogeneza este similară cu cea a infecțiilor microbiene cu altă localizare (Capitolul 8). În această secțiune este discutat numai impetigo.

MORFOLOGIE

Impetigo se caracterizează printr-o acumulare de neutrofile sub stratul cornos, cu formarea unei pustule subcornose. Aceste fenomene sunt însoțite de modificări epidermice reactive nespecifice și de inflamația dermului superficial. Bacteriile de tip coci pot fi evidențiate în epidermul superficial pe colorația Gram.

Aspecte clinice

Impetigo, una din cele mai frecvente infecții bacteriene cutanate, se întâlnește în special la copii. Agentul etiologic este de obicei *Staphylococcus aureus* sau, mai puțin frecvent, *Streptococcus pyogenes*, și în mod tipic este dobândit prin contactul direct cu o sursă infecțioasă. Impetigo debutează frecvent ca o maculă unică mică, de obicei la nivelul extremităților sau al feței, în apropierea nasului sau a gurii (Fig. 23-6), care evoluează rapid într-o leziune mai mare acoperită de o crustă din ser uscat, de culoarea mierii. Persoanele purtătoare de *S. aureus* sau *S. pyogenes* (de obicei nazal sau anal) sunt mai predispuse la această afecțiune. Culturile microbiene, urmate de stabilirea sensibilității la antibiotice prin antibiogramă, sunt utile în abordarea clinică. O formă buloasă mai puțin comună de impetigo al copilăriei poate mima o afecțiune buloasă autoimună.



Figura 23-6 Impetigo. Brațul acestui copil prezintă o infecție bacteriană superficială care produce leziuni caracteristice eritematoase, asemănătoare crustelor și acoperite de ser uscat.

(Prin amabilitatea Dr. Angela Wyatt, Bellaire, Texas)

Infecțiile fungice

Infecțiile fungice sunt de mai multe tipuri și variază de la infecții superficiale cu *Tinea* sau *Candida* spp. până la infecții grave cu *Aspergillus* spp. la persoanele imunodeprimite. Infecțiile fungice pot fi superficiale (cu interesarea stratului cornos, a părului și a unghiilor), profunde (la nivelul dermului sau țesutului subcutanat) sau sistemice. Ultimul tip apare prin diseminare hematogenă, de obicei la un pacient imunodeprimat.

MORFOLOGIE

Aspectul histologic variază în funcție de microorganism, de răspunsul gazdei și de gradul de suprainfecție. Infecțiile superficiale se asociază cu un infiltrat neutrofilic în epiderm. Unele infecții determină o dermatită eczematiformă ușoară, cu neutrofile intraepidermice, în timp ce alte infecții (e.g. *Candida*) pot produce hiperplazie psoriaziformă. Infecțiile fungice profunde produc o afectare tisulară mai mare și provoacă frecvent o reacție granulomatoasă, probabil indusă printr-un răspuns imun mai puternic al gazdei. *Aspergillus* poate fi angioinvasiv. Colorațiile cu acid periodic și reactiv Schiff (PAS) și argint-metenamină Gomori pot fi utile în identificarea microorganismelor fungice.

Aspecte clinice

Infecțiile superficiale produc de obicei macule eritematoase cu scuame superficiale care pot fi pruriginoase, pe când infecțiile profunde, cum sunt cele cu *Aspergillus* spp. la pacienții imunocompromiși, sunt eritematoase, nodulare și uneori prezintă semne de hemoragie locală. Infecțiile superficiale cu *Candida* produc frecvent leziuni care mimează psoriazisul, de aceea este esențială excluderea infecțiilor fungice atunci când se ia în considerare diagnosticarea unui caz nou de psoriazis.

Verucile (negii)

Verucile sunt leziuni frecvente în copilărie și adolescență, deși pot fi întâlnite la orice grupă de vârstă. Sunt cauzate de papilomavirusul uman (HPV). De obicei transmiterea are loc prin contactul direct cu un individ infectat sau prin

auto-inoculare. De obicei, verucile sunt auto-limitate și cel mai adesea regresează spontan în 6-24 luni.

PATOGENEZĂ

Așa cum s-a menționat mai sus, verucile sunt cauzate de HPV. Unii membri ai familiei HPV sunt asociați cu leziuni preneoplazice sau cancere invazive ale regiunii anogenitale (Capitolele 5 și 17). Spre deosebire de carcinoamele asociate cu HPV, majoritatea verucilor sunt cauzate de subtipuri de HPV cu risc scăzut, care nu prezintă potențial de transformare malignă. Ca și virusurile cu risc înalt, aceste virusuri cu risc scăzut exprimă oncoproteinele virale E6 și E7, care determină creștere celulară necontrolată și supraviețuire mai mare a celulelor. Nu este clar motivul pentru care virusurile cu risc scăzut produc veruci și nu cancer; ca posibile motive au fost propuse unele deosebiri funcționale subtile datorate variației structurale a proteinelor E6 și E7, care afectează interacțiunea cu proteinele gazdei, precum și deosebiri în capacitatea diferitelor tulpini virale de a evita răspunsul imun. În mod normal, răspunsul imun limitează creșterea acestor tumori, iar imunosupresia se asociază cu creșterea numărului sau dimensiunii verucilor.

MORFOLOGIE

Diferitele tipuri de veruci se identifică pe baza aspectului lor macroscopic și a localizării și în general sunt produse de subtipuri distincte de HPV. **Veruca vulgară** (Fig. 23-7, A), cel mai frecvent tip de verucă, poate apărea oriunde pe tegument, dar de obicei apare pe fețele dorsale ale mâinilor și în zonele periunghiile, unde se prezintă ca o papulă de culoare gri-albicioasă până la brun deschis, plană sau convexă, cu diametru între 0,1 și 1 cm, și suprafață rugoasă, papilomatoasă. **Veruca plană**, sau **veruca plată**, este frecvent întâlnită pe față sau pe fețele dorsale ale mâinilor. Aceste veruci sunt leziuni maculare plane, netede, de culoare brun deschis. **Veruca plantară** și **veruca palmară** apar la nivelul plantelor, respectiv al palmelor. Aceste leziuni aspre, scuamoase pot ajunge până la 1-2 cm în diametru și apoi confluează pentru a forma o zonă ce poate fi confundată cu un banal calus. **Condyloma acuminatum (veruca veneriană)** apare la nivelul penisului, al organelor genitale feminine, al uretrei sau al regiunii perianale (Capitolele 17 și 18). Trăsăturile histologice comune ale verucilor sunt **hiperplazia epidermică**, care adesea are aspect ondulat (așa-numita hiperplazie epidermică verucoasă sau papilomatoasă) (Fig. 23-7, B, sus), și vacuolizarea citoplasmatică (**koilocitoza**), care implică preferențial straturile epidermului superficial și produce un halou clar în jurul nucleilor infectați. Celulele infectate pot conține și granule evidente de cheratohialin și agregate proteice intracitoplasmice eozinofilice neregulate, ca rezultat al maturării anormale (Fig. 23-7, B, jos).

AFECTIUNILE BULOASE (VEZICULOASE)

Deși veziculele și bulele apar ca o manifestare secundară în cadrul mai multor boli (e.g. infecțiile cu herpesvirusuri, dermatita spongiotică), există un grup de afecțiuni în care



Figura 23-7 Verucă vulgară. **A**, Veruci multiple, cu suprafețe papilomatoase, aspre, caracteristice. **B**, Microscopic, verucile comune conțin zone de proliferare papilară a epidermului, cu dispunere radiară simetrică, asemenea vârfulor unei coroane (*sus*). Cu un obiectiv mai mare se observă nucleii palizi, granule evidente de cheratohialin și leziuni citopatice virale (*jos*).

acestea constituie trăsătura primară și cea mai distinctivă. În aceste afecțiuni, veziculele tind să se dezvolte în anumite regiuni cutanate, o particularitate morfologică extrem de importantă pentru diagnostic (Fig. 23-8).

Pemfigusul (vulgar și foliaceu)

Pemfigusul este o afecțiune buloasă autoimună rară, care apare în urma pierderii legăturilor intercelulare normale de la nivelul epidermului și al epiteliului mucoaselor pavimentoase.

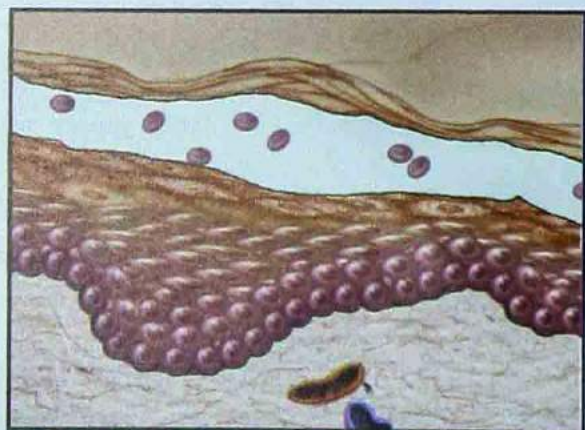
Există trei variante principale:

- Pemfigus vulgar (cel mai comun tip)
- Pemfigus foliaceu
- Pemfigus paraneoplazic

Ultima entitate se asociază cu neoplazii interne și nu este discutată aici.

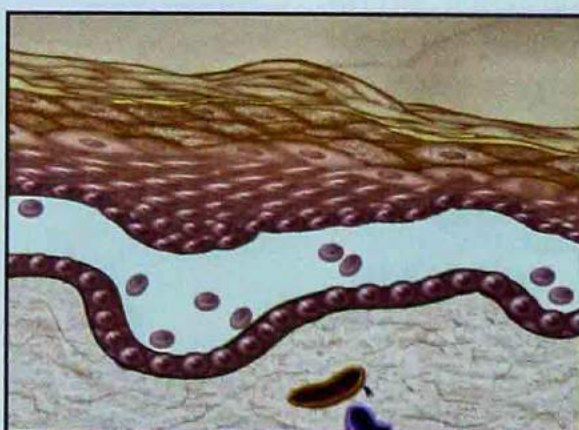
PATOGENEZĂ

Atât pemfigusul vulgar, cât și pemfigusul foliaceu sunt boli autoimune, în care leziunile sunt cauzate de reacții de hipersensibilitate mediate de anticorpi (tip II) (Capitolul 4).



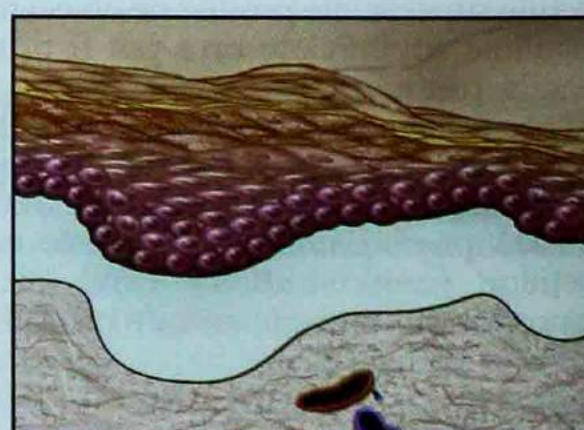
A

Subcornos



B

Suprabazal



C

Subepidermic

Figura 23-8 Nivelurile de formare a veziculelor. **A**, Subcornos (ca în pemfigusul foliaceu). **B**, Suprabazal (ca în pemfigusul vulgar). **C**, Subepidermic (ca în pemfigoidul bulos sau dermatita herpetiformă). Nivelul la care se produce clivajul epidermului formează baza diagnosticului diferențial în afecțiunile buloase.

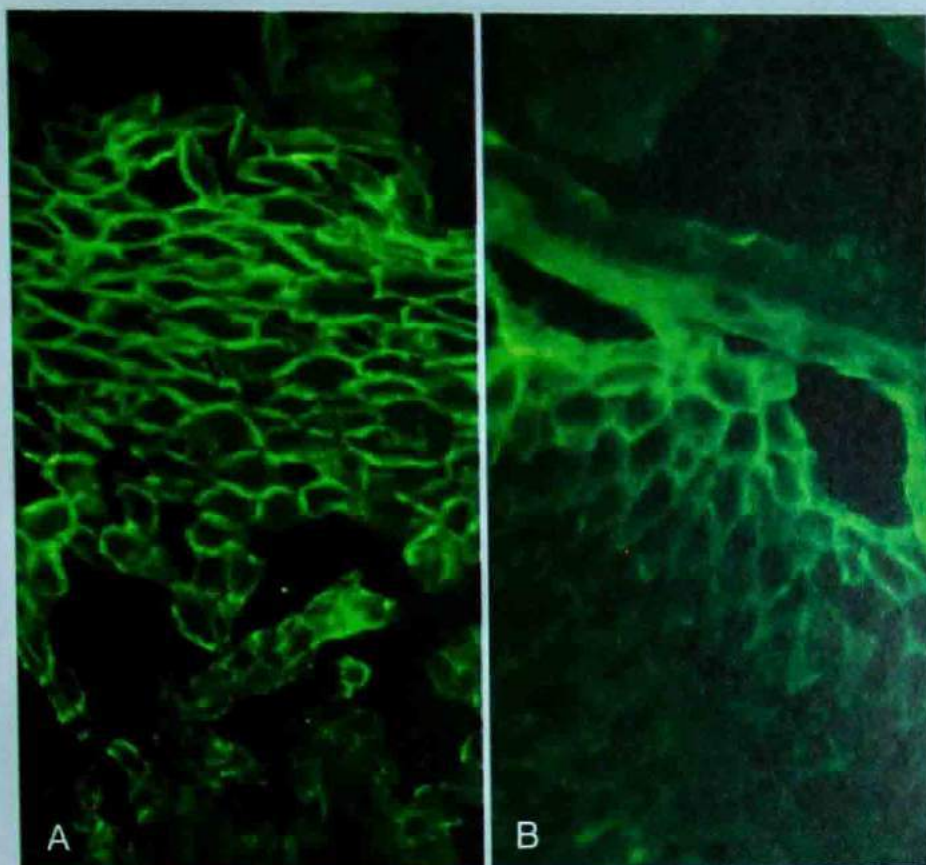


Figura 23-9 Imunofluorescență directă în pemfigus. **A**, Pemfigus vulgar. Există depozite uniforme de imunoglobuline și complement (verde) în jurul membranelor cheratinocitelor, cu aspect de „plasă de pescuit”. **B**, Pemfigus foliaceu. Depozitele de imunoglobulină se limitează la straturile superficiale ale epidermului.

Anticorpilor patogeni sunt autoanticorpi de tip IgG, care se leagă de proteinele desmozomale intercelulare (desmogleină tip 1 și tip 3) ale tegumentului și ale mucoaselor. Anticorpilor împiedică funcția de aderență intercelulară a desmozomilor și pot activa proteazele intercelulare. Distribuția acestor proteine în epiderm determină localizarea leziunilor. Prin studii de imunofluorescență directă se evidențiază un model lezional specific, în „plasă de pescuit”, al depozitelor intercelulare de IgG (Fig. 23-9). Ca și în alte boli autoimune, pemfigusul prezintă asocieri cu anumite alele HLA.

MORFOLOGIE

Pemfigusul vulgar, de departe cel mai comun tip, interesează atât mucoasa, cât și tegumentul, în special cel care acoperă scalpul, fața, axilele, organele genitale, trunchiul și zonele de presiune. Leziunile sunt reprezentate de vezicule și bule superficiale, flasce, care se rup ușor și lasă o eroziune adâncă, extensivă, acoperită de o crustă seroasă (Fig. 23-10, A). **Pemfigusul foliaceu**, o formă rară de pemfigus, mai benignă, se caracterizează prin bule limitate la nivelul tegumentului, cu afectare mai puțin frecventă a mucoaselor. În această afecțiune, veziculele sunt superficiale, astfel încât se observă mai multe zone limitate de eritem și de cruste ale veziculațiilor rupte (Fig. 23-11, A).

În toate formele de pemfigus, numitorul comun histologic este **acantoliza**, liza joncțiunilor intercelulare care asigură aderența între celule epiteliale scuamoase vecine, ducând la aspectul rotunjit al celulelor detașate. În pemfigusul vulgar, acantoliza implică selectiv stratul celular aflat imediat deasupra stratului bazal, cu formarea unei **vezicule acantolitice supra-bazale** (Fig. 23-10, B). În pemfigusul foliaceu, acantoliza implică selectiv epidermul superficial la

nivelul stratului granulos (Fig. 23-11, B). Toate formele de pemfigus sunt însoțite de infiltrat inflamator dermic superficial variabil, alcătuit din limfocite, macrofage și eozinofile.

Aspecte clinice

Pemfigusul vulgar este o boală rară care apare cel mai frecvent la persoanele vârstnice și afectează mai frecvent femeile decât bărbații. Leziunile sunt dureroase, în special dacă se rup, iar infecțiile secundare sunt frecvente. Majoritatea cazurilor se asociază cu afectare orofaringiană, într-un anumit moment în cursul evoluției. Majoritatea pacienților necesită terapie imunosupresoare, uneori pentru tot restul vieții. Există și medicamente care pot provoca pemfigus, iar în acest caz, pacienții se prezintă mai frecvent cu pemfigus foliaceu, decât cu pemfigus vulgar. Există și o formă endemică neobișnuită de pemfigus foliaceu, în America de Sud (*fogo selvagem*), care se presupune că este asociată cu înțepătura muștei negre.

Pemfigoidul bulos

Pemfigoidul bulos este o altă afecțiune buloasă dobândită, cu mecanism autoimun.

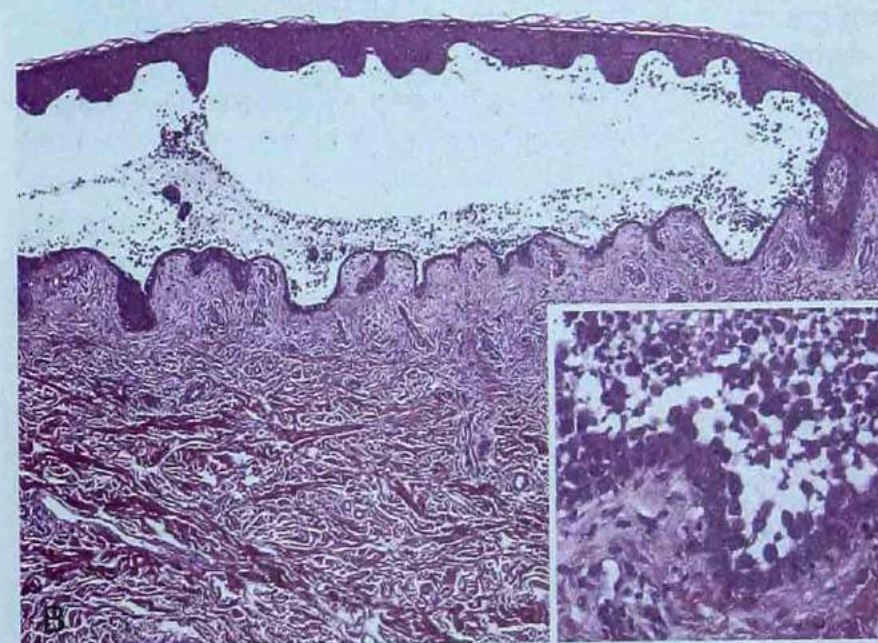


Figura 23-10 Pemfigus vulgar. **A**, Această eroziune de la nivelul gambei este formată dintr-un grup de vezicule confluate, „decoptate”. **B**, Acanoliza suprabazală formează o veziculă intraepidermică, în care sunt numeroase cheratinocite rotunjite, disociate (acantolitice) (medalion).

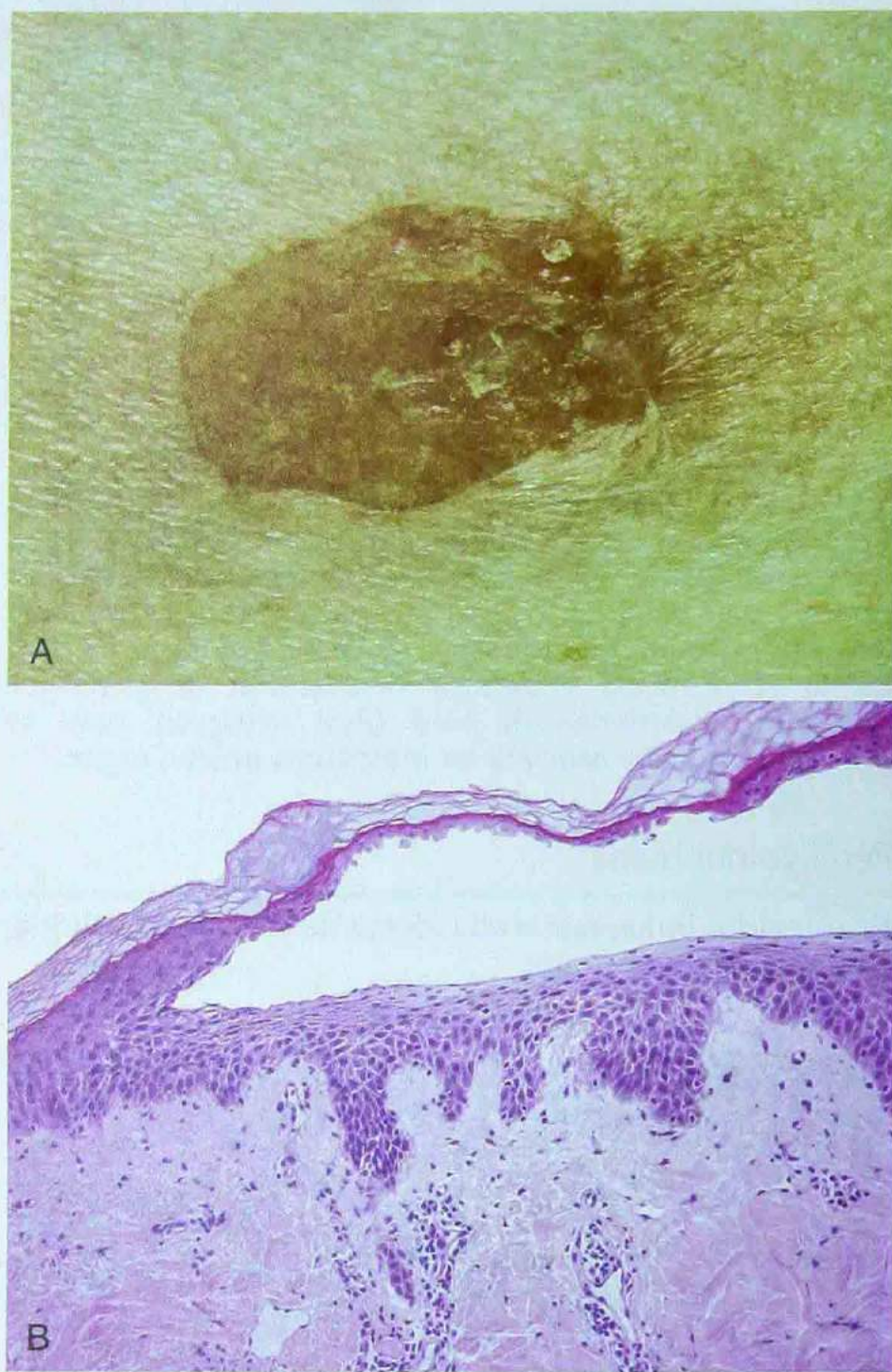


Figura 23-11 Pemfigus foliaceu. **A**, Aspectul macroscopic al unei bule tipice, care este mai puțin erodată decât cea observată în pemfigusul vulgar. **B**, Aspectul microscopic al unei vezicule subcorneale tipice.

PATOGENEZĂ

Formarea de vezicule în pemfigoidul bulos este declanșată de acumulări liniare de anticorpi de tip IgG și complement în membrana bazală a epidermului (Fig. 23-12, A). Reactivitatea afectează și plăcile de ancorare ale membranei bazale (hemidesmozomi), acolo unde există cea mai mare densitate de antigene în pemfigoidul bulos (colagenul tip XVII). Această proteină este implicată în mod normal în aderența dermoepidermică. Autoanticorpii IgG îndreptați împotriva componentelor hemidesmozomilor fixează complementul și provoacă leziuni tisulare prin recrutare de neutrofile și eozinofile.

MORFOLOGIE

În general, leziunile din pemfigoidul bulos se prezintă sub formă de bule aflate în tensiune și pline cu lichid clar, dispuse pe un tegument normal sau eritematos (Fig. 23-12, B). Pemfigoidul bulos se caracterizează prin vezicule **subepidermice neacantolitice**. Leziunile incipiente prezintă un infiltrat perivascular, cu limfocite și un număr variabil de eozinofile, ocazional neutrofile, edem dermic superficial și formare de vacuole în stratul bazal. În ultimă instanță, în stratul bazal

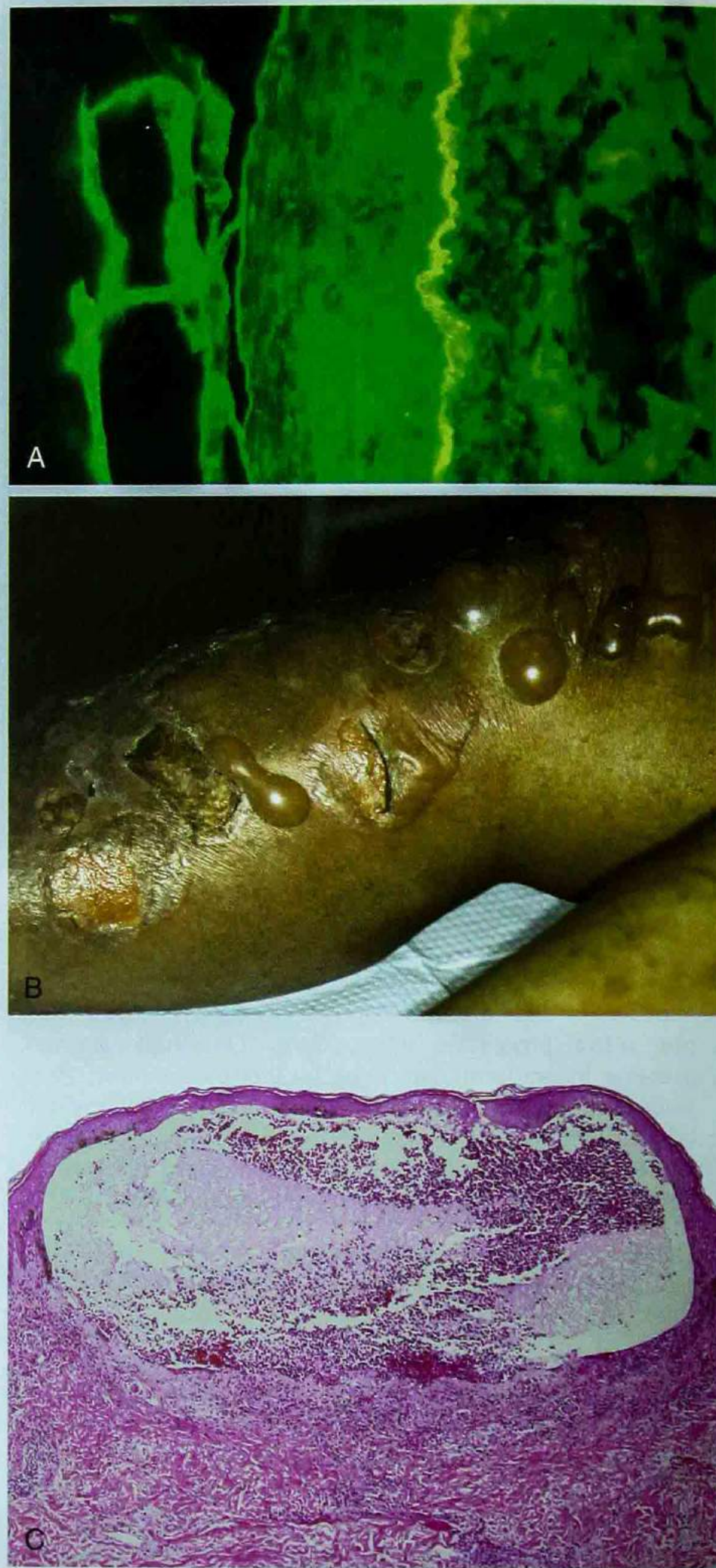


Figura 23-12 Pemfigoid bulos. **A**, Depozite de anticorpi IgG detectate prin imunofluorescență directă sub formă unei benzi liniare, de-a lungul zonei subepidermice a membranei bazale (epidermul este în partea stângă a benzii fluorescente). **B**, Aspectul macroscopic al veziculelor pline cu lichid și aflate în tensiune. **C**, O veziculă subepidermică cu infiltrat inflamator bogat în eozinofile.

(C, Prin amabilitatea Dr. Victor G. Prieto, Houston, Texas)

vacuolizat se formează o veziculă plină cu lichid (Fig. 23-12, C). Plafonul veziculei este reprezentat de epiderm cu grosime normală, cu joncțiuni intercelulare intacte, o deosebire esențială față de veziculele din pemfigus.

Aspecte clinice

Bulele nu se rup la fel de repede ca în pemfigus și, dacă nu apar complicații infecțioase, se vindecă fără formare de cicatrici. Boala tinde să evolueze cu remisiuni și recidive și răspunde la agenți imunosupresori topici sau sistemici. Pemfigoidul gestațional (cunoscut și ca *herpes gestationis*, termen incorect folosit) este un subtip clinic diferit, care debutează brusc în trimestrul al doilea sau al treilea de sarcină. Este cauzat și de autoanticorpi împotriva antigenului pemfigoidului bulos (BPAG). În mod uzual se remite după naștere, dar poate să reapară în timpul sarcinilor următoare.

Dermatita herpetiformă

Dermatita herpetiformă este un alt tip de afecțiune buloasă autoimună, caracterizată prin *leziuni urticariene* extrem de *pruriginoase* și *vezicule grupate*. Boala afectează în special bărbații, în decadele a treia și a patra de viață. În până la 80% din cazuri, apare în asociere cu boala celiacă (enteropatia la gluten); invers, doar un număr mic de pacienți cu boală celiacă dezvoltă dermatită herpetiformă. Ca și boala celiacă, dermatita herpetiformă răspunde la dieta fără gluten.

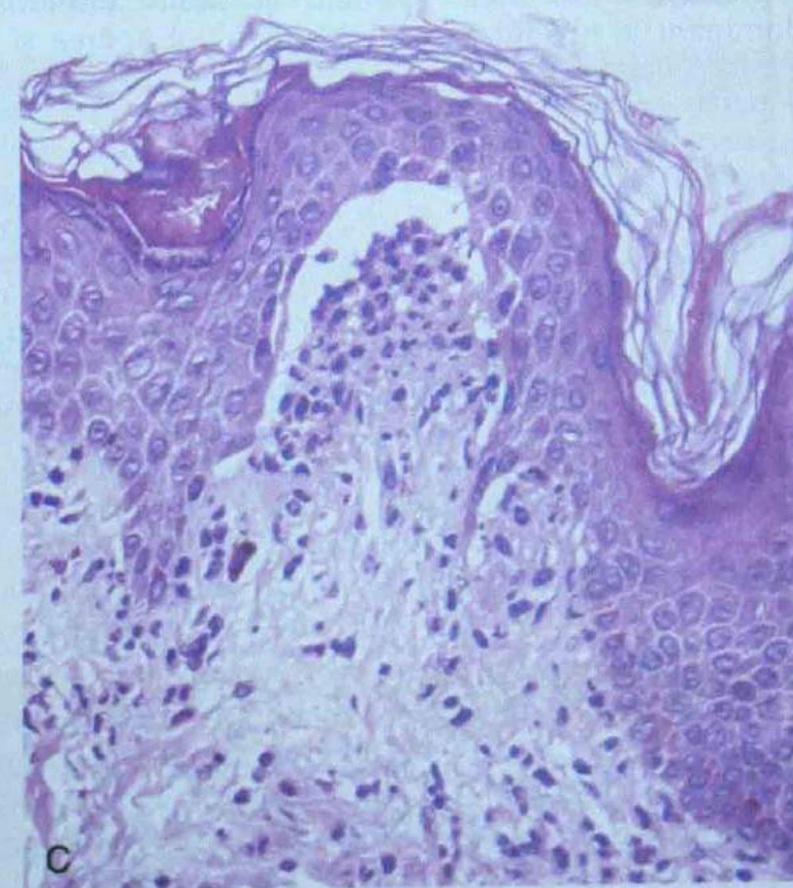
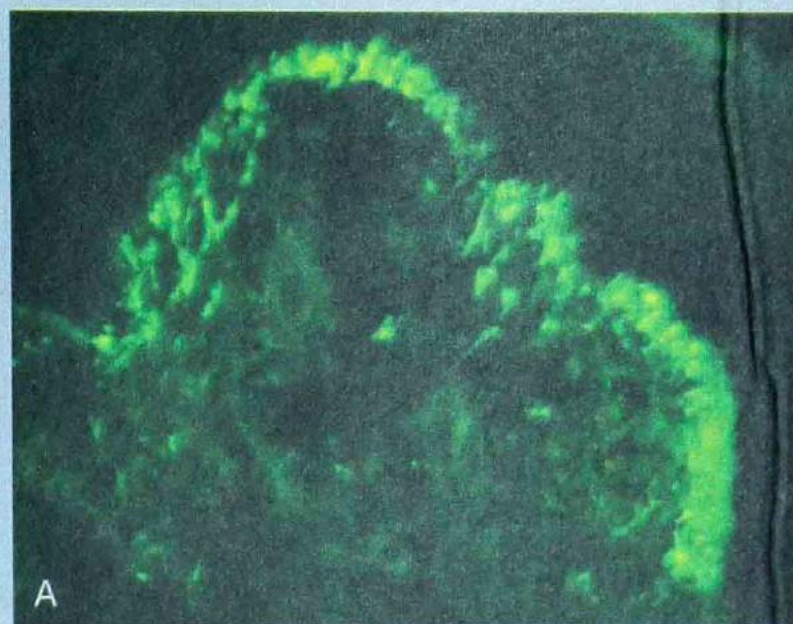
PATOGENEZĂ

Asocierea strânsă a dermatitei herpetiforme cu boala celiacă este un indiciu în legătură cu patogeniza acesteia. Persoanele predispuse genetic dezvoltă anticorpi IgA împotriva glutenului din alimente (derivat din gliadină, o proteină din grâu), precum și autoanticorpi IgA care interacționează cu endomisiumul și transglutaminazele tisulare, inclusiv cu transglutaminaza epidermică exprimată de cheratinocite. La imunofluorescență directă, tegumentul prezintă **depozite granulare de IgA**, discontinue, localizate selectiv în vârful papilelor dermice (Fig. 23-13, A). Aceste depozite, împreună cu inflamația asociată, produc vezicule subepidermice.

MORFOLOGIE

Leziunile de dermatită herpetiformă sunt bilaterale, simetrice și grupate. Acestea interesează în mod preferențial suprafețele de extensie, umerii, genunchii, partea superioară a toracelui posterior și fesele (Fig. 23-13, B). Inițial, în **vârful papilelor dermice** se acumulează selectiv neutrofile, cu formare de mici microabcese (Fig. 23-13, C). Celulele bazale supraiacente acestor microabcese prezintă vacuole și apar mici zone de clivaj dermoepidermic, dar în final confluează pentru a forma o **veziculă subepidermică** adevărată.

Figura 23-13 Dermatită herpetiformă. **A**, Depozitele selective de autoanticorpi IgA la vârful papilelor dermice sunt caracteristice. **B**, Leziunile constau din vezicule eritematoase intacte și erodate (de obicei în urma gratajului), adesea grupate (observate aici la nivelul coatelor și al brațelor). **C**, Veziculele se asociază cu lezarea celulelor stratului bazal, inițial din cauza acumulării de neutrofile (microabcese) la nivelul vârfului papilelor dermice. (A, Prin amabilitatea Dr. Victor G. Prieto, Houston, Texas.)



REZUMAT

Afecțiunile buloase

- Afecțiunile buloase se clasifică în funcție de nivelul la care se produce clivarea epidermului.
- Aceste afecțiuni sunt adesea cauzate de autoanticorpi specifici împotriva epitelului sau a proteinelor membranei bazale, care duc la detașarea cheratinocitelor unele de altele (acantoliză).
- Pemfigusul se asociază cu autoanticorpi IgG împotriva a diverse desmogleine intercelulare, ceea ce duce la formarea de bule, situate fie la nivel subcornos (pemfigus foliaceu), fie suprabazal (pemfigus vulgar).
- Pemfigoidul bulos se asociază cu autoanticorpi IgG împotriva proteinelor membranei bazale și produce vezicule subepidermice.
- Dermatita herpetiformă se asociază cu autoanticorpi IgA împotriva fibrilelor care leagă membrana bazală epidermică de derm și se caracterizează prin vezicule subepidermice.

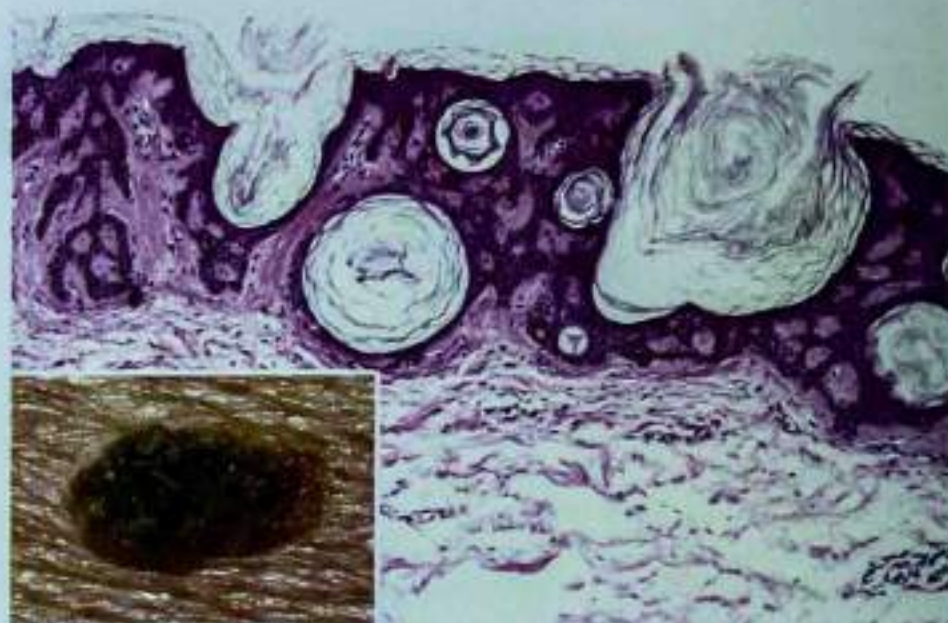


Figura 23-14 Cheratoză seboreică. Această leziune brună neregulată, ceroasă, aproape că pare a fi „lipită” pe tegument (*medalion*). La examinarea microscopică se observă că leziunea este alcătuită dintr-o proliferare ordonată de cheratinocite bazaloide, care tind să formeze microchisturi de cheratină (chisturi cornoase).

TUMORILE BENIGNE ȘI PREMALIGNE

Leziunile epiteliale benigne și premaligne

Leziunile tumorale epiteliale benigne sunt frecvente și probabil iau naștere din celulele stem aflate în epiderm și în foliculii piloși. Aceste tumori cresc până la o anumită dimensiune și în general nu suferă transformări maligne.

Cheratoza seboreică

Aceste tumori epidermice pigmentate sunt frecvent întâlnite și de obicei apar la persoanele de vârstă mijlocie sau avansată. Ele apar spontan și sunt numeroase predominant la nivelul trunchiului, dar pot apărea și pe extremități, cap și gât.

O parte importantă din aceste tumori suferă mutații activatoare ale receptorului 3 al factorului de creștere fibroblastică (FGF), care are activitate tirozin-kinazică de stimulare a căilor Ras și P13K/AKT. Cu excepția considerentelor estetice, cheratozele seboreice au de obicei o importanță clinică redusă. Totuși, la anumiți pacienți pot apărea sute de leziuni simultan, sub forma unui *sindrom paraneoplazic* (semnul Lesser-Trelat). În acest caz, pacienții pot avea tumori maligne, de obicei carcinoame ale tractului gastrointestinal, care produc factori de creștere ce stimulează proliferarea epidermică.

La nivel microscopic, cheratozele seboreice sunt compuse din plaje uniforme de celule mici, care se aseamănă cu celulele stratului bazal al epidermului normal (Fig. 23-14). Aceste celule bazaloide prezintă o pigmentare melanică variabilă, care conferă culoarea brună observată macroscopic. La suprafață există hipercheratoză, iar prezența de mici chisturi pline cu cheratină (chisturi cornoase) și apariția cheratinei în profunzime în masa tumorală principală (pseudochisturi cornoase) sunt trăsături specifice.

Cheratoza actinică

Tumori maligne ale epidermului (carcinomul scuamocelular) pot fi precedate de o serie de modificări displazice progresive. Deoarece de obicei aceste leziuni sunt rezultatul expunerii cronice la lumina solară și sunt asociate cu hipercheratoză, ele se numesc cheratoze actinice (legate de radiațiile solare). Faptul că toate cheratozele actinice evoluează în timp spre carcinom este doar o ipoteză. Multe leziuni regresează sau rămân stabile. Totuși, un număr suficient de mare se malignizează, ceea ce justifică excizia lor locală. O fracțiune mare din aceste leziuni se asociază cu mutații ale TP53, produse prin lezarea ADN-ului indusă de razele UV.

MORFOLOGIE

Cheratozele seboreice sunt **plăci rotunde, exofitice, numulare**, cu diametru ce variază de la câțiva milimetri la câțiva centimetri și care **par a fi lipite** (Fig. 23-14, *medalion*). Sunt de culoare brun deschis până la brun închis și au o suprafață catifelată sau granulară. Uneori, culoarea închisă sugerează un melanom, ceea ce impune excizia chirurgicală.

MORFOLOGIE

De obicei, cheratozele actinice sunt leziuni cu diametru mai mic de 1 cm, de culoare brun deschis sau roșu și aspre la atingere (ca hârtia abrazivă) (Fig. 23-15, A). La nivel microscopic, porțiunile inferioare ale epidermului prezintă **atipie citologică**, adesea asociată cu hiperplazia celulelor stratului bazal (Fig. 23-15, B) sau cu atrofie și subțiere difuză a epidermului. Dermul conține fibre elastice îngroșate, gri-albăstrui (elastoză solară), rezultatul lezării solare cronice. Stratul cornos este îngroșat, cu persistența nucleilor (paracheratoză). În unele leziuni există atipie pe întreaga grosime a epidermului. Astfel de leziuni sunt considerate forme de carcinom scuamocelular in situ (Fig. 23-15, C).

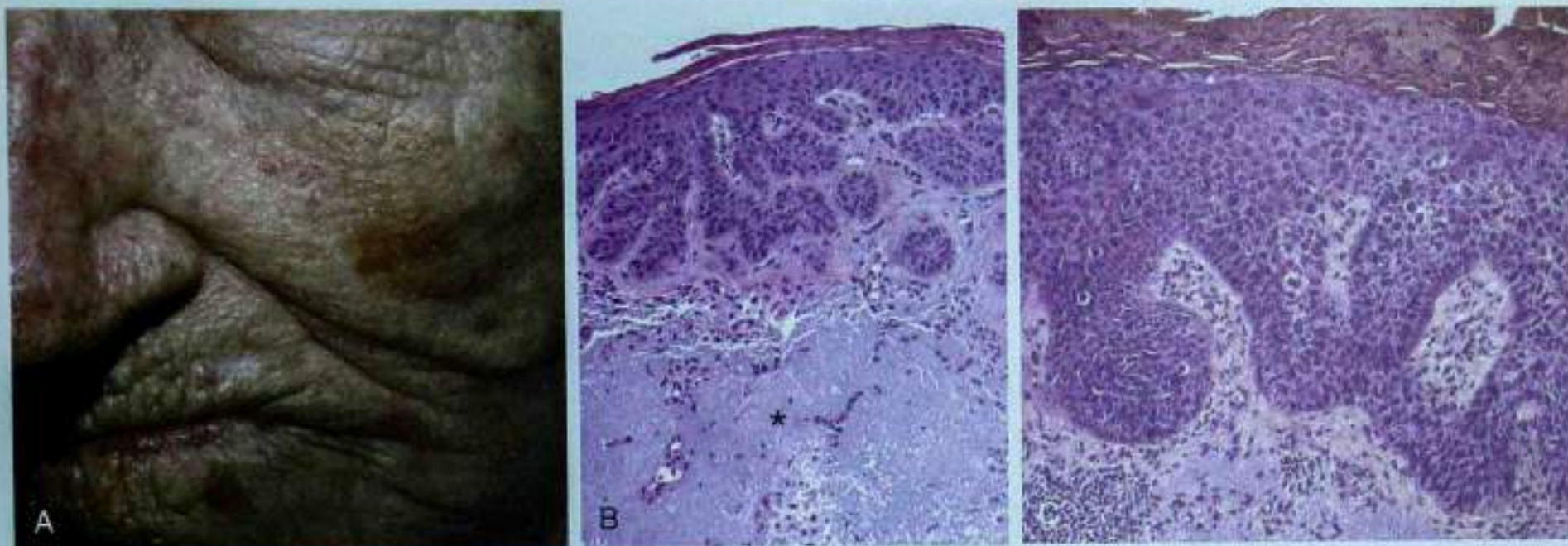


Figura 23-15 Cheratoză actinică. **A**, Majoritatea leziunilor sunt roșii și aspre (asemănătoare hârtiei abrazive) din cauza excesului de scuame, cum este vizibil la această pacientă care prezintă leziuni pe obraji, nas și menton. **B**, Atipii ale stratului bazal (displazie), cu muguri epiteliali și marcată hipercheratoză, paracheratoză și elastoză solară dermică (asterisc). **C**, În leziunile avansate există atipii în toată grosimea a epidermului, ceea ce le califică drept carcinom scuamocelular in situ.

Aspecte clinice

Cheratozele actinice sunt foarte frecvente la persoanele cu ten deschis la culoare și incidența lor crește odată cu vârsta și cu expunerea la soare. Așa cum era de așteptat, există o predilecție pentru zonele expuse la soare (față, brațe, fața dorsală a mâinilor). Aceste leziuni pot fi tratate prin crioterapie locală sau agenți topici.

REZUMAT

Leziunile epiteliale benigne și premaligne

- **Cheratozele seboreice:** Plăci rotunde, cu suprafață plană, apărute prin proliferarea celulelor bazale epidermice, care uneori conțin melanină. Hipercheratoza și chisturile pline cu cheratină sunt caracteristice.
- **Cheratozele actinice:** Prezente pe tegumentul expus la soare, aceste leziuni prezintă atipii citologice în straturile inferioare ale epidermului și rareori progresează către carcinom in situ.

ale genei *HRAS* și mutațiile cu pierdere a funcției receptorilor Notch, care transmit semnale ce reglează diferențierea epitelului pavimentos normal. Pe lângă inducerea de mutații, razele UV (în special razele de tip UVB) pot avea un efect imunosupresor temporar asupra tegumentului, prin afectarea prezentării antigenului de către celulele Langerhans. Acest efect poate contribui la carcinogeneză, prin scăderea mecanismelor de supraveghere imună. Pacienții cu imunosupresie cauzată de chimioterapie sau transplant de organ, sau care suferă de **xeroderma pigmentosum** prezintă un risc crescut. La persoanele imunodeprimite, în special primitorii de transplant de organ, tumorile sunt mai probabil asociate cu infecția cu HPV. Mutațiile *TP53* cauzate de lezarea ADN-ului indusă de razele UV sunt frecvente, la fel și mutațiile activatoare ale genei *HRAS*. Ca și carcinoamele scuamocelulare cu alte localizări, cele cutanate pot fi precedate de leziuni in situ.

Tumorile epidermice maligne

Carcinomul scuamocelular

Carcinomul scuamocelular este o tumoră frecventă care apare la persoanele vârstnice, pe regiunile expuse la soare. Aceste tumori au o incidență mai mare la bărbați decât la femei. Printre factorii predispozanți, pe lângă lumina solară se numără și carcinogenii industriali (gudroane și produse petroliere), ulcerile cronice, vechile cicatrici apărute după arsuri, ingestia de arsenic și radiațiile ionizante. Ca și carcinoamele scuamocelulare cu alte localizări, cele cutanate pot fi precedate de leziuni in situ.

PATOGENEZĂ

Cea mai comună cauză exogenă de carcinom scuamocelular este expunerea la razele UV, care produce leziuni ale ADN-ului (Capitolul 5). Sunt frecvente mutațiile *TP53*, cauzate de leziuni ale ADN-ului induse de razele UV, la fel și mutațiile activatoare

MORFOLOGIE

Carcinoamele scuamocelulare in situ se prezintă sub formă de plăci bine delimitate, roșii, acoperite de scuame. Multe se dezvoltă din cheratoze actinice preexistente. Leziunile invazive avansate sunt nodulare, prezintă descumare variabilă și pot ulceră (Fig. 23-16, A). La nivel microscopic, carcinomul scuamocelular in situ se caracterizează prin celule cu atipii severe la toate nivelurile epidermului, cu nuclei aglomerați, dispuși neregulat. Tumorile invazive, definite de penetrarea membranei bazale (Fig. 23-16, B), prezintă grade variate de diferențiere, de la tumori cu celule dispuse uniform în lobuli cu cheratinizare extinsă, până la neoplasme cu celule cu grad înalt de anaplazie, focare de necroză și doar cheratinizare imatură, unicelulară (discheratoză).

Aspecte clinice

Carcinoamele scuamocelulare invazive cutanate sunt descoperite frecvent atunci când sunt mici și rezecabile. Mai puțin de 5% prezintă metastaze în ganglionii regionali la momentul diagnosticului. Probabilitatea metastazării depinde de grosimea leziunii și de gradul de invazie în țesutul subcutanat. Tumorile care iau naștere din cheratoze actinice pot fi agresive local, dar în general metastazează

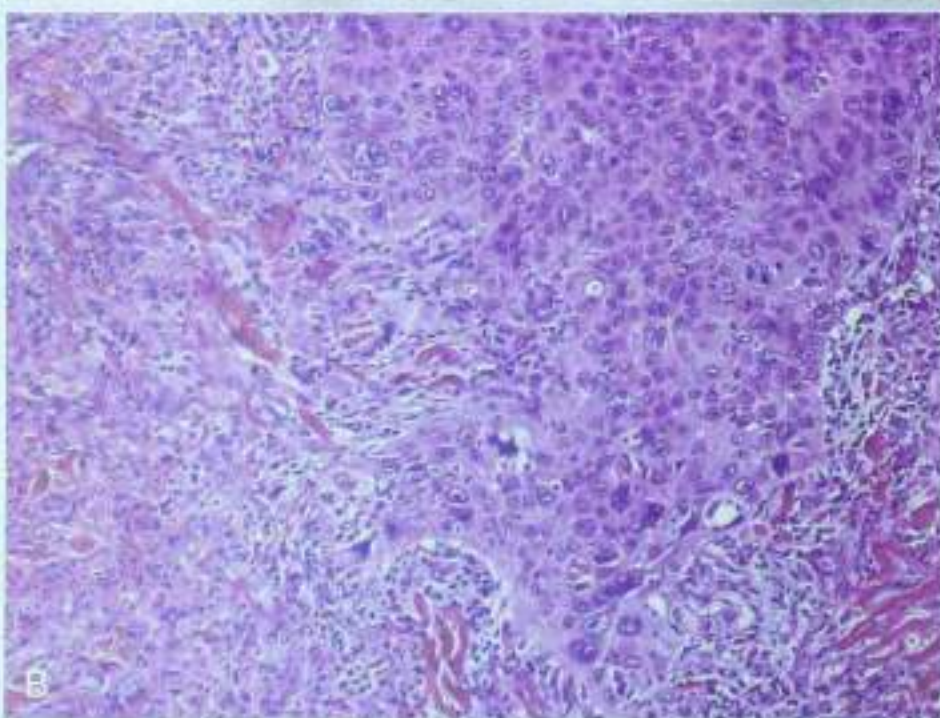


Figura 23-16 Carcinom scuamocelular invaziv. **A**, O leziune nodulară, hipercheratozică, pe pavilionul urechii, asociată cu metastaze într-un ganglion limfatic retroauricular proeminent (săgeată). **B**, Tumora invadează dermul, pătrunzând printre fibrele de collagen, sub formă de proiecții neregulate de celule pavimentoase atipice, care în cazul acesta prezintă acantoliză.

doar după perioade lungi de timp, pe când cele care apar pe cicatrici post-arsură, pe zone ulcerate și pe tegument care nu este expus la soare au evoluție mai puțin predictibilă. În general, carcinoamele scuamocelulare ale mucoaselor (bucală, pulmonară, esofagiană, etc) sunt mult mai agresive.

Carcinomul bazocelular

Carcinomul bazocelular este un cancer cu creștere lentă, care metastazează rar. Are tendința să apară pe suprafețe expuse cronic la soare și la indivizi cu tegumente de culoare deschisă.

PATOGENEZĂ

Carcinomul bazocelular este asociat cu dereglări ale căii Hedgehog. Defectele moștenite ale genei *PTCH*, o genă supresoare tumorală care reglează calea de semnalizare Hedgehog, induc apariția carcinoamelor bazocelulare familiale

din sindromul Gorlin. Calea Hedgehog este un reglator important în dezvoltarea embrionară, iar persoanele afectate prezintă adesea și defecte subtile de dezvoltare. Și în majoritatea carcinoamelor bazocelulare sporadice există mutații ale unor componente ale căii Hedgehog. Mutațiile *TP53* sunt frecvente atât în tumorile sporadice, cât și în cazurile familiale.

MORFOLOGIE

Macroscopic, carcinomul bazocelular are aspect de **papulă perlată, cu vase de sânge proeminente, dilatate, subepidermice (telangiectazii)** (Fig. 23-17, A). Unele tumori conțin pigment melanic și atunci au aspect asemănător cu nevii melanocitari sau melanoamele. Microscopic, celulele tumorale se aseamănă cu celulele normale ale stratului bazal al epidermului din care au provenit. Deoarece iau naștere fie din epiderm, fie din epiteliul folicular, aceste tumori nu apar pe mucoase. Se întâlnesc două aspecte mai frecvente: **leziuni multifocale**, cu originea în epiderm (tipul superficial), sau **leziuni nodulare**, care se dezvoltă în profunzime spre derm, sub formă de cordoane și insule de celule cu bazofilie variabilă, cu nuclei hiperchromi, înconjurate de o matrice stromală fibroasă sau mucinoasă (Fig. 23-17, B). Nucleii celulelor tumorale periferice se aliniază la nivelul stratului extern (aspect în palisadă), care adesea este separat de stromă, cu formarea unui spațiu de clivaj caracteristic (Fig. 23-17, C).

Aspecte clinice

Se estimează că în SUA sunt tratate anual peste 1 milion de carcinoame bazocelulare. Cel mai important factor de risc îl reprezintă expunerea la soare. Carcinomul bazocelular este mai frecvent în regiunile sudice mai calde ale Statelor Unite, iar incidența acestuia este de 40 de ori mai mare în zonele cu climă însorită din zona ecuatorului, precum Australia, față de zonele din nordul Europei. Tumorile individuale de obicei se vindecă prin excizie locală, dar aproximativ 40% din pacienți vor dezvolta un alt carcinom bazocelular în următorii 5 ani. Dacă tumorile sunt neglijate timp de mai mulți ani, leziunile avansate pot ulceră și poate avea loc invazia locală extinsă a osului sau a sinusurilor faciale.

REZUMAT

Tumori epidermice maligne

- Atât incidența carcinomului bazocelular, cât și cea a carcinomului scuamocelular este strâns legată de creșterea expunerii la soare de-a lungul vieții.
- Carcinomul scuamocelular cutanat poate apărea pe leziuni de cheratoză actinică, dar apare și în urma expunerilor chimice, pe cicatrici formate după arsuri, sau în asociere cu infecția HPV pe un teren imunodeprimat.
- Carcinomul scuamocelular cutanat are potențial de metastazare, dar este mult mai puțin agresiv decât carcinoamele scuamocelulare ale mucoaselor.
- Carcinomul bazocelular, cea mai frecventă tumoră malignă din lume, este o tumoră agresivă local, asociată cu mutații ale căii Hedgehog. Metastazarea este foarte rară.

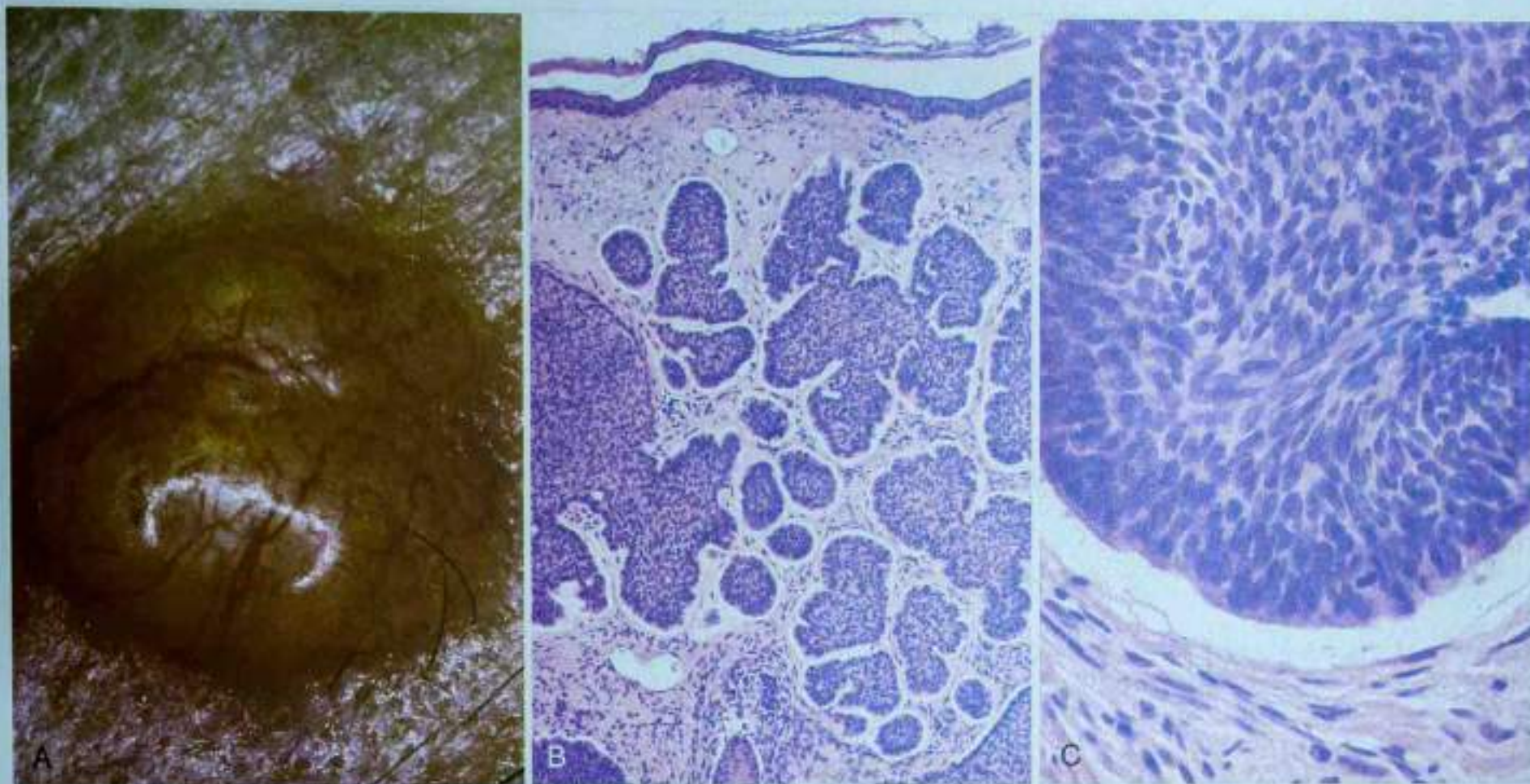


Figura 23-17 Carcinom bazocelular. **A**, Aspect specific de papulă perlantă, cu suprafața netedă și telangiectazii. **B**, Tumora este formată din cuiburi de celule bazaloide care infiltrază stroma fibroasă. **C**, Celulele tumorale au citoplasmă puțină și nuclei hiperchromici mici, dispuși în palisadă la exteriorul insulei. Spațiul de divaj dintre celulele tumorale și stromă este un artefact foarte caracteristic de secționare.

Proliferările melanocitare

Nevii melanocitari

În sens strict, termenul de *nev* denumește orice leziune congenitală cutanată. Însă, *nevul melanocitar* se referă la orice tumoră melanocitară benignă, congenitală sau dobândită.

PATOGENEZĂ

Nevii melanocitari sunt tumori benigne derivate din melanocite, celule producătoare de pigment, cu multe dendrite, care în mod normal sunt răspândite printre cheratinocitele stratului bazal. Creșterea și migrarea progresivă a celulelor nevice de la nivelul joncțiunii dermoepidermice până în dermul subiacent sunt însoțite de modificări ce reprezintă semne de **maturare** celulară (Fig. 23-18). Celulele nevice superficiale sunt mai mari și tind să producă pigment melanic și să crească în cuiburi. Celulele nevice profunde sunt mai mici, produc pigment puțin sau deloc și se dispun în cordoane izolate. Celulele nevice cele mai profunde sunt fusiforme și se dispun în fascicule. Această succesiune de modificări morfologice prezintă importanță diagnostică deoarece este absentă în melanoame. Majoritatea nevilor benigni prezintă o mutație activatoare a genei *BRAF*, care codifică o serin/treonin-kinază în aval de proteina RAS, la nivelul căii kinazei reglate de semnalul extracelular (ERK), sau mai rar, o mutație a genei *NRAS*. Studiile experimentale sugerează că semnalul *BRAF/RAS* necontrolat induce inițial proliferare melanocitară, urmată apoi de maturare. Modul în care sunt coordonate aceste efecte opuse este neclar, dar se crede că „oprirea” proliferării prin inducerea maturării explică de ce doar puțini nevi se transformă în melanoame maligne.

MORFOLOGIE

Nevii melanocitari obișnuiți sunt papule mici (cu diametru de maxim 5 mm), uniform pigmentate, de culoare maron deschis sau brun, cu margini rotunjite, bine delimitate (Fig. 23-19, A). Leziunile incipiente sunt alcătuite din celule rotund-ovalare, care cresc în „cuiburi” de-a lungul joncțiunii dermoepidermice. Nucleii sunt uniformi și rotunzi, conțin nucleoli rari și prezintă activitate mitotică slabă sau absentă. Astfel de leziuni incipiente sunt numite **nevi joncționali**. În final, majoritatea nevilor joncționali cresc în dermul subiacent, sub formă de cuiburi sau cordoane celulare (**nevi compuși**), iar în leziunile mai vechi, cuiburile epidermice pot să dispară în totalitate, și astfel apar **nevi dermici** (Fig. 23-19, B).

Aspecte clinice

Există numeroase tipuri de nevi melanocitari, cu aspecte variate. Deși de obicei aceste leziuni prezintă doar importanță estetică, ele pot să devină iritante sau să mimeze un melanom, ceea ce impune excizia lor chirurgicală. Nevii compuși și nevi dermici sunt mai proeminenți decât nevi joncționali.

Nevul displazic

Nevii displazici pot fi *sporadici* sau *familiali*. Cei familiali sunt importanți din punct de vedere clinic pentru că sunt considerați potențiali precursori ai melanomului. Ca și în cazul nevilor melanocitari comuni, mutațiile activatoare ale genelor *NRAS* sau *BRAF* sunt prezente în mod obișnuit în cazul nevilor displazici și sunt considerate a avea un rol patogen.

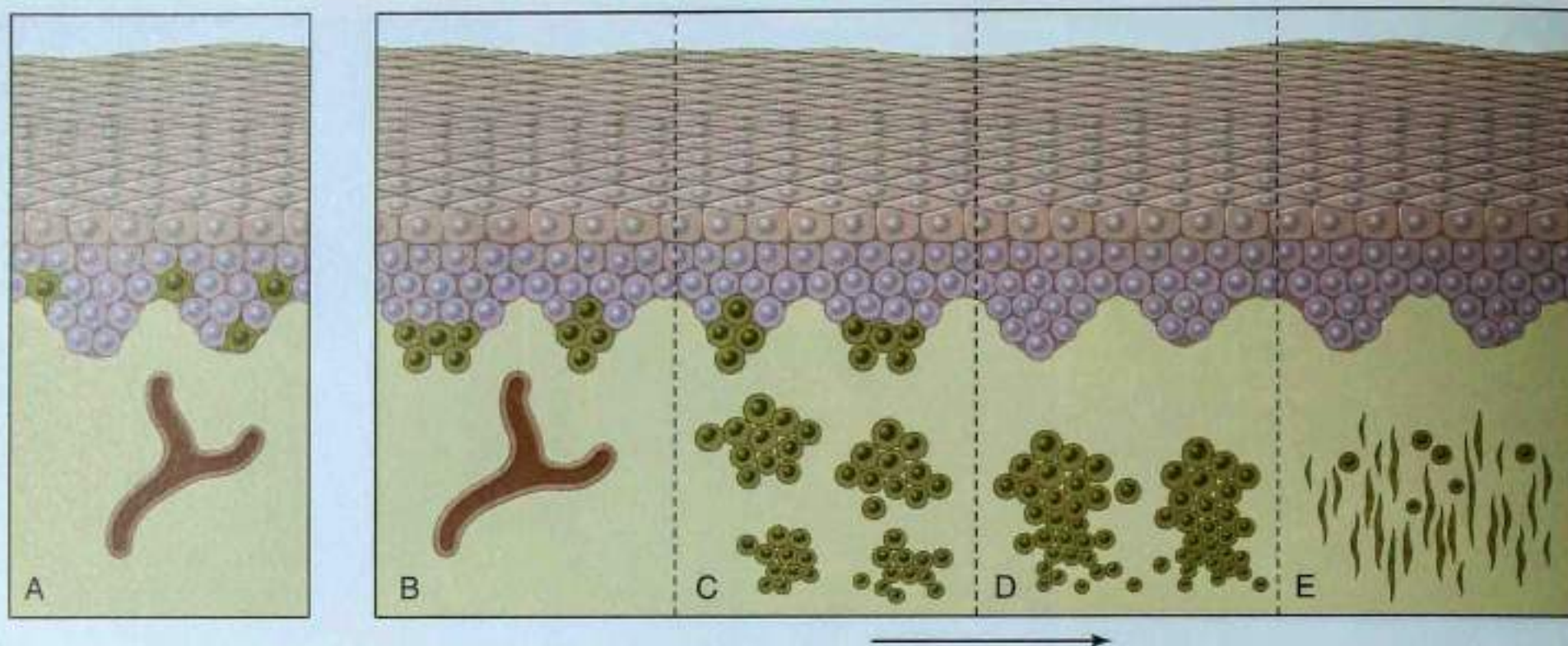


Figura 23-18 Etape posibile în dezvoltarea nevilor melanocitari. **A**, Tegumentul normal prezintă doar melanocite dispersate. **B**, Nev joncțional. **C**, Nev compus. **D**, Nev dermic. **E**, Nev dermic cu maturare celulară extinsă.

MORFOLOGIE

Nevii displazici sunt mai mari decât majoritatea nevilor dobândiți (au diametru peste 5 mm) și **pot fi prezenți cu sutele** (Fig. 23-20, A). Aceștia apar sub formă de macule plane sau papule ușor reliefate, cu suprafață papilomatoasă. De obicei au pigmentare variabilă (policromie) și margini neregulate (Fig. 23-20, A, *medalion*).

Microscopic, majoritatea nevilor displazici sunt nevi compusi, cu atipii arhitecturale și citologice. Cuiburile de celule nevice din epiderm pot fi mari și pot fuziona sau conflua anormal cu cele adiacente (prin formare de punți). Ca parte din acest proces, celulele nevice individuale încep să înlocuiască stratul celular bazal normal situat de-a lungul joncțiunii dermoepidermice, producând așa numita hiperplazie lentiginosă (Fig. 23-20, B). Se observă frecvent atipie celulară, ce constă în nuclei cu contur neregulat, adesea angulați și hiperchromi (Fig. 23-20, B și C). Leziuni asociate apar și în dermul superficial. Acestea constau dintr-un infiltrat limfocitar redus, eliberare de pigment melanic, care este fagocitat de

macrofagele dermice (incontință melanică) și fibroză liniară, care înconjoară cuiburile epidermice de melanocite. Aceste modificări dermice reprezintă elemente ale răspunsului gazdei la aceste leziuni.

Aspecte clinice

Spre deosebire de nevi obișnuiți, *nevi displazici au tendința de a se dezvolta pe suprafețe ale corpului care nu au fost expuse la soare, dar și pe regiuni expuse. Sindromul nevilor displazici familiali este strâns legat de melanom*, deoarece la persoanele afectate riscul de dezvoltare a melanomului în timpul vieții este de aproape 100%. În cazurile sporadice, se pare că numai indivizii cu 10 sau mai mulți nevi displazici prezintă risc crescut de apariție a melanomului. Transformarea nevilui displazic în melanom a fost documentată atât clinic, cât și histologic. Totuși, astfel de cazuri sunt considerate excepții, pentru că cele mai multe melanoame apar de novo și nu se dezvoltă dintr-un nev preexistent. Astfel, posibilitatea ca orice fel de nev, displazic sau de alt

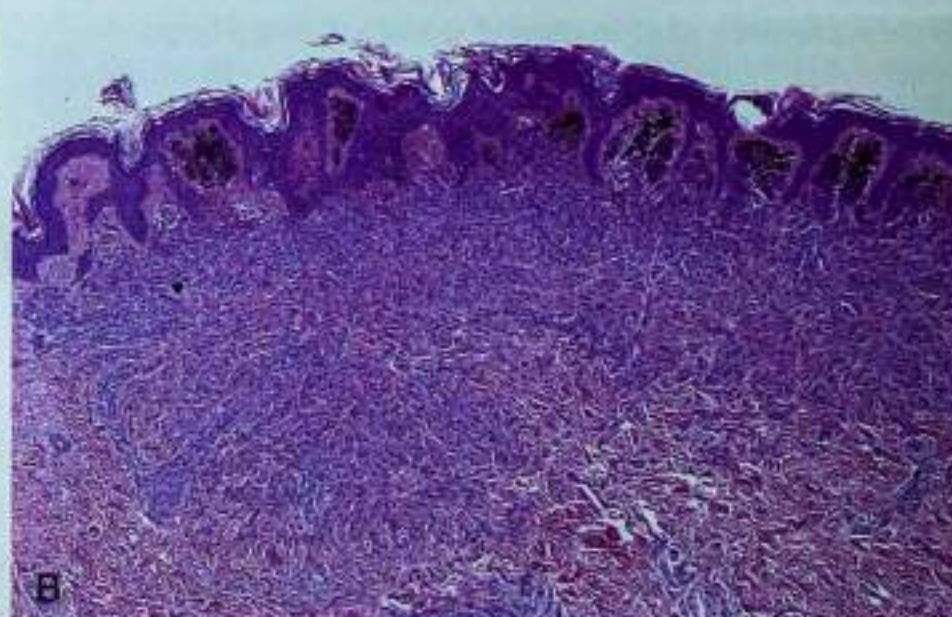


Figura 23-19 Nev melanocitar. **A**, Nevii melanocitari sunt destul de mici, simetrici și pigmentați uniform. **B**, Acest nev prezintă melanocite rotunde, care își pierd pigmentarea și devin mai mici și mai distanțate, pe măsură ce se extind în derm – toate aceste trăsături reprezintă semne de maturare celulară, care susțin natura benignă a proliferării.

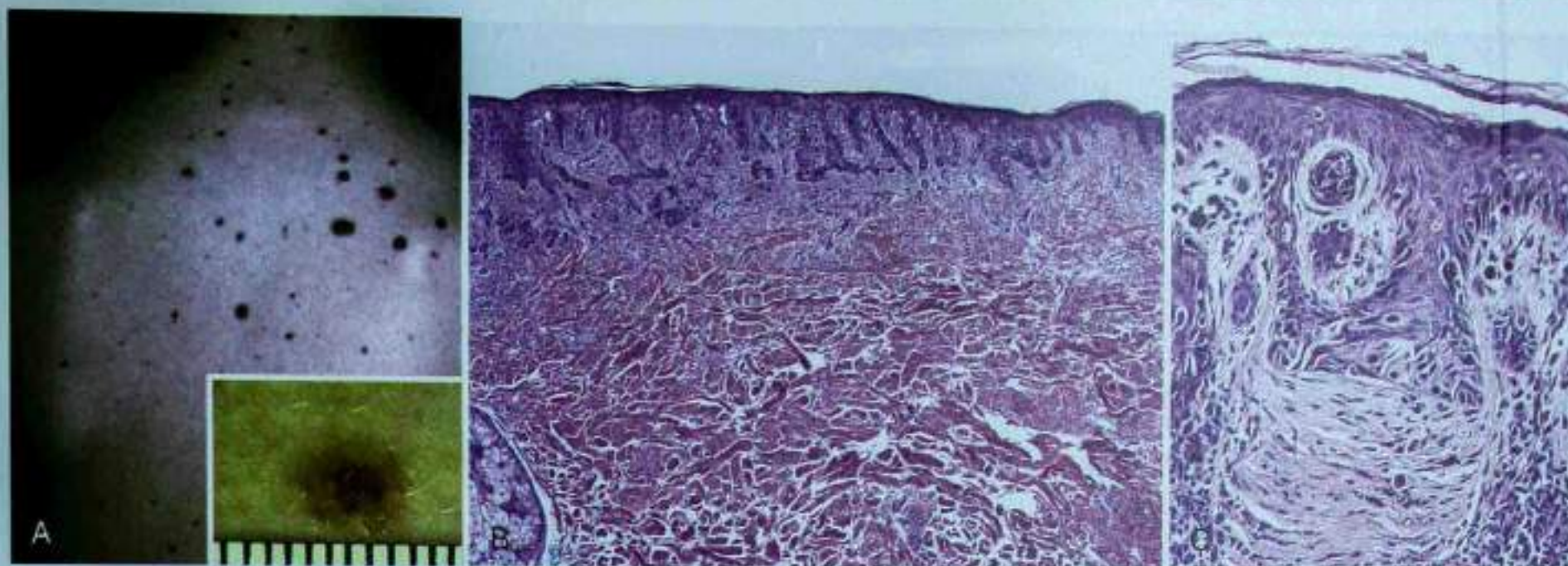


Figura 23-20 Nev displazic. **A**, Numeroși nevi neregulați, prezenți pe fața dorsală a trunchiului la un pacient cu sindromul nevilor displazici. Leziunile sunt de obicei mai mari de 5 mm în diametru și au margini neregulate și pigmentare variabilă (medalion). **B**, Nevii displazici compuși au o componentă dermică centrală, cu dispunere periferică de melanocite exclusiv joncționale (hiperplazie lentiginosă). Prima corespunde zonei centrale mai pigmentate și cu un grad mai mare de supradenivelare (vezi **A**, medalion), iar cea din urmă este asociată inelului periferic plan și mai puțin pigmentat. **C**, Alte elemente importante sunt atipia celulară (nuclei neregulați, hiperchromi) și benzile de fibroză paralele, caracteristice – parte a răspunsului gazdei la aceste leziuni.

tip, să se transforme în melanom este extrem de scăzută. Este cel mai bine ca aceste leziuni să fie interpretate drept factori de risc pentru melanom.

Melanomul

Melanomul este mai puțin frecvent, dar mult mai letal decât carcinoamele bazocelulare sau scuamocelulare. În prezent, ca urmare a creșterii interesului public și conștientizării privind semnele incipiente ale melanoamelor cutanate, majoritatea melanoamelor se vindecă prin excizie chirurgicală. Totuși, incidența acestor leziuni a crescut dramatic în ultimele decade, parțial ca rezultat al creșterii expunerii la soare și/sau al creșterii ratelor de detectare datorită supravegherii și monitorizării riguroase.

PATOGENEZĂ

Ca și în cazul altor tumori cutanate maligne, lumina solară joacă un rol important în dezvoltarea melanoamelor. Incidența este maximă pe tegumentul expus la soare și în zonele geografice precum Australia, unde expunerea solară este ridicată și o mare parte din populație are tenul deschis la culoare. În mod special este nocivă expunerea intensă intermitentă la o vârstă fragedă. Studiile recente de „secvențiere profundă” au confirmat faptul că genomul tumoral conține mii de mutații dobândite și majoritatea sunt compatibile cu leziuni ale ADN-ului induse de razele UV. Totuși, lumina solară nu este unicul factor de risc. Predispoziția ereditară joacă și ea un rol, așa cum s-a discutat mai sus, în cazul sindromului nevilor displazici familiali.

Ca și în cazul altor cancere, se consideră că melanomul se poate dezvolta progresiv, din leziuni precursoare (Fig. 23-21). **Fazele cheie ale dezvoltării tumorale sunt marcate de creșterea radială și verticală. Creșterea radială** denotă tendința inițială a melanomului de a crește orizontal în epiderm (*in situ*), deseori pentru o perioadă lungă de timp (Fig. 23-21, D). În acest stadiu, celulele tumorale nu au

capacitate de metastazare și nu induc angieneză. Cu timpul, survine faza de **creștere verticală**, în care tumora se dezvoltă în adâncime, spre straturile dermice profunde, sub forma unei mase expansive, fără maturare celulară (Fig. 23-21, E). Acest fenomen este semnalat de apariția unui nodul într-o leziune inițial plană (Fig. 23-21, A) și se corelează cu apariția unei clone de celule cu potențial metastatic.

Majoritatea melanoamelor apar sporadic, dar câteva sunt ereditare (cu rate raportate ce variază de la sub 5% și până la 10%). Patogeneza melanomului a fost studiată prin analize de genetică moleculară ale cazurilor familiale și sporadice. Ca și în cazul altor tumori, transformarea malignă a melanocitelor este un proces treptat, care implică mutații activatoare ale protooncogenelor și mutații cu pierdere de funcție ale genelor supresoare tumorale. Până la 40% din indivizii afectați de melanom familial prezintă mutații de linie germinală ale genei *CDKN2A* (localizată pe 9p21). Această genă codifică supresoarea tumorală p16, un inhibitor al kinazei ciclin-dependente care reglează progresia G₁-S în ciclul celular prin intermediul proteinei retinoblastomului (Capitolul 5). Gena *CDKN2A* este inactivată în unele tumori sporadice prin metilare. Mutațiile activatoare somatice ale protooncogenelor *BRAF* și *NRAS* sunt prezente în numeroase cazuri de melanoame. În general, aceste mutații, care stimulează proliferarea și supraviețuirea celulară prin activarea căii protein-kinazei reglate de semnalul extracelular (ERK), se exclud reciproc, pentru că *BRAF* acționează în aval de gena *RAS*. La fel de frecvent întâlnită este și pierderea funcției supresoarei tumorale *PTEN*, un inhibitor important al căii *PI3K-AKT*, care stimulează creșterea și supraviețuirea celulară. Unele melanoame, în special cele apărute în zonele acrale sau pe mucoase, prezintă mutații activatoare ale receptorului tirozin-kinazei c-KIT. Agenții care inhibă selectiv mutațiile *BRAF* și c-KIT au determinat răspunsuri semnificative la pacienții cu tumori metastatice cu mutații *BRAF* și, respectiv, c-KIT, ceea ce constituie un exemplu încurajator pentru terapia moleculară împotriva acestei boli descurajatoare.

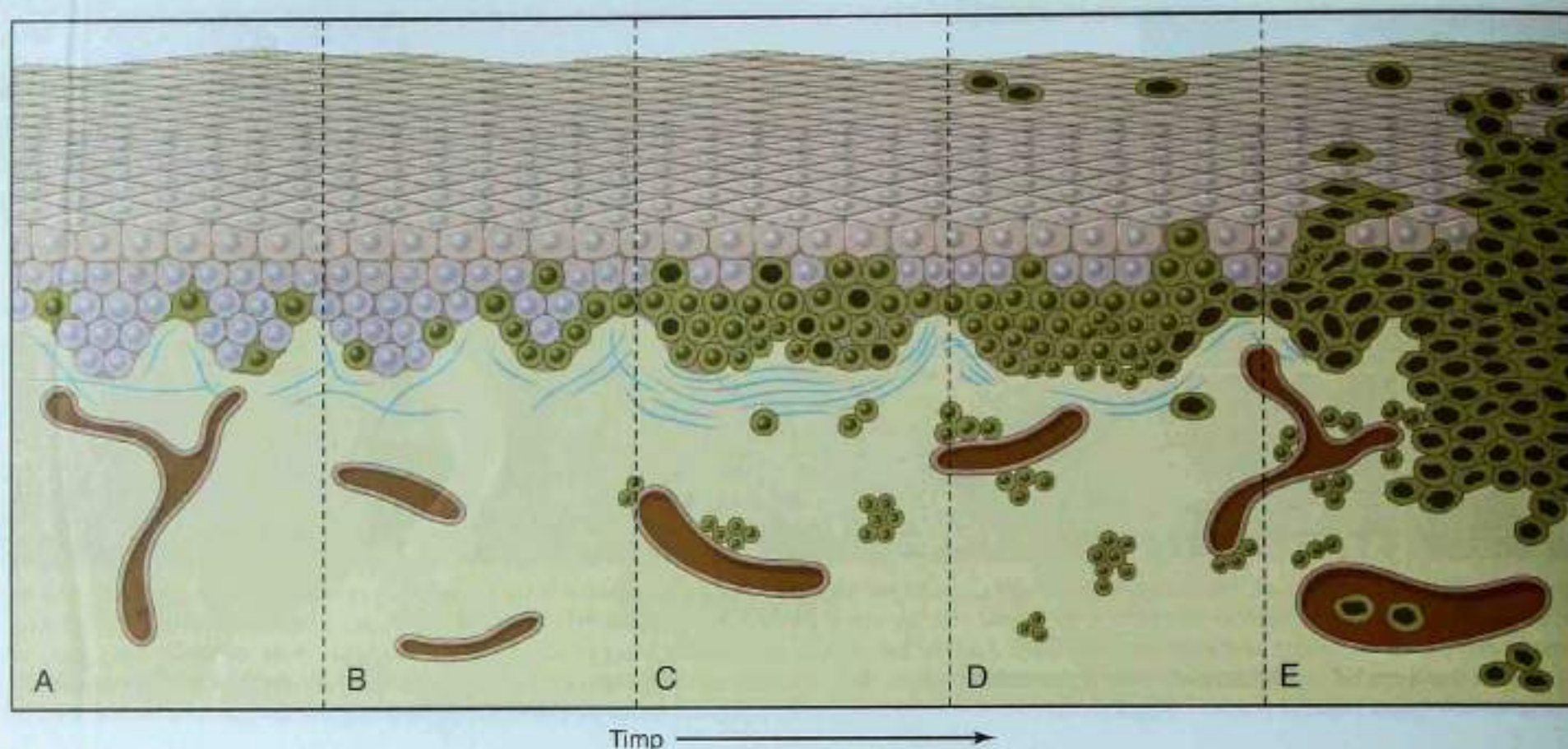


Figura 23-21 Etape posibile în dezvoltarea unui melanom. **A**, Tegumentul normal prezintă doar câteva melanocite dispersate. **B**, Hiperplazie melanocitară lentiginosă. **C**, Nev compus lentiginos cu atipii arhitecturale și citologice (nev displazic). **D**, Melanom în fază incipientă sau fază de creștere radiară (celule mari hiperchrome în epiderm), care se dezvoltă dintr-un nev. **E**, Melanom în fază de creștere verticală, cu potențial metastatic. Trebuie notat faptul că, în majoritatea cazurilor de melanom nu se identifică niciun nev melanocitar precursor. Se consideră că melanoamele apar de novo și probabil toate folosesc aceeași cale.

MORFOLOGIE

Spre deosebire de nevii benigni, melanoamele prezintă **variații importante de pigmentare**, printre care se numără nuanțe de negru, maro, roșu, albastru închis și gri (Fig. 23-22, A). **Marginile sunt neregulate** și adesea „dințate”.

Microscopic, celulele maligne se dispun în cuiburi imprecis delimitate sau izolate, la toate nivelurile epidermului (invazie pagetoidă) și sub formă de noduli dermici invazivi. Acestea constituie fazele de creștere radiară și, respectiv, verticală (Fig. 23-22, B și C). De reținut că melanoamele extensive în suprafață sunt adesea asociate cu infiltrat limfocitar marcat (Fig. 23-22, B), o particularitate care poate reprezenta răspunsul gazdei la antigenele tumorale specifice. **Natura și gradul de extindere a fazei de creștere verticală determină comportamentul biologic al melanoamelor.** Prin înregistrarea acestor variabile și a altora, se poate stabili prognosticul cu destulă acuratețe.

De obicei, celulele din melanoame sunt considerabil mai mari decât celulele nevice. Ele au nucleii mari, cu contur neregulat, cromatină densă, dispusă spre periferia membranei nucleare și nucleoli eozinofilici evidenți (Fig. 23-22, D). Testele imunohistochimice pot fi utile în identificarea metastazelor (Fig. 23-22, D, medalion).

Aspecte clinice

Deși majoritatea melanoamelor apar pe tegument, ele pot avea și alte localizări: *mucoasa bucală, mucoasa anogenitală, esofagul, meningele și globul ocular*. Observațiile de mai jos se aplică melanoamelor cutanate.

Melanoamele cutanate sunt de obicei asimptomatice, deși pruritul poate fi o manifestare precoce. **Cel mai important semn clinic este modificarea culorii sau dimensiunii unei leziuni pigmentare.** Cele mai importante semnale clinice de avertizare sunt:

1. Creșterea rapidă a unui nev preexistent
2. Pruritul sau durerea la nivelul unei leziuni
3. Apariția unei noi leziuni pigmentare în timpul vieții adulte
4. Marginile neregulate ale unei leziuni pigmentare
5. Colorație variabilă în cadrul unei leziuni pigmentare

Aceste principii sunt exprimate în așa-numitul ABC al melanomului: *asimetrie, bordură, culoare, diametru, evoluție* (modificarea unui nev preexistent). Recunoașterea melanoamelor și intervenția cât mai rapid posibil au o importanță vitală. Marea majoritate a leziunilor superficiale sunt curabile chirurgical, pe când melanoamele metastatice prezintă un prognostic rezervat.

Probabilitatea metastazării poate fi apreciată prin măsurarea în milimetri a profunzimii invaziei nodulului aflat în fază de creștere verticală, începând de la stratul celular granular al epidermului supraiacent (indicele Breslow). Riscul de metastazare este crescut în cazul tumorilor cu o rată mitotică mare și al celor care nu induc un răspuns imun local. Atunci când apar metastaze, acestea interesează nu numai ganglionii limfatici regionali, ci și ficatul, plămânii, creierul și, teoretic, orice altă regiune care poate fi însămânțată pe cale hematogenă. Biopsia ganglionului limfatic sentinela (al primului [primilor] ganglion[i] în care drenează limfa de la nivelul melanomului primar) efectuată în timpul intervenției chirurgicale furnizează informații adiționale despre agresivitatea biologică a tumorii.

În unele cazuri, metastazele pot apărea pentru prima dată după mulți ani de la excizia chirurgicală completă a tumorii primare, ceea ce sugerează o fază lungă de inactivitate, timp în care tumora a fost ținută sub control de răspunsul imun al gazdei. Recunoașterea rolului posibil al răspunsului imun al gazdei a condus la efectuarea unor studii clinice cu imunomodulatoare. În cazul unor pacienți cu melanom avansat au fost înregistrate unele răspunsuri impresionante, în special la anticorpi care blochează

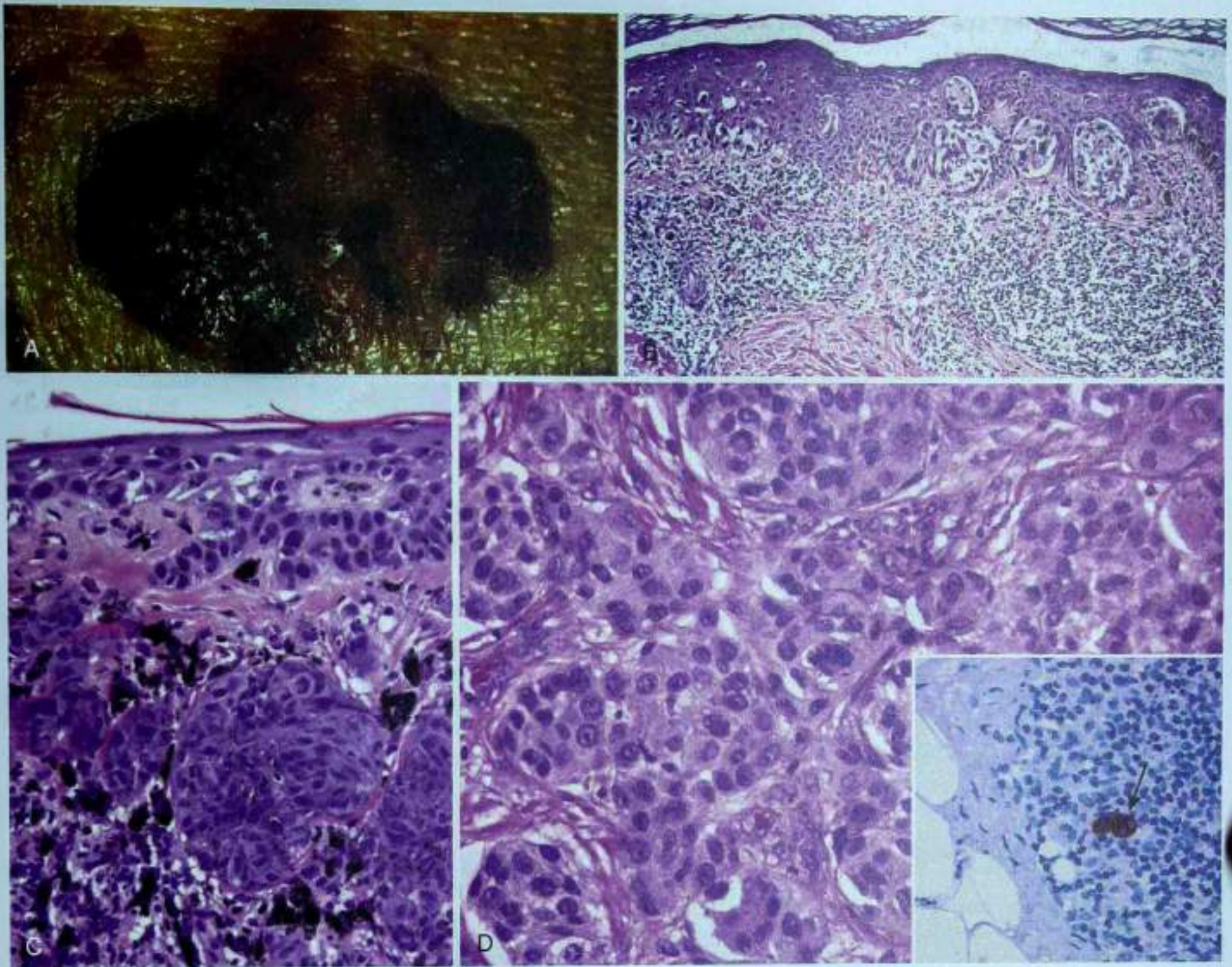


Figura 23-22 Melanom. **A**, La examenul clinic, melanoamele sunt mai mari decât nevii, cu margini și pigmentare neregulate. Zonele maculare indică o creștere superficială (radiară) incipientă, în timp ce zonele reliefate indică invazie dermică (creștere verticală). **B**, Faza de creștere radiară, cu celule melanice răspândite în cuiburi sau sub formă de celule individuale în epiderm. **C**, Faza de creștere verticală, cu agregate nodulare de celule tumorale invadând dermul (epidermul este în partea dreaptă). **D**, Celulele melanice prezintă nuclei hipercromi cu dimensiuni și forme diferite, cu nucleoli evidenți. Sunt prezente mitoze frecvente, atipice, cum se observă în centrul acestei imagini. Medalionul evidențiază un ganglion limfatic sentinelă, care conține o mică aglomerare de celule melanice metastatice (săgeată), detectate cu ajutorul markerului melanocitar HMB-45.

inhibitorii endogeni ai răspunsului imun, cum sunt CTLA-4 și PD-1, care stimulează imunitatea antitumorală a gazdei.

REZUMAT

Leziunile melanocitare, benigne și maligne

- Majoritatea nevilor melanocitari prezintă mutații activatoare ale genei *BRAF* sau, mai puțin frecvent, ale genei *NRAS*, dar cea mai mare parte nu suferă niciodată transformare malignă.
- Este de preferat ca cei mai mulți nevi displazici sporadici să fie mai degrabă considerați factori de risc pentru dezvoltarea melanomului, decât leziuni premaligne. Aceștia se caracterizează prin atipii arhitecturale și citologice.
- Melanomul este o tumoră malignă extrem de agresivă; tumori cu grosime de numai câțiva milimetri pot produce metastaze letale.

- În majoritatea cazurilor, melanoamele evoluează de la o formă intraepitelială (in situ), la una invazivă (dermică). Caracteristicile tumorii dermice, respectiv profunzimea invaziei și activitatea mitotică, sunt corelate cu rata de supraviețuire.

BIBLIOGRAFIE

- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 353:2135, 2005. [A modified classification of melanoma based on both clinical and genetic features. Such molecular classification schemes are critical for progress in targeted therapy.]
- Elder DE: Dysplastic nevi: an update. *Histopathology* 56:112, 2010. [Balanced presentation of the histology and pathogenesis of dysplastic nevi and their relationship to melanoma.]
- Epstein EH: Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 8:743, 2008. [Epidemiology, clinical presentation, molecular pathogenesis, and novel treatment options are succinctly reviewed.]