

**IOAN SPOREA**

**ADRIAN GOLDIȘ**

**CURS DE  
GASTROENTEROLOGIE**

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE “VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA**

**CLINICA DE GASTROENTEROLOGIE SI  
HEPATOLOGIE**

**1.05.2007**

**CLINICA DE GASTROENTEROLOGIE SI  
HEPATOLOGIE**

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE TIMIȘOARA**

**PROF. DR. IOAN SPOREA, ȘEFUL CLINICII DE  
GASTROENTEROLOGIE**

**CONF. DR. ADRIAN GOLDIȘ**

## **Cuprins**

### **I.GASTROENTEROLOGIE**

- 1.Boala de reflux gastro-esofagian**
- 2.Tulburările motorii esofagiene**
- 2.Neoplasmul esofagian**
- 3.Gastrita cronică**
- 4.Ulcerul gastric și ulcerul duodenal**
- 5.Dispepsia funcțională**
- 6.Cancerul gastric**
- 7.Bolile inflamatorii intestinale**
- 8.Colonul iritabil**
- 9.Cancerul de colon**
- 10.Boala celiacă**
- 11.Deficitul de dizaharidaze**
- 12.Sindromul de malabsorbție**
- 13.Pancreatita cronică**
- 14.Litiaza biliară**

### **II.HEPATOLOGIE**

- 1.Hepatitele cronice virale**
- 2.Hepatita autoimună**
- 3.Steatohepatita nonalcoolică (NASH)**
- 4.Ficatul alcoolic**
- 5.Cirozele hepatice**
- 6. Bolile hepatice prin mecanism imunologic**
- 7.Bolile hepatice metabolice ereditare**
- 8.Transplantul hepatic**

## REFLUXUL GASTRO-ESOFAGIAN

### Definiție.

**Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE)** cuprinde totalitatea simptomelor produse de refluxul conținutului gastric în esofag. **Refluxul gastro-esofagian (RGE)** reprezintă fenomenul de pasaj al conținutului gastric în esofag, fenomen fiziologic, care devine patologic când mecanismele antireflux sunt depășite. **Esofagita de reflux (ER)** vizează leziunile esofagiene induse de RGE, nefiind întâlnită în toate cazurile de RGE patologic. BRGE este o entitate clinică relativ frecventă în practica clinică și are un tablou simptomatic adesea polimorf.

### Prevalență

ER este de ~ 4% în populația generală, crescând o dată cu vârsta. Tendința actuală este de sporire a acesteia.

### Etiopatogenic

Se descriu două mari cauze care determină ineficiența mecanismului antireflux:

#### A. Cauze de ordin fiziologic

1. Scăderea presiunii sfîncterului esofagian inferior (SEI). În condiții normale, presiunea SEI este de 20 – 25 mmHg și nu dispare decât în momentul deglutiției. RGE apare fie când SEI se relaxează tranzitoriu în afara deglutiției, fie când presiunea bazală a SEI scade sub 6 mmHg, permițând trecerea conținutului gastric în esofag.

Presiunea SEI poate fi redusă de factori medicamentoși (anticolinergice, aminofilină, nitriți, benzodiazepine, blocați ai canalelor de calciu), alimentari (ciocolată, grăsimi, ceapă, citrice, suc de roșii, produse mentolate), cafeaua (prin derivați xantinici), fumatul, alcoolul (crește și secreția gastrică acidă),

2. Scăderea motilității gastrice cu întârzierea golirii gastrice.
3. Afectarea clearance-ului esofagian de conținutul gastric acid refluat. Acest clearance împreună cu saliva înghițită au rol de a tampona acidul refluat.

#### B. Cauze de ordin mecanic

1. Hernia hiatală. Produce o scădere a tonusului SEI care favorizează refluxul.

2. Creșterea presiunii intraabdominale. Duce la lărgirea hiatusului diafragmatic, explicând apariția RGE la gravide, obezi, pacienți cu tumori abdominale gigante sau ascită.
3. Lărgirea unghiului His. Acest unghi dintre esofag și stomac este de obicei foarte ascuțit, având rolul unei supape la intrarea în stomac. La obezi el se lărgițe și își pierde rolul fiziologic.
4. Relaxarea penei diafragmatice. Această pensă este formată de diafragmul crural, fiind canalul muscular prin care esofagul trece din torace în abdomen. Relaxarea se produce când crește presiunea intraabdominală (vezi 2) sau volumul cavității toracice (emfizem).
5. Sclerodermia. Tulburările motorii esofagiene se datoresc proceselor de fibroză și atrofie a musculaturii netede, așa-zisul “esofag de sticlă”.

Dezvoltarea și severitatea esofagitei de reflux sunt condiționate de prezența a 3 condiții:

- creșterea frecvenței refluxului;
- creșterea duratei refluxului;
- efectul agresiv al conținutului gastric pe mucoasa esofagiană.

### **Tabloul clinic**

Este relativ tipic, traducându-se prin *regurgitații acide* sau *pirozis* cu caracter continuu sau discontinuu. Simptomele pot fi doar ocazionale, dar uneori cvasipermanente.

Durerea retrosternală sau disfagia sunt destul de rare. Prezența acestor două ultime simptome trebuie să ne facă să ne gândim eventual la o patologie mai severă. Mai rar, în formele atipice, simptomele pot mima o patologie cardiacă cu durere de tip anginos sau declanșarea unor crize astmatice.

*Pirozisul* este senzația de arsură retrosternală ce urcă spre gât. Este accentuat de manevre ce cresc presiunea intraabdominală (aplecarea înainte, ridicarea de greutate, culcare imediat după masă), fiind însoțit uneori și de *regurgitații acide*. Dacă incompetența SEI este majoră, se pot regurgita și alimente.

*Durerea retrosternală* pune deseori probleme de diagnostic diferențial cu patologia cardiacă. Poate apărea izolat, neînsoțind pirozisul, predominant la ingestia de alimente iritante. *Odinofagia* (degluțiția dureroasă) apare în cazul contracției spastice a SEI. *Disfagia* – degluțiția dificilă.

**Simptomele respiratorii** (sufocare, dispnee nocturnă, crize de astm) sau **ORL** (laringită, parestezii faringiene, disfonie) sunt datorate regurgitației conținutului acid refluxat și al aspirației.

### **Explorări paraclinice**

Investigațiile necesare pentru evaluarea refluxului gastroesofagian vor cuprinde: esogastroscoopia, bariu pasaj, ph-metria și manometria esofagiană. Pe care din aceste teste să le facem și când? În încercarea de a nu fi prea invazivi, dar dorind să nu scăpăm leziuni grave, este destul de dificil a decide mijloacele de diagnostic.

**Endoscopia digestivă superioară.** În prezența unor simptome esofagiene supărătoare, persistente (dar mai ales când avem durerea sau disfagia), se va efectua **eso-gastroscoopia**. Ea va releva eventualele leziuni esofagiene (esofagita, stenoza) sau le va exclude. Va pune în evidență totodată o leziune gastroduodenală asociată sau chiar cauzatoare de simptome. Prezența unei hernii hiatale poate fi evidențiată. Tot prin endoscopie o leziune descoperită poate fi biopsiată (punerea în evidență a unui epiteliu Barrett). Consecința cea mai tipică a refluxului gastroesofagian este esofagita de reflux care reprezintă o lezare (denudare) a mucoasei esofagiene, sub efectul refluxului acid sau alcalin.

Severitatea leziunilor endoscopice se apreciază prin clasificarea: Los Angeles (adoptată în 1994 la Congresul Mondial de Gastroenterologie). Conform acestei clasificări esofagita poate avea mai multe grade (A-D):

- A) Una sau mai multe zone de pierdere de substanță mai mici de 5 mm.
- B) Cel puțin o pierdere de substanță mai mare de 5 mm, dar neconfluentă.
- C) Cel puțin o pierdere de substanță extinsă între 3 sau 4 pliuri de mucoasă, dar necircumferențială.
- D) Pierdere de substanță circumferențială.

**Ph-metria esofagiană** cu o durată de 24 de ore (de obicei ambulatorie), este foarte utilă pentru a descoperi durata refluxului, timpul petrecut de esofagul inferior la un pH sub 4 (acid). Folosește totodată la corelarea dintre simptomele clinice și pH-ul acid, sau corelează simptomele atipice (dureri presternale, crize astmatice) cu refluxul. Impedimentele sunt legate de prețul aparatului și de accesibilitatea lui destul de redusă.

**Manometria esofagiană** cuplată de obicei cu ph-metria esofagiană permite decelarea fină a tulburărilor motorii esofagiene și eventual cuplarea lor cu simptomele clinice.

**Bariu pasajul** este o metodă mai veche, cu o utilitate discutabilă în această afecțiune, poate evidenția tulburările motorii esofagiene (acalazia, spasmul difuz esofagian), o eventuală stenoză esofagiană, o hernie hiatală (în poziție Trendelenburg). Evidențierea leziunilor de esofagită nu este posibilă, deci examinarea are valoare limitată.

Alte teste mai rar folosite sunt **scintigrafia esofagiană** (pentru tulburări motorii esofagiene) sau **testul Berstein** (perfuzie acidă esofagiană cu HCl N/10, care va reproduce simptomele de reflux)

## **Diagnostic**

### **Diagnostic pozitiv**

Diagnosticul bolii, este unul clinic, dar trebuie confirmat paraclinic. Avem două situații deosebite: diferențierea între refluxul gastroesofagian ca generator de disconfort și esofagita de reflux ca o consecință a refluxului. La majoritatea pacienților care au reflux esofagian ocazional, explorările nu vor arăta leziuni. În caz de reflux persistent (permanent), leziunile morfologice esofagiene vor exista.

### **Diagnostic diferențial**

#### **A. Cu boli digestive:**

- ulcerul gastroduodenal are simptom tipic durerea epigastrică; prezența pirozizului indică concomitența unui reflux acid;
- diferențierea între refluxul acid și cel alcalin (mai ales postcolecistectomie), când apare și gustul amar matinal sau cvasipermanent;
- diverticolul esofagian, aclazia, ulcerul esofagian, cancerul esofagian. În fața oricărei disfagii, mai ales la vârstnic (dar nu obligatoriu), sau a unei odinofagii (durere intensă în timpul înghițirii), trebuie să ne gândim la un eventual neoplasm esofagian și să efectuăm o endoscopie diagnostică obligatorie (atenție: bariu pasajul poate duce la erori de diagnostic).

#### **B. Cu boli nedigestive:**

- durerea retrosternală sau toracică va fi deosebită de o durere cardiacă (EKG-ul sau proba de efort sunt necesare; în caz de dubiu coronarografia este utilă)
- criza de astm bronșic poate fi declanșată uneori de refluxul acid, de aceea corelarea crizelor cu ph-metria poate fi utilă pentru terapie; problema este adesea importantă la copil.

## Evoluție, complicații

**Evoluția** este de lungă durată cu perioade bune și mai puțin bune, ce țin în general de alimentație, stilul de viață. Majoritatea cazurilor la noi sunt ușoare, neinvalidizante. Probabil, tipul de alimentație românesc, este puțin agresiv esofagian. Pătrunderea alimentației de tip occidental (Coca-Cola, suc concentrat de portocale etc.) va schimba în mod sigur și situația de la noi.

**Complicațiile** ce apar în boala de reflux sunt:

- *esofagita de reflux*, în diverse grade, mergând până la *ulcerul esofagian* și *stenoza esofagiană* (situații excepțional de rare la noi, unde predomină esofagita de grad A și B în clasificarea Los Angeles)
- *epiteliul Barrett* (endobrahiesofagul) este o metaplazie epitelială cilindrică a mucoasei malpighiene normale, ca o consecință, a vindecării bolii de reflux, după expunerea la acid, și reprezintă o condiție premalignă pentru cancerul esofagian. Endoscopic, mucoasa Barrett metaplazică apare roșie, spre deosebire de mucoasa roz – esofagiană. Topografic, poate fi circular, sub formă de limbi sau de insule.

Se descriu două forme de esofag Barrett: a) lung – este prezent mai mult de 3 cm deasupra joncțiunii esogastrice; b) scurt – este situat în primii 2 – 3 cm deasupra joncțiunii esogastrice. Diagnosticul de certitudine este histopatologic – metaplazie de tip intestinal.

Din anul 2004 există o nouă clasificare a epiteliului Barrett - **clasificarea Praga**. În această clasificare există doi 2 parametrii : Barrett-ul **circumferențial** și Barrett-ul **maxim** (**c** și **m**, ambele în centimetrii).

Problema esențială a esofagului Barrett este riscul său crescut de malignizare, de 30 – 125 de ori mai mare decât la restul populației; în medie, se cancerizează anual unul din 125 de subiecți cu esofag Barrett.

Conduita terapeutică în vederea depistării precoce a apariției malignizării esofagului Barrett se face în funcție de aspectul histologic:

- metaplazie de tip intestinal, fără displazie – tratament medical cu supraveghere endoscopică și biopsie la 2 ani
- displazie de grad scăzut – tratament medical și supraveghere anuală cu biopsii
- displazie de grad înalt – tratament chirurgical sau endoscopic. Dacă nu, atunci tratament medical, cu biopsii seriate la 3 – 6 luni.



- *hemoragia digestivă superioară* (hematemeză și/sau melenă) este o complicație rară. De obicei apare sub formă de melenă, căci hemoragiile sunt ușoare sau moderate, produse de ulcer sau esofagită severă.

## **Tratament**

**A. Igieno-dietetic.** O mare parte din cazuri se rezolva prin măsuri dietetice susținute. Aceste măsuri ar fi:

- restricții dietare: evitarea unor mese voluminoase, evitarea alimentelor ce scad presiunea SEI: cafea, ciocolată, băuturi carbogazoase, produse mentolate, grăsimi, alcool sau a alimentelor ce cresc secreția acidă: suc de portocale, băuturi carbogazoase, vin alb, alimente acide;
- evitarea fumatului. Se crede că fumatul crește secreția acidă și scade presiunea SEI;
- evitarea culcării cu stomacul plin sau a unor poziții aplecate imediat după masă;
- persoanele obeze vor fi sfătuite să slăbească (presa abdominală);
- evitarea medicamentelor ce scad presiunea SEI: nifedipina, nitrații, eufilina, cofeina și parasimpaticoliticele. De asemeni există studii care sugerează că AINS și aspirina sunt asociate cu leziuni esofagiene, putând determina esofagită și chiar stricturi esofagiene.

**B. Medicamentos.** Are 2 tipuri de medicamente:

1. **Antisecretor.** Acest tratament scade secreția acidă. Cele două mari grupe de antisecretorii sunt:

- *Blocanții H<sub>2</sub> histaminici* : Ranitidina 2x150 mg/zi, Famotidina 40 mg/zi, Nizatidina (Axid) 2x150mg/zi. Blocanții H<sub>2</sub> pot fi utilizați pe o perioadă de 4 – 8 săptămâni sau chiar mai mult, ca tratament de întreținere.
- *Blocanții pompei de protoni (inhibitori ai pompei de protoni –IPP)*. Sunt cei mai potenți antisecretori, fiind rezervați cazurilor mai severe sau cu simptome importante. Astăzi se cunosc 5 tipuri de blocanți de pompă de protoni: Omeprazol (Losec, Omeran, Ultop, Antra, Omez) 2x20 mg/zi, pantoprazol (Controloc) 40 mg/zi, lansoprazol (Lanzop, Lanzap) 30 mg/zi, Rabeprazol 20mg/zi, esomeprazol (Nexium) 40mg/zi. Durata tratamentului este de 4 – 8 săptămâni sau câteva luni pentru întreținere. Toate aceste 5 tipuri de IPP au o eficiență comparabilă.

În tratamentul bolii de reflux există 2 strategii : „step down” și „step up”. Strategia „step down” înseamnă începerea terapiei cu o doză mai mare de IPP ( de ex.40 mg omeprazol/zi ), care ulterior în caz de răspuns favorabil se poate înjumătății sau se poate trece la blocanți H2 histaminici. Strategia „step up” înseamnă începerea terapiei cu blocanți H2 histaminici, iar în caz de insucces se trece la doze progresive de IPP (20 mg, apoi 40 mg omeprazol/zi). Consensul european de la Genval (Belgia) recomandă strategia „step down”.

2. **Prokinetic.** În aceasta categorie intră:

- clasicul Metoclopramid, administrat 3x1tb (10 mg) cu 30 de minute înainte de masă. Efectul este de creștere a tonusului SEI; de asemenea, crește clearance-ul esofagian și viteza de golire gastrică.
- Domperidonul (Motilium) are efect pe SEI și pe kinetica gastrică. Nu dă fenomene extrapiramidale. Acest prokinetic se preferă Metoclopramidului, având efecte adverse reduse.
- Cisapridul (Coordinax) acționează pe SEI, pe motilitatea esofagiană, pe golirea gastrică și pe coordonarea antroduodenală, reducând refluxul duodenogastric. Doza este de 10 mg de 3 ori/zi. Ultimul, este cel mai eficient prokinetic, dar are efect aritmogen cardiac și în numeroase țări a fost scos din practica clinică (SUA, Anglia).

3. **Antiacide.** Medicația cu efect neutralizant direct: Maalox, Novalox, Rennie, Dicarbolalm, care conțin săruri de magneziu și aluminiu; bolnavii le consumă în caz de simptome, pe care le fac să dispară imediat. Ele au doar un efect simptomatic, de moment, nevindecând leziunile de esofagită. Un preparat interesant din această grupă este alginatul de sodiu (Gaviscon, Nicolen), care formează un strat protector la nivelul mucoasei eso-gastrice.

4. **Protectoare ale mucoasei.** Sucralfat – este o sucroză polisulfată de aluminiu, ce leagă acizii biliari și pepsina și stimulează secreția gastrică de prostaglandină și a factorului epidermal de creștere, favorizând astfel cicatrizarea epitelială. Este uneori indicat în esofagită.

Strategia tratamentului este de începere, în general, în caz de reflux acid, cu o medicație antisecretorie. În caz de insucces, se adaugă și un prokinetic. Dacă bolnavii acuză reflux biliar, terapia va fi prokinetică.

### C. Endoscopic.

- *Stenozele esofagiene.* Tratamentul de elecție al stenozelor peptice este endoscopic, prin dilatare cu sonde Savary sau cu balonașe de presiune.

- *Hemoragia digestivă superioară.* Formele severe, beneficiază de hemostază endoscopică prin injectare de adrenalină, fotocoagulare cu Argon Beamer sau aplicare de hemoclipuri.
- *Esofagul Barrett.* Plajele de epiteliu cilindric cu diverse grade de displazie pot fi distruse prin fotocoagulare cu plasmă cu Argon, fototerapia dinamică sau prin mucosectomie endoscopică.
- *Fundoplicarea endoscopică.* Este o metodă nouă, neinvazivă, care constă în crearea unui unghi His ascuțit, prin plicaturarea endoscopică a feței gastrice a SEI. La ora actuală există mai multe tipuri de dispozitive endoscopice pentru fundoplicare endoscopică.

**D. Chirurgical.** Rarele cazuri care au o esofagită severă și nu răspund medicamentos, pot avea indicație operatorie (excepțional de rar la noi). Aceasta constă din fundoplicaturarea Nissen (realizarea unui manșon gastric în jurul esofagului distal), care, la ora actuală se realizează și laparoscopic.

## TULBURARILE MOTORII ESOFAGIENE

Tulburările de motilitate esofagiană sunt afecțiuni destul de rare, dificil de diagnosticat uneori. Vom prezenta două entități mai importante: acalazia și spasmul difuz esofagian.

### ACALAZIA

#### Definiție.

Elementele principale sunt hipertonia SEI, absența relaxării SEI la deglutiție și absența undelor peristaltice în 2/3 esofagiene inferioare. Practic nu se produce relaxarea SEI în timpul deglutiției.

#### Etiopatogenie

Etiopatogeneza este insuficient cunoscută; se incriminează factori genetici (predispoziție), factori de mediu (virus neurotrop), rolul emoției și stresului în declanșare.

Studiile autooptice au evidențiat o afectare a controlului nervos al motilității, precum și a musculaturii esofagiene.

Ipoteza implicării unui virus ce secretă o neurotoxină care afectează vagul este susținută de existența acalaziei secundare în boala Chagas (infestare cu *Tripanosoma Cruzi*), în care parazitul produce leziuni neurotoxice ce determină apariția megaesofagului.

#### Tablou clinic

Tabloul clinic este dominat de *disfagie* sau eventual *odinofagie* (durere la deglutiție). Uneori *disfagia* poate fi *paradoxală*, cu dificultăți la deglutiția de alimente lichide, dar cu tolerare bună a alimentelor solide. Sughitul poate apărea tardiv, prin dilatare esofagiană importantă. Regurgitarea de alimente și salivă este destul de frecventă, apărând la mai multe ore postalimentar, dar, cu timpul, prin dilatarea esofagului, diminuează. Noaptea, regurgitația poate declanșa tuse și dispnee. În fazele finale, pacientul ia o poziție tipică (poziția Valsalva), prin care își crește presiunea intratoracică și ușurează trecerea bolului alimentar în stomac.

#### Diagnostic

Diagnosticul suspectat clinic va fi confirmat prin endoscopie, radiologie și manometrie.

*Endoscopia* va arăta un esofag mult dilatat, cu resturi alimentare și salivă abundentă, dar, în general, fără leziuni ale mucoasei. Presiunea cu endoscopul va permite trecerea relativ ușoară în stomac (diferențind afecțiunea de o stenoză organică). Elementul endoscopic cel mai important este stabilirea absenței neoplaziei.

*Examenul baritat esofagian* este util și valoros, arătând un esofag mult dilatat, care în porțiunea inferioară se îngustează simetric, cu “aspect de ridiche”. Urmărirea deglutiției relevă absența undelor peristaltice esofagiene, cât și lipsa de relaxare esofagiană sfincteriană (deschidere doar sub greutatea coloanei de bariu).

*Manometria* este utilă mai ales pentru cazurile mai puțin avansate sau atipice. Se vor constata absența undelor peristaltice în esofagul inferior, absența relaxării SEI la deglutiție și hipertonia SEI în repaus.

**Diagnosticul diferențial** trebuie făcut în primul rând cu neoplasmul esofagian, stenoza esofagiană organică, spasmul esofagian difuz, esofagul hiperperistaltic( în “ciocan de spart nuci” - nutcracker esophagus), esofagul din acalazie, stenoza esofagiană postcaustică.

## **Tratament**

Tratamentul este adesea dificil și constă în trei alternative terapeutice:

- A) *Medicamente* care scad presiunea în SEI, cum sunt: nitrații și nitriții, blocanții de calciu (nifedipina, diltiazemul și verapamilul), miofilina și teofilina, anticolinergicele. Se administrează unul sau două astfel de preparate, care în fazele inițiale pot fi eficiente.
- B) *Endoscopic*. Constă în tehnici de dilatare a SEI, cu balonaș gonflabil, sub control fluoroscopic. Se poate folosi injectarea pe cale endoscopică la nivelul SEI de anatoxina botulinică inactivată (care realizează o paralizie musculară sfincteriană temporară) cu preparatul BoTox. Efectul este de câteva luni, după care se poate repeta injectarea.
- C) *Chirurgical*. Este destul de rar indicat, în cazurile în care celelalte tehnici nu au avut efect, și constă din cardiomiectomia SEI (secțiunea longitudinală a fibrelor circulare) Heller. Predispoziție apoi la reflux gastroesofagian.

## **SPASMUL DIFUZ ESOFAGIAN ȘI ESOFAGUL HIPERPERISTALTIC (NUTCRACKERESOPHAGUS)**

Se manifestă clinic prin disfagie și durere retrosternală. Diagnosticul se pune prin radiologie și manometrie. Tratamentul constă din administrarea de nitrați, nitriți, anticolinergice și mai puțin blocați de calciu. Terapia sedativă poate fi utilă. În absența răspunsului la tratament, se poate utiliza dilatarea esofagiană cu balonaș sau cu bujii (bujinaj).

## CANCERUL ESOFAGIAN

Neoplasmul esofagian reprezintă ~ 15% din cancerele digestive. Histologic, majoritatea sunt carcinoame epidermoide.

Este mai frecvent întâlnit la bărbați (raport bărbați/femei = 3/1), vârsta medie de apariție fiind de ~ 60 - 65 de ani.

Dintre **factorii favorizanți** cerți enumerăm:

- fumatul
- consumul de alcool
- factori alimentari: deficitul proteic, aport redus de vitamine A, B și C, exces de nitrozamine, carențe de zinc și molibden
- alte condiții: consum de lichide excesiv de fierbinți (ceai), expunerea la radiații ionizante, agenți infecțioși (Papiloma-virus), factori genetici.

Există și o serie de **stări patologice care predispun** la apariția cancerului esofagian:

- esofagul Barrett
- cancer din sfera ORL
- megaesofagul
- diverticuli esofagieni
- stenozele postcaustice
- stenozele peptice
- sindromul Plummer-Vilson (disfagia esofagiană sideropenică).

**Morfopatologic** se descriu mai multe aspecte:

- localizarea cea mai frecventă este în 1/3 inferioară (peste 50%) și doar 20% în 1/3 superioară
- macroscopic, cea mai frecventă formă este ulcero-vegetantă
- microscopic – 90% din cazuri prezintă carcinom epidermoid. Alte forme mai rare sunt: adenocarcinomul, sau foarte rar sarcomul, limfomul, melanomul.

**Clinic** se descriu o serie de simptome, din păcate, prezente în faze de obicei depășite din punct de vedere chirurgical: disfagia, regurgitățile, durerile toracice, scăderea ponderală, disfonia.

**Diagnosticul** se face în principal endoscopic, cu posibilitatea prelevării și de biopsii. Se poate folosi și radiologia (bariu pasaj), util în caz de stenoze esofagiene nepasabile endoscopic.

Ecoendoscopia (EUS) este necesară și utilă, pentru stadializarea preoperatorie, la fel și tomografia computerizată.

**Evoluția** cancerului esofagian este rapidă, cu prognostic rezervat și o supraviețuire la 5 ani de doar 5%.

**Complicațiile** ce pot apărea înrăutățesc prognosticul bolii: pneumonia de aspirație, fistule eso-bronșice, perforații, hemoragii.

**Tratamentul** are mai multe posibilități:

1. **Chirurgical** – este tratamentul de elecție, practicându-se esofagectomia cu minimum 5 cm peste polul superior al leziunii.
2. Radioterapia – este o metodă paliativă.
3. Chimioterapia – se poate face cu Bleomicină, Cisplatină, 5-fluorouracil. Atât radioterapia cât și chimioterapia pot duce uneori la remisiuni tumorale spectaculoase.
4. **Endoscopic:**
  - Rezeecția endoscopică mucosală, mucosectomia se adresează cancerelor esofagiene incipiente.
  - *Protezarea endoscopică* este o metodă de paleație, pentru creșterea calității vieții și tratarea disfagiei (în cazuri avansate). Se folosesc actual proteze expandabile, realizate din metale cu „memorie”. Dilatarea endoscopică a tumorii este necesară adesea înainte de aplicarea protezei.



## GASTRITELE

### Definiție

Gastritele sunt afecțiuni gastrice acute sau cronice, caracterizate prin leziuni de tip inflamator, provocate de diverși factori etiologici și patogenici, putând fi asimptomatice sau cu expresie clinică nespecifică.

Gastropatiile constituie un grup de leziuni ale mucoasei gastrice, dominant epiteliale și/sau vasculare (de stază sau ischemice), dar cu o componentă inflamatorie absentă sau minimă, spre deosebire de gastrite.

### Clasificare

Clasificarea gastritelor se face după mai multe criterii:

#### 1. Clinico-evolutive

- A. **Acute.** Evoluează spre vindecare sau spre cronicizare. Majoritatea se autolimitează și se vindecă spontan.
- B. **Cronice.** Sunt inflamații de lungă durată, putându-se vindeca sub tratament sau evoluând, indiferent de tratament.

#### 2. Endoscopice

- A. Forme endoscopice de gastrite:
  - Eritematos exudativă
  - Maculă erozivă
  - Papulă erozivă
  - Atrofică
  - Hipertrofică
  - Hemoragică
- B. Clasificare după extindere
  - Antrală – tip B – produsă prin infecția cu H Pylori
  - Fundică – tip A – autoimună (generând anemie Biermer)
  - Pangastrită.

#### 3. Histologice

- A. **Gastrita acută** se caracterizează prin prezența a numeroase neutrofile localizate intraepitelial, în lamina propria sau agregate în lumenele glandulare (abcese criptice).
- B. **Gastrita cronică**, se definește prin prezența de limfocite imunocompetente și plasmocite. Ea evoluează în câteva decade spre gastrită atrofică. Gradele de activitate depind de prezența neutrofilelor

și gradul infiltrării în profunzime. Activitatea ușoară se caracterizează prin prezența de neutrofile numai în lamina propria. În activitatea moderată, neutrofilele sunt în foveolele gastrice, iar densitatea lor este foarte mare. Gradul de activitate este sever atunci când neutrofilele sunt prezente intraepitelial. Gastrita cronică este inactivă atunci când lipsesc neutrofilele.

- C. **Gastrita atrofică** reprezintă stadiul ultim al evoluției gastritei cronice și se caracterizează prin dispariția glandelor oxintice, cu distorsiunea rețelei de reticulină. Infiltratul inflamator invadează întreaga grosime a peretelui. Examenul histopatologic trebuie să menționeze prezența sau absența metaplaziei intestinale.

Cea mai sintetică și actuală clasificare a gastritelor a avut loc în 1990 la Sydney, cu ocazia celui de-al IX-lea Congres Mondial de Gastroenterologie. Este vorba de “Sistemul Sydney”, care se vrea o clasificare atotcuprinzătoare a gastritelor.

Sistemul cuprinde o secțiune endoscopică, cu trei subdiviziuni: topografia, tipul leziunilor și categoria endoscopică de gastrită și o secțiune histologică, ce include, la rândul ei, etiologia, topografia și formele de gastrită.

Deși nu conține datele clinice și ancheta factorilor de risc, “Sistemul Sydney” permite elaborarea unui diagnostic mai cuprinzător, prin prelucrarea datelor endoscopice, histologice și etiologice.

Grading-ul leziunilor histologice ale gastritelor după sistemul Sidney se referă la următoarele 6 caracteristici histologice, pentru fiecare existând gradarea în ușor, moderat și sever:

- inflamația acută – neutrofile
- inflamația cronică – limfoplasmocite
- activitatea – infiltrat polimorfonuclear
- atrofia – pierderea glandelor specializate
- metaplazia intestinală
- Helicobacter Pylori

Redăm mai jos reprezentarea schematică a sistemului Sidney de clasificare a gastritelor.

SISTEMUL SYDNEY ● o nouă clasificare a gastritelor

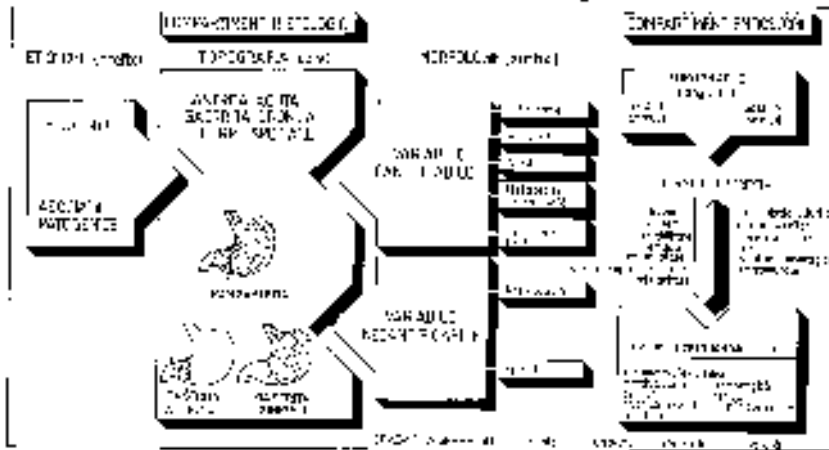


Fig. SISTEMUL SYDNEY

4. **Etiologice.** Clasificarea gastritelor se face după următoarele etiologii posibile:
- A. **Infecțioasă:**
    - **Bacterii:** **H. Pylori** (majoritară), Helicobacter Heilmannii, Streptococ alfa-hemolitic, Stafilococ, etc.
    - **Virusuri:** Citomegalo-virus, Herpes-virus
    - **Fungi:** Candida
    - **Paraziți:** Strongiloides, Toxoplasma.
  - B. **Autoimună:** Gastrită atrofică cu anemie Biermer.
  - C. **Medicamentoasă:** AINS (antiinflamatorii nesteroidiene).
  - D. **Specifică:** Boala Crohn, gastrita eozinofilică, gastrita limfocitară.

### GASTRITA CRONICĂ H. PYLORI POZITIVĂ

Este gastrita de tip B, **definită** prin inflamația mucoasei gastrice, predominant antrală, indusă de Helicobacter pylori (HP).

Gastrita antrală se asociază cu HP în 70% până la 95% din cazuri.

H. Pylori este o bacterie gram negativă spiralată, localizată în stomac sub stratul de mucus.

**Mecanismul patogenetic** de producere a leziunilor gastrice este legat de particularitățile bacteriei și de echipamentul enzimatic, având ca efect final un răspuns imun al gazdei (local și sistemic), față de diferite

structuri proteice ale bacteriei. Anticorpii față de proteinele secretate de HP cu rol de protecție par a fi implicați în patogeneza gastritei.

Aspectul **macroscopic** este de congestie difuză sau peteșială, predominant antrală cu eroziuni acute sau cronice. La 25% din cazuri apare o gastrită nodulară.

**Microscopic** se observă un infiltrat cu polimorfonucleare, afectarea criptelor gastrice, apariția unor agregate cu foliculi limfoizi și reducerea mucusului din celulele epiteliale.

Din punct de vedere **evolutiv**, se descrie o gastrită cronică **activă** (cu infiltrat bogat de polimorfonucleare) și o gastrită cronică **inactivă** (predomină mononuclearele).

**Simptomatologia clinică** este nespecifică și se suprapune cu cea a dispepsiei non-ulceroase. Pot apărea epigastralgi, grețuri, vărsături. Aceste simptome dispar doar după tratamentul de eradicare.

**Diagnosticul** gastritei tip B se face prin endoscopie, cu evidențierea modificărilor antrale și, totodată, cu efectuarea unei biopsii, și prin evidențierea, prin diferite tehnici, a bacteriei HP.

**Evoluția** gastritei se poate face spre gastrită cronică atrofică, ce poate evolua ulterior spre metaplazie intestinală, displazie și în final cancer gastric sau limfom nonHodgkinian.

**Tratamentul** este cel de eradicare a infecției cu HP (vezi tratamentul ulcerului).

## ULCERUL GASTRIC ȘI DUODENAL

### Definiție

Ulcerul gastric (UG) și ulcerul duodenal (UD) reprezintă întreruperi circumscrise, unice sau multiple ale continuității peretelui gastric sau duodenal, însoțite de o reacție fibroasă, începând de la mucoasă și putând penetra până la seroasă.

Ulcerul gastro-duodenal reprezenta până nu de mult o boală cu evoluție cronică și ciclică, în care factorul peptic era incriminat. În această patologie, ultimii ani au schimbat foarte mult conceptele, transformând ulcerul dintr-o boală în care secreția acidă era cvasiobligatorie (“No acid, no ulcer”), într-o boală cauzată de un agent infecțios (*Helicobacter Pylori*). În literatură afecțiunea mai este denumită ulcer peptic sau boală ulceroasă.

În 1983 Warren și Marshall au atras pentru prima dată atenția asupra unor germeni descoperiți în stomac și implicați posibil în patogeniza ulcerului gastro-duodenal. Datorită asemănării cu genul *Campylobacter* au fost numiți *Campylobacter Pylori*, pentru ca mai târziu să fie denumiți *Helicobacter Pylori* (HP). Studiile ulterioare au dovedit implicarea HP în patogeniza gastritei cronice, a ulcerului gastric și duodenal, a limfomului gastric MALT și a cancerului gastric. În anul 2005 Warren și Marshall au fost recompensați cu premiul Nobel pentru descoperirea HP și demonstrarea rolului acestuia în patologia gastrică.

### Epidemiologia ulcerului peptic

Prevalența (numărul total de cazuri – noi și vechi) clinică este de 5 – 10% din populație. Prevalența reală însă, bazată pe studii necroptice, este de 20 – 30% la bărbați și 10 – 20% la femei. Tendința actuală este de scădere marcată a prevalenței afecțiunii, în special prin eradicarea Hp.

#### Etiopatogenia ulcerului gastro-duodenal

Se cunoaște că aproximativ 10% din populația adultă suferă sau a suferit de ulcer gastro-duodenal. Care este cauza acestei afecțiuni foarte răspândite? *Helicobacter Pylori* – acest germen ce afectează peste 2 miliarde de oameni. Infectarea cu acest germen se produce pe cale fecal-orală sau poate oral-orală, iar ea se produce foarte precoce în statele slab dezvoltate (la vârsta de 20 ani aprox. 70% din oameni sunt infectați cu Hp) și mai târziu în statele dezvoltate (la aceeași vârstă doar 15-20% sunt infectați). Gradul general de infectare a populației depinde de asemenea de

condițiile de viață (30-40% din adulții țărilor dezvoltate și peste 80% din cei ai țărilor slab dezvoltate sunt pozitivi). Infecția, o dată achiziționată, rămâne pentru tot restul vieții, în absența unor măsuri terapeutice speciale.

Infecția acută cu HP se manifestă ca o gastroduodenită acută, care se autolimează. Rămâne însă o gastrită cronică, ce va fi implicată în geneza ulceroasă. În cazul gastritei (inflamației) antrale, aceasta va duce la creșterea secreției de gastrină și implicit la hipersecreție acidă. Ca răspuns la excesul secretor acid, care va ajunge în duoden, se va produce o metaplazie gastrică în duoden, o etapă obligatorie a ulcerogenezei duodenale. În cazul unei gastrite a corpului gastric, aceasta va scădea rezistența mucoasei la factorii de agresiune, putând genera un ulcer gastric. Prevalența infecției cu HP în ulcerul duodenal este de până la 90-95% (considerându-se că, în restul de 5-10%, ulcerele gastro-duodenale sunt generate de consumul de antiinflamatorii nesteroidiene sau, eventual, un sindrom Zollinger-Ellison) și de aprox. 70-80% în ulcerul gastric.

#### Fiziopatologia ulcerului gastric și duodenal

Acest capitol conține date într-o continuă schimbare, datorită noilor descoperiri științifice, de aceea are doar un rol orientativ, ipotetic. Deși rolul infecției cu *Helicobacter Pylori* este covârșitor, el nu poate explica în totalitate multiplele diferențe între cele două tipuri de ulcer, precum și ulcerele *H. Pylori* negative (5 – 10% din cele duodenale și 20 – 30% din cele gastrice). De aceea, se mai acordă în continuare importanță teoriei clasice a dezechilibrului între factorii agresivi (crescuți) și cei defensivi (scăzuți) asupra mucoasei gastrice și duodenale, toate acestea sub influența unor factori de mediu și individuali genetici. În continuare vom analiza acești trei factori:

##### A. Factorii de agresiune

Acești factori sunt crescuți în geneza ulcerului peptic. Există trei factori importanți de agresiune:

##### a) Infecția cu *Helicobacter Pylori* (HP)

HP este un microb spiralat și flagelat gram negativ. Cel mai probabil mecanism de transmitere este fecal-oral, sursa de infecție în țările subdezvoltate fiind apa. Localizarea lui în stomac este la interfața între membrana apicală și stratul de mucus, fiind astfel bine adaptat la mediul acid din stomac. Factorii săi de patogenitate sunt enzimele și citotoxinele pe care le secretă: ureaza (scindează ureea cu eliminare de amoniu, care creează un pH alcalin), fosfolipaza și proteaza (digeră mucusul și mucoasa apicală gastrică și duodenală), citotoxina vacuolizantă.

Ulcerogeneza indusă de HP se face prin acțiune directă asupra mucoasei gastroduodenale și indirect prin creșterea secreției clorhidro-

peptice. Mecanismul direct este determinat de procesul inflamator inițiat de toxinele HP, care declanșează o gastrită acută, ce ulterior se cronicizează. HP nu crește pe mucoasa duodenală, ci doar pe plajele de metaplazie gastrică în duoden; acestea apar ca o reacție de apărare a mucoasei duodenale la creșterea secreției acide. Mecanismul indirect al HP se realizează prin secreția de urează și crearea unui mediu alcalin în jurul celulelor secretoare de gastrină, fiind astfel stimulată secreția de gastrină și deci hipersecreția acidă.

b) Hipersecreția clorhidro-peptică

Atât UG cât și UD nu pot apărea fără secreție acidă, rolul cel mai mare având în cazul UD. Cauzele cele mai importante ale hipersecreției de HCl sunt: creșterea numărului de celule parietale HCl secretorii prin mecanism genetic sau prin hipergastrinemie, hipertonia vagală, hipersensibilitatea celulelor parietale la stimuli vagali, tulburări de motilitate gastrică (crescută în UD, cu bombardarea în permanență a duodenului cu acid, și scăzută în UG, cu stază gastrică).

Pe lângă creșterea secreției de HCl este crescută și secreția de pepsină, enzimă proteolitică.

c) Acizii biliari : aceștia constituie un alt factor agresiv, având un efect ulcerogen, prin mecanismul de detergent asupra lipidelor din celulele mucoase.

B. Factorii de apărare

Sunt scăzuți în boala ulceroasă și cu predominanță în UG. În mod didactic, ei se grupează, după topografie, în trei grupe de factori:

*Preepiteliali*, reprezentați de:

- mucusul de suprafață, care are o funcție de protecție a mucoasei gastrice și duodenale, formând stratul “neclintit” de mucus vâscos, ce se opune retrodifuziei ionilor de H și de lubrifiere a mucoasei;
- secreția de ioni bicarbonic ( $\text{HCO}_3^-$ ), care creează un gradient de pH neutru 7 la nivelul epitelului, față de cel acid din lumenul gastric.

*Epiteliali*, reprezentați de integritatea membranei apicale a mucoasei gastro-duodenale, care are o mare rezistență, joncțiuni intercelulare strânse și o capacitate ridicată de regenerare.

*Postepiteliali* sunt de natură vasculară, capilarele având un rol nutritiv de aport de ioni de bicarbonat și de preluare a ionilor de  $\text{H}^+$ .

C. Factorii de mediu și individuali

Factorii de mediu considerați ulcerogeni sunt:

a) fumatul : este un factor cert, care intervine prin scăderea secreției alcaline pancreatice și anularea mecanismelor inhibitorii ale secreției acide;

b) medicamente cu potențial ulcerogen sunt: aspirina și AINS, care acționează direct, prin pătrunderea prin membrana apicală a epiteliului gastric, eliberând  $H^+$ , și indirect, prin inhibiția ciclooxigenazei și blocarea sintezei PG E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> și I<sub>2</sub>. Corticosteroidii în doze mai mari de 1g de hidrocortizon/zi pot avea o acțiune ulcerogenă, mai ales la administrarea orală, prin afectarea mucusului și a sintezei de prostaglandine;

c) alți factori, deseori incriminați, dar fără dovezi statistice convingătoare sunt: stresul, consumul cronic de alcool și diverse regimuri alimentare.

Factorii individuali sunt genetici, existând studii clare care arată agregarea familială (creșterea prevalenței la gemeni sau la rudele de gradul I) și existența unor markeri genetici (grupul sanguin O și în special subtipul nesecretor de antigen de grup sanguin în salivă).

Diagnosticul ulcerului gastric și duodenal

**Diagnosticul clinic** - se bazează pe simptomatologia clasică cu ritmicitate și periodicitate. Caracterul durerii legată de alimentație (“foame dureroasă” în ulcerul duodenal), apariția durerilor mai ales primăvara și toamna sunt semne tipice, ce pot sugera un ulcer. Dar în ultimul timp, tot mai frecvente sunt ulcerele descoperite prin endoscopie în absența unor simptome tipice, revelatoare. Orice dispepsie epigastrică dureroasă trebuie să ne facă să ne gândim la un eventual ulcer. Alteori debutul poate fi dramatic, printr-o hemoragie digestivă superioară (hematemeză și/sau melenă) sau o perforație ulceroasă.

Durerea este simptomul cardinal în ulcer; în descrierea ei vom menționa mai mulți parametri: localizarea, ritmicitatea (apariția durerii în funcție de alimente), periodicitatea (apariția în decursul anului în mod clasic primăvara și toamna și mica periodicitate în cursul zilei), iradierea, modificarea caracterelor durerii.

Alte simptome ce pot apărea în ulcer sunt: vărsăturile, modificări ale apetitului, simptome dispeptice (eructații, balonări, sațietate precoce).

**Diagnosticul paraclinic** se face prin demonstrarea ulcerului și prin demonstrarea prezentei HP.

**Endoscopia digestivă.** Diagnosticul ulcerului gastric și duodenal se face prin endoscopie (gastro-duodenoscopie). Metodă cu mare sensibilitate diagnostică, endoscopia permite evaluarea corectă a ulcerului, prin recunoașterea lui, demonstrarea activității lui, cât și a prezenței unei eventuale hemoragii oprite sau în curs. Totodată, endoscopia permite biopsia în cazul ulcerului gastric, care va preciza caracterul benign sau



malign al nișei ulceroase. Evaluarea închiderii (vindecării) unui ulcer se face tot prin endoscopie, prin demonstrarea cicatricei.

Diagnosticul endoscopic al UG trebuie să stabilească criteriul de benigneitate – malignitate și să preleveze biopsii. Biopsia ulcerului gastric este obligatorie pentru a se stabili benigneitatea

**Examenul radiologic** al ulcerului poate fi o metodă complementară de diagnostic, mai ales atunci când se bănuiește o tulburare de evacuare gastrică (stenoza pilorică). Metoda radiologică este însă învechită și a fost înlocuită cu endoscopia. În stadiul actual al medicinei, nu este permis ca un ulcer gastric să fie diagnosticat doar prin bariu pasaj, fără o confirmare și o biopsiere endoscopică. De asemenea, există suficiente ulcere superficiale nevizualizate prin radiologie, ușor de diagnosticat endoscopic. Utilizarea eventual a unui bariu pasaj în dublu contrast (cu insuflare de aer) poate crește randamentul diagnostic, fără însă a-l egala pe cel al endoscopiei.

**Alte metode** diagnostice mai vechi, cum ar fi chimismul gastric bazal sau stimulat, sunt fără utilitate practică la ora actuală.

**Determinarea *Helicobacter Pylori*** - agent cauzal al majorității ulcerelor gastro-duodenale, este un element diagnostic obligatoriu în strategia evaluării ulcerului, având drept scop o atitudine terapeutică ulterioară. Determinarea HP se face prin metode directe și metode indirecte:

-metodele directe **necesită endoscopie** cu prelevarea unor biopsii gastrice, din care HP este determinat histologic (colorații speciale), prin testul ureezei (ce se bazează pe modificarea culorii unui indicator de pH în prezența HP care produce o mare cantitate de urează) sau prin cultura (pe medii speciale în mediu microaerofil).

-metode indirecte, care **nu necesită endoscopie**; ele pot fi: determinarea anticorpilor anti Hp din ser sau chiar din sânge integral (metoda micropicăturii, cu o sensibilitate ceva mai mică) sau testele respiratorii (folosesc izotopul neradioactiv carbon 13 sau pe cel radioactiv - carbon 14, cu ajutorul cărora se marchează ureea; prezența urezei HP în stomac va desface ureea, iar CO<sub>2</sub> marcat va fi expirat și dozat). Anticorpii anti-HP se pot determina și în salivă (test facil), iar eradicarea infecției HP poate fi determinată mai recent prin determinarea bacteriei în scaun (test introdus în anul 2000). Metodele cele mai sensibile de diagnostic indirect al infecției HP sunt reprezentate de testele respiratorii („gold standard”) și determinarea antigenului HP fecal.

Toate aceste teste diagnostice pentru HP au o sensibilitate de peste 90%, cu o bună specificitate, ceea ce permite foarte corect stabilirea etiologiei HP a ulcerului în vederea unui tratament antimicrobian.

## **Diagnosticul diferențial**

Pe baza simptomatologiei clinice, diagnosticul diferențial al ulcerului gastroduodenal trebuie făcut cu alte suferințe de etaj abdominal superior, cum ar fi: neoplasmul gastric, limfomul gastric (diagnosticabile obligatoriu prin endoscopie cu biopsie), litiaza biliară (diagnosticată prin ecografie), pancreatita cronică sau dispepsia funcțională (“ulcer –like”).

Diferențierea endoscopică a unui ulcer gastric trebuie făcută cu un neoplasm ulcerat, astfel că biopsierea oricărui ulcer gastric este obligatorie atât la diagnostic, cât și la verificarea vindecării.

## **Evoluția**

Față de acum 20-30 de ani, evoluția ulcerului gastroduodenal este mult ameliorată. O dată cu apariția noilor antisecretoarii deosebit de potente (Blocanții H<sub>2</sub> sau Blocanții pompei H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-aza), evoluția ulcerului este cel mai adesea favorabilă, complicațiile s-au redus mult, iar cazurile ce necesită operație sunt relativ rare. În plus introducerea terapiei anti-HP a dus la diminuarea la maximum a recidivelor ulceroase.

## **Complicații**

Complicațiile posibile ale bolii ulceroase sunt:

- hemoragia digestivă superioară (manifestată prin hematemeză și/sau melenă). Este cea mai frecventă complicație (~ 15%).
- perforația ulceroasă cu apariția abdomenului acut. Penetrația este o perforație acoperită în organele din vecinătate.
- stenoza pilorică (relativ rară după introducerea terapiei de tip modern).
- malignizarea ulcerului (posibilă eventual în ulcerul gastric, dar niciodată în cel duodenal). Riscul de malignizare al UG este redus.

## **Prognosticul**

Prognosticul bolii ulceroase s-a ameliorat mult în ultimele decenii și mai ales în ultimul deceniu, când, printr-o terapie de eradicare corectă a HP, riscul de recidivă ulceroasă scade sub 10% pe an, față de o recidivare a ulcerului anuală de peste 70% în absența eradicării HP. Mortalitatea în boala ulceroasă este crescută mai ales la pacienții de peste 75 de ani cu HDS.

## **Tratamentul bolii ulceroase**

Față de conceptul clasic de terapie antiulceroasă ultimul deceniu a adus numeroase schimbări.

**1. Regimul alimentar** din boala ulceroasă, altă dată sever, a devenit, prin introducerea antisecretoriilor potente, mult mai lax. Doar fumatul s-a dovedit a întârzi vindecarea endoscopică a leziunii ulceroase. Regimul alimentar și abolirea consumului de cafea nu au dovedit a grăbi vindecarea ulcerului. Totuși, se poate, recomanda o dietă care să evite alimentele acide, iuți sau piperate. Excluderea cafelei în plin puseu dureros poate fi recomandată.

La pacienții cu ulcer activ se va interzice strict consumul de aspirină, AINS și corticoizi.

**2. Terapia medicamentoasă.** Terapia bolii ulceroase va consta din administrarea de:

A) Antisecretorii

- blocanți de receptori H<sub>2</sub> histaminici: ranitidină 300 mg/zi, nizatidină (Axid) 300 mg/zi sau famotidină (Quamatel, Famodar) 40 mg/zi.
- blocanți ai pompei H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-aza: omeprazol (Losec, Omeran, Omez, Antra, Ultop) 40 mg/zi, pantoprazol (Controloc) 40 mg/zi, lansoprazol (Lanzol, Lanzap) 30 mg/zi, rabeprazol (Pariet) 20mg/zi, esomeprazol (Nexium) 40mg/zi. Durata terapiei antisecretorii va fi de 6-8 săptămâni, care este durata de vindecare a leziunii ulcerate.

B) Protectoare ale mucoasei gastrice

- În cazul unui ulcer gastric se poate asocia o terapie de protecție gastrică cu sucralfat 4 g/zi (în 4 prize).

C) Antiacide

- Pentru neutralizarea excesului acid și reducerea simptomelor dureroase, se administrează medicație simptomatică de tip Maalox, Almagel, Alfogel etc.

Un aspect complet nou apărut în ultimii ani este cel al eradicării HP. Dacă terapia antisecretorie rezolva problema puseului dureros (dar cu recidive ulceroase frecvente în următorul interval), în momentul eradicării HP (la cazurile la care el a fost dovedit prin metode directe sau indirecte) riscul de recidivă ulceroasă scade foarte mult (sub 10%/an). Deci cheia bolii ulceroase pare a fi terapia de eradicare a HP.

***Scheme de tratament al infecției cu Helicobacter Pylori***

Indicațiile tratamentului de eradicare a HP sunt cuprinse în Consensul european de la Maastricht (1997), revăzut în 2000 (Maastricht II) și respectiv 2005 (Maastricht III), care indică ce categorii de pacienți vor fi tratați (indicație fermă sau opțională). Astfel, ulcerul gastroduodenal actual sau în trecut, reprezintă o indicație fermă de tratament anti-HP.

Deși este foarte sensibil la foarte multe antibiotice in vitro, experiența clinică a dovedit că este necesară asocierea medicamentoasă complexă, pentru a reuși eradicarea HP. Schemele ce conțin inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol, lansoprazol sau pantoprazol), asociați cu două antibiotice, sunt indicate. Se folosesc scheme triple sau chiar cvadruple (cu o șansa de a eradica HP-ul de 85-96%). **Tripla terapie** conține: **OAM** = omeprazol (40 mg/zi) + amoxicilină (2000mg/zi) + metronidazol (1500mg/zi); sau ideal este asocierea **OAC** = omeprazol + amoxicilină + claritromicină (macrolid în doza de 1000 mg/zi). **Cvadrupla terapie** este compusă din omeprazol + bismut subcitric (De-Nol) + tetracilină + metronidazol.

În practică, se folosesc scheme de triplă terapie, iar în caz de insucces se trece la cvadrupla terapie. Terapia OAC sau OAM anti HP durează, conform Consensului de la Maastricht 7 zile (sau mai recent 10 zile), iar cvadrupla terapie se administrează 14 zile (omeprazol-De-Nol-tetraciclina-metronidazol).

Sunt unii autori care la descoperirea unui ulcer Hp pozitiv, tratează doar 7 zile cu terapie anti Hp. În general este însă preferat ca această terapie să fie urmată de un tratament de o lună cu medicație antisecretorie (blocanți ai pompei de protoni).

Schemele terapeutice care conțin metronidazol au o eficiență ce ține de rezistența în acea zona la această substanță (în țările slab dezvoltate, în care metronidazolul a fost mult utilizat terapeutic, există o rezistență mare).

Verificarea eradicării HP-ului se poate face prin endoscopie cu biopsie (în care se poate evidenția direct HP-ul) sau prin teste indirecte (ideal este testul respirator sau eventual evidențierea HP în scaun).

### **3. Tratamentul endoscopic**

Acest tratament se adresează unor complicații ale bolii ulceroase:

- Hemostaza endoscopică a ulcerelor hemoragice este metoda de elecție de tratare a HDS din ulcere. Se poate face prin: injectarea de adrenalină 1/10.000, urmată de termocoagulare bipolară de contact (heater probe), plasare de hemoclipuri sau coagulare cu plasmă cu argon (APC). Este o metodă neinvazivă, extrem de eficientă și cu puține complicații, salvând pacientul în majoritatea cazurilor de la intervenția chirurgicală.

Hemostaza prin injectare de adrenalină 1/10.000 determină oprirea hemoragiei, prin efectul vasoconstrictor și prin efectul mecanic compresiv, rezultat prin injectare.

Hemostaza prin plasare de hemoclipuri este o metodă preluată de la chirurgia clasică, prin care se plasează clipuri

chirurgicale pe cale endoscopică, la nivelul vaselor vizibile și la nivelul sângerărilor arteriale și venoase, având ca efect oprirea spectaculoasă a unor hemoragii cu debit mare.

- Dilatarea endoscopică a stenozelor pilorice se poate face cu balonașe pneumatice, evitând astfel o intervenție chirurgicală traumatizantă.
- Mucosectomia leziunilor ulcerate gastrice cu displazie sau chiar cu cancer gastric “in situ”. Este o metodă în plină expansiune, introdusă de endoscopiștii japonezi, care permite excizia în totalitate a unor leziuni premaligne sau maligne “in situ”. Are avantajul de a evita o intervenție traumatizantă chirurgicală, dar necesită o stadializare precisă preintervențională prin ecoendoscopie.

#### **4. Tratamentul chirurgical**

Opțiunea chirurgicală pentru tratamentul ulcerului a scăzut foarte mult, o dată cu apariția tratamentului medicamentos actual. Indicațiile chirurgicale sunt extrem de selective și se adresează, în cazul UG, doar formelor refractare la un tratament corect de peste 2 luni, formelor penetrante, hemoragiilor cu risc vital, ce nu pot fi oprite endoscopic, sau ulcerelor la care biopsia relevă celule maligne. Pentru UD indicațiile sunt și mai limitate: hemoragii ce nu pot fi oprite endoscopic sau stenoze pilorice, care nu pot fi dilatate endoscopic.

Bineînțeles că perforația și penetrația sunt indicații absolute de intervenție chirurgicală.

## **DISPEPSIA FUNCȚIONALĂ**

### **Definiție**

Dispepsia funcțională reprezintă o suferință funcțională (nu are substrat organic), caracterizată printr-o simptomatologie localizată în

abdomenul superior și având ca manifestări durerile epigastrice, plenitudinea, balonarea sau disconfortul.

Aproximativ 70-80% din pacienții ce se adresează medicului gastroenterolog au o simptomatologie situată în abdomenul superior, dar explorările moderne nu pot pune în evidență prezența unor leziuni organice (ulcer gastro-duodenal, neoplasm gastric, litiază biliară, pancreatită cronică etc.). Acești bolnavi sunt cei încadrați ca având dispepsie (disconfort) funcțională (adică fără un substrat organic). Restul de 20-30% din pacienții cu simptomatologie abdominală superioară au o dispepsie organică (deci leziuni organice care generează suferința).

### **Etiopatogenia dispepsiei funcționale**

Privind etiopatogenia suferinței funcționale în etajul abdominal superior, există numeroase aspecte insuficient elucidate. Astfel, pentru cazurile cu simptome cvasi-ulceroase se poate incrimina rolul lui *Helicobacter Pylori* sau al statusului hipersecretor; la cei cu simptome de tip balonare se incriminează o tulburare de evacuare gastrică (dismotilitate) sau chiar tulburări de percepție senzorială digestivă (pacientul percepe ca anormală o cantitate obișnuită de gaz situată în tubul digestiv).

### **Clasificarea dispepsiei funcționale**

Se realizează după simptomul dominant astfel:

- dispepsie funcțională de tip ulceros (“ulcer-like” dyspepsia).
- dispepsie funcțională de tip dismotilitate (dysmotility dyspepsia).
- dispepsie funcțională esențială (essential dyspepsia).

În cazul dispepsiei funcționale de tip ulceros, predomină durerea epigastrică, disconfortul, adesea foamea dureroasă, dar endoscopia digestivă superioară relevă absența ulcerului. În cazul dispepsiei funcționale de tip dismotilitate, bolnavul se va plânde de plenitudine epigastrică, senzația de “greutate” epigastrică, balonare, eructații, dar explorările digestive vor releva absența leziunilor. Dispepsia funcțională esențială va cuprinde un amestec de simptome ce aparțin celor două tipuri de dispepsie descrise anterior.

### **Diagnostic**

*Diagnosticul clinic* constă dintr-o simptomatologie epigastrică mai mult sau mai puțin zgomotoasă, dar la care lipsesc pierderea ponderală, hemoragia digestivă sau anemia (în prezența acestor semne trebuie să ne gândim la o afecțiune organică). Tipul de simptome care predomină va permite încadrarea în una din formele de dispepsie.

*Diagnosticul paraclinic* va consta dintr-o serie de explorări care vor demonstra absența leziunilor organice. Se va începe cu o ecografie abdominală va demonstra un colecist fără calculi, un pancreas de aspect normal, un ficat fără modificări. Endoscopia digestivă superioară va arăta un esofag, stomac și duoden normale. Irigografia sau colonoscopia nu vor releva modificări colonice. Deci caracterul funcțional al dispepsiei va fi demonstrat prin absența leziunilor organice. Aici trebuie spus că utilizarea unor teste vechi (cum este bariu pasajul), nu permite un diagnostic de dispepsie funcțională, deoarece există destul de numeroase ulcere gastro-duodenale superficiale ce nu pot fi evidențiate prin bariu.

*Diagnosticul diferențial* al dispepsiei funcționale trebuie făcut cu toate leziunile organice ale etajului abdominal superior (esofagita de reflux, neoplasmul esofagian, acalazia, ulcerul gastro-duodenal, neoplasmul gastric, limfomul gastric, pancreatita acută sau cronică, litiaza biliară etc.). De asemenea, diagnosticul diferențial trebuie făcut cu o altă entitate funcțională, dar cu localizare în abdomenul inferior, și anume colonul iritabil (caracterizat prin tulburări de tranzit, balonare, senzație de scaun incomplet, disconfort în abdomenul inferior etc.). Sunt autori care includ dispepsia funcțională și colonul iritabil în aceeași entitate “tubul digestiv iritabil”.

### **Evoluția**

Evoluția dispepsiei funcționale este favorabilă, cu perioade mai bune și mai puțin bune, legate în general de alimentație, stres etc. Prognosticul acestei boli este favorabil.

### **Tratamentul dispepsiei funcționale**

Privitor la tratamentul dispepsiei funcționale, el se adresează în general simptomelor și va fi administrat la apariția acestora.

*Tratamentul dispepsiei de tip ulceros* se va face cu antisecretoarii din clasa blocanților H<sub>2</sub> histaminici (ranitidină 300 mg/zi, famotidina 20-40 mg/zi), administrate în perioadele cu simptome sau blocanți ai pompei de protoni (omeprazol 20-40 mg/zi). Sunt discuții cu privire la utilitatea eradicării infecției cu *Helicobacter Pylori* atunci când există dispepsie funcțională de tip ulceros, iar microbul este descoperit prin teste directe sau indirecte. La aproximativ jumătate din pacienții la care prin tripla terapie *Helicobacterul* este eradicat, simptomele pot dispărea sau se reduc, dar la restul simptomele rămân.

*Tratamentul dispepsiei funcționale de tip dismotilitate* (entitate foarte frecvent întâlnită în practică) constă în general din administrarea de

prochinetice. Acestea pot fi cele mai vechi, cum sunt metoclopramidul (1 tb cu 30 minute înainte de mesele principale), sau cele moderne: domperidonul (Motilium 1 tb cu 30 de minute înainte de mesele principale). Se preferă domperidonul, deoarece nu dă somnolență sau manifestări extrapiramidale. Se pot administra de asemenea fermenți digestivi la mese (Digestal, Mezym forte, Festal, Creon, etc.) sau absorbantii ai gazelor intestinale, cum este dimeticonul (Sab-simplex).

*Tratamentul dispepsiei funcționale esențiale*, boală care are simptome din primele două entități, va fi cu medicație ce se adresează manifestărilor dominante (durerea sau plenitudinea, balonarea).

În toate formele de dispepsie, dacă stresul joacă un rol în apariția simptomelor, va trebui să se administreze un tratament sedativ ușor sau chiar să se recurgă la psihoterapie (adesea aflarea de către bolnav că nu prezintă leziuni organice are un efect psihic pozitiv important).



## CANCERUL GASTRIC

Cancerul gastric reprezintă pentru România o problemă importantă, având în vedere frecvența lui încă mare. Neoplasmul gastric reprezintă în lume o cauză importantă de mortalitate prin cancer .

### Epidemiologie

Frecvența acestui cancer diferă destul de mult după ariile geografice, fiind în legătură directă cu obiceiurile alimentare (în Japonia frecvența este deosebit de mare). În Europa, este mai frecvent în zonele nordice, tot în legătură cu obiceiurile alimentare (conservarea alimentelor).

Acest cancer este de 2-3 ori mai frecvent la bărbat decât la femeie, iar frecvența crește cu vârsta (vârsta medie la diagnostic este de peste 60 de ani). Apare rareori sub vârsta de 45 de ani. Frecvența acestui cancer a început să scadă în ultimul deceniu, odată cu eradicarea tot mai frecventă a HP.

### Etiopatogenie

În ultimul timp a fost tot mai bine stabilită relația dintre infecția cu *Helicobacter Pylori* (HP) și cancerul gastric. OMS consideră HP ca "oncogen de rangul I". Faptul că de peste un deceniu s-a trecut la eradicarea acestei infecții a făcut ca în lume tendința în ultimul timp să fie de scădere a incidenței acestui cancer (lucru mai vizibil în țările avansate socio-economic).

**Factorii de risc** pentru cancer gastric sunt reprezentați de:

- *obiceiurile alimentare*: conținutul crescut de nitrozamine din alimentele conservate prin sare și fum, sunt factori favorizanți pentru neoplasm gastric; în schimb, alimentația bogată în fructe și legume cu conținut de vitamine C și A, protejează stomacul.
- *factorul genetic*: existența unei predispoziții familiale pentru acest tip de neoplasm.
- *standardul economico-social scăzut* poate fi un factor favorizant, probabil prin alimentație, infecție HP etc.
- *infecția cu Helicobacter Pylori*: este tot mai mult demonstrată ca participând la etiopatogeneza neoplasmului gastric. HP a fost încadrat recent, de OMS, drept carcinogen de ordinul I, recunoscându-i-se astfel implicarea în etiopatogenia acestui neoplasm. Intervenția Hp se

realizează prin inducerea gastritei atrofice cu metaplazie intestinală, ceea ce reprezintă un potențial evolutiv spre displazie și neoplazie.

**Afecțiunile gastrice predispozante** pentru cancer gastric sunt:

- *gastrita cronică atrofică*: cel mai adesea în legătura cu infecția Hp; pe acest fond apar adesea leziuni displazice, care evoluează de la displazie ușoară la severă (aceasta din urmă considerată de fapt un adevărat cancer intra-epitelial).
- *polipii adenomatoși gastrici*: reprezintă o stare premalignă, mai ales cei cu dimensiuni mai mari (peste 1 cm, iar cei peste 2 centimetri au șanse mari de malignizare). De aceea, se indică polipectomia endoscopică a acestor polipi în momentul descoperirii lor.
- *rezeția gastrică* în antecedente (pentru ulcer) reprezintă un factor de risc, în general la mai mult de 15 ani de la rezeție. De obicei, se constată o stomită inflamatorie, cât și leziuni de gastrită a bontului gastric, ce pot degenera malign. De aici necesitatea urmăririi endoscopice a stomacului operat la mai mult de 15 ani de la rezeția chirurgicală.
- *gastrita cu pliuri gigante Ménètriere* are un risc de aprox. 15% de a se transforma malign.
- *ulcerul gastric* reprezintă un risc mic de malignizare, cel mai adesea poate fi vorba de confuzie diagnostică endoscopică, unele neoplasme putând avea și ele perioade de epitelizare (cancer ulcerat). Există obligativitatea ca la fiecare endoscopie să se biopsieze multiplu fiecare ulcer gastric și de asemenea ca vindecarea ulcerului gastric să fie verificată endoscopic (cu biopsie din cicatrice). De reținut posibilitatea existenței unor cancere ulcerate, susceptibile de cicatrizare sub tratament medical.

### **Tabloul clinic al cancerului gastric**

Tabloul clinic al cancerului gastric poate fi polimorf, depinzând de cât de avansat este. Simptomele cele mai frecvente sunt: epigastralgia, apetitul capricios ce poate merge până la inapetența totală (eventual refuzul complet de a consuma carne), pierderea ponderală progresivă, anemia feriprivă. Durerea epigastrică poate să mimeze simptomele ulcerului, cu durere postprandială, care cedează adesea la pansamente gastrice. Pierderea ponderală poate ajunge în formele avansate până la cașexie neoplazică. Mai rar, poate apărea o hemoragie digestivă (hematemeza și/sau melena), care la endoscopie va permite diagnosticarea unui neoplasm gastric. În formele avansate se poate palpa o masă epigastrică.

Nu rareori neoplasmul gastric poate fi descoperit pornind de la un sindrom anemic, chiar ușor sau moderat, cu sau fără simptome dispeptice. Pot apărea sindroame paraneoplazice: flebite migratorii, acantosis nigricans etc.

Cancerul gastric precoce este de obicei asimptomatic, sau pot apărea discrete simptome dispeptice. De aceea, descoperirea lui se face cel mai adesea întâmplător, cu ocazia unei endoscopii efectuate pentru o simptomatologie epigastrică.

### **Tabloul anatomopatologic al cancerului gastric**

Histologic, cancerul gastric este un adenocarcinom, cu un grad de diferențiere variabilă. Cu cât este mai slab diferențiat, cu atât este mai agresiv. Există unele neoplasme cu aspect histologic de “inel cu pecete” (deosebit de agresive).

**Macroscopic:** neoplasmul poate avea un aspect protruziv burjonant, un aspect ulcerat și unul infiltrativ. Aspectul protruziv burjonant, sângerând, este tipic pentru malignitate. Cel ulcerat are în general margini neregulate, infiltrate, dure și trebuie diferențiat endoscopic de ulcerul gastric (prin biopsie endoscopică multiplă). Tipul infiltrativ de cancer (linita plastică) realizează o infiltrare difuză, întinsă a peretelui gastric, căruia îi conferă rigiditate, și trebuie deosebit de limfomul gastric.

Extensia transparietală a cancerului gastric este în general precoce, cu invadarea organelor vecine (corp pancreatic, colon transvers). De asemenea, extensia pe cale limfatică este rapidă, cu prinderea teritoriilor de drenaj limfatic gastric și apoi la distanță. Metastazarea se face cel mai frecvent în ficat și plămân. Uneori poate apărea peritonita carcinomatoasă.

### **Stadializarea TNM (tumoră, nodul ganglionar, metastază)**

permite stabilirea prognosticului și a atitudinii terapeutice:

- tumora:** T1 prinderea mucoasei și submucoasei;  
T2 prinderea musculareii;  
T3 prinderea seroasei;  
T4 prinderea organelor din jur.
- adenopatia:** N0 lipsa invaziei ganglionare;  
N1 prinderea ganglionilor de vecinătate (până la 3 cm de tumoră);  
N2 prinderea ganglionilor la distanță.
- metastaze:** M0 absența metastazelor;  
M1 metastaze la distanță.

## Diagnosticul cancerului gastric

Cel mai adesea se pornește de la un sindrom dispeptic, epigastralgie, pierdere ponderală progresivă sau de la un sindrom anemic neelucidat. Prezența agregării familiale de cancer gastric sau a unor leziuni precanceroase cunoscute poate atrage atenția.

**Examenul obiectiv** este de obicei sărac, dar în formele avansate va permite palparea unei mase epigastrice sau/și a unor adenopatii supraclaviculare (semnul Virchow).

### Examenle paraclinice:

- **biologic**, se va remarca de obicei o anemie feriprivă, moderată sau severă. Există însă neoplasme gastrice, care pot merge fără anemie (linita plastică).  
- **gastroscopia** este metoda diagnostică de elecție. Aceasta permite vizualizarea leziunii, aprecierea caracterelor ei (friabilitate, sângerare) și preluarea de biopsii multiple pentru confirmarea obligatorie a diagnosticului histologic.

Din punct de vedere endoscopic, cancerul gastric avansat poate fi : protruziv, ulcerat sau infiltrativ (uneori tipurile acestea se pot intrica).

**Cancerul gastric incipient** (superficial - cel care prinde doar mucoasa și submucoasa) se clasifică din punct de vedere endoscopic (clasificarea japoneză):

-tipul I - protruziv

-tipul II- superficial:     II a supradenivelat  
  II b plan  
  II c deprimat

-tipul III- excavat.

În general diagnosticarea cancerului gastric incipient (superficial) este rară în Europa, unde boala se descoperă, în genere, întâmplător. În schimb, în Japonia, țară cu endemie mare de neoplasm gastric și unde căutarea endoscopică este activă (screenig în populație generală peste 40 de ani), descoperirea este relativ frecventă. Bineînțeles că și prognosticul postoperator al cancerului gastric va depinde de stadiul descoperirii bolii. În cazul cancerului gastric incipient supraviețuirea la 5 ani după operație este de 95%.

-**bariu pasajul** gastric este în general o metodă depășită diagnostic, adresându-se în general neoplasmelor avansate sau cazurilor cu linită plastică (aici ajutorul diagnostic este bun, adesea superior endoscopiei). Examenul radiologic nu poate diagnostica cazurile incipiente de boală și nu permite preluarea biopsiei. Se preferă endoscopia diagnostică per primam și nu verificarea unui examen radiologic dubios, din cauza riscurilor de scăpare diagnostică a radiologiei.

-ecografia transabdominală poate evidenția prezența unor metastaze hepatice sau eventual a unor adenopatii perigastrice. Uneori, efectuarea unei ecografii abdominale întâmplătoare poate descoperi o masă epigastrică “in cocarda”, ceea ce poate sugera un neoplasm gastric (verificarea endoscopică ulterioară este obligatorie).

-echo-endoscopia permite stadializarea T (tumora) prin aprecierea extensiei parietale gastrice (prinderea straturilor), dar și prezența ganglionilor loco-regionali.

## **Prognostic**

Prognosticul cancerului gastric depinde de extensia TNM, de tipul histologic (slab sau bine diferențiat), de vârsta pacientului.

Supraviețuirea este foarte bună doar în cancerele superficiale (95% la 5 ani). Operabilitatea cu intenție de radicalitate a cancerului gastric se poate realiza doar la 1/3 din cazuri, iar la aceștia supraviețuirea la 5 ani este de aprox.25%.

## **Tratament**

**A. Chirurgical.** Tratamentul de elecție și radical al cancerului gastric este chirurgia. Se realizează gastrectomia cu limfadenectomie. De obicei, se realizează o gastrectomie subtotală sau totală (cu esojejunostomie), depinzând de localizarea și extensia tumorală.

**B. Endoscopic.** Cancerelor depășite chirurgical pot eventual beneficia de un tratament endoscopic hemostatic cu argon Beamer (APC) sau aplicarea unor proteze endoscopice, în neoplasmelor stenozante (cu rol paleativ).

De asemeni, se poate practica mucosectomia endoscopică la formele de cancer gastric incipient – “in situ” (ce prind doar mucoasa). Aceasta constă în injectarea de ser fiziologic sub leziunea neoplazică și transformarea ei într-un “pseudopolip sesil”, care apoi va fi efectiv polipectomizat. Piesa rezecată endoscopic va fi examinată morfopatologic în totalitate, pentru a se vedea dacă rezecția a fost radicală.

**C. Chimioterapie.** Chimioterapia postchirurgicală este de obicei indicată, mai ales în formele mai avansate, și cuprinde mai multe cure de adriamicină cu 5-FU.

În general însă *prognosticul* cancerului gastric rămâne rezervat. De aceea, se încearcă găsirea unor protocoale de descoperire precoce a cancerului gastric, de îndepărtare endoscopică a leziunilor precanceroase (polipi gastrici), de urmărire endoscopică periodică a stomacului operat (după 15 ani de la rezecție).

O problemă mai spinoasă este aceea a infecției cu *Helicobacter Pylori*, carcinogen de ordinul I (după OMS) pentru neoplasmul gastric. Se pune problema eradicării acestei bacterii la unele categorii de pacienți (Consensul de la Maastricht), inclusiv la descendenții pacienților cu neoplasm gastric sau la pacienții cu rezeccii gastrice anterioare. Dezvoltarea în viitor a unui vaccin împotriva HP va rezolva probabil multe din problemele legate de cancerul gastric.

## **BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE (INFLAMMATORY BOWEL DISEASE)**

### **Definiție**

Bolile inflamatorii intestinale au drept caracteristică inflamația intestinală și sunt reprezentate de **boala Crohn** și de **colita ulcerativă** (sau **rectocolita ulcero-hemoragică**).

### **Epidemiologie**

Aceste boli digestive sunt relativ răspândite în țările dezvoltate din emisfera nordică, cu existența unui evident gradient nord-sud (mult mai răspândite în Scandinavia decât în Peninsula Iberică), dar și a unui gradient vest-est (al dezvoltării, al civilizației). De aceea, în România, chiar dacă RUH a existat cu o oarecare frecvență, totuși formele severe sunt rare. Privind boala Crohn și ea este încă rară, dar în ultimii ani, o dată cu occidentalizarea vieții de la noi (mod de alimentație), se constată o creștere a frecvenței. S-a pus întrebarea dacă aceste maladii nu erau frecvente la noi sau nu erau diagnosticate? Prima ipoteză este mai plauzibilă, deoarece bolile evoluând timp îndelungat, nerecunoscute și deci netratate, ajung întotdeauna la complicații chirurgicale (mai ales b. Crohn).

Deși tabloul celor două afecțiuni se poate asemăna adesea, uneori chiar suprapunându-se, totuși, în general, ele au destul de multe deosebiri și de aceea le vom trata separat.

## **RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ**

### **Definiție**

Reprezintă o boală inflamatorie intestinală, caracterizată prin atacuri recurente de diaree cu mucus și sânge, alternând cu perioade de acalmie. Alte denumiri sunt: rectocolita hemoragică sau colita ulcerativă (în engleză – ulcerative colitis).

### **Tablou clinic**

Tabloul clinic este caracterizat prin manifestări digestive și extradigestive.

**Manifestările digestive** constau din episoade de diaree cu sânge, mucus și puroi. Mai apar durerile abdominale, tenesmele și crampele abdominale. Palparea abdomenului este dureroasă în hipogastru sau pe traiectul colonic. De obicei episoadele diareice au un număr de scaune de 3-10/zi (rareori mai multe), iar în puseele severe adesea pot apărea doar emisii de sânge, mucus și puroi. În afara episoadelor acute, scaunul poate fi chiar normal, sau se ajunge, eventual, la 2-3 scaune, dar de obicei fără sânge.

**Manifestările extradigestive** sunt: anemia secundară pierderii sanguine, febra sau subfebrilitatea în puseu, pierderea ponderală, astenia. Uneori pot apărea artrita, eritemul nodos, uveita (relativ rar). Alte afecțiuni ce pot apărea concomitent, dar în legătură cu RUH, sunt: colangita sclerozantă (ne vom gândi la ea când un astfel de pacient are un sindrom colestatic), bolile hepatice, amiloidoza secundară, spondilita anchilozantă.

## **Fiziopatologie**

În fiziopatologia IBD sunt incriminați mai mulți factori. Aceștia ar fi:

- a) factori de mediu
- b) factori imunologici
- c) factori genetici

**a) Factorii de mediu:** microflora intestinală normală

Multă vreme s-au căutat agenți patogeni care ar putea explica apariția bolii. Aceștia au fost diverși agenți virali sau bacterieni (cum ar fi micobacterium). La ora actuală se consideră că însăși flora intestinală normală poate deveni un “trigger” pentru apariția bolii prin anularea, la un moment dat a toleranței imune normale a mucoasei intestinale. Trebuie cunoscut că intestinul dezvoltă în mod normal o toleranță la antigenele microbiene ale florei intestinale. Pierderea acestei toleranțe va duce la apariția bolii.

**b) Factorii imunologici:** defecte ale imunității locale la nivel de mucoasă

Sistemul imun mucos normal are remarcabila capacitate de a recunoaște imunogenii la care are toleranță și a-i respinge pe ceilalți. Acest lucru se realizează printr-o fină balanță între mecanismele proinflamatorii și cele antiinflamatorii. Celulele epiteliale intestinale au capacitatea de a produce citokine prin intermediul activării macrofagelor. Aceste citokine, proinflamatorii sunt TNF alfa (tumor necrosing factor), IL-1, IL-6, IL-8 (inter-leukine) etc. Participă de asemenea, în mecanismul imun, și limfocitele.



c) **Factorii genetici:** la ora actuală se consideră cert că în patogeneza IBD intervine predispoziția genetică.

În acest sens, există o agregare familială de IBD, 10-20% din pacienții cu IBD au o rudă cu aceeași boală. Există totodată, o diferență etnică pentru IBD: astfel, ea este mai frecventă la albi și de 3-4 ori mai frecventă la evrei decât la ne-evrei.

Ca o concluzie etiopatogenetică, IBD apare sub acțiunea factorilor de mediu (care acționează ca un trăgaci- “trigger”), pe un fond de predispoziție genetică. Natura factorilor de mediu nu este încă exact cunoscută, dar se pare că flora normală poate fi incriminată, dar cu pierderea toleranței imune mucoase la antigenii microbieni ai florei normale.

### Examene paraclinice

Examene paraclinice, care participă la diagnosticul de RUH, sunt: investigațiile biologice și investigațiile ce evidențiază modificări morfologice.

**Datele de laborator** ce apar modificate în puseu sunt: prezența anemiei de tip feripriv, cu hipocromie și sideremie scăzută, hipoalbuminemie prin pierdere, sindrom inflamator prezent (creșterea VSH-ului, leucocitoza uneori, proteina C reactiva crescută).

Coprocultura este utilă pentru a exclude o cauză infecțioasă cum ar fi dizenteria bacteriană.

**Datele endoscopice** sunt absolut necesare, deoarece aspectul rectocolonic demonstrează ușor diagnosticul. Tipice pentru RUH sunt afectarea totdeauna a rectului (**recto-colita**) și caracterul continuu al leziunilor endoscopice. De aceea, efectuând o simplă **rectoscopie**, diagnosticul poate fi sugerat macroscopic, urmând a fi apoi confirmat biptic. La endoscopie, este aspectul tipic *în puseu* de mucoasă care “plânge sânge”. Mucoasa este friabilă, cu ulcerații superficiale, cu eritem difuz, cu pierderea desenului vascular tipic, acoperită de mucus și puroi. În formele cronice apare aspectul de pseudopolipi inflamatorii. În  *timpul remisiunii*, aspectul este diferit, deoarece fragilitatea mucoasei este mai redusă, eventual persistând sângerarea la atingere cu endoscopul. Mucoasa are un desen vascular șters sau absent, iar pseudopolipii pot fi prezenți. Pentru evaluarea extinderii recto-colitei, efectuarea **colonoscopiei** totale este obligatorie. De multe ori, în fața unui puseu sever de rectocolită, începem explorarea cu o simplă rectoscopie, care ne pune diagnosticul endoscopic, urmând ca ulterior, când apare o ameliorare clinică să realizăm colonoscopia totală, pentru stabilirea exactă a extensiei colonice.

*Biopsia* din mucoasa rectocolonică este obligatorie pentru diagnostic, ea demonstrând infiltrat inflamator cu polimorfonucleare la nivelul mucoasei (nu a tuturor straturilor), prezența criptabceselor, exulcerații. Aceasta permite și aprecierea severității leziunilor

**Examenul radiologic**, ca metodă clasică de diagnostic, va arăta modificări mai ales în formele cronice, unde modificările colonice sunt mai evidente. Vor apărea astfel la irigografie, în formele cronice, un aspect granular al mucoasei afectate, pseudopolipii, pierderea haustrațiilor colonice normale, cu apariția unui aspect tubular al colonului. Irigografiei este pertinentă în formele cronice, unde poate evalua mai grosier întinderea bolii inflamatorii colonice. Metoda radiologică și-a pierdut cu timpul valoarea în explorarea colonului.

**Ecografia transabdominală** poate fi utilă, prin aprecierea grosimii peretelui colonic patologic, în evaluarea din faza acută (atunci când colonoscopia poate avea un risc crescut de perforație) a extensiei colonice. Se va măsura până unde mucoasa colonică este îngroșată peste 5 mm (cel mai adesea având 7-10 mm grosime), putându-se astfel aprecia destul de bine extensia colonică. Aprecierea ecografică transabdominală a modificărilor colonului necesită un ecografist cu o bună experiență în acest domeniu.

**Diagnosticul pozitiv** se va pune pe baza prezenței diareei cu sânge, mucus și puroi, apoi pe temeiul aspectului endoscopic (rectosigmoidoscopie rigidă sau flexibilă ori colonoscopie), urmate de confirmarea prin biopsie.

### **Forme clinice**

- **Forma fulminantă**

- **Forma cronică intermitentă** (cu episoade acute, pe fondul unor remisiuni aproape complete sau chiar complete).

- **Forma cronică continuă** (mai rară, dar în creștere în ultima perioadă).

**Aprecierea severității** se face după numărul de scaune și după intensitatea semnelor clinice (*clasificarea lui Trulove*). Astfel, avem forme ușoare, medii și severe:

- forma ușoară prezintă până la 4 scaune/zi, cu doar puțin sânge și mucus, starea generală este bună, fără febră sau denutriție, iar anemia este discretă;
- forma medie, cu 4-6 scaune/zi, anemie, subfebrilități;

- forma severă cu peste 6 scaune/zi, febra peste 38 grade C, anemie și hipoalbuminemie, sânge în cantitate mare în scaun, stare generală proastă.

După **localizarea RUH**, există mai multe forme:

- proctita sau proctosigmoidita (localizare rectală sau rectosigmoidiană);
- colita stângă (afectare până la unghiul splenic);
- pancolita (afectarea întregului colon).

**Diagnosticul diferențial** se va face cu următoarele afecțiuni:

- neoplasmul de colon, mai ales cel stâng, care merge adesea cu rectoragie. Această afecțiune este prima la care trebuie să ne gândim la un vârstnic cu rectoragie, iar examenul endoscopic va tranșa diagnosticul;
- dizenteria bacteriană sau alte cauze infecțioase: Salmonella, Shigela, Campilobacter jejuni, Clostridium difficile (colita pseudomembranoasă), care se pot asemăna clinic și parțial endoscopic, iar coprocultura va demonstra germele;
- colita ischemică - diagnostic endoscopic și biptic;
- colita de iradiere - istoric de iradiere abdominală terapeutică;
- colita colagenă sau colita limfocitară - boli diareice cronice (dar fără emisie de sânge), la care aspectul endoscopic este normal (se mai numesc *colite microscopice*), dar biopsia va releva prezența unei benzi colagene submucoase sau a unui infiltrat bogat limfocitar;
- boala Crohn, despre care vom vorbi pe larg mai târziu; ea este caracterizată prin faptul că are leziuni discontinue (RUH are leziuni continue), endoscopic apar ulcerații adânci, uneori lineare, leziunile histologice prind întreg peretele (în RUH doar mucoasa) și sunt leziuni granulomatoase. Boala Crohn poate prinde orice segment al tubului digestiv, dar ceva mai frecvent ileonul terminal și colonul.

### **Evoluție**

Evoluția este sub forma unor episoade de acutizare, cu durată variabilă, de obicei săptămâni sau luni, urmată de remisiune.

### **Complicații**

Complicațiile posibile pot fi:

- megacolonul toxic - destul de rar în zona noastră geografică și care este un puseu deosebit de grav, cu febră, scaune afecale, leucocitoză, abdomen acut (perforație cu peritonită), deshidratare severă;
- stenoze intestinale (rare);
- sângerare masivă cu anemie severă;
- cancer de colon (în timp există risc crescut);
- manifestări extradigestive severe.

## **Tratamentul**

**A. Igieno-dietetic.** Regimul alimentar în puseu va fi unul de cruțare digestivă, cu evitarea laptelui și a lactatelor (smântână, brânzeturi fermentate), a legumelor și fructelor crude, a dulciurilor concentrate. În puseele deosebit de grave se poate apela la nutriția parenterală pentru câteva zile.

**B. Tratamentul medicamentos** depinde de intensitatea puseului.

În *puseele severe* se începe cu alimentație parenterală, cu corecție lichidiană și electrolitică, cu corticoterapie, de obicei i.v., în doze de 250-500 mg hemisuccinat de hidrocortizon/zi (apoi Prednison oral 1 mg/kg corp/zi) și, în formele septico-toxice, antibioterapie, în special pe anaerobi (Metronidazol).

În *formele medii* de RUH (4-6 scaune/zi sau mai multe), tratamentul este cu prednison în doze de 40-60 mg/zi (depinde de sex, greutate corporală, intensitatea puseului); dozele se scad cu aprox.5-10 mg/săptămână, astfel că după aprox 4-6 săpt se ajunge la o doză de întreținere de 10 mg.. Alternativa este tratamentul cu *Salazopirină* 4-6 g/zi sau, mai modern, acid 5-aminosalicilic (*Mesalazină*), în doză de 3-4 g/zi (Salofalk, Pentasa, Asacol) - acesta reprezentând componentul activ al salazopirinei, iar efectele adverse sunt reduse (în special cele digestive).

În *formele distale (rectosigmoidiene)*, se poate administra un tratament local cu supozitoare, spumă sau microclisme cu salazopirină sau cu 5-aminosalicilic (Salofalk supozitoare 3x1/zi sau microclisme) sau corticoid topic (Budesonid).

În *formele ușoare*, se administrează un tratament cu mesalazină (5 ASA) 1,5-2 g/zi sau salazopirină 3-4 g/zi.

Tratamentul de atac al RUH va fi urmat de un tratament de întreținere, cu doze mai reduse, pe o perioadă de până la 6 luni (având ca scop prevenirea recidivelor).

În *formele cronice continue* tratamentul este indefinit.

Uneori, în caz de insucces terapeutic cu corticoterapie sau Mesalazină, este necesară introducerea imunosupresoarelor-Azatioprină

(Imuran 2-3 mg/kg corp, deci 100-150 mg/zi). Este vorba de formele corticorezistente.

În *formele cronice discontinue* se tratează puseul acut cu doze mai crescute, iar în momentul remisiunii endoscopice și histologice, se trece la doze de întreținere. Întreținerea se face cu doze de salazopirină de aprox. 2-3 g/zi sau Salofalk, doze de 1,5 g-2g/zi.

Supravegherea endoscopică, alături de cea clinică poate fi utilă pentru alegerea tratamentului, stabilirea dozelor și durata de tratament. Biopsia endoscopică poate aprecia mai bine efectul antiinflamator al terapiei și decide diminuarea dozelor.

Trebuie reținut că există remisiuni clinice, endoscopice și histologice. Este util să se aprecieze alături de remisiunea clinică (reducerea numărului de scaune, dispariția sângelui și a mucusului din scaun, dispariția tenesmelor rectale), și remisiunea endoscopică (mucoasa devine aproape normală, eventual rămâne o granulație a ei sau o dispariție a desenului vascular normal). La fiecare endoscopie, trebuie prelevate biopsii pentru aprecierea stingerii procesului inflamator (biopsia are rol important în conducerea terapiei).

**C. Tratamentul chirurgical** este rar (foarte rar la noi) în caz de megacolon toxic, uneori perforație sau sângerare necontrolată terapeutic. Se practică colectomia totală sau proctocolectomia.

Dezvoltarea cancerului colorectal poate apărea la mai mult de 10 ani de boală, în caz de pancolită (întreg colonul prins) și cu displazii epiteliale severe. De aceea, supravegherea endoscopică este obligatorie la cazurile de RUH cu evoluție îndelungată.

## BOALA CROHN

### Definiție

BC este tot o afecțiune inflamatorie cronică a tubului digestiv, pe care va trebui să o detaliem puțin, pentru a ne face o imagine cât mai corectă asupra ei. Astfel, pentru a contrazice o concepție clasică de ileită terminală, trebuie spus că BC cuprinde ileonul terminal doar la aprox. 30% din cazuri, la aprox. 50% există afectare ileo-colonică, iar uneori e afectat doar colonul. De fapt, orice segment al tubului digestiv poate fi afectat (inclusiv esofagul, stomacul, duodenul sau apendicul, dar mult mai rar).

### Etiopatogenie

Etiopatogenia nu este clar cunoscută, existând mai multe teorii etiologice. Au fost evocate implicarea unor bacterii (micobacterium, pseudomonas), rolul unor virusuri, alergii alimentare, factorii de mediu ca și fumatul sau agenții industriali; factorii genetici (familiali sau etnici) participă la apariția și întreținerea bolii. Astfel, predispoziția genetică pentru BC este mare, risc crescut, la populația evreiască. Rolul factorilor imuni (umoral și celular), al stresului în declanșarea unor pusee este cunoscut.

### Tablou clinic

Tabloul clinic poate fi șters sau absent, iar uneori poate fi sugestiv pentru boală. Ceea ce este important, este să ne gândim la această entitate clinică, să-i căutăm semnele pentru diagnostic.

Semnele clinice tipice sunt:

- **digestive:**
  - diareea (fără sânge)
  - dureri abdominale
  - malabsorbția
  - leziunile perianale (fistule perianale adesea delabrante).
- **extradigestive:**
  - febră sau subfebrilități
  - astenia
  - pierdere ponderală
  - artrita
  - eritem nodos
  - uveita etc.

Contextul clinic în care ne putem gândi la această boală sunt: diareea cronică (chiar dacă sunt doar 2-4 scaune/zi), cu subfebrilitate, astenie, leziuni perianale (fistule delabrante).

Examenul clinic poate releva un abdomen difuz dureros la palpare, uneori palparea unei mase în fosa iliacă dreaptă, prezența unor fistule cutanate. Trebuie remarcat că, totdeauna când palpăm o masă tumorală abdominală ea trebuie evaluată, deoarece e posibil să fie un neoplasm.

## Diagnostic

Diagnosticul bolii nu este totdeauna ușor și adesea avem surpriza ca el să se facă fie *intraoperator* (cu ocazia unei intervenții pentru o complicație), fie cu ocazia unei complicații cum ar fi o fistulă digestivă. Mijloacele de diagnostic nu sunt totdeauna la îndemână (cum ar fi colonoscopia totală cu ileoscopia), ceea ce explică adesea pierderea diagnostică încă mare.

Diagnosticul se bazează în primul rând pe *endoscopie cu biopsie*. Se vor descoperi leziuni aftoide, ulcerații adânci, lineare, aspect al mucoasei în “piatră de pavaj”-ulcerațiile în mucoasa inflamată vor împărți mucoasa sub aspectul unui pavaj, cu prezența unor zone de stenoză inflamatorie. Aceste leziuni pot fi în ileonul terminal, colon, dar și în esofag sau duoden. Deci, se vor folosi *colonoscopia totală* cu evaluarea ileonului terminal, dar și *gastro-duodenoscopia*. *Biopsia* este obligatorie, ea relevând aspectul inflamator transmural (deosebit de aspectul din RUH) de tip *granulomatos*. Prezența ulcerațiilor profunde, a fibrozei, fisurilor este regula.

*Examinarea radiologică*, mai puțin fidelă, este utilă acolo unde endoscopia nu este accesibilă. Se poate utiliza *irigografia cu reflux ileal*, sau *enteroclima* (administrare de bariu prin sondă duodenala) pentru a demonstra leziunile ileonului terminal sau chiar bariu pasaj, cu urmărire la 1,2,3 și 4 ore. Aspectul patologic: “pietre de pavaj” în ileonul terminal, prezența unor zone de stenoză și dilatare supraiacentă, prezența de fistule.

*Enterocapsula* reprezintă cea mai nouă achiziție diagnostică pentru evaluarea intestinului subțire. Capsula, de dimensiunile unei capsule de medicament, se înghite și transmite imagini din tubul digestiv cu ajutorul unui sistem „cordless”. Prețul unei singure capsule de unică folosință este mare, de aproximativ 600 Euro, dar fidelitatea imaginilor achiziționate este foarte bună. Nu este indicată folosirea capsulei endoscopice în suspiciunea de stenoză digestivă, din cauza riscului de impactare a acesteia.

Enterocapsula poate releva leziuni de mici dimensiuni din zone altfel neexplorabile de intestin subțire.

**Examinarea ecografică transabdominală** va releva îngroșarea peretelui intestinal în zona de inflamație, putând astfel evalua extinderea zonei afectate. Se pot evalua zonele de stenoză și dilatare, prezența unor eventuale complicații, ca perforația, fistulele. Necesită un examinator dedicat, cu experiență în domeniul ecografiei digestive.

**Tabloul biologic** în puseu va releva sindromul inflamator cu creșterea VSH, leucocitozei, fibrinogenului, proteinei C reactive. Anemia și hipoalbuminemia pot apărea.

### Stadializarea bolii

Stadializarea bolii se face după mai mulți parametri, care formează indicii Best sau **CDAI** (Crohn Disease Activity Index). Acești parametrii ar fi: numărul de scaune/zi, durerile abdominale, starea generală, simptomele extradigestive (febra, artrita), folosirea de antidiareice, palparea unei mase abdominale, prezența anemiei și pierderea ponderală. Pe baza CDAI se apreciază severitatea unui puseu.

Mai există o clasificare a bolii Crohn, elaborată la Viena în 1998 –

**Clasificarea Viena** a bolii Crohn: **A L B** (Age, Location, Behavior):

<b>A</b> ( Age at diagnostic )	A1 < 40 ani A2 > 40 ani
<b>L</b> ( Location )	L1 ileonul terminal L2 colon L3 ileo-colon concomitent L4 tractul digestiv superior
<b>B</b> ( Behavior ) (comportament)	B1 forma ne-stenozantă, ne-penetrantă B2 forma stenozantă B3 forma penetrantă, fistulizantă.

**Diagnosticul diferențial** se face cu:

- RUH
- colita ischemică, colita de iradiere
- neoplasmul de colon
- apendicita acută.

### Evoluție

Evoluția bolii este caracterizată prin recidive. În general, mai mult de 50% din cazuri recidivează după o rezecție inițială. Unele studii au arătat că frecvența recidivelor este invers proporțională cu intervalul de timp de la diagnostic la prima rezecție.



## Complicații

Complicațiile sunt o regulă a bolii. Acestea sunt:

- stenozele
- fistule interne sau externe
- perforația
- formarea de abcese
- starea septică (rară).

## Tratamentul BC

În *faza acută* a bolii, se începe cu *prednison* (eventual Hidrocortizon hemisuccinat dacă este nevoie i.v.), în doză de aprox. 60 mg/zi, scăzând doza cu 10 mg/săptămână, astfel că se ajunge la aprox 15-10 mg/zi după cca. 6 săptămâni. Se continuă cu aprox. 10 mg/zi, timp de 6 luni dacă este remisie clinică. În localizările enterale se poate asocia *mesalazina* 1,5-2 g/zi. *Metronidazolul* 500-1000 mg/zi (dar nu mai mult de o lună, mai ales pentru localizările colonice și în special anorectale) poate fi de ajutor. Tratamentul cronic al BC se va efectua cu *Imuran* (azatioprină) 2-3 mg/kg corp/zi.

Apariția unui nou corticoid cu acțiune topică locală (*Budesonid*) și cu efecte sistemice minime, a adus ameliorări terapeutice. Se administrează mai ales în formele ileale sau ileo-colonice. Doza de atac este de 9 mg/zi, iar cea de întreținere de 3 mg/zi (tablete de 3 mg) (preparate Budenofalk sau Entocort), tratamentul de atac administrându-se pentru max.2 luni. În formele corticorezistente, se poate folosi și ciclosporina, în puseul acut.

În mod practic, în puseul acut de boală începem terapia cu un corticoid oral (Prednison sau Budesonid), iar terapia de întreținere se face cu Imuran (100-150 mg/zi), care se administrează 1-2 ani.

În formele severe de BC, în special cele fistulizante, se indică un tratament cu medicație antiTNF (Tumor Necrosis Factor), cu preparatul Remicade (influximab). Acesta se administrează în perfuzie la 2 săptămâni (1-3 administrări), putând realiza uneori remisiuni spectaculoase.

*Controlul diareei* se poate face cu imodium sau codeină.

*Tratamentul chirurgical* se adresează în special *complicațiilor*, cum ar fi stenozele segmentare sau perforațiile sau formelor neresponsive la terapia medicamentoasă. Intervențiile pot fi rezecții segmentare cu anastomoză sau, mai rar, colectomia cu anastomoză ileorectală sau panproctocolectomia cu ileostomie (în formele recidivante severe și invalidizante).

Uneori se încearcă procedee endoscopice de recalibrare a stenozelor (dilatate cu balonaș).

După rezecții segmentare, terapia prelungită cu mesalazină sau imuran poate preveni recidivele sau poate să remită puseele.

## CANCERUL COLORECTAL

Cancerul colorectal reprezintă o problemă de sănătate publică, având în vedere că în multe țări europene este primul pe lista neoplaziilor. Chiar dacă neoplasmul pulmonar predomina la bărbați, iar cel ginecologic la femei, însumarea pe cele două sexe face ca, în multe state, neoplasmul colorectal să fie prima cauză de malignitate.

### Epidemiologie

În Franța este pe primul loc (15% din totalul cancerelor), iar în România este primul dintre cancerele digestive. Frecvența cancerului colorectal variază cu zona geografică, fiind foarte frecvent în Europa și SUA, dar mai puțin frecvent în America de Sud și Africa. Aceste diferențe geografice țin în primul rând de obiceiurile alimentare și în oarecare măsură de factori genetici.

Incidența acestui cancer este de aproximativ 30-40 la 100000 de locuitori în țările din Europa de vest, iar în România de aprox. 10/100000 locuitori (cu oarecare rezerve asupra raportării).

Privitor la raportul dintre sexe, pentru colon, este aproape egal, iar pentru rect, el este în defavoarea bărbaților (B/F aprox. 1,5-2/1).

Problema specială a acestui cancer este că el este oarecum prevenibil, deoarece la ora actuală este clar stabilită filiațiunea neoplasmului (adenom-carcinom), astfel că depistarea endoscopică activă a polipilor și îndepărtarea lor vor preveni apariția. De asemenea, este cunoscut rolul factorului genetic (sindromul Lynch) în apariția neoplaziei de colon.

### Etiopatogenie

Pentru neoplasmul de colon sunt stabiliți mai mulți factori implicați în producerea lui. Astfel există:

- rolul factorilor alimentari
- rolul (discutabil) al acizilor biliari
- rolul stărilor predispozante.

a) **Factorii alimentari** sunt implicați în etiopatogenia acestui neoplasm (pe baza unor studii epidemiologice), considerându-se ca protectori consumul de verdețuri, dieta cu fibre, calciul și vitaminele. Factori alimentari negativi sunt considerați: excesul de grăsimi animale și proteine, carnea roșie, alcoolul și aportul caloric excesiv.

b) **Rolul acizilor biliari** în etiopatogenie rămâne discutabil, dar există studii experimentale care le arată implicarea. Unele studii epidemiologico-clinice au arătat o relație între colecistectomie și creșterea frecvenței neoplasmului de colon (mai ales de colon drept). Aceste studii își așteaptă confirmarea.

c) **Stările predispozante** pentru neoplasm de colon se consideră a fi:

- polipii colo-rectali
- polipoza colică familială
- bolile inflamatorii ale colonului (rectocolita ulcero-hemoragică și boala Crohn cu evoluție îndelungată)
- predispoziția familială
- sindromul Lynch.

**Polipii colo-rectali** reprezintă o situație frecventă în practica gastroenterologică, astfel că aproape 10% din persoanele de 50 de ani și până la 30% din persoanele de peste 70 de ani prezintă polipi colonici. Acești polipi pot fi: adenomatoși (adenoame) și hiperplazici.

**Polipii adenomatoși** (polipi adevărați) sunt de mai multe tipuri histologice: tubulari, tubulo-viloși și viloși. Cel mai mare potențial de malignizare îl au polipii viloși, iar cel mai mic cei tubulari. Polipii hiperplazici (inflamatori) nu au potențial de malignizare.

Evoluția polipilor spre malignitate pare a ține de factori genetici (familiali), factori metabolici (efectul co-carcinogen al acizilor biliari) și factori alimentari (efectul negativ al lipsei verdețurilor și fibrelor). Polipii au un risc malign cu atât mai mare, cu cât au dimensiuni mai mari (în general cei peste 2 cm diametrul), cu cât sunt mai numeroși și au la biopsie displazie mai severă. Pornind de la aceste premise privind relația polip-neoplasm, sunt necesare descoperirea prin colonoscopie a polipilor și realizarea polipectomiei endoscopice, realizându-se astfel cea mai bună profilaxie a neoplasmului recto-colic.

**Polipoza colică familială** reprezintă o situație patologică cu caracter genetic, caracterizată prin prezența a mai mult de 100 de polipi în rectocolon, ce apar înaintea vârstei de 30 de ani. Transmiterea genetică este autosomal dominantă, iar evoluția polipilor spre cancer este regula. De aceea, sunt necesare cercetarea activă a transmiterii în familiile afectate a acestui defect și realizarea colectomiei totale cât mai precoce, înainte de apariția malignizării.

**Bolile inflamatorii ale colonului** cu evoluție îndelungată cresc riscul de neoplasm de colon. Acest risc este de aproximativ 10% după 25 de ani de evoluție a rectocolitei ulcerohemoragice (riscul începe să devină

semnificativ doar după mai mult de 10 ani de evoluție a bolii). Riscul este mai mic în caz de boala Crohn cu evoluție îndelungată.

**Predispoziția familială** – reprezintă un risc crescut pentru descendenții unei familii cu cancer de colon (creșterea frecvenței cancerului de 2-3 ori pentru rudele de gradul întâi).

**Sindromul Lynch** sau **cancerul colorectal nonpolipoidal ereditar** (fără trecerea prin faza de polip și cu implicare ereditară importantă) se caracterizează prin prezența la mai mulți membri ai unei familii, apariția la vârsta tânără a cancerului și asocierea, deseori, cu alte neoplazii (cel mai adesea ovar și endometru). Criteriile Amsterdam pentru diagnosticul de sindrom Lynch sunt: cel puțin 3 membri ai unei familii cu diagnosticul (histologic) de carcinom colonic, dintre care unul să fie rudă de gradul I, la o generație transmiterea să se facă la două generații succesive și cel puțin la un caz diagnosticul de cancer să fi fost pus sub 50 de ani.

Elementele care sugerează că este un sindrom Lynch sunt descoperirea unui neoplasm de colon la vârstă tânără și agregarea familială. În acest sindrom, neoplasmul este adesea situat în colonul drept și poate fi sincron (neoplasm cu altă localizare existând în același timp) sau metacron

## **Anatomie patologică**

Mai mult de jumătate din cancerele de rectocolon sunt situate în rectosigmoid. În ceco-ascendent apar aprox. 20% din cazuri. Histologic, cancerele de colon sunt adenocarcinoame, care macroscopic pot fi vegetante, ulcero-vegetante sau stenozante.

Stadializarea neoplasmului de colon se face fie în sistemul TNM (tumoră-nodul-metastază) sau, mai frecvent, după **clasificarea Dukes**, în următoarele stadii (A,B,C și D):

- stadiul A – tumoră localizată la mucoasă;
- stadiul B1 – tumoră ce ajunge la musculara proprie;
- stadiul B2 – tumora invadează întreg peretele colonului  
(fără afectare ganglionară)
- stadiul C – tumoră cu prinderea ganglionilor loco-regionali;
- stadiul D – metastaze în organe la distanță.

Supraviețuirea postchirurgicală depinde de stadiul Dukes în momentul intervenției, ea fiind la 5 ani de aprox.90% în stadiul A și de aprox. 50% în stadiul C.

## Tablou clinic

Tabloul clinic al cancerului de colon este relativ sugestiv în formele avansate de boală.

Semnele cele mai tipice sunt: rectoragia, tulburările de tranzit, sindromul subocluziv, sindromul anemic.

**Rectoragia** este un semn important și apare mai ales în neoplasmul cu localizare stângă (este rară în neoplasmul de cecoascendent). În funcție de localizarea neoplasmului, sângele poate fi roșu, vișiniu, poate să fie amestecat cu scaunul, să-l tapeteze; poate fi doar emisie de scaun sau scaun cu glere. De mare importanță practică este atitudinea pacientului și mai ales a medicului în fața unei rectoragii. Astfel, rectoragia la pacientul adult și vârstnic va fi considerată întotdeauna ca posibil malignă și doar după excluderea unei cauze serioase se va considera posibilitatea unei boli hemoroidale sau a unei fisuri anale. Folosind această strategie vom avea o șansa mai mare de a descoperi în timp util un neoplasm și de a nu întârzia nejustificat prin supoziția prezenței unor hemoroizi.

**Tulburările de tranzit** pot sugera uneori un neoplasm de colon. Constipația rebelă și exacerbată poate sugera un neoplasm de colon stâng, iar diareea poate apărea în neoplasmul colonului drept. Bineînțeles că nu orice tulburare de tranzit poate sugera un neoplasm, dar împreună cu alte semne, mai ales la un vârstnic, poate reprezenta un semnal de alarmă.

**Sindromul subocluziv**, cu oprire intermitentă și incompletă a tranzitului fecalo-gazos, poate ridica suspiciunea de neoplasm de colon.

**Sindromul anemic** poate fi un semn de neoplasm de colon. Anemia este de tip feripriv (hipocromă, microcitară) putând fi o anemie ușoară sau moderată. Nu este obligatoriu să fie precedată de rectoragie, deoarece pierderile microscopice sunt frecvente. Dar, în fața unui sindrom anemic fără o pierdere sanguină vizibilă, trebuie ca medicul să se gândească la o pierdere microscopică prin colon și deci la un neoplasm.

Neoplasmul de colon este adesea complet asimptomatic, mai ales în stadiile incipiente. Satisfacția descoperirii de către medic a unei mase tumorale abdominale (neoplasm avansat) sau a unui ficat tumoral metastatic este nulă, deoarece cazul este de obicei depășit terapeutic.

Din nefericire, există, totuși, cazuri la care diagnosticul de neoplasm de colon se pune cu ocazia unei intervenții de urgență pentru ocluzie intestinală.

## Diagnostic

Diagnosticul neoplasmului rectocolonic se face prin următoarele mijloace diagnostice:

- rectoscopia rigidă
- rectosigmoidoscopia flexibilă
- colonoscopia
- irigografia
- testul hemocult.

**Rectoscopia rigidă** necesită un rectoscop rigid, metalic și permite examinarea a aprox. 20-25 cm din rectosigmoid. Aparatul nu este scump, tehnica nu este dificilă și permite un diagnostic de cancer rectal. Împreună cu tușeul anal și anoscopia (care diagnostică patologia canalului anal și a ampulei rectale), poate evalua corect regiunea distală a tubului digestiv.

**Rectosigmoidoscopia flexibilă** utilizează sigmoidoscopul flexibil (fibroscopul) pentru diagnostic. Permite evaluarea exactă a colonului stâng (cel mai adesea până la unghiul splenic al colonului), locul unde se află 70-80% din neoplasmul de colon. Tehnica este relativ facilă, pregătirea pacientului se poate face doar cu clisme (2 clisme cu Enemax), iar disconfortul pacientului nu este foarte mare (examenul se face și ambulator).

**Colonoscopia** este metoda ideală de examinare a colonului, deoarece poate vizualiza orice leziune în colon și permite preluarea de biopsii. Permite și măsuri terapeutice, cum ar fi polipectomia endoscopică (profilaxie secundară a neoplasmului de colon). Colonoscopia este o tehnică medicală laborioasă, relativ scumpă, cu disconfort pentru pacient (relativ dureroasă) și o pregătire a colonului specială (purgație cu 3-4 litri de Fortrans în preziua examenului). Este singura care poate evidenția leziuni vasculare ale colonului (angiodisplazia colonului), anemia neexplicată, și poate face și hemostaza endoscopică.

**Irigografia** evidențiază colonul prin opacifierea retrogradă a colonului cu substanța baritată. Tehnica în dublu contrast (utilizând și aer) este utilă. Nu permite biopsie din leziunile suspecte și nu permite măsuri terapeutice (polipectomie). Tehnica a fost metoda cea mai răspândită de evaluare a colonului, dar are o sensibilitate diagnostică net inferioară colonoscopiei. Metoda este tot mai mult înlocuită de colonoscopie, odată cu creșterea numărului de centre de endoscopie de calitate.

Mai nou, folosirea **CT spiral** (“**Colonoscopie virtuală**” sau **colonografie CT**), permite pe baza unui CT abdominal, reconstrucția “virtuală” a colonului și care permite diagnosticul patologiei de tip neoplasm sau polipi colonici. Metoda este în dezvoltare, are dezavantajul

lipsei posibilităților de preluare de biopsii din leziuni și a posibilităților de polipectomie.

**Echoendoscopia (ecografia transrectală)** permite aprecierea extensiei în straturi a neoplasmului și se folosește pentru aprecierea extensiei tumorale, mai ales în regiunea rectală (ecografie transrectală).

**Testul Hemocult** permite determinarea hemoragiilor oculte în scaun. Este un **test screening**, populațional și se adresează persoanelor asimptomatice și care are ca scop descoperirea persoanelor suspecte, ce vor fi supuse apoi examinărilor endoscopice. Testul Hemocult este recomandat se fie făcut anual, în general după vârsta de 50 de ani. Testul *Hemocult II*, mai modern, nu necesită o pregătire specială (regim fără carne) și are o sensibilitate superioară, iar testul *hemocult imunologic* evidențiază în scaun prezența hemoglobinei umane. Testele genetice din scaun, care urmăresc evidentierea ADN-ului modificat, sunt teste moderne de screening (dar mult mai costisitoare).

### **Diagnosticul diferențial al cancerului de colon**

Problemele de diagnostic diferențial ale acestei afecțiuni sunt date în special de diferențierea rectoragiei. Principalele cauze sunt:

- boala hemoroidală și fisura anală
- boala Crohn
- rectocolita ulcerohemoragică
- diverticuloza colonică
- colita ischemică și colita radică (postradioterapie)
- angiodisplazia colonică (sângerare predominant în colonul drept, la vârstnici, prin leziuni de tip angiomas).

În fața unui sindrom anemic, se va căuta dacă anemia este de tip feripriv, iar în această situație, cauza cea mai probabilă și mai puțin evidențiabilă ține de tubul digestiv (esogastric, intestin sau colon).

### **Evoluție**

Evoluția neoplasmului de colon depinde de momentul descoperii și respectiv operării. În cazul unui stadiu Dukes A, supraviețuirea la 5 ani este de aproximativ 90%, iar în Dukes C de aproximativ 50%. În fața unui neoplasm cu metastaze hepatice (Dukes D), supraviețuirea este foarte redusă.

**Complicațiile** cele mai frecvente ale neoplasmului de colon sunt metastazarea, ocluzia intestinală, perforația.



## Tratament

Tratamentul neoplasmului de colon este cel *chirurgical*. Intervenția se va face cât mai repede, iar tipul de intervenție va depinde de localizare. Evaluarea preoperatorie va cuprinde evaluarea extensiei ganglionare cât și a metastazării pulmonare, hepatice sau peritoneale.

**Chimioterapia** postchirurgicală este indicată pacienților din stadiile Dukes B2 și C. Se folosesc scheme ce conțin 5 fluoro-uracil, asociat cu acid folic (sau cu levamisolul). Având în vedere creșterea supraviețuirii postchimioterapie, este indicat ca, după chirurgie, pacientul să fie trimis pentru continuarea tratamentului la medicul oncolog.

**Radioterapia** se adresează în special cancerului rectal, care, prin poziția în micul bazin, nu poate fi întotdeauna corect rezecat (cu evidare ganglionară).

**Profilaxia cancerului colonic** reprezintă o cerință actuală a medicinei, având în vedere locul fruntaș al acestui neoplasm în lume.

-**profilaxia primară** constă din măsurile de educație alimentară care se întind pe un număr mare de ani și care constau din educația populației de a consuma cât mai multe verdețuri, o dietă bogată în fibre (pâine integrală, cereale), calciu și de a reduce grăsimile, excesul de proteine (mai ales carne roșie).

-**profilaxia secundară** constă în înlăturarea cauzelor ce pot duce la neoplasm colonic, în special descoperirea polipilor și realizarea polipectomiei endoscopice. Descoperirea polipilor în populația generală este destul de dificilă din cauza numărului imens de explorări endoscopice ce ar trebui făcute. De aceea, se recomandă teste de tip Hemocult anual sau la 2 ani, după vârsta de 50 de ani, urmate de colonoscopie la persoanele găsite cu test pozitiv. O altă strategie este realizarea unei colonoscopii de control tot la 5 ani, după vârsta de 50 de ani. Colonoscopia de supraveghere mai trebuie efectuată la persoanele cu risc crescut de cancer: boli inflamatorii ale colonului, la descendenții persoanelor cu cancer de colon, istoric de polipi colonici.

Screeningul molecular genetic va reprezenta în viitor metoda ideală de profilaxie secundară, prin decelarea mutațiilor genetice predispozante pentru neoplasm de colon.

Screeningul cancerului de colon este o metodă costisitoare de descoperire a cancerului în stadii incipiente sau a polipilor colonici, dar este absolut indispensabilă dacă dorim reducerea mortalității prin această boală.

După rezecția chirurgicală a unui neoplasm de colon, se poate utiliza dozarea ACE (antigenul carcino-embrionar), pentru evidențierea apariției eventualelor recidive locale. Urmărirea ecografică (la 3 luni) și CT (6-12 luni) în primii 3-5 ani pentru eventualele metastaze hepatice este necesară.

## COLONUL IRITABIL

### Definiție

Colonul iritabil reprezintă o *patologie funcțională* cu mare răspândire în populație. O mare parte din pacienții consultați ambulator în gastroenterologie prezintă un tablou de tip colon iritabil.

Colonul iritabil reprezintă o boală funcțională, caracterizată prin tulburare de tranzit, ce constă în general din alternarea constipației cu diareea, dureri abdominale difuze (în general sub forma unor crampe), uneori emisia de mucus. Nu fac parte din acest tablou: rectoragia, anemia sau pierderea ponderală.

Colonul iritabil a fost denumit cu o mulțime de sinonime, cum ar fi intestinul iritabil, diareea nervoasă, dar probabil cea mai sugestivă denumire ar fi de “unhappy colon” (colon nefericit).

Pacienții cu colon iritabil consultă în general o mulțime de medici, de la medicul de familie, la cel internist, gastroenterolog și chiar chirurg, pe de o parte din cauza “oncofobiei” (frica de cancer), dar și din cauza evoluției îndelungate a bolii. De obicei, sunt pacienți preocupați de boală, anxioși, depresivi sau adesea lucrând în condiții de stres prelungit. Nevroza anxios-depresivă este frecventă la acești pacienți, astfel că în fața medicului ei vor prezenta o istorie a bolii foarte amănunțită, detaliată, adesea cu accente dramatice. Fondul bolii poate fi de constipație (legată de absența de fibre din alimentație și sedentarism), cu apariția de scaune cu mult mucus sau scaune diareice, ce apar cel mai adesea în stări emoționale, stres.

Colonul iritabil este o *boală funcțională*, deci leziunile organice, decelabile prin tehnici paraclinice, sunt absente.

### Tabloul clinic al colonului iritabil cuprinde:

- *dureri abdominale* fie difuze, fie localizate pe traiectul colonic. Ele pot fi surde, dar adesea au caracter colicativ (crampe), cu durată de secunde sau minute. Alteori pacientul resimte doar un disconfort abdominal. Simptomele cel mai adesea dispar în perioadele de relaxare, concediu etc.
- *tulburările de tranzit* sunt frecvente, caracteristică fiind alternanță constipației cu diareea. Emisia scaunului este deseori sub formă de schibale (scaune dure, fragmentate), acoperite cu mucus. Adesea poate apărea falsa diaree, în care, după aceste scaune dure, urmează

continuarea cu scaun lichid de iritație colonică. Scaunele diareice apar ocazional, cel mai frecvent sub forma unor scaune imperioase, matinale, postprandiale sau la emoții (înainte de examene).

- *emisia de mucus* este frecventă, însoțește eliminarea scaunului (în special cel dur, sub formă de schibale). Sângele nu apare în scaun în tabloul de colon iritabil, dar scaunele dure, tari pot crea fisuri anale ce pot sângera.
- *balonarea* este frecventă la pacienții cu colon iritabil, fiind localizată difuz, sau pacientul o resimte în special în anumite zone ale abdomenului. Emisia de gaze poate ușura suferința pacientului în mod tranzitoriu.

### **Diagnostic**

Diagnosticul de colon iritabil se face prin excluderea bolilor organice ale colonului, deci pe baza unor explorări paraclinice.

Există anumite criterii care sugerează colonul iritabil, denumite **criteriile Manning** (după numele autorului care le-a descris):

- dureri abdominale care cedează după emisia de scaune
- scaune ce devin mai frecvente și mai moi în prezența durerii
- balonare, distensie abdominală
- senzația de evacuare incompletă a rectului
- eliminarea de mucus la scaun
- caracterul imperios al defecației.

Criteriile Manning au fost revăzute și ușor modificate la Roma (modificări privind pasajul scaunului), ele devenind **criteriile de la Roma I**, **criteriile Roma II** și mai recent **criteriile Roma III**.

### **Diagnosticul paraclinic**

Diagnosticul paraclinic al colonului iritabil constă în excluderea bolilor organice abdominale și recurge la următoarele investigații:

- anoscopie, rectoscopie, colonoscopie (eventual irigografie), pentru evidențierea absenței patologiei organice de colon;
- gastroscopie, pentru evidențierea eventualelor suferințe gastrice;
- ecografie abdominală și pelvină, pentru evidențierea suferințelor colecistului, pancreasului, organelor genitale;
- evaluarea radiologică a intestinului (enteroclimă sau bariu pasaj cu urmărire) sau enteroscopie pentru patologie organică enterală.

Diagnosticul de colon iritabil se pune prin excluderea leziunilor organice la aceste investigații și prin criteriile de încadrare clinică în colon iritabil (criteriile Manning sau Roma).

## Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al colonului iritabil se face cu:

- neoplasmul ano-rectal și neoplasmul de colon
- boli inflamatorii colonice (RUH, boala Crohn)
- diverticuloza colonică și diverticulita
- deficitul de lactază
- dispepsia funcțională.

## Evoluție

Evoluția colonului iritabil este favorabilă, deoarece nu apar complicații.

În general, boala evoluează vreme îndelungată, cu perioade mai liniștite sau cu exacerbări, de obicei legate de stres. Există unele situații în care colonul iritabil este asociat cu diverticuloza de colon (având în vedere că diverticuloza este o boală frecventă mai ales la oamenii mai în vârstă).

## Tratamentul colonului iritabil

Tratamentul acestei boli este în general dificil, iar rezultatele se lasă deseori așteptate. Fiind vorba de o patologie funcțională în care componenta psihică este destul de importantă, rolul echilibrării psihice este, el însuși, important.

1. **Dietetic.** Dieta va fi, în cazurile în care predomină constipația, una bogată în fibre alimentare. Dacă dieta nu este suficientă, constipația se va combate cu laxative de tip Forlax (cresc volumul scaunului). Se va indica o dietă pe care pacientul o tolerează, evitându-se alimentele ce produc simptome.
2. **Medicamentos.** Terapia va consta din:
  - *antidiareice*, care combat diareea (în cazuri cu diaree), cum sunt Smecta (smectita) sau Imodium (loperamid).
  - *antispastice*. Durerile se combat cu medicație de tip antispastic: Spasmomen (blocant al canalelor de calciu), Debridat, Duspatalin, Colospasmin, No-Spa. Medicația se administrează la nevoie, încercând să se găsească cea eficientă la pacientul tratat (se schimbă medicația până se descoperă medicamentul cu efect maxim).
  - *sedative*. Medicația sedativă este adesea utilă (Hidroxizin, Rudotel), la fel psihoterapia. Adesea înfirmarea diagnosticului de neoplasm de colon (pe care pacientul și-l imaginează), poate duce la ameliorarea

simptomelor. În colonul iritabil, dieta și terapia sunt în general individualizate, iar rolul încrederii pacientului în medicul curant este important.

## **BOALA CELIACĂ**

### **Definiție**

Boala celiacă sau enteropatia glutenică este o boală intestinală cronică, caracterizată prin diaree, steatoree și malabsorbție, generată de intoleranța la gluten (consumul de făinoase cu conținut glutenic). Elementul morfologic este reprezentat de atrofia mucoasei jejunale, iar dieta fără gluten duce la ameliorarea clinică și histologică a bolii.

### **Epidemiologie**

Afecțiunea este răspândită în zonele cu climat temperat și are o evoluție cronică, cu apariție sau exacerbare după consumul de făinoase din grâu.

Prevalența bolii este între 10 și 30 cazuri la 100.000 de locuitori.

Boala a fost amplu descrisă în Olanda după cel de al II-lea Război Mondial, deoarece lipsa de grâu din timpul războiului a dus la scăderea frecvenței bolii, iar introducerea din nou a grâului după război, a favorizat reapariția simptomelor.

În ultimii 15 - 20 de ani, alături de formele tipice de boală, ce prezintă diaree, steatoree și malabsorbție, au apărut și forme latente de intoleranță la gluten, ce nu duc obligatoriu la atrofie vilozitară, ci doar la o jejunită interstițială sau preatrofică.

Afecțiunea este genetic indusă, fiind cu caracter familial; ea este de 10 ori mai frecventă la rudele de gradul I ale bolnavului și de 30 ori mai frecventă la gemeni.

### **Etiopatogenie**

În enteropatia glutenică, există un deficit genetic oligopeptidazic în enterocite, ducând la sensibilizarea acestora la alfa-gliadină (fracțiunea a III-a a glutenului). Gliadina, fracțiune a glutenului, se găsește în special în grâu și secară și mai puțin în orz și ovăz. Imunogenitatea glutenului din diverse arii geografice este variabilă și asta poate explica răspândirea diferită a bolii.

Contactul prelungit al enterocitului (prin lipsa oligopeptidazei intestinale) cu gliadina nedigerată va duce la un conflict imunologic local, prin formarea de complexe imune gliadină - anticorpi antigliadină. Aceste complexe imune se fixează pe mucoasa intestinală, stimulează agregarea

limfocitelor K (Killer), ducând la lezarea mucoasei cu pierderea vilozităților și proliferarea celulelor criptice.

Înteruperea alimentației cu gluten, favorizează refacerea epiteliului vilozitar, ameliorarea tulburărilor de tranzit și a malabsorbției, cu condiția ca diagnosticul să se facă în primii 3 - 6 ani de la debutul clinic al bolii. În formele avansate de boală, fenomenele de regenerare a mucoasei intestinale sunt extrem de lente sau absente.

### **Morfopatologie**

**Macroscopic**, mucoasa intestinală patologică apare sedefiu-albicioasă, lipsită de relief accidentat. Leziunile sunt evidente la nivel jejunal și mai puțin aparente la nivelul ileonului.

**Microscopic** se vizualizează lipsa vilozităților normale, acestea apărând turtite, iar în formele avansate apare atrofia totală vilozitară.

### **Tabloul clinic**

Boala celiacă poate fi simptomatică sau asimptomatică și poate apărea la orice vârstă, adesea chiar fără diaree sau steatoree. În formele mai puțin tipice, semnele care ne fac să ne gândim la boală pot fi: statura mică, infertilitatea, anemia neexplicată, stomatite aftoase recidivante sau dermatite herpetiforme.

Dacă este vorba de boala celiacă cu **debut infantil**, copilul este normal până la introducerea făinoaselor în alimentație. Atunci începe să aibă scaune moi, cu miros neplăcut, și crampe intestinale. Apar anemia, hipoproteinemia și edemele.

În **formele adultului** se semnalează progresiv, diareea, steatoreea și ulterior sindromul de malabsorbție. De obicei bolnavii prezintă de ani de zile scaune diareice (3 - 6 scaune/zi), asociate cu disconfort abdominal, borborisme. Debutul sindromului diareic este adesea insidios, de multe ori apare în copilărie, alteleori după vârsta de 20 - 30 ani. De cele mai multe ori, diareea apare la 1 - 2 ore după o masă cu paste făinoase de grâu (pâine, spaghete, fidea, tăiței), dar în cursul bolii apar alte numeroase intoleranțe alimentare, ce fac apoi dificil diagnosticul. Elementele clinice importante pot fi corelarea simptomelor cu consumul de făinoase de grâu și ameliorarea lor la întreruperea de 2 - 3 săptămâni a acestora.

Nu trebuie uitate formele asimptomatice de boală celiacă manifestată doar prin anemie feriprivă, statură mică, hipocalcemie, boli dermatologice etc.

### **Diagnostic**



Diagnosticul se face în principal prin 2 metode:

- **serologică** - determinarea anticorpilor anti gliadină, antiendomisiu și anti treticulină și mai recent **anticorpii anti transglutaminază** (cu foarte bună sensibilitate și specificitate pentru această boală).
- **biptică** - prin efectuarea biopsiei din duodenul II în timpul endoscopiei digestive superioare.

Determinarea anticorpilor anti gliadină are o sensibilitate de aprox. 80-90 % din cazurile de boală celiacă. Ei devin nedetectabili în timpul regimului fără gluten. Anticorpii antiendomisiu sunt foarte sensibili (peste 90 % din cazurile de boală au acești anticorpi prezenți), deci sunt mai sensibili decât anticorpii anti gliadină. Mai nou dozăm anticorpii anti transglutaminază în suspiciunea de boală celiacă. Titrul celor 3 anticorpi din boala celiacă scade la valori normale în câteva luni, până la un an, de regim strict fără gluten, putând fi un test al complianței pacientului la regimul strict fără gluten.

Determinarea anticorpilor din boala celiacă este un test util, mai ales în screeninguri familiale și populaționale, cât și în studii epidemiologice. Dar testul confirmator este totdeauna biopsia intestinală.

Biopsia din duodenul II prin duodenoscopie), va demonstra, în formele tipice, atrofii vilozitare. De reținut că serologia bolii celiace este pozitivă la 90 - 100 % din cazuri în formele avansate, dar mai scăzută uneori în stadiul inițial. De aceea, biopsia intestinală (cu luarea de 2 - 4 fragmente) se va face în toate cazurile suspectate.

**Alte teste paraclinice** care se mai pot efectua în boala celiacă :

- determinarea steatoreei - care este zilnic de obicei între 7 și 50 g, în caz de boală celiacă severă;
- teste de absorbție intestinală alterate, cum ar fi testul cu D-xiloză;
- tablou radiologic cu bariu al intestinului, care va fi variabil modificat, de obicei apărând anse dilatate;
- sindrom de malabsorbție prezent -fie selectiv (fier, acid folic, calciu), fie global.

**Diagnosticul pozitiv** se face pe baza sindromului diareic, steatoreea și malabsorbția apărând mai târziu. Anamneza alimentară, la fel ca antecedentele familiale, poate sugera diagnosticul. Serologia pozitivă întărește diagnosticul, care va fi confirmat prin biopsie intestinală.

De reținut necesitatea de a ne gândi la boala celiacă atunci când întâlnim anemii feriprive neelucidate, la femei cu osteoporoză apărută înainte de 50 ani, în retardări de creștere la copii, la pacienții cu diabet zaharat sau tiroidită Hashimoto (care au o probabilitate de a avea boala

celiacă de 1/30), în leziuni aftoide recidivante bucale sau în dermatite herpetiforme.

**Diagnosticul diferențial** se face cu cazurile de diaree de altă cauză: deficitul de lactază, boala Crohn, TBC intestinal, pancreatită cronică etc.

### **Prognostic**

Prognosticul depinde de momentul diagnosticului. În cazurile nediate diagnosticate va apărea progresiv malabsorbția, care va duce, în cazuri severe, la moarte. O altă cauză de moarte este dezvoltarea de tumori limfactice în special a limfomului intestinal. Alte cancere favorizate de boala celiacă ar fi: cancerul esofagian și cancerul intestinului subțire.

În cazurile diagnosticate și supuse unui regim fără gluten, evoluția este favorabilă, cu dispariția diareei, a steatoreei și a malabsorbției.

### **Tratament**

#### **A. Dietetic**

Boala celiacă poate avea o evoluție favorabilă în cazul unui regim alimentar complet fără gluten: se vor elimina din alimentație făina de grâu, orz, ovăz și secară. Este admisă alimentația cu făină de orez, mălai sau consumul de cartofi. Boala se vindecă complet (la examenul morfopatologic) în general după 3 - 5 ani de regim fără gluten, dar răspunsul clinic favorabil poate apărea la 3 - 6 săptămâni de la începerea regimului.

De reținut că regimul fără gluten este de lungă durată (de obicei toată viața), deoarece reintroducerea glutenului readuce simptomele. Supravegherea respectării regimului se poate face prin dozarea anticorpilor anti gliadină, care, după câteva luni, până la un an, de dietă corectă, vor avea valori normale, dar vor crește din nou în caz de oprire a regimului.

Este de dorit existența în comerț a unor produse fără gluten, care să aibă clar înscris acest lucru. De asemenea, este de dorit realizarea unei Asociații a bolnavilor cu boală celiacă, unde aceștia să-și dezbată problemele legate de boală, cât și pe cele de alimentație (astfel de asociații există de ex. în Olanda).

#### **B. Medicamentos**

Când nu apare răspunsul clar la eliminarea glutenului alimentar (este posibil ca boala să fie deja în fază avansată, refractară), se poate recurge eventual la adăugarea de corticosteroizi orali în doze medii (10 -

20 mg de 2 ori/zi) pentru o perioadă de 4 - 8 săptămâni (care pot ameliora simptomatologia clinică).

## DEFICITUL DE DIZAHARIDAZE (DEFICITUL DE LACTAZA)

### Definiție

Deficitul de dizaharidaze reprezintă o entitate clinică relativ frecventă, nu întotdeauna recunoscută și de aceea generând o suferință cronică digestivă. Se datorește lipsei sau insuficienței secretorii de dizaharidaze la nivel enteral.

Dizaharidele sunt compuși formați din două molecule de monozaharid (lactoză = glucoză + galactoză), care sub acțiunea dizaharidazelor se desfac la monozaharide, ce vor fi apoi absorbite intestinal. Dizaharidazele din intestin sunt: lactaza, maltaza, sucraza și trehalaza, iar substratul asupra cărora ele acționează este constituit din: lactoza, maltoza, sucroza și trehaloza. Localizarea activității secretorii a dizaharidazelor este “marginea în perie” enterocitară. Există o programare genetică a secreției de dizaharidaze la nivelul “marginii în perie” intestinale, astfel că pierderea capacității de sinteză poate fi expresia acestei programări.

Deficitul de dizaharidaze poate fi:

- *congenital* (deficitul congenital de lactază: noul născut nu tolerează laptele de la naștere; deficit congenital de sucrază; maltază sau trehalază).
- *dobândit în timpul vieții* și care poate fi tranzitoriu sau definitiv (cel mai frecvent este deficitul de lactază, cu intoleranța adultului la lapte).

### Fiziopatologie

Absența sau scăderea dizaharidazei din intestin vor face imposibile desfacerea dizaharidului la monozaharid și respectiv absorbția acestora. Dizaharidul neabsorbit determină o creștere a osmolarității intraluminală, cu transfer de apă în lumen și creșterea volumului chilului intestinal. Totodată, stimularea osmo- și chemoreceptorilor intestinali va produce mediatori chimici prokinetici (serotonina, bradikinina). Substratul zaharic nescindat, care ajunge în colon, va suferi un proces de fermentare bacteriană cu producere de gaze (CO<sub>2</sub>, hidrogen, metan) și acizi organici cu lanț scurt (acetic, propionic, butiric). Toate aceste fenomene fiziopatologice se vor traduce clinic prin apariția după ingestia unui dizaharid a scaunelor diareice, cu borborisme, flatulență.

*De reținut* că amploarea manifestărilor clinice depinde de:

- gradul deficitului de dizaharidază (total sau parțial);

-cantitatea de dizaharid consumată o dată.

Având în vedere că cea mai frecventă deficiență întâlnită în practica clinică curentă este deficitul de lactază, vom descrie această entitate, care, de altfel, reprezintă un model și pentru celelalte deficite dizaharidazice.

## DEFICITUL DE LACTAZA

### Epidemiologie

Din punct de vedere epidemiologic, există o mare variabilitate a deficitului de lactază în funcție de aria geografică. Astfel, populațiile neconsumatoare tradițional de lapte (aborigenii din Australia, eschimoșii, indienii din America, chinezii) au un deficit de lactază la adulți de 40-90%. Populațiile care, de-a lungul istoriei, au crescut animale (europenii și descendenții lor), au un procent destul de scăzut al deficitului lactazic la adult (în nordul Europei 5-15%).

Există astfel un *deficit congenital* de lactaza, care se manifestă imediat de la naștere, cu apariția diareei.

*Deficitul primar de lactază cu debut tardiv* este o situație relativ normală. Astfel, după oprirea alăptării la sugar, are loc o represie a activității lactazice. Un adult mai are aprox.5-10% din nivelul lactazic al noului născut. Acest deficit primar reprezintă o condiție ereditară de grup etnic, fără legătură cu așezarea geografică, condiții de mediu sau consum actual de lapte. Se consideră că persistența activității lactazice reprezintă o *mutație genetică adaptativă* (produsă la populațiile crescătoare de animale și consumatoare de lapte), iar deficitul de lactază este astfel o condiție relativ normală.

*Deficitul de lactază dobândit (secundar)* apare în unele boli inflamatorii intestinale: enteropatie glutenică, boala Crohn, RUH, lambliază, enterita de iradiere, sindromul de intestin scurt.

### Morfopatologie

La examenul microscopic, mucoasa intestinală are aspect normal, inclusiv vilozitatea și “marginea în perie”. Folosirea unor tehnici imunohistochimice pune în evidență scăderea sau absența aparatului enzimatic la nivelul marginii în perie. Doar în deficitele de lactază secundare apar modificările bolii de bază.

## Tabloul clinic

Semnele clinice ale bolii sunt relativ tipice și totuși adesea sunt ignorate de bolnav ani de zile. Semnele bolii diferă în funcție de intensitatea deficitului de lactaza și de cantitatea de lactoză consumată. În mod tipic, după consumul de lapte sau a derivatelor de lapte, la bolnavul cu deficit de lactază apar, la câteva zeci de minute, balonare, borborisme, scaune apoase explozive, flatulență.

## Diagnostic

Pornind de la semnele clinice evidente sau de suspiciune clinică, se poate efectua, la nivel de ambulator, o probă alimentară, cerând bolnavul să ingere 250-300 ml lapte, pe stomacul gol, fără alte alimente, și să urmărească efectul timp de 2-3 ore. Dacă apar semnele clinice descrise, diagnosticul este clar.

**Testul de toleranță la lactoză (TTL)**, care constă în 3 faze: clinică, biologică și radiologică. I se determină bolnavului glicemia à jeun, după care se administrează 50 g lactoză în 400 ml apă și un pachet de sulfat de bariu. Se recoltează glicemii la 30, 60, 90 și 120 de minute (simplificat, doar la 1 și 2 ore) și se efectuează o radiografie abdominală pe gol la o oră.

Interpretarea rezultatelor:

- *clinic*: apariția la câteva zeci de minute a diareei, cu flatulență, borborisme, indică un test clinic pozitiv (posibilități de eroare după gastrectomie, când, nemaivând frâna pilorică, apare diaree osmotică dată de lapte);
- *biologic*: absența creșterii glicemiei cu mai mult de 25% din valoarea à jeun este un test pozitiv (nedesfacându-se lactoza în glucoză și galactoză, glicemia va rămâne în platou);
- *radiologic*: în deficitul de lactază va apărea diluția masei baritate (prin hipersecreție), aeroenterie cu distensia anselor și un tranzit intestinal foarte accelerat; de obicei, coloana de bariu ajunge în colon la o oră.

**Testele respiratorii** de determinare a deficitului de lactază sunt foarte moderne, dar necesită aparatură relativ complexă. Se utilizează marcarea lactozei cu  $^{14}\text{C}$ , cu determinarea  $\text{CO}_2$  marcat în aerul expirat, sau doar lactoză, cu determinarea  $\text{H}_2$  în aerul expirat (o creștere a  $\text{H}_2$  expirat  $> 20\text{ppm}$  la 3-6 ore de la ingestie sugerează un deficit de lactază).

**Determinarea lactazei în biopsie** necesită, ideal, o biopsie jejunală (prin biopsie intestinală) sau eventual o biopsie duodenală la gastroduodenoscopie, cu determinarea valorii lactazice (permite o evaluare

cantitativă a deficitului). Metoda este laborioasă, costisitoare, necesită biopsie.

### **Diagnostic**

**Diagnosticul pozitiv** se face pe semnele clinice și apoi pe testele descrise mai sus. Formele ușoare se diagnostichează mai dificil.

**Diagnosticul diferențial** trebuie făcut cu alergia la lapte (uneori, la copii), cu intoleranță osmotică la lapte (stomac rezecat), cu intoleranță psihogenă la lapte (pacienții au “scârbă” față de lapte).

### **Evoluția**

**Evoluția bolii** la adult este favorabilă, deoarece majoritatea pacienților își restrâng ei înșiși alimentația, evitând lactatele. La unele cazuri, mai ales nediate diagnosticate, pot apărea condiționări multiple, cu diaree prelungită, uneori chiar malabsorbție.

### **Tratament**

În cazul acestei afecțiuni, tratamentul este clar **igieno-dietetic** și el constă din reducerea sau scoaterea completă a laptelui și produselor lactate din alimentație (aceasta depinzând de rezerva de lactază ce mai există). Astfel, o cană de lapte conține aprox. 12 g de lactoză, iar ordinea descrescătoare a conținutului de lactoză situându-se iaurtul, brânza proaspătă și brânzeturile fermentate. Va trebui educat bolnavul asupra formelor alimentare în care laptele nu este evident (budinci, pireu de cartofi, ciocolată, bomboane, unele supe-cremă etc.).

Se poate folosi laptele fără lactoză (mai ales pentru deficitul congenital de lactază când alimentația noului născut se face foarte restrictiv). Pentru adulți, soluția a venit în ultimul timp, prin apariția pe piață a preparatelor ce conțin lactază (de origine bacteriană), cum ar fi preparatul Lact-Aid. Administrarea, concomitent cu masa, a 2-3 tb de Lactaid va asigura asimilarea lactozei și va împiedeca apariția simptomelor clinice binecunoscute de bolnav.

Celelalte deficite dizaharidazice sunt foarte rare; astfel, în deficitul de sucrază se va exclude zahărul, în deficitul de maltază se va exclude amidonul, iar în deficitul de trehalază ciupercile tinere.

## SINDROMUL DE MALABSORBTIE (SM)

### Definiție

Sindromul de malabsorbție (SM) reprezintă o situație patologică ce se caracterizează prin tulburarea absorbției, la nivelul intestinului subțire, a diverselor componente nutritive.

O mare varietate de boli pot cauza malabsorbție în mod primar sau secundar. Astfel malabsorbția poate fi de origine pancreatică, hepatică sau intestinală. SM poate fi datorat unor **tulburări de digestie (maldigestie)**, cu afectarea secundară a absorbției (în cauze hepatice, pancreatice) sau poate fi datorat direct unor **tulburări de absorbție** la nivel enteral (în boli intestinale, unde digestia s-a făcut corect).

În malabsorbție, semnul cel mai tipic este steatoreea, definită ca o pierdere mai mare de 5 g grăsimi/ 24 ore prin scaun.

### Fiziologia digestiei

*Proteinele alimentare* suferă în stomac, sub acțiunea pepsinei și a acidului clorhidric, o transformare în peptone. În duoden, proteazele pancreatice (chimotripsina, tripsina) desfac peptonele până la aminoacizi și bi- sau oligopeptide; acestea la rândul lor vor fi desfăcute în aminoacizi de oligopeptidazele, la marginea în perie intestinală.

*Glucidele alimentare.* Nu sunt influențate de amilaza salivară (inactivată de pH -ul gastric acid). Amilaza pancreatică va acționa asupra glucidelor în intestin, transformându-le în dizaharide, care, sub acțiunea dizaharidazelor marginii în perie intestinale, vor fi transformate în monozaharide ( glucoză, fructoză, galactoză).

*Lipidele alimentare.* Sunt emulsionate și micelizate sub acțiunea sărurilor biliare. Sub acțiunea lipazei pancreatice, la un pH neutru (rezultat din neutralizarea acidității gastrice prin bicarbonații pancreatici), trigliceridele se desfac la monogliceride și acizi grași liberi.

### Fiziologia absorbției

*Proteinele* se absorb activ, ca aminoacizi, predominant în jejunul proximal.

*Glucidele* se absorb ca monozaharide, în mod activ pentru glucoză și galactoză și pasiv pentru fructoză (mecanismul activ energodependent, iar cel pasiv – energoindependent).



*Xiloza* (monozaharid pentozic) se absoarbe activ la concentrații joase și pasiv prin difuziune la concentrații mari. Absorbția glucidelor se face în jejunul proximal.

*Lipidele*, desfăcute în monogliceride și acizi grași liberi, se absorb în principal în primii 100 cm ai jejunului și mai puțin în ileon. Mecanismul este pasiv pentru străbaterea membranei celulare, dar necesită apoi procese energetice.

Absorbția *fierului* se face în duoden și în primele anse intestinale, sub formă redusă. Transportul enterocitar se face cu ajutorul feritinei, iar în circulație fierul este preluat de siderofilină.

*Vitamina B 12* (factorul extrinsec) se leagă cu factorul intrinsec gastric, ajutată de o proteină, ce se găsește în sucii gastric: proteina R. Absorbția vitaminei B12 se face în ileonul terminal, unde există receptori care recunosc complexul factor intrinsec - factor extrinsec.

*Electrolitii și apa* se absorb în general atât pasiv cât și activ, în duoden și ileon, dar, pentru Na și K, și în colon.

### **Etiopatogenia sindromului de malabsorbție**

Diverse boli ale tubului digestiv pot provoca *tulburări ale digestiei* principiilor alimentare și/sau ale *absorbției*.

Digestia proteinelor este modificată în insuficiența pancreatică (diminuarea tripsinei și chimotripsinei), în viteză de tranzit accelerată (timp de contact enzimatic redus). Absorbția deficitară a aminoacizilor apare în boli intestinale diverse.

Malabsorbția glucidică este generată de maldigestie, în special în deficitul de dizaharidaze (deficit de lactază, maltază, sucrază) sau în suferința pancreatică cronică (deficit de amilaze pancreatice). Suferința intestinală cronică va genera tulburări de absorbție a monozaharidelor.

Malabsorbția lipidelor este generată de maldigestia lipidică (resecție gastrică cu anastomoză Billroth II, unde sărurile biliare și lipaza ajung în contact cu alimentele în mod nefiziologic; sindromul Zollinger Ellison, unde aciditatea gastrică excesivă inactivează lipaza pancreatică; insuficiența lipazei pancreatice în pancreatita cronică; lipsa micelizării lipidelor prin diminuarea pool-ului de acizi biliari - boli hepatice cronice, suprapopulare bacteriană intestinală sau insuficiența de reabsorbție din inflamațiile ileonului terminal). Malabsorbția lipidică propriu-zisă este consecința maldigestiei, cât și a prezenței unui tranzit intestinal accelerat sau a unor boli intestinale.

## **Etiologia sindromului de malabsorbție**

### ***Cauze ale maldigestiei:***

#### a. Cauze gastrice:

- gastrectomia Billroth II;
- gastroenteroanastomoză (GEP);
- sindrom Zollinger Ellison.

#### b. Cauze biliare:

- boli hepatice cronice;
- obstrucții biliare cronice.

#### c. Cauze pancreatice:

- pancreatita cronică;
- fibroza chistică pancreatică.

#### d. Cauze intestinale:

- deficitul de dizaharidaze (lactază, maltază, sucrază, trehalază);
- sindromul de ansă oarbă - prin suprapopulare bacteriană.

### ***Cauze ale malabsorbției intestinale:***

#### a. Epiteliul intestinal de absorbție anormal - cum se

întâmplă în :

- boala celiacă ;
- boala Whipple;
- amiloidoza intestinală;
- ischemie intestinală cronică;
- boala Crohn intestinală;
- sprue tropical;
- TBC intestinal.

#### b. Sindrom de intestin scurt:

- postchirurgical;
- fistule enterocolice;
- by-pass intestinal chirurgical.

#### c. Transport intestinal anormal:

- limfom intestinal;
- limfangectazia intestinală idiopatică;
- pneumatoza chistică congenitală.

#### d. Viteză de tranzit intestinală crescută :

- hipertiroidie;
- diaree cronică (rectocolita hemoragică, sindromul Verner Morrison ).

## Forme clinice ale SM

- SM prin *maldigestie*
- SM prin tulburări de absorbție intestinală (*malabsorbție*)
- SM mixt - unde apar atât tulburări ale digestiei cât și ale absorbției.  
Sindromul de malabsorbție poate fi:
  - **SM global**, producându-se tulburări de absorbție a tuturor componentelor alimentare
  - **SM selectiv** - când apare o problemă de absorbție a unui singur principiu: SM selectiv pentru lactoză (deficitul de lactază), SM selectiv pentru B12 (boli inflamatorii ale ileonului terminal sau rezecția ileonului terminal), SM selectiv pentru grăsimi în sindromul Zollinger Ellison (prin inactivarea lipazei pancreatice de aciditatea gastrică excesivă etc.).

## Tablou clinic

Tabloul clinic al SM este dominat în general de diaree cronică, pierdere ponderală până la cașexie, steatoree (scaune moi, deschise la culoare, mirositoare, aderente la toaletă). Distensia abdominală, balonarea, flatulența, disconfortul abdominal sunt frecvente.

Pierderea ponderală este o regulă, existând diverse grade de denutriție. Apare diminuarea țesutului celuloadipos (dispariția bulei lui Bichat) și a maselor musculare (atrofii musculare). Apar modificări tegumentare, paloare, piele aspră și uscată, uneori cu pigmentări pelagroide. Mucoasa linguală este roșie, depapilată, apar ragade bucale. Unghiile suferă decolorări și se rup, pilozitatea axilară și pubiană se reduce, instalându-se târziu, alopecia. Bineînțeles, leziunile acestea evoluează în paralel cu durata și gravitatea bolii.

Tulburările absorbției calciului pot genera osteomalacie sau dureri osoase și tetanie. Deficiența absorbției vitaminei K generează tendința la sângerare. Hipoalbuminemia secundară malabsorbției proteice generează edeme, eventual ascită. Anemia poate fi prin deficit de absorbție a fierului (hipocromă, microcitară) sau prin tulburări de absorbție a vitaminei B12 și a acidului folic (macrocitară).

Tulburările endocrine sunt frecvente, legate de absența substratului proteic sau lipidic al hormonilor. Pot apărea insuficiența hipofizară (cu tulburări de creștere la copii), insuficiența corticosuprarenală (boala Addison), insuficiența gonadică (impotență și sterilitate).

În afara semnelor clinice legate de sindromul de malabsorbție, mai apar semnele bolii care a generat malabsorbția. Acestea pot fi durerea "în

bară" în pancreatita cronică, angină abdominală în ischemia mezenterică, durerea ulceroasă persistentă în sindromul Zollinger- Ellison etc.

## **Diagnostic**

Diagnosticul de SM se pune pe baza semnelor clinice și a testelor de laborator. Prezența diareei cronice combinate cu pierderea ponderală și a anemiei poate să evoce diagnosticul de SM. Testele de laborator vor confirma acest diagnostic.

Steatoarea este un semn crucial al SM. Determinarea pierderii de grăsimi prin scaun timp de 3 zile este o probă standard ("gold standard"). Steatoarea reprezintă eliminarea a mai mult 5 g lipide / 24 ore. În afara acestei steatoarei cantitative, colorarea unui frotiu de scaun cu Sudan III și numărarea globulelor de grăsime pot fi un test util (semicantitativ).

Determinarea pierderilor proteice prin scaun (creatoarea), poate demonstra malabsorbția proteică, dar și, eventual, exudația proteică intestinală din enteropatia cu pierdere proteică.

După diagnosticarea malabsorbției prin steatoarea, urmează 2 etape obligatorii:

- a) stabilirea etiologiei (locului de producere) a malabsorbției;
- b) consecințele biologice ale sindromului de malabsorbție;

**a. Stabilirea etiologiei SM** necesită evaluarea:

- gastrică:
  - bariu pasaj, pentru diagnosticul de fistulă gastrocolică, gastro-enteroanastomoză, gastrectomie cu anastomoză Billroth II
  - gastroscopie: ulcere multiple din sindromul Zollinger-Ellison
  - dozarea gastriniei (diagnosticul de gastrinom), eventual chimism gastric stimulat cu Pentagastrină.
- biliară:
  - diagnosticul biologic al sindromului de colestază (fosfataza alcalină, gamaglutamiltranspeptidaza, bilirubina crescute) din ciroza biliară primitivă
  - semne ecografice de obstrucție biliară, completate eventual cu computer tomografia pancreatică și colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER).
- pancreatică:
  - enzimele pancreatice (amilaza, lipaza pot fi eventual crescute)
  - aspectul imagistic modificat al pancreasului (ecografie, CT) sau evaluarea prin CPER a aspectului ductal pancreatic

- testele funcționale pancreatice alterate (testul PABA sau testul Fluorescein dilaurat )
- mai recent, determinarea elastazei I fecale poate evidenția insuficiența pancreatică în stadii incipiente
- dozarea nivelului VIP-ului (vasoactiv intestinal polipeptide) poate pune diagnosticul de VIP-om sau holeră pancreatică (diaree severă, apoasă), cu hipopotasemie.
- intestinală:
  - bariul pasaj, cu urmărire intestinală sau enteroclistmă, poate evalua aspectul și motilitatea intestinală
  - duodenoscopia cu biopsie duodenală (foarte utilă pentru boala celiacă) sau enteroscopia pot vizualiza aspectul mucoasei ( + biopsie)
  - testul cu D-xiloză (monozaharid pentozic) diferențiază SM pancreaticogen (testul este normal) de cel intestinal (unde testul este alterat). Testul constă din administrarea orală a 25 g de D-xiloză și apoi colectarea urinei timp de 5 ore. O eliminare urinară sub 5 g semnifică o tulburare de absorbție intestinală
  - testul Schilling - evaluează absorbția vitaminei B12. Reducerea excreției urinare (sub 5 %) din vitamina B12 marcată radioactiv, administrată oral, semnifică tulburare de producere a factorului intrinsec gastric sau (dacă acesta s-a corectat oral) o absorbție inadecvată
  - biopsia de intestin subțire (prin sondă Quinton) din zona jejunală, poate pune în evidență atrofiile vilozitare din boala celiacă sau diagnostichează o boală Whipple sau o limfangectazie. Recoltarea prin aceeași sondă de suc jejunal pentru cultură poate releva aspecte de dismicrobism
  - colonoscopia poate evidenția modificări de rectocolită. Examinându-se ileonul terminal, se poate diagnostica o boală Crohn localizată la acel nivel. Colonoscopia poate releva în colita colagenă sau colita limfocitară un aspect macroscopic normal, dar biopsia poate evidenția prezența benzilor colagenice sau a infiltratelor limfocitare
  - testul de toleranță la lactoză (TTL), care poate pune în evidență un deficit de lactază (test ce folosește sulfatul de bariu împreună cu 50 g lactoză). Același deficit de lactază mai poate fi pus în evidență prin teste respiratorii cu hidrogen (bazat pe excreția de hidrogen respirator după administrarea de lactoză, care nu se desface jejunally prin lipsa lactazei, ci se fermentează, cu formarea de hidrogen în colon). Testul respirator cu

hidrogen mai poate fi util și în diagnosticul de suprapopulare microbiană intestinală (după administrarea de glucoză).

b. **Consecințele biologice** ale sindromului de malabsorbție sunt reprezentate de scăderea diversilor parametri biologici. Apar hipoproteinemia cu hipoalbuminemie, anemia feriprivă sau/și macrocitară, hipocolesterolemie cu hipolipemie, scăderea indicelui de protrombină, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia.

### **Diagnostic diferențial**

Diagnosticul diferențial al SM se face cu diverse cauze de diaree cronică, dar care nu au ajuns la malabsorbție. În aceste cazuri, nu apar deficitul ponderal și modificarea parametrilor biologici sanguini (proteinemie, albuminemie etc.). Neoplasmul de colon (în special ceco-ascendent), se însoțește de pierdere ponderală, diaree, anemie feriprivă și va trebui deosebit de SM. În caz că apar și metastazele hepatice, se poate semnală icterul și se va palpa un ficat tumoral. Sindroamele neoplazice de cauze diverse merg în general cu cașexie, hipoproteinemie și hipoalbuminemie, dar fără diaree.

### **Evoluție**

Evoluția SM este cronică, progresivă, în caz că etiologia nu este descoperită și tratată. Denutriția evoluează spre cașexie, iar tulburările biologice necorectate se agravează. Un exemplu elocvent este boala celiacă (enteropatia glutenică), ce se însoțește de anemie, sindrom de malabsorbție și diaree. Nerecunoscută, boala evoluează progresiv spre cașexie. Diagnosticul corect prin biopsie jejunală sau duodenală (atrofii vilozitare), va impune un regim fără gluten ("gluten free diet"), care va cupa simptomele clinice, va duce la refacerea vilozitară și la dispariția sindromului de malabsorbție.

### **Complicații**

Complicațiile SM sunt legate de evoluția progresivă spre cașexie, cât și de consecințele avansate ale bolii :

- hipoalbuminemie cu edeme și chiar ascită
- scăderea indicelui de protrombină cu sângerări multiple
- anemie mixtă (feriprivă și macrocitară), care poate fi severă
- scăderea electroliților serici în mod sever: K, Na, Ca, Mg
- scăderea nivelului vitaminelor lipo- sau/și hidrosolubile, cu complicațiile multiple legate de aceasta.

## Prognostic

Prognosticul SM, ține de boala de bază. Dacă aceasta este recunoscută, diagnosticată și rezolvabilă medical sau chirurgical, evoluția este favorabilă (boala celiacă, gastrinom rezecabil etc.). În caz că boala generatoare a SM nu este diagnosticată sau în cazul că ea este dificil influențabilă terapeutic, prognosticul este rezervat (pancreatită cronică severă, limfomul intestinal, sindromul de intestin scurt etc.).

## Tratament

Atitudinea terapeutică în SM este legată cel mai mult de etiologia acestuia.

**A. Regimul alimentar** este foarte important în unele boli specifice, cum ar fi *boala celiacă* (unde se vor scoate obligatoriu din alimentație grâul, orzul, ovăzul și secara, dar se va permite folosirea orezului și a făinii de orez, a făinii de mălai, a cartofilor) sau *deficitul de lactază* (unde se vor scoate complet laptele și derivații din lapte).

În *pancreatita cronică*, regimul va evita complet consumul de alcool și va fi cu o cantitate redusă de grăsimi. În *diareile cronice* se vor evita alimentele bogate în fibre vegetale dure (ridichi, varză, gulii etc.).

**B. Terapia medicamentoasă** este legată de etiologia SM.

Astfel, în *sindromul Zollinger-Ellison* (gastrinom), terapia de elecție este rezecarea gastrinomului (țesutul producător de gastrină excesivă). În absența descoperirii originii acestui țesut, se va face o blocare prelungită și intensă a secreției acide, cu blocați ai pompei de protoni  $H^+ / K^+$  ATP-ază. Astfel, se vor administra doze mari de Omeprazol 40 - 160 mg/zi, în medie 80 mg/zi, Lansoprazol sau Pantoprazol. O altă alternativă este octreotidul (Sandostatin) 200 ug / zi subcutan, care asigură o reducere a secreției acide de 95%.

În prezența unei *pancreatite cronice*, este importantă substituția enzimatică. Ea va reduce durerea, prin fenomene de inhibiție prin feed-back a secreției pancreatice și va reduce steatoreea. Ceea ce este foarte important este că doza de fermenți administrată să fie suficient de mare (luând ca element de orientare conținutul de lipază, care trebuie să fie, în caz de SM pancreatogen, de minimum 20.000 UI lipază / masă). Ca preparate vom putea alege: Creon, Nutrizym, Cotazym, Panzytrat, Digestal forte etc. Un alt element ce trebuie urmărit este ca preparatele să fie gastroprotejate, microgranulate, astfel încât substratul enzimatic să fie eliberat doar în intestin și în mod progresiv. Dacă preparatul enzimatic nu este

gastroprotejat (sau aciditatea nu este neutralizată înainte administrării), lipaza din preparat este neutralizată.

În *cauzele intestinale* de malabsorbție, tratamentul medical va viza, pe de o parte, dismicrobismul (care se tratează cu eubiotice intestinale: Saprozan 3 x 1 cp/zi, Antinal 4 x 1 cp/zi, Intetrix 4 x 1 cp/zi), apoi protejarea intestinală cu preparate de tip Smecta (Diosmectită) 3 x 1 plic/zi sau reducerea vitezei de tranzit în caz de diaree acută (acutizată), cu Loperamid (Imodium) 1 - 2 cp la nevoie. În caz de balonare excesivă, aerocolie, se poate folosi Dimeticonul (SAB -simplex). În boala Crohn tratamentul se va face cu mesalazină, corticoterapie sau azatioprină.

În caz de *sindrom Verner - Morisson* (VIP-omul), tratamentul de elecție se face cu octreotid (Sandostatin) în doză de 200 - 300 mg/zi.

În cazul pacienților diagnosticați cu *boala Whipple*, tratamentul este cu antibiotice (Tetraciclină, Ampicilină, Trimetoprim / sulfametoxazole - Biseptol). Tratamentul este de lungă durată 10 - 12 luni, iar dozele vor fi, în cazul Tetraciclinei, de 4 x 250 mg/zi. Simptomele clinice se remit relativ rapid sub tratament, dar refacerea histologică poate să dureze până la 2 ani.

În afara tratamentului etiopatogenetic, în cazul sindromului de malabsorbție (mai ales formele severe), trebuie corectate deficitul: hipoalbuminemia prin administrare de plasmă, anemia feriprivă prin administrare de fier oral sau intramuscular, anemia macrocitară prin administrare de vitamina B<sub>12</sub> și/sau acid folic. Deficitele electrolitice (Na, K) vor fi corectate parenteral, iar cele de Ca și Mg de obicei oral. Vor fi corectate deficitul vitaminice (complexul B, D și K), precum și cele hormonale, atunci când ele apar.

Scopul terapiei în SM vizează rezolvarea etiologică (sau patogenetică) și corectarea tulburărilor biologice secundare ce s-au ivit.



## PANCREATITA CRONICA

### Definiție

Pancreatita cronică (PC) este o afecțiune inflamatorie cronică a pancreasului, cu evoluție progresivă către distrucție pancreatică exocrină și endocrină, mergând spre insuficiență pancreatică.

Este o boală care se instalează lent, dar progresiv, necesitând ani numeroși (în general mai mult de 10 ani) până la instalare.

PC este o afecțiune diferită de pancreatita acută (PA) și nu o consecință a acesteia. PA evoluează, de obicei, spre complicații sau spre “restitutio ad integrum”.

### Tabloul clinic

Tabloul clinic care ne poate sugera o pancreatită cronică este dominat în general (dar nu obligatoriu) de durere abdominală, cu localizare epigastrică sau periombilicală, eventual durere “în bară”, aceasta putând fi uneori declanșată de mese abundente.

Prezența steatoreei (scaune voluminoase, păstoase, cu miros ranced), este un semn destul de tardiv, când apare deja malabsorbția, și se însoțește întotdeauna de deficit ponderal.

Prezența unei anamneze de alcoolism cronic (recunoscut sau nu) este un element important de diagnostic. Este foarte necesar să facem anamneza colaterală (la aparținători), pentru a afla despre consumul excesiv și îndelungat de alcool al pacientului.

### Etiologie

a) **Alcoolismul cronic** este cea mai importantă cauză de pancreatită cronică, generând peste 90% din PC. Doza toxică de alcool pur este de peste 60-70 ml alcool/zi la bărbat și peste 40 ml alcool/zi la femeie. La autopsie >45% din alcoolicii cronici prezintă modificări morfologice de PC, chiar dacă clinic nu aveau nici un semn de boala. Simptomele clinice de PC se instalează în general târziu, după 10-20 de ani de consum alcoolic important. La unii pacienți pot apărea concomitent și leziuni de tip hepatopatie etanolică (steatoza, hepatita alcoolică sau chiar ciroza hepatică etilică).

b) **Litiaza biliară** deși este un factor cert pentru PA, nu este unul generator de PC. Astfel, o colecistectomie la pacienți asimptomatici pentru a preveni

aparitia unei PC este nejustificată, la fel ca și legarea, cu ocazia unei colecistectomii, a leziunilor cronice pancreatice de o litiaza biliara veche.

c) **Hipercalcemia** din hiperparatiroidism, este un alt factor etiologic posibil al PA.

d) **Obstrucții ductale** date de: traumatisme pancreatice, tumori pancreatice, stenoze oddiene, calculi în Wirsung, anomalii congenitale ductale de tip “pancreas divisum” (o anomalie congenitală dată de insuficienta fusiune a ductelor embrionare ventral și dorsal). În acest caz, mare parte a sucului pancreatic este drenat de canalul accesoriu Santorini în papila accesorie, care în caz că este stenozată, va duce la hiperpresiune și PC).

e) **Pancreatita ereditară** implică o genă autosomală dominantă. În acest caz, anamneza familială este importantă.

f) **Condiții diverse** cum ar fi malnutriția (PC tropicală în India, Africa, Asia de S-E), hemocromatoza (diabetul bronzat – cauza este depunerea de fier în ficat, pancreas, miocard).

În concluzie, cauza aproape exclusivă a PC este reprezentată de alcoolismul cronic.

## Patogenie

În condițiile alcoolismului cronic, pancreasul secretă un suc pancreatic cu o concentrație proteică mai mare decât este normal. Aceste proteine pot precipita, formând dopuri proteice, care vor genera obstrucție ductală (obstrucția ducturilor mici), cu activarea retrogradă a enzimelor pancreatice. Unele dopuri proteice se calcifică, prin impregnare cu carbonat de calciu. **Formarea calculilor** este favorizată de alterarea de către alcool a sintezei pancreatice de “*litostatină*” (denumită inițial “PSP-pancreatic stone protein”), cea care împiedică nuclearea și precipitarea cristalelor de carbonat de calciu din suc pancreatic. Consecutiv obstrucțiilor, unele ducturi se rup, cu activare de enzime, alte ducturi se dilată și apar fibroze periductale, cu noi stenoze. Apar distrucții tisulare, depunere de calciu.

## Anatomie patologică

**Macroscopic.** Pancreasul este la palpare dur, cel mai adesea mic, mai rar poate fi hipertrofic, iar uneori chiar pseudotumoral (generând greșeli de diagnostic intraoperator în absența biopsiei).

**Microscopic,** apar fibroza, infiltratul limfoplasmocitar în jurul acinilor. Ductele sunt dilatate neuniform, cu dopuri proteice și calculi wirsungieni de câțiva mm.

## Diagnostic

Boala are cel mai adesea un debut insidios, uneori fiind dificilă diferențierea de puseele repetitive de pancreatită acută alcoolică. PC este de 3-4 ori mai frecventă la bărbați (sau chiar mai mult) decât la femei. Diagnosticul se face de obicei după vârsta de 40 de ani, dar uneori pot apărea cazuri diagnosticate chiar în jurul vârstei de 30 de ani (este posibilă existența unui factor genetic).

**Tabloul clinic** este dominat de *durere* care poate fi epigastrică, periombilicală sau în bară. Adesea ea poate iradia în spate. Poate fi trenantă, supărătoare, mai rar ocazională, dar alteori poate fi intensă, cvasipermanentă, invalidizantă. Adesea durerea este provocată de alimentație (prin stimularea secreției enzimatice) și de aceea, bolnavii cu PC preferă să nu mănânce, ci doar să consume alcool, care poate avea pentru ei un efect analgezic. La un procent de 10-20% din PC, simptomele dureroase pot lipsi, descoperirea bolii făcându-se cu ocazia unui examen imagistic (ecografie) efectuată întâmplător. Alte simptome ale bolii pot fi *icterul obstructiv*, prin compresia capului pancreatic pe coledoc, *sindromul de malabsorbție cu steatoree*, *diabetul zaharat secundar* (poate apărea la 50-70% din PC calcifiante).

**Examenul clinic** nu aduce de obicei date relevante, durerea fiind cu localizare în abdomenul superior. Mai rar, se poate palpa un pseudochist pancreatic mare sau există suspiciunea unui revărsat pleural ori peritoneal pancreatic (bogat în enzime pancreatice).

### Examene paraclinice

**Biologia** poate arăta o ușoară sau moderată creștere a *amilazemiei*, *amilazuriei* sau *a lipazei serice*. Valorile nu sunt așa ridicate ca în pancreatita acută (doar eventual în pusee de pancreatită acută ce apar pe fondul unei pancreatite cronice), dar sunt și forme severe de PC, care pot merge cu enzime serice sau urinare cvasinormale (masa de țesut pancreatic restant este tot mai mică).

**Dozarea grăsimilor** în scaun poate arăta *steatoree* (mai mult de 7 g de lipide pierdute prin scaun/zi), prin testul cantitativ, sau eventual printr-un test semicantitativ (colorația scaunului cu roșu Sudan). **Dozarea pierderilor de proteine** prin scaun-*creatoree* la peste 2,5 g/zi exprimă maldigestia proteică.

Glicemia poate fi crescută din cauza unui diabet secundar; eventual, un TTGO poate evidenția un diabet infraclinic.

**Evaluarea imagistică** este la ora actuală modalitatea cea mai comună prin care se pune diagnosticul de PC. Adesea evaluări imagistice întâmplătoare pot diagnostica o PC asimptomatică sau pot descoperi cauza unei dureri abdominale atipice ce evoluează de o lungă durată de timp.

- *Radiologia* prin efectuarea unei radiografii abdominale pe gol, poate releva prezența calcificărilor pancreatice la aprox. 30% din PC calcifiante. Centrarea imaginii radiologice se va face pe regiunea epigastrică (pancreatică), iar în caz de dubiu o radiografie de profil poate demonstra localizarea calcificărilor peste coloana vertebrală.
- *Ecografia* este metoda cea mai uzuală de diagnostic a pancreatitei cronice avansate. Prin ultrasonografie se pot pune în evidență calcificările pancreatice difuze, heterogenitatea pancreatică (aspectul inomogen al pancreasului), dilatarea ductului Wirsung peste 3mm (acesta poate avea în condiții patologice chiar 7-10 mm), cu prezența de calculi wirsungieni (imagini hiperecogene în duct, cu umbră posterioară), prezența unor pseudochiste pancreatice (imagini transsonice cu dimensiuni variabile, în general de la 1 la 10 cm, dar alteori putând avea dimensiuni gigante), situate în capul, corpul sau coada pancreatică. Nu toate cazurile de PC au toate aceste semne ecografice, dar ele se pot asocia adesea. Experiența ecografistului este importantă pentru stabilirea ecografică a diagnosticului de PC.
- *Computer-tomografia* este o metoda exactă și fidelă de diagnosticare a modificărilor morfologice din PC, cât și de urmărire a evoluției acesteia în timp. Ea este indicată în toate cazurile de evaluare inițială sau în cazurile în care ecografia nu este tranșantă. Vizualizarea unor calcificări minore, posibilitatea de a evalua chiar și bolnavii obezi sau balonați, o fac superioară ecografiei (dar și prețul este net superior).
- *Pancreatografia endoscopică retrogradă* (ERCP) pune în evidență aspectul morfologic al ductului pancreatic, neregulat, cu stenoze și dilatări, ce apar în PC. Este o metodă utilă chiar în stadiile destul de precoce, dar este urmată de complicații la aprox. 5% din cazuri și se efectuează doar în câteva centre din România.
- *Ecoendoscopia (EUS)* îmbină endoscopia cu ecografia și este o metodă utilă și fidelă de diagnostic a PC, relevând inomogenitatea țesutului pancreatic, dilatarea ductului Wirsung, prezența calcificărilor din parenchimul pancreatic și a eventualilor calculi wirsungieni.

**Testele secretorii pancreatice** permit evaluarea rezervei funcționale pancreatice. Aceste teste sunt:

- testul Lundh
- testul cu secretină
- testul PABA
- testul pancreolauril
- testul elastazei -1 fecale.

*Testul Lundh* constă în dozarea în suc pancreatic, obținut prin tubaj duodenal, a enzimelor pancreatice (lipaza, tripsina și amilaza), după o stimulare alimentară.

*Testul cu secretină* constă în stimularea secreției pancreatice cu ajutorul secretinei (care în mod normal crește volumul secretor, cât și secreția de bicarbonat). În cazul unei pancreatite cronice, scade, atât volumul secretor cât și debitul de bicarbonat. Acest test se poate face și combinat, folosind, ca stimulare secretorie secretina împreună cu ceruleina (testul secretină-ceruleină).

*Testul PABA* (sau testul cu bentiromidă) constă din administrarea unui polipeptid atașat la PABA (paraaminobenzoic acid). Sub efectul chimotripsinei, peptidul se desface de PABA, care se va resorbi și apoi se va elimina prin urină. Astfel, scăderea eliminării de PABA este un semn indirect de suferință pancreatică.

*Testul pancreolauril*: substratul este lipidic, marcat cu fluoresceină. Sub efectul esterazelor pancreatice, fluoresceina este desfăcută, se resoarbe și se va elimina urinar, când va putea fi dozată.

*Testul elastazei 1 fecale* reprezintă un **test funcțional pancreatic modern**, care pune în evidență insuficiența pancreatică precoce.

## **Clasificarea pancreatitelor cronice**

**Forme clinice de PC** sunt:

- PC cu durere (intermitentă sau continuă),
- PC asimptomatică.

**Forme anatomopatologice de PC** sunt:

- PC obstructivă - cu dilatare importantă de duct Wirsung
- PC calcifiantă - unde predomină calcificările din parenchimul pancreatic
- PC forma mixtă cu calcificări și dilatări ductale.

## **Evoluție**

Evoluția bolii este cronică, cu pusee de exacerbare. La început, poate fi asimptomatică, dar în timp devine simptomatică, iar elementul cel mai important, cel mai adesea, este durerea. Oprirea totală a consumului de alcool poate avea un efect benefic în ce privește durerea, dar nu întotdeauna. Cu timpul, va apărea maldigestia, cu denutriție secundară.

## **Complicații**

Complicațiile PC pot fi:

- pseudochistul pancreatic, uneori chiar compresiv

- abcesul pancreatic, ce se produce prin infectarea unui pseudochist pancreatic
- ascita recidivantă bogată în amilaze, de obicei nu foarte abundentă, ce poate fi sero-citrină sau eventual hemoragică (de aceea, în fața unei ascite neelucidate, se vor determina întotdeauna și amilazele din lichidul de ascită)
- icterul obstructiv, prin comprimarea coledocului de capul pancreatic hipertrofic (diferențiere diagnostică dificilă cu neoplasmul cefalic pancreatic)
- tromboza venei splenice sau a venei porte, prin inflamația de vecinătate.

## **Tratament**

### ***A. Dietetic***

Se va începe prin unele măsuri dietetice, între care cea mai importantă este suprimarea completă și definitivă a alcoolului. Se vor evita mesele abundente, bogate în grăsimi, dar și în proteine, care stimulează secreția pancreatică, putând exacerba durerile.

Episoadele acute de PA pe fondul unei PC se vor trata prin internare, repaus alimentar, alimentație parenterală, eventual sondă nasogastrică, medicație analgezică, medicație antisecretorie acidă (aciditatea duodenală poate stimula secreția pancreatică).

### ***B. Medicamentos***

Tratamentul medicamentos al PC constă din:

- analgezice pentru episoadele dureroase (Algoalmin, Piafen, Tramal, Fortral)
- substituenți enzimatici pancreatici, care pot ameliora simptomele, prin reducerea secreției pancreatice, având un efect de bio-feed-back negativ. Dozele trebuie să fie mari, chiar în absența malabsorbției. Se vor folosi preparate cu conținut mare de lipază: Creon, Panzytrat, Festal, Cotazym, Nutryzym, Digestal forte etc. Se prefera preparatele gastroprotejate (enterosolubile), din cauza neutralizării lipazei prin acțiunea sucului gastric acid.

În prezența maldigestiei, cu malabsorbție, doza de fermenți de substituție trebuie să fie ridicată, de cel puțin 20000 U lipază/masă. De aceea, se va citi cu exactitate conținutul de lipaza al unui produs administrat. În general, un preparat enzimatic obișnuit are 2000-8000 U lipază/comprimat. Dacă preparatul nu este gastroprotejat, se va administra înainte de masă cu 30 min. un antisecretor (Ranitidină, Cimetidină).

Dacă maldigestia nu poate fi combătută în acest fel, se pot adăuga trigliceride cu lanț mediu, în doza de 40g/zi (ulei de cocos care se absoarbe mai ușor, prevenind parțial malabsorbția).

**C. Terapia alternativă**

Poate fi:

1. *endoscopică*: papilotomie, protezare biliară sau de duct Wirsung, extracție de calculi din ductul Wirsung; se poate realiza drenajul echoendoscopic al pseudochistelor pancreatice.
2. *chirurgicală*: în formele hiperalgice, se pot face blocarea plexului celiac, pancreatectomie subtotală sau totală, se recurge la diverse tehnici de derivație sau decomprimare (pancreatojejunostomie laterală).

## LITIAZA BILIARA

### Epidemiologie

Litiază biliară este o entitate relativ frecventă, peste 10% din populația adultă a țărilor europene prezentând această stare morbidă. În Banat, un studiu prospectiv a arătat că 13% din adulții peste 20 de ani aveau litiază biliară. Descoperire adesea întâmplătoare, cu ocazia efectuării unei ecografii de rutină, litiază biliară poate fi adesea clinic manifestă.

### Etiopatogenia litiazei biliare

**Factorii etiologici** principali incriminați în apariția litiazei biliare colesterolitice sunt: predispoziția genetică, sexul feminin (raport femei/bărbați cu litiază biliară 2-3/1), obezitatea, vârsta, hiperlipoproteinemii, paritatea, diabetul zaharat etc.

**Patogenia** litiazei biliare colesterolitice constă dintr-o rupere a echilibrului existent în bilă, unde colesterolul, acizii biliari și lecitina sunt într-un echilibru ce asigură solubilizarea colesterolului. O creștere a eliminării de colesterol (în hiperlipoproteinemii, în slăbiri bruște în greutate, în diabetul zaharat, în obezitate) sau, din contră, o scădere a eliminării de acizi biliari vor duce la ruperea echilibrului ce asigură solubilizarea colesterolului, la precipitarea acestuia și nucleierea cristalelor de colesterol. Staza biliară (de exemplu, în sarcină) este un alt factor care favorizează formarea calculilor. În cazul litiazei de bilirubinat de calciu, mecanismul de formare este diferit și constă dintr-o eliminare crescută de bilirubinat, cum apare în hemoliza cronică, ciroza hepatică, infecții cu Clonorsis (în țările asiatice, unde, în mod clasic, predomină litiază de bilirubinat de calciu).

### Diagnosticul

Diagnosticul litiazei biliare poate fi **clinic**, atunci când apare colica biliară sau un sindrom dispeptic, ce poate sugera o suferință biliară. Trebuie precizat că foarte adesea litiază biliară este asimptomatică, complet sau parțial (doar vagi simptome dispeptice), iar diagnosticarea ei se face întâmplător.

**Diagnosticul paraclinic** al litiazei biliare se face prin **ecografie**. La examinarea ultrasonică litiază biliară apare ca una sau mai multe imagini hiperreflectogene, mobile cu poziția bolnavului și care prezintă “umbra posterioară”. Dimensiunile calculilor se pot aprecia prin ecografie, la fel și numărul aproximativ. Alte metode diagnostice pentru litiază biliară cum



este colecistografia, nu se mai folosesc; eventual doar în vederea unei litolize medicamentoase sau litotripsii extracorporeale (pentru determinarea caracterului radiotransparent sau radioopac al calculilor) se apelează la ele.

*Computer tomografia* poate aprecia conținutul de calciu al calculilor biliari, în vederea unei terapii nechirurgicale, dar metoda este relativ scumpă pentru astfel de scopuri.

Un concept modern asupra litiazei biliare este cel al împărțirii litiazei biliare în:

- litiază biliară simptomatică;
- litiază biliară asimptomatică;

*Litiaza biliară simptomatică* este aceea care generează colicile biliare (prin colică biliară se înțelege o durere intensă sau violentă localizată în epigastru sau în hipocondrul drept, eventual iradiind subscapular, cu durată de obicei de peste jumătate de oră). Grețurile sau vărsăturile (la fel cefaleea sau migrena), apărute în afara unei dureri colicative, nu încadrează o litiază ca fiind simptomatică.

*Litiaza biliară asimptomatică* este aceea care nu generează colici biliare.

**Diagnosticul diferențial** al litiazei biliare se face din punct de vedere clinic cu durerea ulceroasă, colica renală, durerea din pancreatita cronică, dispepsia de tip dismotilitate etc. Diagnosticul diferențial ecografic al litiazei biliare se face cu polipul vezicular, neoplasmul de vezică biliară, cu mîlul biliar (“sludge biliar”).

### **Evoluție**

Evoluția litiazei biliare este adesea imprevizibilă. În general, litiaza biliară simptomatică generează colici relativ frecvente, care se pot complica cu hidrops vezicular, colecistită acută etc. Litiaza biliară asimptomatică rămâne adesea fără simptome pe tot restul vieții, iar niște studii prospective au arătat că doar aprox.20% din litiazele biliare asimptomatice au devenit simptomatice (cu colici biliare) în 10 ani de urmărire.

### **Complicații**

Complicațiile litiazei biliare sunt: colica biliară, hidropsul vezicular, colecistita acută, migrarea calculoasă coledociană, pancreatita acută biliară, ileusul biliar, neoplasmul de vezică biliară.

## Prognostic

Prognosticul litiazei biliare este bun, deoarece cazurile simptomatice se rezolvă cel mai adesea chirurgical, iar cele asimptomatice se țin sub supraveghere.

## Tratamentul litiazei biliare

La ora actuală există aproape un consens că **litiataz biliară asimptomatică** să fie ținută doar sub observație și nu rezolvată chirurgical (ghidul OMGE-Organizația Mondială de Gastroenterologie). Având în vedere că doar 1-2% din cazurile asimptomatice devin anual simptomatice, expectativa pare soluția cea mai logică și cea mai economică, rămânând ca, dacă simptomele apar, să se decidă o terapie. Trebuie să reținem că realizarea colecistectomiei, deși este un gest chirurgical relativ simplu, este grevată uneori de apariția unor complicații.

**Litiataz biliară simptomatică** va fi tratată. Cel mai adesea acest tratament este chirurgical și mai rar prin tehnici nechirurgicale. O dată cu introducerea colecistectomiei laparoscopice, a crescut gradul de acceptabilitate de către bolnav a intervenției. Ea asigură o intervenție sigură, o spitalizare scurtă și sechele postoperatorii minime (în mâinile unor chirurghi bine antrenați în această tehnică). Se tratează prin această tehnică mai ales litiataz biliară necomplicată, dar și colecistita acută sau hidropsul vezicular. În colecistita scleroatrofică litiatică sau în suspiciunea de litiataz coledociană, se prefera cel mai adesea tehnica clasică a colecistectomiei deschise. În suspiciunea de litiataz coledociană, explorarea coledocului prin ERCP (colangiografie endoscopica retrograda) este obligatorie, descoperirea de calculi permițând extragerea lor prin endoscopie.

Tehnicile nechirurgicale de tratament al litiazei biliare sunt **litoliza medicamentoasă** și **litotripsia extracorporeală** (mai puțin utilizate în ultimul timp).

**Litoliza medicamentoasă** se adresează calculilor de colesterol, de preferință de mici dimensiuni, ce umplu sub jumătate din volumul vezicular și cu un colecist cu zona infundibulo-cistică permeabilă. Tratamentul constă din administrarea de acid ursodeoxicolic (10 mg/kg corp/zi) preparatul Ursofalk sau din combinarea acestuia cu acid chenodeoxicolic (10-15 mg/kg corp/zi), preparatul Litofalk pentru un interval de 3-12 luni, până la dizolvarea completă a calculilor (șansa de succes este de 50% și există riscul de recidivă de aprox. 10%/an, în primii 5 ani). Supravegherea rezultatelor se face prin ecografie. Metoda de disoluție medicamentoasă a calculilor a devenit tot mai rar utilizată în ultimii ani.

***Litotripsia extracorporeală (ESWL)*** constă din bombardarea calculilor de colesterol cu unde de șoc (shock wave lithotripsy); ea se adresează calculilor unici sau puțin numeroși, de preferință sub 15 mm. Fragmentele rezultate din litotripsie vor fi apoi dizolvate prin administrarea de acizi biliari (în special acid ursodeoxicolic), până la dispariția completă a tuturor fragmentelor de calculi din vezică. Ambele tehnici nechirurgicale (litoliza medicamentoasă și ESWL) sunt relativ scumpe și sunt tot mai rar folosite la ora actuală.

## HEPATITELE CRONICE

### Definiție

Hepatitele cronice reprezintă procese necro-inflamatorii și fibrotice hepatice *cu o evoluție de peste 6 luni*.

### Diagnostic

Diagnosticul hepatitelor cronice este unul clinico-biologic, dar mai ales histologic. Acest lucru se datorează faptului că adesea hepatitele cronice pot fi complet asimptomatice, sau un tablou clinic complet nesugestiv, ceea ce face ca, uneori, ele să fie descoperite cu ocazia unor investigații biologice de rutină.

Aproape la jumătate din pacienții cu hepatită cronică descoperirea acesteia se face cu ocazia unor analize periodice (ce vor releva probe biologice modificate - cel mai adesea transaminaze) sau cu ocazia unei ecografii de rutină, ce va putea demonstra o splenomegalie. În momentul suspiciunii de hepatită cronică, se va începe printr-o anamneză etiologică exactă, un examen clinic corect (pentru hepato și splenomegalie), o evaluare biologică pentru afectare hepatică (cu cele 4 sindroame biologice: hepatocitolitic, hepatopriv, inflamator și bilioexcretor), o ecografie abdominală pentru evaluarea dimensiunii splinei și a unor eventuale semne de hipertensiune portală.

Stadializarea hepatitei cronice se va face obligatoriu printr-o biopsie hepatică (PBH). Biopsia va permite corect încadrarea histologică, va permite un prognostic cât mai exact, iar uneori va aduce elemente etiologice importante (în hepatita cu virus B - aspect al hepatocitului de "sticlă mățuită" sau în ciroza biliară primitivă) și va permite totodată o decizie terapeutică (în funcție de leziunile descoperite).

În ultima vreme se încearcă folosirea unor marcheri non- invazivi de determinare a fibrozei hepatice : FibroTest-ActiTest sau FibroScan (folosind teste biologice sau elastografia hepatică). Se speră ca în viitor aceste teste neinvazive de fibroză să înlocuiască biopsia hepatică.

**Stadializarea histologică** a hepatitelor cronice necesită puncție-biopsie hepatică (PBH). Aceasta este o tehnică cu invazivitate redusă și cu un risc minim (la aprox. 1-2 % din cazuri pot apărea: durere intensă în omoplat, hemoperitoneu), care în ultimul timp se efectuează sub control ecoghidat. Fragmentul bioptic, după fixare și colorare cu HE sau colorații speciale, va fi citit de un anatomopatolog cu experiență în domeniul

hepatic. Acesta va face o descriere a leziunilor, o clasificare histologică în hepatita cronică persistentă (portița), hepatita cronică activă (periportița) și hepatita cronică lobulară (leziuni predominant intralobulare) și apoi va utiliza un scor de cuantificare a leziunilor.

Există la ora actuală mai multe scoruri de încadrare histologică: scorul Knodell, scorul Metavir sau scorul HAI (Histologic Activity Index). În general, toate aceste scoruri fac o evaluare a activității necroinflamatorii (grading) și a fibrozei (staging).

Astfel scorul Knodell, utilizează pentru necroinflamatie (necroza periportală și bridging necrosis, necroza portală și inflamația portală) un scor maxim de 18, iar pentru fibroză un scor mergând de la 0 (absentă) la 4 (remanierea cirogenă).

Scorul Metavir merge pentru activitate de la 0 la 4, la fel și pentru fibroză (0-4).

### **Etiologia hepatitelor cronice**

În mod cert, cea mai frecventă etiologie a hepatitelor cronice este cea virală. Astfel, virusul B (eventual asociat cu D) și virusul C sunt cauzele principale a hepatitelor cronice. Alte cauze posibile, dar net mai rare, sunt hepatita autoimună, apoi cea din boala Wilson (deficitul de ceruloplasmină), cauza medicamentoasă și deficitul de alfa-1 antitripsină. În fața unui bolnav cu hepatită cronică, primul lucru pentru etiologie, va reprezenta căutarea markerilor virusali: Atg HBs (iar când este pozitiv se vor căuta și anticorpii anti-D) și anti HCV. Dacă acești markeri virusali sunt negativi, de abia atunci se vor căuta celelalte etiologii posibile (anticorpi antinucleari, LKM1 și SMA-smooth muscle antibody pentru hepatita autoimună, dozarea ceruloplasminei pentru boala Wilson, dozarea alfa-1 antitripsină pentru determinarea deficitului acesteia). Deci, principalele *etiologii* ale hepatitelor cronice sunt:

1. virusul hepatic B
2. virusul hepatic D (obligator împreună cu virusul B)
3. virusul hepatic C
4. cauza autoimună
5. boala Wilson (deficitul de ceruloplasmină)
6. deficitul de alfa-1 antitripsină
7. cauza medicamentoasă (oxifenisatinul, izoniazida, nitrofurantoinul, alfa-metildopa ca medicamente principale).

## **1. Hepatita cronică cu virus B**

Reprezintă la noi o problemă de sănătate publică din cauza portajului relativ ridicat de virus B din România.

**Epidemiologie.** Se apreciază că acesta este între 5 și 10% la noi în țara, ceea ce ne încadrează în spectrul țărilor cu endemie medie. Hepatita acută cu virus B se cronicizează în aprox. 5-10% din cazuri, ceea ce permite existența unui rezervor destul de important de virus.

La nivel global, se apreciază că peste 2 miliarde de oameni au fost infectați în lume cu virusul hepatitei B, numai în Europa apărând anual peste 1 milion de cazuri noi. Se apreciază că, la ora, actuală la nivelul întregului glob există peste 350 milioane de purtători cronici de HBV, cu tendință de creștere spre 400 milioane. Cei mai mulți purtători cronici se află în Asia și Africa, spații cu prevalență mare (peste 8 – 10%). Țara noastră este considerată a avea o endemicitate medie (5-7%). Zone cu prevalență scăzută (sub 2%) sunt în Australia, SUA și Europa Occidentală.

Rezervorul natural al infecției cu VHB îl constituie persoanele infectate, virusul fiind localizat în sânge, salivă și alte secreții (seminală, vaginală, lapte de sân). Sursa principală de infecție o reprezintă sângele infectat, deci administrarea de sânge (transfuzie) sau de produse derivate din sânge (masă trombocitară, crioprecipitatul, factorii antihemofilici etc.) poate produce infecția. Aceasta se mai poate transmite pe cale sexuală (prin spermă), prin diverse secreții sau perinatal. Receptivitatea este generală cu excepția celor care au trecut prin boală sau a celor vaccinați.

Transmiterea virusului se poate realiza pe diverse căi:

A. Orizontală

- Parenteral sau percutan (sânge, derivate din sânge, contact cu instrumentar infectat, inclusiv tatuaje).
- Contact fizic non-sexual (intrafamilial, colectivități de copii).
- Contact sexual.

B. Verticală

- Perinatală (de la o mamă infectată la copil).

În zonele cu endemicitate mare, transmiterea este predominant verticală, pe când în cele cu endemicitate medie și redusă transmiterea principală este majoritar orizontală. Trierea serologică a sângelui recoltat pentru transfuzii a condus la scăderea incidenței Ag HBs și a riscului rezidual de transmisie a VHB.

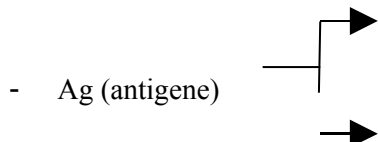
**Patogenie.** Virusul hepatitei B (VHB) este un virus de mici dimensiuni, din familia Hepatnaviridae.

Format dintr-un înveliș extern care conține Ag HBs, sub cele trei forme, și nucleocapsidă cu AND genomic dublu spiralat (AND VHB) și AND polimeraza. Genomul cuprinde 4 gene (S, pre-C, P și X).

Structura virusului hepatic B:

1 – “CORE”- inima virală cuprinde:

- ADN - dublu catenar
- ADN polimeraza



2 – Nucleocapsida:

Virusul hepatic B are tropism hepatocelular, dar se poate găsi și în monocite; replicarea lui se face în hepatocit, producând cantități mari de AgHBs. Numai o mică parte din AgHBs intră într-un virus nou complet, restul fiind eliberați în circulația sanguină, sub formă de filamente sferice și reprezentând markeri serologici pentru infecția hepatitei B.

Lezarea ficatului de către VHB nu se face prin acțiune citopatică directă, ci prin inducerea unui răspuns imun mediat celular. La subiecții infectați cronici, acest răspuns este deficitar față de virus și de hepatocitele infectate, apărând astfel incapacitatea de eliminare imună a VHB în faza acută a bolii și alterarea progresivă a ficatului prin continuarea distrugerii hepatocitelor infectate. Astfel se dezvoltă un proces inflamator și de necroză hepatocitară, potențial reversibil. Perpetuarea acestui proces un timp prea îndelungat conduce la apariția fibrozei, iar în ultimul stadiu chiar a carcinomului hepatocitar.

**Istoria naturală a infecției cu HBV.** Infecția cronică cu VHB se produce în lipsa unei eliminări spontane a hepatocitelor infectate cu VHB și a seroconversiei AgHBe/anti-HBe. Vârsta persoanei infectate în momentul infecției primare apare ca cel mai bun factor determinant al cronicizării. Cronicizarea infecției poate depăși 90% la copiii infectați perinatal din mame AgHBe pozitiv, cu evoluție frecvent subclinică a hepatitei acute. În schimb, la copiii peste 5 ani și adulții tineri, infecția acută poate fi aparentă clinic, în schimb procentul cronicizării se reduce.

Evoluția hepatitei cronice B spre ciroză se produce la 40% din copii și la 15-20% din adulți, cu o progresie anuală de cca. 2%. Există o serie de factori favorizanți ai evoluției spre ciroză: vârsta peste 30 ani, durata replicării VHB și severitatea bolii hepatice și a reactivării virale.

Carcinomul hepatocelular apare pe fondul cirozei hepatice cu o rată anuală de ~ 3% și după o evoluție de peste 25 ani a infecției cronice cu HBV. După rezolvarea hepatitei cronice B se produce o scădere progresivă a riscului oncogen.

Principalii *marcheri serologici* ai hepatitei B sunt:

- **Atg HBs** (diagnosticat prin tehnici Elisa) *reprezintă un marker de infecțiozitate* și apare atât în faza acută a bolii, cât și la pacienții cu hepatită cronică. *Persistența peste 6 luni a acestui antigen, după o hepatită acută semnifică cronicizarea*. Dispariția lui împreună cu apariția antiHBs indică seroconversia AgHBs. **Anti HBs** semnifică imunizarea prin infecție sau prin vaccinare.
- **Anti HBc** *semnifică trecerea prin boală*. AntiHBc apar în ser la cei cu infecție cronică (antiHBc/IgG) sau sunt markerii infecției acute ori ai replicării virale (antiHBc IgM).
- **Atg HBe** (antigen de replicare) *semnifică faza replicativă a infecției*. Este decelabil la 25-50% din pacienții cu hepatită cronică B. Prezența lui semnifică infecția cu virus „sălbatic”
- **Anti HBe** *apar în momentul seroconversiei AgHBe / antiHBe* și denotă o replicare virală redusă la cei cu infecție cronică, cu îmbunătățirea prognosticului clinic. Pierderea AgHBe, dar fără apariția antiHBe, nu constituie seroconversia. *Prezența antiHBe și AND VHB la pacienții AgHBe negativ se întâlnește la cei cu VHB mutant pre-Core*.
- **DNA HBV** *reprezintă markerul cel mai sensibil al replicării virale*. Pozitivitatea se corelează cu viremia. Măsurarea lui cantitativă permite aprecierea progresivității hepatitei cronice B și a răspunsului la tratamentul antiviral. Cele mai sensibile teste în decelarea DNA HBV sunt tehnicile PCR.
- **Anti HBs** - prezența anti HBs semnifică vindecarea unei hepatite B sau vaccinarea anti hepatită B.

Primul element pe care îl căutam la o hepatită cronică este Atg HBs. Dacă el este pozitiv, atunci vom căuta replicarea virală (Atg HBe și DNA HBV). În caz că avem Atg HBs prezent, Atg HBe pozitiv (*virus salbatic*) sau Atg HB e negativ, DNA HBV pozitiv (*virus precore mutant*), replicarea virală activă reprezintă un potențial evolutiv al hepatitei cronice.

**Tabloul clinic** al hepatitei cu virus B este cel mai adesea șters. La majoritatea bolnavilor cronici, boala se descoperă întâmplător, când, cu ocazia unor investigații biologice de rutină se descoperă transaminaze crescute. Eventual un examen clinic ocazional, poate descoperi hepatomegalie sau eventual și splenomegalie. Majoritatea bolnavilor sunt complet asimptomatici sau pot acuza o astenie, adinamie, scăderea forței de



muncă. Episoade de icter sau subicter apar mai rar, de obicei în stadii mai avansate de boală.

Anamneza bolnavului poate destul de rar să descopere în antecedente o hepatită acută icterigenă cu Atg HBs, dar se pot descoperi alte momente cu potențial infecțios: injecții, vaccinări, tatuaje, intervenții de mică sau mare chirurgie etc. Dacă descoperirea se face în copilărie, se poate pune problema transmisiei verticale materno-fetale.

Examenul clinic al unui bolnav cu hepatită cronică poate decela o hepatomegalie și uneori splenomegalie. Consistența ficatului este moderat mărită ceea ce face deosebirea de consistența fermă din ciroza hepatică. Icterul sau subicterul apar mai rar.

**Tabloul biologic** poate fi mai mult sau mai puțin modificat. Astfel, există hepatite cronice cu un tablou biologic minim modificat, iar altele (de obicei formele active) au modificări evidente.

- Sindromul hepatocitolitic se traduce prin transaminaze GPT, GOT (ALAT, ASAT) crescute de câteva ori (în general 2-3xN), dar există și hepatite cronice cu transaminaze cvasinormale.
- Sindromul inflamator se traduce prin creșterea gama globulinelor, existând o oarecare corelație între nivelul lor și activitatea histologică a bolii.
- Sindromul hepatopriv (IQ, TQ, albuminemia) este puțin modificat.
- Sindromul bilioexcretor, cu creșterea bilirubinei, este destul de rar.
- Marcherii virusologici hepatici necesari sunt Atg HBs, ca expresie a virusului B, apoi marcherii de replicare DNA HBV, Atg HBe (sau nereplicare - Anti HBe). *Cercetarea virusului D (delta) în prezența virusului B este obligatorie, având în vedere asocierea celor două virusuri (virusul D este un virus defectiv, care nu poate exista în afara infecției B).*

Hepatita cronică cu virus B poate avea **două forme**:

-**forma “e” pozitivă** (atg HBe pozitiv = virus “salbatic”)

-**forma “e” negativă** (atg HBe negativ, DNA HBV replicativ=virus mutant pre-core).

În ultima vreme predomină forma de hepatită cronică cu virus mutant (în România aprox.80% din hepatitele cronice B sunt forme “e”negative).

**Purtătorul non-replicativ de virus B** : la subiecții cu infecție cronică cu VHB, fără boală hepatică, unde este prezent numai AgHBs, lipsind replicarea DNA VHB și AtgHBe, iar aminotransferazele sunt persistent normale (la fel ca și celelalte teste hepatice), toate acestea în condițiile unei evoluții asimptomatice, încadrarea se face ca „**purtător non-**

**replicativ” de virus B** (vechiul termen era de „purtător sănătos” de virus B).

**Stadializarea** hepatitei cronice se face prin biopsie hepatică. Aceasta va aprecia “stagingul” și “gradingul” bolii. Prezența markerului infecției cu virus B se face prin colorația cu orceina, care va face ca hepatocitele infectate să aibă aspect de “sticlă mată”.

**Tratamentul hepatitei cronice cu virus B.**

**Măsurile generale** pentru un astfel de bolnav cuprind un regim de viață apropiat de cel al unui individ normal. Activitatea fizică ușoară (mișcarea) nu va fi contraindicată. Repausul la pat în mod prelungit nu a dovedit a aduce beneficii. În formele ușoare și moderate, bolnavul poate să-și continue activitatea profesională, mai ales în meserii fără eforturi fizice deosebite. Se va contraindica în mod absolut consumul de alcool, datorită efectului sinergic hepatotoxic.

**Dieta** este apropiată de cea a individului normal, recomandându-se aport suficient de proteine, vegetale și fructe. Administrarea de medicamente va fi evitată pe cât posibil, din cauza efectului hepatotoxic al multor medicamente.

**Medicamentele “hepatotrope”** nu modifică evoluția bolii și nu au efect antiviral. Se pot folosi: Essentiale forte, Liv 52, Lagosa, Endonal etc.

Anturajul bolnavilor cu hepatită B (membrii familiei), vor fi **vaccinați** împotriva hepatitei B, cu vaccinul Engerix B. Pentru Engerix B la adult se folosesc 3 doze a 1 ml la 0,1 și 6 luni, injectarea făcându-se în mușchiul deltoid. Totodată este obligatorie vaccinarea tuturor persoanelor cu risc pentru hepatita B : personalul medical, stomatologii, hemodializații cronic etc.

**Medicația antivirală** reprezintă la ora actuală baza terapiei în hepatita B, cu **interferon sau analogi nucleozidici(nucleosidici)**. Aceste terapii sunt indicate în formele replicative (viremie peste 10.000-100.000copii/ml) de hepatită B (forme infectante și cu potențial evolutiv) și care au transaminaze crescute. Formele cu valori normale ale transaminazelor răspund de obicei slab sau de loc la terapie și nu vor fi tratate (doar supravegheate).

Obiectivele primare ale tratamentului vizează sistarea replicării sau eliminarea VHB, precum și reducerea sau stoparea procesului necroinflamator, prin diminuarea patogenității și a infectivității. Pe termen lung, se urmărește prevenirea recăderilor, sistarea evoluției către ciroză și a progresiei către carcinom hepatocelular.

Pacienții care au indicații de tratament antiviral trebuie să îndeplinească o serie de parametri:

- a) virusologici – AgHBs pozitiv, AgHBe pozitiv/antiHBe pozitiv (VHB mutant), AND VHB pozitiv în ser;
- b) biologici – ASAT și ALAT crescute de peste două ori față de valoarea normală, de peste 6 luni;
- c) histologici – scorul de activitate Knodell peste 6.

**Interferonul** (IFN) cel mai utilizat este cel alfa recombinat (Intron A sau Roferon A). Acesta se administrează injectabil subcutan, iar efectul lui este atât antiviral, cât și imunomodulator. Contraindicația tratamentului cu interferon apare la bolnavii nereplicativi, la cei cu transaminaze normale, cu leuco - trombocitopenie, cu tulburări psihice, cât și la cei cu ciroză decompensată.

Doza de interferon administrată va fi:

-**Atg HBe pozitiv** : 5 MU/zi sau 3x10 MU/săptămână, pentru o perioadă de 4-6 luni

-**Atg HBe negativ** : aceleași doze (5 MU/zi sau 3X10 MU/săptămână), timp de 12 luni.

Se vor urmări în timpul terapiei numărul de leucocite și trombocite lunar (interferonul poate produce leucopenie și trombocitopenie) și valorile transaminazelor, tot lunar. De obicei, la 2 luni poate apărea creșterea transaminazelor la valori mari, prin hepatocitoliza celulelor infectate. Dispariția după tratament a Atg HBs apare doar la aprox. 10% din bolnavi, dar la peste jumătate din cazuri apare seroconversia pe “e”, urmată adeseori, în timp, de dispariția spontană a Atg HBs.

În varianta de virus “mutant” (deosebit de cel “sălbatic”) răspunsul terapeutic la interferon este mai slab.

Răspunsul terapeutic complet presupune dispariția din ser a marilor de replicare virală și seroconversia AgHBe/antiHBe, normalizarea ALAT, ASAT și reducerea scorului Knodell cu cel puțin două puncte.

În faza de pretratament, au o valoare predictivă pentru răspuns favorabil la interferon nivelul crescut al transaminazelor, o replicare virală scăzută un scor Knodell peste 6, absența coinfecției cu HIV și contactul infectant cu HBV realizat la vârsta adultă.

În ultima perioadă a început tratamentul hepatitei cronice B cu **interferon pegylat (PEG-IFN)**. Acesta are avantajul administrării unei singure injecții săptămânale (acțiune retard) și a unor rezultate terapeutice ceva mai bune. Preparatele existente sunt: Pegasys (Roche) 180 micrograme/săptămână și PegIntron (Schering Plough) 1,5 micrograme/kg corp/săptămână.

**Analogii nucleozidici – lamivudina, adefovirul și entecavirul** - sunt utilizați în practica clinică în tratamentul hepatitei cronice B. Studii

clinice au demonstrat utilitatea lamivudinei (Zeffix), în doză orală de 100 mg/zi pentru cel puțin 24 luni (de preferință este administrarea pe termen cât mai lung), pentru reducerea replicării virale (inhibă revers transcriptaza virală).

Lamivudina (Zeffix) induce seroconversia AgHBe/anti HBe la ~ 30% dintre pacienți după un an de tratament, iar la 40% se observă ameliorări ale aspectului histologic după tratament de un an. Este indicată ca terapie la cei care nu au răspuns la interferon, precum și la pacienții cu ciroză hepatică B compensată sau decompensată. În cursul tratamentului cu lamivudină pot apărea forme mutante (YMDD), care dezvoltă un grad de rezistență la acest tratament.

Se pare că la formele mutante tratamentul cu Adefovir poate obține rezultate favorabile. **Adefovirul** și **entecavirul** (Baracude) reprezintă alternative la terapia cu Lamivudină, în special la cei care au dezvoltat rezistență (eventual în asociere).

Avantajul interferonului îl reprezintă perioada finită de administrare (6-12 luni), dar cu efecte adverse destul de mari, iar avantajul analogilor nucleotidici îl reprezintă ușurința administrării (orale), efecte adverse minime, dar administrarea foarte îndelungată (ani de zile).

Terapia actuală în hepatita cronică B are rezultate oarecum dezamăgitoare, deoarece poate realiza seroconversia și normalizarea transaminazelor, dar dispariția Atg HBs se produce doar în aprox.15-20% din cazurile tratate. Se speră la obținerea în viitor a unor rezultate superioare, fie prin asocieri medicamentoase, fie prin introducerea unor noi terapii.

## 2. **Hepatita cronică B asociată cu virus D**

**Epidemiologie.** VHD suprainfectează peste 5% din purtătorii unei infecții cronice cu VHB. Prevalența infecției cu VHD diferă geografic. Astfel, zone cu endemie redusă (sub 10%) sunt SUA, țările nordice din Europa și Orientul Îndepărtat, zonele cu endemie medie (10-30%) includ Bazinul Mediteranean, Orientul Mijlociu și Asia, zonele hiperendemice sunt: Africa, America de Sud. În România aprox.30-35% din pacienții cu virus B sunt infectați și cu virus D (în Timișoara aprox.25%) .

Transmiterea VHD se face de la persoanele infectate cu acest virus, care constituie sursa de infecție. Calea de transmitere este similară cu cea a VHB, adică parenteral/sanguină sau sexuală.

**Patogenie.** Virusul hepatitei D este un virus de mici dimensiuni. VHD este un virus citopatogen, fiind prezent numai la cei infectați cu VHB, prezența acestuia fiind necesară replicării VHD. În fazele de replicare activă/infecție acută, poate inhiba replicarea VHB, cu absența

serologică a AgHBs prin mecanism de stimulare a sintezei hepatice de interferon.

VHD este un virus defectiv, infectând gazda fie concomitent cu VHB (*co-infecție*), fie survenind la un purtător de VHB (*supra-infecție*).

Suprainfecția VHD agravează evoluția unei hepatite B sau a unei ciroze de această etiologie și conduce la cronicizarea infecției VHD la 75% din cazuri. Evoluția cirogenă în forma cronică de infecție este rapid progresivă (2 – 10 ani). La un procent asemănător (15%), apare atât la decesul prin insuficiență hepatică după 1 – 2 ani, cât și la remisiunea bolii.

**Tabloul clinic.** Suprainfecția VHD este sugerată de apariția unui episod acut cu icter pe fondul unei hepatite cronice B, care nu prezintă semne de activitate și care apoi evoluează sever. La purtătorul cronic de AgHBs, fără boală hepatică, se manifestă ca un episod de hepatită acută. Clinic, nu are semne particulare, care să o diferențieze de hepatită cronică virală de altă etiologie.

#### **Diagnostic**

**Markerii serologici.** Diagnosticul suprainfecției se bazează pe relevarea prezenței în ser a AgHBs, AgHD (tehnica PCR), antiHD.

Coinfecția este diagnosticată prin decelarea în ser a AgHBs, antiHD/IgM.

**Testele funcționale hepatice.** Modificarea lor reflectă gradul afectării hepatice, fără a indica o anumită etiologie.

**Histologia hepatică.** Frapează caracterul agresiv al necrozei hepatocitare, cu necroze în punte și multifocale, afectarea multilobulară. Prin tehnici speciale, se poate evidenția prezența în hepatocite a AgHD.

#### **Tratament**

Acest tip de hepatită are rezultate terapeutice mai slabe la **interferon(IFN)**. Preparatele sunt Intron A (Schering Plough) sau Roferon (Roche). Dozele de IFN utilizate sunt mari, de 3 x 10 MU/săptămână timp de 1 an, dar rata de dispariție a Atg HBs rămâne redusă (iar dispariția ARN HDV foarte redusă). Totuși, terapia este utilă putând opri sau încetini evoluția hepatitei cronice.

La ora actuală se încearcă și în hepatita cu virus D tratamentul cu **interferon pegylat(PEG-IFN)**, care pare a ameliora rezultatele terapeutice. Dozele de Peginterferon sunt: Pegasys 180 micrograme/săptămână sau PegIntron 1,5 micrograme/kg corp/săptămână administrate timp de un an. Dispariția Atg HDV apare în aprox. 15-40% din cazurile tratate.

În final, trebuie să vorbim despre costul social al tratamentului cu INF, fiind vorba de o terapie foarte costisitoare. Rezultatele se constată doar la cca. jumătate din bolnavi, dar se pare că efectul histologic benefic apare la majoritatea pacienților. De aceea, investind în tratamentul cu

interferon (sau cu alte antivirale eficiente), vom scădea ulterior numărul de ciroze, cu toate complicațiile costisitoare ale acestei boli.

### 3. Hepatita cronică cu virus C

Hepatita cronică cu virus C este o problemă de sănătate ce a apărut după 1990, o dată cu descoperirea acestui virus. Înaintea acestei date, există noțiunea de hepatită non-A non-B. Reprezintă o problemă importantă, deoarece descoperim acum cazuri de hepatită cronică datorate unor transfuzii efectuate înainte de cunoașterea și testarea pentru acest virus.

După o hepatită acută cu virus C (cel mai adesea anicterică și deci frecvent nedagnosticată), rata de cronicizare este de până la 70-80% (foarte înaltă). Evoluția naturală spre ciroza hepatică apare la aprox. 20-30% din cazuri.

**Epidemiologie.** Se estimează că, pe plan mondial, sunt infectate cu VHC 170 milioane de persoane, cu o prevalență de 3%. În România, prevalența probabilă se situează între 4 și 7 %.

**Transmiterea VHC.** Persoanele infectate cu VHC reprezintă sursa de infecție cu acest virus, indiferent dacă ele au sau nu manifestări de boală hepatică. Transmiterea parenterală constituie principala cauză de infectare, prin transfuzie de sânge nesecurizat VHC sau prin utilizarea de droguri injectabile. Introducerea screening-ului sângelui transfuzat a redus într-o manieră importantă acest risc, anterior anului 1990 incidența hepatitelor C posttransfuzionale ajungând la 90 – 95% din cazuri. Toxicomanii utilizatori de droguri injectabile sunt infectați VHC în proporție de 50 – 80%, ca și hemofilicii (60 – 80%). Alte căi parenterale de transmitere a VHC includ transplantul de organ, hemodializa, infecțiile nosocomiale (instrumentar nesterilizat), dar cu frecvență foarte mică, precum și infectarea prin expunere ocupațională (în chirurgia generală, ortopedică, stomatologie). Transmiterea non-parenterală se face pe două căi: sexuală (care are o frecvență redusă și pare a fi facilitată de coinfecția HIV, și transmiterea verticală. Aceasta se produce de la mamă la nou-născut, cu o frecvență de 3 – 6% sau 10 – 17%, în funcție de absența sau respectiv prezența coinfecției HIV la mamă. Căile intrafamiliale nonsexuale (3 – 10%) intervine mai ales în condițiile unei viremii înalte. În 30 – 40% din cazuri, nu poate fi demonstrată calea de transmitere a VHC.

**Sursa de infecție** este omul bolnav. În ciuda unei anamneze exacte, la aprox. 30-40% din cazuri o sursă potențial infectantă nu se poate decela, de aceea se caută alte posibile căi de transmitere a infecției.

**Receptivitatea populației** la infecție este generală, având în vedere că nu există o vaccinare împotriva hepatitei C.

Privind prevalența infecției cu virus C în populație, studiile epidemiologice sunt destul de puține, dar se poate lua ca apreciere prevalența infecției C la donatorii de sânge neplătiți. Astfel, prevalența merge de la aprox . 0,5% în Europa de Nord, la 1% în Italia, Franța, cât și la noi (un studiu multicentric Timișoara - Tg Mureș a arătat o prevalență de 0,5-1% ) și până la 4-5% în Egipt.

Prevalența anti HCV într-un studiu în populație generală asimptomatică realizat în Ardeal a arătat o prevalență de 7%.

**Patogenie.** Virusul hepatitei C este un virus de tip ARN, înrudit cu virusurile din familia Flaviviridae și Pestiviridae, și este format dintr-o anvelopă lipidică, la exterior, și o nucleocapsidă ce conține și ARN-VHC. Are o mare variabilitate genetică, cu existența a cel puțin șase genotipuri, cu răspândire geografică și implicații clinice diferite. Așa se explică dificultatea realizării de vaccinuri, răspunsul după terapia cu interferon, evoluția uneori severă a bolii hepatice, frecvența crescută a infecției cronice cu VHC, aspecte reunite mai ales la genotipul I b.

VHC este un virus citopatogen, care determină leziuni hepatocitare prin acțiune toxică virală directă și prin mecanism mediat imunologic. În principal, intervine imunitatea mediată celular, prin mecanism specific antigen dependent, respectiv mecanism nespecific. Incapacitatea eliminării VHC face ca persistența acestuia să conducă la progresia leziunilor în cadrul unei hepatite cronice și ulterior la ciroză hepatică.

**Istoria naturală a infecției VHC.** Obișnuit, episodul acut de infecție VHC evoluează subclinic, icterul fiind prezent numai la 10% din cazuri. Aspectul de hepatită acută fulminantă este rar întâlnit, dar boala îmbracă o formă acută severă când infecția se grețează pe fondul unei hepatopatii cronice necunoscute, când se produce o coinfecție VHB-VHC sau la primitorii de transplant hepatic. Evoluția este marcată de procentul mare al cronicizării bolii hepatice (70 – 80%) și de dezvoltarea cirozei (20%) după un interval mediu de trei decenii. Carcinomul hepatocelular (3 – 4%) și ciroza, explică marea majoritate a deceselor la cei cu hepatită posttransfuzională cu această etiologie. Este o caracteristică dezvoltarea lentă a unei boli hepatice progresive cu final sever, un număr important de persoane cu infecție neprogresivă sau boală hepatică cronică ușor progresivă rămânând necunoscut.

Factorii de prognostic negativ privind rapiditatea progresiei bolii sunt: genotipul I b, nivelul ridicat al viremiei și gradul diversității genetice a virusului (cvasispeciile), transmiterea transfuzională a VHC, imunodeficiența, co-infecția cu VHB sau HIV, consumul abuziv de alcool. În România prevalența genotipului I este de peste 99%.

Apariția cirozei este favorizată de: vârsta peste 40 ani, consumul zilnic de alcool de minimum 50g și sexul masculin, infecția asociată transfuziei, coinfecția VHB sau HIV. Dacă în ciroza compensată supraviețuirea este de 90% la 5 ani, proporția se reduce la 50% la 5 ani de la decompensare.

**Tabloul clinic** al hepatitei cronice cu virus C este cel mai adesea șters sau absent. Un semn destul de caracteristic este astenia persistentă, nejustificată de efortul fizic sau psihic depus, fatigabilitate, inapetență, mialgii, dureri în hipocondrul drept. Un sindrom dispeptic nesistematizat poate uneori. Toate acestea denotă o anumită severitate a bolii, manifestările specifice de suferință hepatică (icter, hepatosplenomegalie) fiind prezente în stadiul avansat de evoluție.

Alteori, în această hepatită cronică pot apărea **manifestări extrahepatice**, considerate ca expresia unor tulburări imunologice: purpura trombocitopenică, artralgiile, poliarterita nodoasă, crioglobulinemia mixtă, sindromul Sjogren, tiroidita autoimună, glomerulonefrita membranoasă, hepatita autoimună și diverse alte manifestări cutanate de tip lichen plan, sialadenita, ulcerările corneene.

Alte asocieri ale VHC cu: carcinomul hepatocelular (50 – 75% din carcinoamele hepatocelulare sunt VHC pozitive), co-infecția cu VHB (5 – 10%).

**Evaluarea biologică** necesară în fața unei suspiciuni de hepatită cronică o reprezintă explorarea biologică hepatică (pe cele 4 sindroame descrise și la hepatita B) și căutarea etiologiei. De remarcat că, în hepatita C, valoarea transaminazelor poate avea valori oscilante în timp (ceea ce nu înseamnă neapărat modificarea evoluției bolii), cât și faptul că există destul de numeroase cazuri de hepatită cronică C cu valori normale sau cvasinormale ale transaminazelor (GOT, GPT).

Pentru stabilirea etiologiei, se utilizează uzual anticorpul anti HCV (prin tehnici ELISA a III-a cu o sensibilitate de ~ 97%). Testele actuale permit decelarea seroconversiei, cu apariția acestor anticorpi la două săptămâni de la momentul infectant. Tehnicile actuale nu permit decelarea antiVHC în primele două săptămâni de la acest moment (fereastră serologică), de unde riscul reacțiilor fals-negative, inclusiv la imunodeprimați. Persoanele suspecte de infecție VHC necesită inițial testare ELISA generația a III-a. Prezența anticorpilor anti HCV semnifică trecerea prin hepatită C, fără a ne informa asupra vindecării. Dar prezența de anti-HCV, împreună cu transaminaze modificate semnifică de obicei infecție activă. În caz de dubiu se recomandă determinarea viremiei.

Determinarea viremiei se face prin PCR ARN HCV. Aceasta va cuantifica și nivelul viremiei, necesar în general pentru terapie.



Pentru evaluarea leziunilor extrahepatice se vor determina crioglobulinele (pentru diagnosticul de crioglobulinemie), proteinuria, sedimentul Addis, clearance-ul cu creatinină (pentru glomerulonefrită). Asocierea dintre hepatita cronică C și hepatita autoimună nu este rară, de aceea se vor determina și ANA, LKM1 și SMA.

**Evaluarea morfologică** a hepatopatiei cronice se face prin PBH, ea permițând stadializarea bolii și decizia terapeutică. Ceea ce este oarecum tipic hepatitei cu virus C este prezența leziunilor lobulare, cât și prezența steatozei (chiar în absența alcoolismului).

Afectarea hepatică cronică este caracterizată prin prezența unor foliculi limfoizi în spațiul port, afectarea biliducturilor, dezvoltarea unor leziuni steatozice ale corpilor Mallory, alături de un proces necroinflamator portal, periportal sau lobular și identificarea imunohistochimică a ARN VHC în hepatocitele infectate. Gradul fibrozei orientează asupra severității acestei afectări și a evoluției cirogene.

Genotiparea VHC poate oferi informații privind severitatea bolii hepatice și răspunsul potențial la tratamentul antiviral (genotipul 1 b cel mai dificil tratabil.). În România, aproape exclusiv pacienții sunt infectați cu genotipul 1b.

**Diagnosticul** de boală se face pe tabloul clinic (când există), pe explorarea biologică și mai ales etiologică, pe stadializarea histologică. Asocierea cu infecția cu virus B este posibilă, la fel cu hepatita autoimună.

**Evoluția** bolii este de lungă durată, considerându-se că timpul mediu de la infecție și până la ciroză este de aprox. 15-20 de ani, adeseori chiar mai mult.

**Complicațiile** posibile sunt evoluția spre ciroza hepatică (destul de frecvent) și hepatocarcinom (cel mai adesea pe fondul de ciroză), cât și existența purperei, a glomerulonefritei cu evoluție spre insuficiența renală cronică, precum și a altor boli autoimune (tiroidiene, cutanate etc.).

**Tratamentul** hepatitei cronice cu virus C cuprinde măsuri generale și medicație. *Măsurile generale* se aseamănă cu cele din hepatita B.

*Terapia medicamentoasă* este axată la ora actuală pe interferon și ribavirină. Scopul tratamentului este cel al eradicării VHC exprimat prin răspuns susținut (24 de săptămâni de la sistarea tratamentului): normalizarea aminotransferazelor și negativarea ARN VHC (PCR negativ), cu îmbunătățirea tabloului histologic.

În mod clasic se indică această terapie în boala activă, cu fibroză mai mare sau egală cu I, cu transaminaze crescute sau normale, în absența cirozei decompensate și la cazuri cu viremie prezentă (PCR ARN HCV+). Există mai mulți parametri care prezic un răspuns bun la terapia cu IFN: vârstă tânără, sexul feminin, boală recent contactată, nivel viremic jos,

absența cirozei, absența unor leziuni histologice severe, absența colestazei, infecție cu alt genotip decât I b, concentrație redusă a fierului în ficat, absența obezității. În acest algoritm, cu cât avem mai mulți parametri “buni”, cu atât șansa răspunsului la terapie este mai mare.

- a) *Monoterapia cu interferon* – a fost schema inițială de tratament;
- b) *Terapia combinată: Interferon și Ribavirină* – a fost etapa istorică următoare de terapie a hepatitei cronice;
- b) **Terapia combinată Peg Interferon și Ribavirină este standardul actual al terapiei hepatitei cronice C. Peg Interferonul** este un **Interferon pegilat**, ceea ce permite o degradare și eliminare lentă a acestuia și deci posibilitatea menținerii unui nivel plasmatic crescut chiar în condițiile administrării lui săptămânale. *Schema de tratament este Peg Interferon + Ribavirină pentru 12 luni în genotipul 1b.* Preparatele de Peg Interferon existentele sunt Peg Intronul 1,5 microg/kg corp/săpt. și respectiv Pegasys 180 microg/săpt. (indiferent de greutatea corporală). Răspunsul virusologic se poate aprecia precoce la 3 luni, când viremia scade la responsivi la nivele nedetectabile sau de mai mult de 100 ori față de valorile inițiale. În cazul lipsei de răspuns virusologic la 3 luni, terapia se sistează.

**Ribavirina** se administrează oral, în doză de 1000-1200 mg/zi (5 sau 6 tablete): 1000 mg/zi la cei sub 70 kg și 1200 mg/zi la cei peste. Efectele adverse ale IFN au fost descrise la hepatita B, iar Ribavirina poate da o anemie hemolitică moderată (se vor monitoriza lunar hemograma și reticulocitele).

Factorii predictivi pentru răspuns terapeutic bun sunt următorii:

- vârsta tânără, sub 40 ani
- absența cirozei și un scor histologic mic al fibrozei
- genotipul II sau III
- încărcarea virală joasă (sub 2 mil.copii/ml)
- sexul feminin
- absența obezității.

#### 4 Hepatita autoimună

- 5 Hepatita autoimună reprezintă o boală imună, ce apare predominant la sexul feminin, caracterizată prin afectare hepatică cronică și manifestări imune sistemice.

Hepatita autoimună (HA) este o boală relativ rară; această raritate este dată și de faptul că nu este suficient căutată, iar mijloacele de diagnostic (determinarea anticorpilor) sunt relativ costisitoare.

În general, descoperirea HA se face în fața unei paciente cu suferință hepatică cronică, de obicei cu hipergamaglobulinemie marcată, cu febră, artralgi și la care markerii virusali sunt negativi. La aceste cazuri cercetarea markerilor imunologici (ANA, LKM 1 și SMA) sunt pozitivi.

**Etiopatogenie** .Datorită unei predispoziții genetice sau unui factor exogen, se produce o pierdere a toleranței imune față de țesutul hepatic, acesta devenind din self, nonself. Dintre factorii exogeni, virusul hepatitei C este adesea declanșatorul unei hepatite autoimune, mai rar hepatita B. Unele medicamente pot transforma selful în nonself (oxifenisatina, alfa metildopa). Ținta răspunsului imun este o proteină membranară specific hepatocitară (LSP - liver specific protein), care, printr-un mecanism oarecare (viral, toxic medicamentos), suferă o denaturare, devine non - self, generează anticorpi și se realizează o citotoxicitate dependentă de anticorpi.

**Tabloul clinic** este în general mai zgomotos decât în hepatitele cronice virale, dar și aici uneori simptomele pot fi cvasiabsente. Debutul este de obicei la femei tinere sau eventual după 40 de ani, cu astenie, fatigabilitate, febră, artralgi. Manifestările imune pot fi variate și pot fi: tiroidită, amenoree, anemie hemolitică autoimună, glomerulonefrită cronică, poliartrită reumatoidă, purpură trombocitopenică etc.

**Tabloul biologic** cuprinde semne de afectare hepatică și semne imune. Biologia hepatică alterată se traduce prin creșterea transaminazelor (GOT,GPT), de obicei la valori 3-10 valorile normale . Restul probelor hepatice: IQ, bilirubina, albumina serică sunt variabil alterate. Mai întotdeauna vom găsi o hipergamaglobulinemie marcată, ca expresie a manifestărilor imune (de obicei peste 30-35%).

Modificările imune specifice HA sunt prezenta unor autoanticorpi. Cel mai frecvent vom determina :

- ANA (anticorpi anti nucleari)
- SMA (smooth muscle antibody)
- anti LKM 1(liver kidney microsomal)
- anti LSP (liver specific protein).

**Examenul histologic** , obținut prin biopsie hepatică relevă leziuni severe de piece-meal și bridging necrosis.

**Diagnosticul pozitiv** se face pe baza semnelor clinice de hepatită cronică, cu manifestări sistemice de tip imun (alte boli autoimune), pe un tablou biologic cu citoliză evident crescută, cu hipergamaglobulinemie, fără marcheri virusali hepatici prezenți, dar cu prezența autoanticorpilor (ANA, SMA, anti LKM 1). Hepatita autoimună este subîmpărțită în mai multe tipuri, în funcție de autoanticorpii care apar:

**-HA tip 1:** caracterizată prin prezența ANA și SMA; ea reprezintă marea majoritate a HA (aprox.70%). Apare de obicei la femei în jurul vârstei de 40 de ani. Se asociază adesea cu alte boli autoimune. Evoluează deseori spre ciroza (aprox.50% din cazuri, dacă nu este tratată).

**-HA tip 2:** caracterizată prin prezența de anti-LKM 1 în ser. Apare la ambele sexe, de multe ori în copilărie. Hipergamaglobulinemia este deosebit de mare. Acest tip se asociază adesea cu infecția cu virus C, iar evoluția spre ciroza poate apărea în până la 80% din cazuri.

**-HA tip 3:** este foarte rară. Se caracterizează prin prezența de anti LSP.

După cum vedem, încadrarea diagnostică (atât în categoria de HA, cât și a tipului) necesită o evaluare biologică fidelă, complexă, dar și costisitoare. Totodată, neefectuarea tuturor acestor marcheri imuni poate duce la scăderea diagnosticului și la o evoluție în timp spre ciroza.

**Diagnosticul diferențial** al HA trebuie făcut cu:

-*hepatitele cronice virale* (unde marcherii virali sunt pozitivi); atenție la coexistența infecției hepatice cu virus C cu HA.

-*hepatitele cronice medicamentoase* - unde anamneza poate să nu fie totdeauna relevantă; cel mai frecvent incriminate pot fi izoniazida -la pacienții cu TBC, alfa-metil dopa, oxifenisatina -în unele purgative (dar la ora actuală scoasă din uz).

-*boala Wilson*-deficitul de ceruloplasmină, descoperit adesea doar în faza de ciroză, unde apare în plus inelul cornean Kaiser-Fleischer și prezența semnelor neurologice. Determinarea ceruloplasminei serice, a cupremiei și cupruriei va pune diagnosticul.

-*deficitul de alfa-1 antitripsina* poate duce la o hepatopatie cronică. Diagnosticul se face prin dozarea alfa-1 antitripsinei, care va fi scăzută sau absentă.

-*hepatopatia cronică alcoolică* - este relativ frecventă, are un spectru histologic larg, ce merge de la hepatita acută alcoolică, la steatoză, steatofibroză și ciroză hepatică. Anamneza asupra consumului de alcool, valori crescute ale gama - glutamiltranspeptidazei pot fi utile diagnosticului. Nu însă întotdeauna consumul alcoolic este recunoscut de pacient, ceea ce poate face diagnosticul etiologic dificil.

-*ciroza biliară primitivă (CBP)* se caracterizează clinic prin prurit cronic, intens; biologic, există o coleastă marcată cu creșterea exprimată a gamaglutamiltranspeptidazei, fosfatazei alcaline și bilirubinei, cât și apariția anticorpilor antimitocondriali (AMA). În stadiile inițiale ale bolii, diagnosticul poate fi dificil. Tot în prezența unui colestaze cronice, trebuie să deosebim ciroza biliară primitivă de *colangita sclerozantă*, unde mai apare febra, absența AMA, dar existența la ERCP a unei sărăcii exprimate a arborelui biliar intrahepatic (sau un aspect moniliform al arborelui biliar, cu stenoze și dilatări biliare).

**Tratamentul HA** se bazează pe medicație imunosupresoare. Principala medicație este **corticoterapia** (care se poate asocia cu azatioprină - Imuran). Doza de corticoterapie cu care se începe tratamentul este de 40-60 mg/zi (60 mg/zi în formele severe), administrată câteva săptămâni, până la scăderea evidentă a transaminazelor. Se scade apoi doza de prednison cu câte 5 mg (10 mg)/săptămână, până la o doză de întreținere minimă (10-15 mg/zi), care va continua cel puțin 6 luni, până la obținerea remisiunii complete clinice și biologice (eventual histologice). **Azatioprina** (2-3 mg/kg corp/zi) se poate asocia la prednison (sau poate înlocui prednisonul), la pacienții la care apar manifestări cushingoide, ulcer gastroduodenal etc. Azatioprina este medicamentul care se administrează ca întreținere în hepatita autoimună, terapia durând de obicei ani de zile..

Apariția recăderilor după oprirea tratamentului face necesară reluarea terapiei. O bună parte din pacienții cu HA trebuie tratați toată viața, deoarece doar o proporție destul de mică rămân în remisie fără terapie.

## STEATOHEPATITA NON-ALCOOLICĂ

**Steatohepatita non-alcoolică** (NonAlcoholic SteatoHepatitis = NASH) este o entitate caracterizată prin prezența unei **asociații de steatoză cu inflamație și fibroză**, ce apare la persoane care nu consumă alcool. Leziunile histologice sunt foarte asemănătoare cu cele din hepatita alcoolică (Alcoholic SteatoHepatitis = ASH).

### Factorii etiologici ai NASH

Factorii etiologici incriminați în NASH sunt:

- obezitatea
- diabetul zaharat
- hipertrigliceridemia
- by-passul jejuno-ileal pentru obezitate morbidă
- nutriția parenterală totală prelungită
- unele medicamente (amiodarona, diltiazemul, tamoxifenul)
- expunerea ocupațională la solvenți.

În practica zilnică factorii frecvent asociați NASH sunt obezitatea, diabetul zaharat și hipertrigliceridemia.

**Obezitatea** este una din principalele tări ale lumii moderne, în unele țări ca SUA până la 25% din populație fiind obeză. Un IMC (indice de masă corporală)  $>30$  kg/m<sup>2</sup> predispune la apariția NASH. Cu cât obezitatea este mai importantă cu atât mai frecvent apare NASH. În același timp, nu toți pacienții cu NASH sunt obezi, unii din ei fiind normoponderali și au alte cauze generatoare de steatohepatită (cum ar fi dislipidemia, diabetul zaharat etc).

**Diabetul zaharat** noninsulinodependent este asociat adesea cu obezitatea și cu hipertrigliceridemia, toate cauze generatoare de NASH.

### Patogenia steatohepatitei nonalcoolice.

Prima etapă incriminată este aceea a unui aport crescut de acizi grași la hepatocite (din cauzele descrise la etiologie) asociat cu o creștere a rezistenței la insulină (chiar și la nediabetici). Ca o consecință a acestui aport crescut de grăsimi, în hepatocite apare steatoza hepatică (ficatul gras) și creșterea betaoxidării mitocondriale, cu apariția de radicali liberi. Acești radicali liberi realizează la nivel hepatocitar lezarea membranei celulare și moarte celulară, alături de apariția leziunilor inflamatorii și respectiv a procesului de fibroză (steatohepatita).

### Aspectul histologic

Leziunile histologice în NASH sunt foarte asemănătoare cu cele din ASH (steatohepatita alcoolică sau ficatul alcoolic) și sunt reprezentate de *steatoza macroveziculară*, alături de fenomene inflamatorii (*steatohepatita*) cu prezența corpiilor Mallory, inflamație predominant lobulară și fibroză perisinusoidală. În formele avansate de boală apare *fibroza în punți* (“bridging necrosis”) și în final ciroza hepatică.

### Tabloul clinic

Cel mai adesea pacienții cu NASH sunt asimptomatici, iar boala se descoperă întâmplător cu ocazia unui examen medical. În unele cazuri pacienții cu NASH pot prezenta astenie, dureri (jenă) în hipocondrul drept, iar în caz de boală avansată cu apariția cirozei hepatice, semnele tipice ale cirozei cum ar fi icterul sau ascita.

De reținut însă că cel mai adesea pacienții cu NASH sunt complet asimptomatici, iar boala se descoperă întâmplător.

**Examenul clinic** relevă adesea un pacient obez, uneori cu un diabet zaharat cunoscut sau cu dislipidemie și la care se palpează un ficat mărit de volum, cu o consistență mai crescută. Splina apare mai rar mărită, în general în caz de boală avansată.

### Examenele paraclinice

**Examenele de laborator** care pot fi modificate sunt, în afara unei glicemii relevante pentru un diabet zaharat sau a unei hipertrigliceridemii, *creșterea transaminazelor*. Creșterea transaminazelor, ca o expresie a unei suferințe hepatocitare, apare ușor până la moderat crescută (1,5 până la 3 ori valorile normale). În general, GPT (ALT) este mai mult crescut decât GOT (AST). Uneori poate apare o creștere ușoară a fosfatazei alcaline. Absența creșterii gama-glutamyltranspeptidazei deosebește NASH de ASH (steatohepatita alcoolică).

**Ecografia hepatică** este metoda imagistică cea mai simplă care poate diagnostica încărcarea grasă a ficatului cu o fidelitate destul de bună (aproximativ 80%). Aspectul ecografic tipic al ficatului steatozic este hiperecogen (“bright liver”) cu atenuare posterioară. În cazul unei NASH avansate cu apariția cirozei hepatice, ultrasonografia poate demonstra prezența unor semne tipice acestei boli cum ar fi: ascita, heterogenitatea hepatică, splenomegalia, semne de hipertensiune portală, hipertrofia de lob caudat.

**Computer-tomografia** poate estima semicantitativ conținutul de grăsime al ficatului, dar este o metodă relativ scumpă pentru această

estimare, astfel că ecografia rămâne metoda cea mai folosită în practica clinică.

**Biopsia hepatică** este metoda ideală (“gold standard”) care permite stadializarea exactă a unui pacient cu NASH. Totuși utilizarea de rutină a biopsiei hepatice la pacienții cu NASH este de discutat, din cauza frecvenței mari a acestei boli, a prognosticului relativ bun al acestor pacienți și faptului că rezultatul biopsiei nu modifică terapia. Poate fi utilă pentru stadializarea exactă a bolii și stabilirea prognosticului (absența sau prezența fibrozei și mai ales a cirozei).

**Tratamentul** steatohepatiei nonalcoolice.

Tratamentul va avea o componentă dietetică și una medicamentoasă.

Cu privire la **dieta**, la pacienții cu obezitate va fi obligatorie slăbirea în greutate, ca o primă etapă a terapiei. Slăbirea în greutate trebuie să se facă progresiv, iar activitatea fizică este indispensabilă (ambele ameliorează rezistența la insulină). Adesea ajungerea la o greutate ideală la obezi va rezolva suferința ficatului. La pacienții diabetici este foarte important un control strict al glicemiei pe termen lung. În caz de hipertrigliceridemie (cu sau fără hipercolesterolemie) dieta săracă în grăsimi este obligatorie.

**Tratamentul medicamentos** cuprinde mai multe medicamente care pot fi utilizate:

- metforminul (Meguan) care scade rezistența la insulină (se administrează chiar la nediabetici);
- vitamina E (ca antioxidant);
- acidul ursodeoxicolic (Ursofalk) se administrează în doză de 10-15 mg/kg/corp/zi;

Nici unul din medicamentele descrise mai sus nu și-a dovedit clar eficiența în NASH. Simplul tratament medicamentos în NASH, fără rezolvarea factorului cauzal (obezitate, dislipidemie) nu va duce la ameliorarea funcției hepatice, deci dieta este indispensabilă.

**Prognosticul NASH** este bun în caz de steatoză hepatică sau de leziuni ușoare de steatohepatită, iar în caz de fibroză hepatică sau mai ales ciroză hepatică acesta este mai rezervat. Slăbirea ponderală progresivă (până la greutatea ideală), împreună cu activitatea fizică, controlul diabetului și al hipertrigliceridemiei sunt soluțiile necesare pentru ameliorarea acestei suferințe hepatice.



**Evoluția** steatohepatitei nonalcoolice depinde în primul rând de factorii generatori, de importanța lor (severitatea obezității), cât și de rezolvarea cauzelor generatoare (slăbirea în greutate, controlul diabetului sau al hipertrigliceridemiei). Apariția leziunilor de fibroză fac mai greu reversibilă histologia hepatică.

## FICATUL ALCOOLIC

### Definiție

Ficatul alcoolic sau boala hepatică alcoolică este reprezentată de totalitatea leziunilor morfopatologice nespecifice asociate cu manifestările clinico-paraclinice, dintre care, unele caracteristice, induse de consumul abuziv de alcool.

**Prevalența** ficatului alcoolic variază foarte mult în funcție de țară, fiind influențată de tradițiile specifice, de viața religioasă și mai ales de raportul preț băuturi alcoolice – venitul populației (cu cât sunt mai ieftine băuturile cu atât sunt mai afectate niveluri sociale mai scăzute). Tendința actuală este de creștere a prevalenței bolii, mai puțin în Franța și USA, unde propaganda guvernamentală anti-consum de alcool a dat roade.

**Etiologie.** Consumul excesiv de alcool are efecte variate asupra organismului. Din cauze necunoscute încă 1/3 dintre consumatorii cronici de alcool nu au consecințe hepatice. Ceilalți dezvoltă ficat gras, hepatită alcoolică sau ciroză, precum și pancreatită cronică, cardiomiopatie dilatativă sau afecțiuni neuro-psihiatrice. Există o serie de **factori de risc** pentru afectarea hepatică la alcoolici:

1. **Durata și consumul de alcool**, se consideră toxică doza de alcool de 60-80 ml alcool absolut/zi pentru bărbat și 40-50 ml/zi pentru femeie. Importantă este și durata consumului, pentru a exista un risc, durata trebuie să fie mai mare de 5 ani. Consumul continuu este mai periculos decât consumul intermitent. Deasemeni, injuria hepatică nu depinde de tipul băuturii, ci de conținutul său în alcool.
2. **Sexul**, femeile sunt mult mai susceptibile decât bărbații, deoarece la aceeași cantitate de alcool ingerate se ating concentrații sanguine mai mari la femei, metabolizarea gastrică este mai redusă la femei și citocromul P450 este mai puțin eficient la femei.
3. **Factori genetici**, deși nu s-a evidențiat un marker genetic unic care să aibă o asociere clară cu susceptibilitatea la alcoolism, se pare că se moștenesc modelele comportamentale legate de consumul de alcool.
4. **Coinfecție cu virusuri hepatice (B sau C)**. Coexistența infecției cu virusuri B sau C accentuează severitatea bolii hepatice alcoolice.
5. **Factorul nutrițional**. Malnutriția protein calorică precede alcoolismul la pacienți cu nivel socio-economic scăzut precipitând apariția ficatului alcoolic. S-a demonstrat că o alimentație

echilibrată poate proteja individul care consumă alcool, cel puțin pentru o perioadă de timp.

**Patogenia bolii hepatice alcoolice.** Metabolizarea alcoolului în ficat se face pe trei căi, rezultatul fiind același, acetaldehida – metabolit cu hepatotoxicitate mare. Cele trei căi sunt:

1. Calea alcool-dehidrogenazei (ADH), calea majoră de metabolizare a alcoolului.
2. Calea sistemului oxidant microsomal – citocromul P450, intervine în oxidarea alcoolului când concentrația acestuia crește peste 50mg/dl.
3. Calea catalazei, are un rol secundar.

Acetaldehida este ulterior oxidată până la acetat, dar la alcoolici se reduce treptat capacitatea mitocondriilor de a oxida acetaldehida cu acumularea ei care duce la promovarea peroxidării lipidice și la formarea unor complexe proteice. Pe lângă efectele toxice ale acetaldehidei nu trebuie uitat nici rolul cirogen al alcoolului. S-a demonstrat că celulele Ito (adipocite) implicate în fibrogeneză sunt activate după un consum cronic de alcool.

**Aspecte morfopatologice în ficatul alcoolic.** Există trei forme de leziuni histologice hepatice la consumatorii de alcool care sunt și stadii histologice majore:

1. **Ficatul gras alcoolic** este o formă benignă reversibilă produsă de acumularea unor picături mari de lipide în hepatocite.
2. **Hepatita alcoolică** cuprinde degenerare vacuolizantă și necroză hepatocitară, infiltrate neutrofilice acute uneori fibroză pericelulară, linie sinusoidală și linie venulară, precum și corpii Mallory caracteristici (hialin-alcoolic). Hepatita alcoolică poate fi reversibilă, dar e o leziune mult mai gravă fiind cel mai important precursor al cirozei.
3. **Ciroza alcoolică** cuprinde fibroză în tot țesutul hepatic, de la spațiul port până la venele centrolobulare și noduli de regenerare.

În continuare vom detalia cele trei forme clinico-histologice ale bolii hepatice alcoolice, mai puțin ciroza, care va fi discutată într-un capitol aparte.

#### 1. **Ficatul gras alcoolic (steatoza hepatică alcoolică) ASH**

Lipidele care se acumulează în ficatul gras alcoolic pot proveni din mai multe surse: dietă, țesut adipos, sinteză hepatică de novo din glucide. Sursa care predomină depinde de consumul cronic sau acut de alcool,

conținutul lipidic al dietei. La alcoolici majoritatea lipidelor din ficat sunt derivate din dietă și din oxidarea alterată a acizilor grași. Acumularea lipidelor pe parcursul consumului cronic de alcool nu se continuă la nesfârșit, modificările stării redox la nivelul întregului ficat se atenuează pe parcursul consumului cronic de alcool.

Morfopatologic steatoza reprezintă prezența de lipide în mai mult de 5% din hepatocite. Macroscopic ficatul este mărit, ferm de culoare gălbuie. Microscopic se vede o creștere a depunerii lipidice, ulterior putând apărea și colestaza intrahepatică.

Clinic se observă o hepatomegalie asimptomatică și uneori stigmat de boală cronică hepatică precum: contractura Dupuytren, atrofia testiculară, eritem palmar, steluțe vasculare și ginecomastie. Ulterior poate apărea astenia fizică, cașexie, febră, anorexie, greață, vărsături, icter, hepatomegalie dureroasă, splenomegalie și ascită. La majoritatea dintre acestea fiind asociată și hepatita alcoolică. O altă complicație a ficatului gras alcoolic este **sindromul Zieve**, care constă în hiperlipemie, anemie hemolitică, icter și dureri abdominale.

Paraclinic se poate observa o creștere a transaminazelor cu un raport AST/ALT mai mare sau egal cu 2 în mai mult de 80% din cazuri, creșterea gama-GTP. Diagnosticul pozitiv este unul histologic, evidențierea imagistică a steatozei făcându-se ecografic.

O formă particulară este steatoza focală, care pune probleme de diagnostic diferențial cu o formațiune tumorală.

Evoluția și prognosticul sunt benigne dacă se oprește consumul de alcool.

Complicațiile care pot apărea la pacienții cu steatoză etanolică poate fi moartea subită prin embolie grăsoasă, sevraj alcoolic sau hipoglicemie.

Tratamentul presupune în primul rând oprirea consumului de etanol, corectarea eventualei malnutriții și așa numitele medicamente hepatoprotectoare (silimarina și complexe vitaminice B în principal) a căror eficiență este discutabilă.

## **2. Hepatita alcoolică**

Spre deosebire de steatoza alcoolică, în hepatita alcoolică (HA) apare necroza, inflamația și fibroza. Aspectul cel mai important este predispoziția injuriei către zona perivenulară. Se produce balonizarea hepatocitelor, impunerea unui stres oxidant asupra ficatului prin creșterea ratei de generare a radicalilor liberi de oxigen și o consecutivă peroxidare lipidică. Radicalii liberi sunt toxici prin reacțiile asupra lipidelor. Un alt

efect al consumului cronic de alcool este inducția enzimatică microsomală care poate amplifica toxicitatea hepatică a altor agenți precum medicamentelor dar și a tetraclorurii de carbon, anesteziei, cocainei și a nitrozaminelor.

Morfopatologic leziunile sunt mult mai severe decât în steatoză, HA fiind un precursor al cirozei, dar nu toate cirozele alcoolice trec prin stadiul de HA. Cele mai importante leziuni în HA sunt degenerarea balonizantă (vacuolizantă), infiltratul inflamator neutrofilic și corpii Mallory (hialin-alcoolice), material eozinofili Pas-negativ format din material amorf, având ca substrat filamentele intermediare alterate.

Criteriile de diagnostic histologic pentru HA sunt: necroza hepatocelulară, hialinul alcoolice și infiltratul inflamator neutrofilic.

Clinic pacienții pot fi asimptomatici, pot avea manifestări uzuale (anorexie, greață, astenie fizică, fatigabilitate, dureri abdominale, icter, scădere ponderală, febră) sau manifestări cu ocazia complicațiilor (encefalopatie, HDS, ascită) și care progresează rapid către deces.

Examenul clinic evidențiază hepatomegalie, sensibilitate hepatică, semne de hipertensiune portală (splenomegalie, vene ombilicale vizibilă, ascită), semne de alcoolism (eritem palmar, echimoze, steluze vasculare, ginecomastie)

Paraclinic poate apărea anemie (datorită efectului medulo-toxic al alcoolului, deficiențe de acid folic și de fier, alterarea metabolismului vitaminei B6), leucocitoză sau leucopenie cu trombocitopenie. Întotdeauna cresc transaminazele, gama-GTP și fosfataza alcalină, uneori poate crește bilirubina și timpul de protrombină și scade albumina.

Principalul diagnostic diferențial se face cu NASH (steatoza hepatică nonalcoolică) care apare în diabet zaharat, obezitate, rezecții masive de intestin subțire, hiperlipidemii sau după consumul unor medicamente.

Evoluția HA se poate complica cu câteva consecințe ale insuficienței hepatice precum: hipertensiunea portală care poate fi reversibilă după întreruperea consumului de alcool sau ireversibilă în momentul apariției fibrozei cu evoluție spre ciroză.

Ascita este altă complicație fiind masivă și dificil de controlat, în tratament fiind în mod obligatoriu paracenteza.

Encefalopatia hepatică este o altă complicație la fomez severe de HA.

Mortalitatea precoce la hepatita alcoolică variază între 20-80% cu o medie de 50%, HA acută fiind astfel o entitate gravă. Cel mai prost prognostic îl au pacienții cu icter sever, encefalopatie, insuficiență renală sau sângerări gastrointestinale.

Un scor prognostic util este formula lui Maddrey, o ecuație simplă utilizată la HA severe. Ea utilizează bilirubina (mg%) și timpul de protrombină (sec):

$$[4,6 \times (\text{timp de protrombină} - \text{martor})] + \text{bilirubina serică}$$

Un scor de peste 30 indică o HA severă cu prognostic prost.

Tratamentul constă în întreruperea consumului de alcool, în mod obligatoriu. Se corectează deficiențele nutriționale, o eficiență crescută având tratamentul parenteral cu aminoacizi.

Corticosteroidii au fost mult timp utilizați în tratamentul HA acute, datorită rolului imunosupresor, antiinflamator și antifibrotic. Se poate administra în faza acută Hemisuccinat de hidrocortizon 250-500 mg/zi, iar apoi Prednison sau Prednisolon 30-80mg/zi timp de 4-6 săptămâni.

În ciuda medicației, mortalitatea hepatitei alcoolice acute rămâne ridicată.

## **CIROZA HEPATICĂ**

### **Definiție**

Ciroza hepatică reprezintă stadiul final al hepatopatiilor cronice, caracterizat prin fibroză extensivă și prin remanierea arhitectonicii hepatice, asociate cu necroze hepatocitare și cu apariția nodulilor de regenerare. Numele de ciroză a fost dat de Laennec, după cuvântul grecesc “kirrhos” (culoarea galben-maroușcat pe care o are ficatul cirotic).

Procesul evolutiv cirotic este unul îndelungat, durând ani sau zeci de ani (în general, de la 5 la 30 de ani), și în procesul evolutiv se produce trecerea de la hepatita acută spre cea cronică și ciroză. Existența leziunilor necrotice și inflamatorii, este urmată de apariția progresivă a fibrozei, sub forma unor benzi colagene, care disrup arhitectura normală a ficatului, cu tendința de formare a nodulilor de regenerare (care sunt însă lipsiți de vena centrolobulară).

Cele două procese fundamentale, fibroza și regenerarea sub formă de noduli, sunt obligatorii.

*Activitatea histologică* a cirozei se apreciază pe prezența sau absența infiltratului inflamator limfoplasmocitar în țesutul conjunctiv fibros.

### **Etiologie**

Etiologia cirozei hepatice (CH) este multiplă. Cele mai importante cauze de ciroză hepatică sunt (menționăm cele mai frecvente denumiri particulare ale CH):

1. cauze virale: B, C și D (CH postnecrotică)
2. cauză alcoolică (ciroză Laennec)
3. cauză colestatică:
  - a) ciroza biliară primitivă (ciroză prin coleastă intrahepatică)
  - b) ciroza biliară secundară (după obstrucții biliare prelungite, prin coleastă extrahepatică)
4. cauză metabolică:
  - a) boala Wilson (deficitul de ceruloplasmină, depunere de cupru)
  - b) hemocromatoza (depunere de fier)
  - c) ciroza dată de deficitul de alfa-1 antitripsină
  - d) glicogenoza (depunere de glicogen)
5. cauză vasculară:
  - a) ciroza cardiacă (în insuficiențe cardiace severe și prelungite)
  - b) ciroza din sindromul Budd-Chiari (tromboza venelor suprahepatice, boala venoocluzivă)
6. cauză medicamentoasă - ciroze medicamentoase (oxifenisatină, metotrexat, amiodaronă, tetraclorură de carbon, izoniazidă etc.)

7. ciroza autoimună (secundară hepatitei autoimune)
8. cauză nutrițională – ciroză nutrițională (denutriție, by-pass)
9. ciroza criptogenetică (de cauză nederminată).

**Clasificarea macroscopică a cirozei** se face după:

- a) Dimensiunea ficatului:
  - hipertrofică
  - atrofică
- b) Morfologia hepatică:
  - Micronodulară (de obicei alcoolică). Se remarcă numeroși noduli de regenerare de mici dimensiuni, 2 – 3mm, extinși la toți lobulii.
  - Macronodulară (de obicei postvirală, dar și toxică, autoimună). Nodulii de regenerare inegali între ei, cu dimensiuni mai mari de 3mm.
  - Micro-macronodulară (întâlnită în ciroza biliară).

### **Patogeneză**

**1.** Toate cirozele hepatice au ca punct de plecare comun și obligatoriu **moartea celulară**. Aceasta diferă în funcție de etiologie. Cel mai adesea este vorba de necroza celulară, o adevărată moarte violentă, în urma agresiunilor directe al agenților patogeni. Alteori necroza succedă unui proces inflamator și este urmarea unor mecanisme imune. Moartea celulară poate rezulta și prin exacerbară apoptozei (moartea programată natural a hepatocitelor), cum se întâlnește în agresiunea alcoolică.

Pentru ca să instituie ciroza, este necesar ca necroza să se producă în timp și să nu fie masivă, altfel apare insuficiența hepatică fulminantă. Necroza celulară poate fi focală sau poate urma anumite traiecte asemănătoare procesului inflamator (porto-portală, porto-centrală sau centro-centrală).

În urma distrucției celulare, se produce colapsul parenchimului, o adevărată prăbușire a lobulilor. Hepatocitele sunt încadrate într-un țesut de susținere collagen, și în urma colapsului, aceste rame colagene se suprapun și confluează, realizând matricea fibroasă a viitoare ciroze.

**2.** Al doilea element este, deci, realizarea **fibrozei**. Pe traiectul condensărilor matriceale, în urma colapsului lobular, se dezvoltă fibroza, care urmează traiectul necrozei.

Patogeneza diferă în funcție de agentul etiologic al CH.

Astfel, în *cirozele alcoolice* există o relație direct proporțională între consumul de alcool și afectarea hepatică. Studii anatomo-clinice au arătat că frecvența cirozei hepatice este de 7 ori mai ridicată la marii băutori în raport cu nebăutorii.



Pentru apariția cirozei trebuie o anumită doză și o perioadă de timp. La bărbați, se consideră necesară consumarea a 160 g alcool/zi timp de 15 ani, pe când la femei cantitatea este mai mică (60g alcool) și durata mai scurtă (10 ani). Diferențele de sex se datoresc, cel puțin în parte, capacității reduse de metabolizare a alcoolului la nivelul stomacului, datorită echipamentului enzimatic deficitar. Alcooldehidrogenaza, care asigură oxidarea alcoolului în mucoasa gastrică, este mai scăzută în stomacul femeii față de bărbat și alcoolul pătrunde nemodificat în circulația portală în cantitate mai mare. Dar și în cadrul aceluiași sex, susceptibilitatea la alcool este diferită. Se consideră pragul minim necesar pentru producerea leziunilor hepatice – 60g la bărbați și 30g la femei.

**Tabel.** Conținutul în alcool al diferitelor băuturi

Băutura	Conținutul în alcool	Cantitatea minimă hepatotoxică/zi	
		Bărbat	Femeie
Bere	3 – 6%	1,5 l	0,5 l
Vin	8 – 12%	0,6 l	0,2 l
Băuturi tari (coniac, whisky, țuică)	30 – 43%	0,150 l	0,05 l
Băuturi foarte tari (pălincă)	50 – 60%	0,100 l	0,03 l

Sucesiunea leziunilor în hepatopatiile alcoolice este:

- încărcare grasă
- necroză predominant centrolobulară
- apariția corpiilor Mallory
- fibroză
- ciroză.

În *cirozele virale*, moartea celulară este realizată prin necroza determinată direct de virus sau prin amorsarea mecanismelor imune celulare sau umorale.

Țesutul hepatic de susținere este constituit din colagen, glicoproteine structurale, proteoglicani și elastină. Toate aceste patru componente sunt crescute în ciroză. Fibroza este urmarea unui proces intens de fibrogeneză, ce se realizează în principal pe seama colagenului. În procesul de fibrogeneză sunt implicați fibroblaști din spațiul portal, celulele Ito, care sunt precursorii miofibroblaștilor, și miofibroblaști din spațiile Disse.

**3. Regenerarea celulară** este al treilea element constitutiv al procesului cirogen. Procesul de regenerare este determinat de moartea celulară, dar nu există un echilibru între distrugere și regenerare.

De regulă, regenerarea este excedentară și formează noduli care realizează compresiuni asupra țesutului fibros din jur. Acestea determină o compresiune asupra sistemului vascular, conținut în țesutul conjunctiv, și creșterea presiunii portale.

Prin procesul de distrucție, regenerare și fibroză iau naștere șunturi intrahepatice între artera hepatică și vena centrală, deci între sistemul arterial și cel port, cu consecințe asupra funcției hepatice.

#### **Tabloul clinic**

Tabloul clinic al cirozei depinde de faza bolii în care se găsește pacientul:

- În fazele incipiente, simptomele pot lipsi sau poate exista o astenie fizică și psihică.
- Mai târziu, apar sângerările gingivale, nazale, subicterul sau icterul sclero-tegumentar.
- În fazele tardive, aspectul este relativ tipic al unui pacient icteric, cu abdomen mărit de volum prin ascită, cu ginecomastie (la bărbați). Atrofiile musculare ale centurilor, alături de abdomenul mărit prin ascită reprezintă aspectul tipic al cirozei avansate.

**Etiologia bolii** poate avea și ea manifestări specifice:

- alcoolismul – manifestări dispeptice, parestezii, polinevrite, diaree
- manifestări autoimune (în hepatitele C și hepatitele autoimune) – artralгии, criopatii
- teaurismozele dau manifestări cutanate specifice (din hemacromatoză).

**Ciroza hepatică** poate fi:

- **compensată** (atunci când lipsesc ascita și icterul)
- **decompensată**:
  - *vascular* (există ascită și edeme)

- *parenchimatosis* (există icter).

Simptomatologia clinică a cirozelor hepatice este determinată de cele două mari consecințe ale restructurării morfologice:

- a) reducerea parenchimului hepatic
- b) prezența hipertensiunii portale.

a) *Disfuncția parenchimatosisă*, așa-zisa insuficiență funcțională hepatică, se instalează în timp, prin persistența agresiunii (alcoolism sau prezența virusului). Aceste semne pot apărea mai repede în cirozele virale sau chiar în adolescență în boala Wilson.

Disfuncția parenchimală se traduce prin fenomene de ordin general: anorexie, astenie, fatigabilitate, scădere în greutate. Acest ultim simptom poate lipsi la alcoolicii la care consumul de etanol compensează deficitul nutrițional. Ulterior, apar hepatalgii de efort, iar în perioadele de acutizare, febra și pruritul. Febra apare ca urmare a citolizei intense și este un semn de activitate. Epistaxisul și gingivoragiile reflectă tulburarea de coagulare, datorată deficitului de sinteză a factorilor de coagulare.

b) *Hipertensiunea portală*, are ca manifestări clinice minore disconfortul și balonările postprandiale, sindromul gazos. Urmează apariția ascitei.

**Examenul clinic** al unui pacient cirotic releva la *inspecție* prezenta:

- steluțelor vasculare pe toracele anteriosuperior (semn deosebit de important deoarece aceste steluțe sunt tipice pentru CH);
- icter sau subicter sclerotegumentar (cel mai bine se vizualizează la nivelul sclerelor). Icterul este prezent de timpuriu în ciroza biliară primitivă și în fazele finale sau de acutizare în cirozele virale sau alcoolice. El este însoțit de eliminarea unor urini colorate și de prurit, în cirozele biliare primitive (cu existența urmelor de grataj);
- rubeoza palmară;
- prezența circulației colaterale pe abdomen, fie periombilical, cu aspect de cap de meduză, sau pe flancuri;
- prezența ascitei cu mărirea de volum a abdomenului; dar pot apare și edemele gambiere;
- atrofia musculară în deosebi pe membre, este caracteristică, în prezența ascitei, realizând aspectul de “păianjăn”;
- apar o serie de modificări endocrinologice: parotidele sunt hipertrofiate, testiculele sunt atrofice, iar pilozitatea are dispoziție de tip ginoid la bărbat. La femei se constată tulburări de ciclu, până la

amenoree. Ginecomastia este adesea întâlnită, dar poate fi iatrogenă (după tratamentul diuretic cu spironolactonă).

*Palparea* ficatului va arăta, în cazul unei ciroze hipertrofice un ficat mare, cu margine ascuțită, consistență crescută. Uneori putem palpa doar lobul drept sau stâng. În cazul unei ciroze atrofice sau dacă este ascita mare, este posibil ca ficatul să nu poată fi palpat și se pierde astfel un element important de diagnostic.

Splenomegalia din ciroză este aproape o regulă, de aceea palparea splinei poate fi un element de diagnostic pentru hepatopatie.

În fața unui abdomen mărit de volum, percuția cu prezența matității de tip lichidian ne permite suspiciunea de revărsat peritoneal (este însă bine de a confirma aceasta suspiciune prin ultrasonografie, înaintea unei paracenteze, pentru siguranță).

Un examen clinic al unui pacient cu stelute vasculare, subicteric sau icteric, cu o hepatomegalie fermă și splenomegalie, sunt argumente diagnostice deosebit de puternice pentru o ciroză hepatică.

**Sindromul Zieve** apare la alcoolici, dar mai ales la cirozele alcoolice. Este o formă clinică aparte și complexă, caracterizată prin hiperlipemie și anemie hemolitică. Încărcarea grasă a ficatului este obligatorie, indiferent de tipul afecțiunii hepatice. Clinic, apar febra, icterul, durerile abdominale și hepatomegalia.

În ciroza hepatică se observă afectarea și a altor organe și sisteme:

*A. Digestive:*

- Varicele esofagiene și varicele fundice (apar la jumătate din pacienții cu ciroză).
- Gastrita apare frecvent în ciroză, cel mai frecvent sub forma manifestărilor vasculare gastrice din hipertensiunea portală (gastropatia portal-hipertensivă): congestie, aspect marmorat, mozaicat sau de pepene verde (water-melon).
- Ulcerul gastric sau duodenal apare mai frecvent în ciroza hepatică, o explicație ar fi apariția unor tulburări de metabolizare a gastrinei, precum și reducerea rezistenței mucoasei. În fața unui episod de HDS la un pacient cirotic, trebuie avută în vedere și posibilitatea existenței unui ulcer.
- Litiaza biliară apare mai frecvent în ciroză (20% la bărbați și 30% la femei). În patogeneza ei se discută scăderea secreției de săruri biliare. Este adesea asimptomatică.

*B. Extradigestive.* Sistemele cu afectări posibile sunt:

- Nervos:

- Encefalopatia hepatică apare prin afectarea cerebrală, ca urmare a afectării profunde a funcției hepatice.
- Neuropatia periferică apare la alcoolici.
- Alte manifestări neurologice: semnul Babinski, rigiditate musculară, exagerarea ROT.
- Osteo-articular : osteoporoza și osteodistrofia.
- Cardio-vascular: pot apărea colecții pericardice, modificări hemodinamice de tip hipotensiune, miocardopatia toxică (alcoolică).
- Hematologic:
  - Tulburări de coagulare. În ficat se sintetizează toți factorii de coagulare, cu excepția factorului VIII, ceea ce explică existența unor coagulopatii.
  - Trombocitopenia apare frecvent în cadrul hipersplenismului. Ea se manifestă prin epistaxis, gingivoragii, peteșii sau echimoze. Pot apărea și tulburări de funcționalitate cu tulburări de agregare plachetară.
  - Anemia poate fi microcitară hipocromă, ca urmare a sângerărilor mici și repetate sau a sângerărilor mari din ruptura de varice esofagiene; ea poate fi și hemolitică în cazul hipersplenismului.
- Pulmonar. Se descriu mai multe aspecte:
  - Colecțiile pleurale (hidrotoracele) apare la 10% dintre cirofici, majoritatea pe dreapta.
  - Sindromul hepato-pulmonar. Apare prin creșterea nivelului plasmatic al vasodilatatorilor sau prin lipsa de distrugere sau inhibiție a vasoconstrictorilor circulanți.
  - Hipertensiunea pulmonară primară
- Renal. Sindromul hepato-renal (discutat la complicații).

#### **Investigații paraclinice**

Investigațiile paraclinice necesare pentru diagnosticul de ciroză hepatică sunt:

- A. Investigații biologice
- B. Ecografia abdominală
- C. Endoscopia digestivă superioară
- D. Evaluarea morfologică (laparoscopia sau biopsia hepatică uneori).

**A. Tabloul biologic** al cirozei hepatice este de obicei intens modificat. Astfel, apar modificări în cele 4 sindroame hepatice:

1. *sindromul inflamator*, cu creșterea moderată sau marcată a gamaglobulinelor (peste 28-30% în cirozele active) și a imunoglobulinelor de tip policlonal (dar mai ales IgG în ciroza biliară primitivă sau IgA în ciroza alcoolică);
2. *sindromul hepatocitolitic*, tradus prin creșterea transaminazelor (GOT, GPT), este mai redus în ciroză spre deosebire de hepatita cronică, din cauza existenței unei distrucții celulare importante (rezerva celulară redusă). Există destul de frecvent ciroze cu transaminaze normale sau cvasinormale.
3. *sindromul hepatopriv* este în general evident modificat în ciroză, din cauza insuficienței hepatocelulare apărând scăderea IQ (cu prelungirea timpului de protrombină), creșterea urobilinogenului urinar, scăderea albuminiei (prin sinteza hepatică scăzută) și scăderea colinesterazei (această ultimă investigație poate adesea diferenția o hepatită cronică de o ciroză, deoarece în hepatită colinesteraza are valori normale).
4. *sindromul bilioexcretor* cu creșterea bilirubinei totale, eventual și a fosfatazei alcaline și gama-glutamil-transpeptidazei, atunci când avem o colestază.

Mai putem avea în tabloul biologic o anemie, cu leucopenie și trombocitopenie, în caz de *hipersplenism*.

În afara tabloului hepatic modificat, în legătură cu evolutivitatea cirozei, se vor căuta parametri biologici care vor permite încadrarea etiologică a cirozei hepatice. Astfel, se vor căuta următorii parametri:

- pentru etiologia virală: Ag HBs, anti HCV sau anti D (delta);
- pentru etiologia etilică anamneza este utilă, cunoscându-se că este toxic la bărbat un consum zilnic de cel puțin 60-70 ml alcool absolut, pentru o perioadă de peste 10 ani, iar la femeie un consum de peste 40 ml alcool absolut/zi. Se cunoaște dificultatea anamnezei pentru etilism, iar markerii biologici ai acestuia sunt insuficienți (gama-glutamil-transpeptidaza arată consumul de alcool în ultimele săptămâni);
- pentru boala Wilson, dozarea ceruloplasminei relevă valori reduse sau absente, cupremia și cupruria sunt crescute;
- pentru hemocromatoză, alături de afectarea posibilă pancreatică (diabet) sau cardiacă, va apărea sideremie crescută, feritina serică crescută (peste 200 ng/ml) și creșterea coeficientului de saturatie a transferinei (peste 50%);
- pentru ciroza biliară primitivă, se vor doza enzimele de colestază (gamaglutamiltranspeptidaza, fosfataza alcalină, bilirubina), alături de apariția anticorpilor antimitocondriali (AMA);

- în ciroza cardiacă și sindromul Budd-Chiari, elementul diagnostic este boala de bază;
- în ciroza prin deficitul de alfa-1 antitripsină, dozarea acesteia arată valori reduse sau absente;
- în ciroza ce apare după o hepatită autoimună, vom găsi valori mari ale gamaglobulinelor, cât și autoanticorpi: ANA, SMA și anti LKM 1.

**B. Diagnosticul ecografic** al cirozei este relativ simplu în formele avansate. Prin ecografie se vor preciza ascita, cât și cantitatea aproximativă a acesteia, dimensiunile splinei, existența heterogenității hepatice (ca expresie a remanierii cirogene), hipertrofia lobului caudat (această hipertrofie este relativ tipică pentru ciroză), îngroșarea și dedublarea peretelui vezicular (prin hipoalbuminemie, hipertensiune portală și stază limfatică), precum și semnele ecografice de hipertensiune portală (lărgirea axului splenoportal, circulație colaterală).

**C. Diagnosticul endoscopic** constă în aprecierea hipertensiunii portale, prin evidențierea varicelor esofagiene sau prin gastropatia portal hipertensivă. Prezența *varicelor esofagiene* este un semn major de hipertensiune portală și, în absența altor cauze rare (tromboza portală, Schistosomiaza), este un semn de ciroză hepatică. De aceea, evaluarea unui caz cu suspiciunea de ciroză se va investiga prin esofagoscopie, pentru a demonstra prezența varicelor esofagiene. Există mai multe clasificări endoscopice ale varicelor esofagiene, dar cea mai facilă pare cea a Societății japoneze de endoscopie, în 3 grade:

- varice esofagiene gradul I: varice mici care dispar la insuflația cu endoscopul;
- varice esofagiene gradul II: varice care nu dispar la insuflația cu endoscopul;
- varice esofagiene gradul III: varice mari, care obstruează parțial lumenul esofagian.

Trebuie remarcat că există și *varice fundice* (diagnosticabile prin vizualizare în retrovizie), , *varice esogastrice* și, mai rar, varice duodenale. Varicele fundice izolate apar de obicei în contextul unei tromboze a venei splenice, nelegate de hipertensiunea portală.

*Gastropatia portal hipertensivă* se traduce prin modificări antrale, determinate de hipertensiunea portală, și care pot avea aspect de “water melon”, mozaicat sau de sângerare difuză. Se descriu forme ușoare și forme severe. Forma ușoară apare sub trei aspecte endoscopice: aspect mozaicat (tip “piele de șarpe”), aspect hiperemic (tip vărgat) și aspect de rash scarlatiniform. Forma severă se prezintă sub două înfățișări: spoturi hemoragice difuze și sângerare gastrică difuză. Localizarea leziunilor poate fi în orice regiune a stomacului, dar cel mai adesea ele apar la nivelul

fornixului. Histologic, apar modificări de tip congestiv (ectazii vasculare) în microcirculația gastrică, cu absența infiltratului inflamator sau cu minimă infiltrație.

**D. Diagnosticul morfologic** al cirozei este necesar doar în anumite situații, și anume în formele incipiente de ciroză, atunci când semnele clinice tipice lipsesc. Prezența unor semne clinice tipice de ciroză, a ascitei cirogene sau a varicelor esofagiene la endoscopie pun diagnosticul de ciroză și nu mai fac necesar un examen morfologic. În alte cazuri, în care există doar suspiciunea clinică sau biologică de ciroză hepatică se pot efectua două explorări morfologice:

- *laparoscopia diagnostică*, aceasta, vizualizând suprafața hepatică, permite aprecierea nodulilor de regenerare cirogeni și astfel stabilește macroscopic diagnosticul de ciroză hepatică;
- *biopsia hepatică* pune în evidență pe fragmentul histologic, procesul de remaniere hepatică fibroasă. Aspectul microscopic al ficatului cirotic este de distorsiune a arhitectonicii lobulare normale prin cicatrici fibroase. Necroza celulară poate fi prezentă mai ales în apropierea cicatricelor fibroase; procesul inflamator poate lipsi. Încărcarea grasă a hepatocitelor este prezentă mai ales în cirozele alcoolice.

În general, în fața unei suspiciuni de ciroză compensată preferăm laparoscopia diagnostică, deoarece apreciază ușor și repede suprafața hepatică (biopsia hepatică oarbă poate “scăpa” diagnosticul histologic de ciroză la aproximativ 10-20% din cazuri, din pricina dimensiunilor reduse ale fragmentului, care nu pot pune în evidență nodulii de regenerare hepatică).

#### **Evoluția cirozei hepatice**

Evoluția cirozei hepatice este, în general, îndelungată, existând, mai întâi, o fază **compensată** (fără ascită sau icter, situație în care ciroza este descoperită adesea întâmplător, la o intervenție chirurgicală sau la necropsie) și apoi fază de **decompensare vasculară** (ascită, edeme, eventual revărsat pleural) și **parenchimotoasă** (icter). Într-un studiu pe 20 de ani, efectuat în Serviciul de necropsie al Spitalului Județean, s-a constatat că la aprox. 40% din cirozele descoperite necroptic, diagnosticul de ciroză hepatică nu fusese evocat (sau cunoscut) antemortem, ceea ce demonstrează că, de multe ori, ciroza compensată nu este ușor de recunoscut de medicii din teritoriu.

În evoluția cirozei apar una sau mai multe complicații posibile și care vor duce în final la deces.

Rezerva funcțională hepatică la acești pacienți poate fi apreciată pe baza unor parametri care, grupați, formează **clasificarea Child-Pugh**, ce



utilizează următoarele elemente: albuminemia, ascita, bilirubina, indicele Quick și encefalopatia (parametri relativ simplu cuantificabili). Modul de încadrare în acest scor se face prin însumarea diversilor parametri după tabelul următor:

<b>Parametru</b>	<b>1 punct</b>	<b>2 puncte</b>	<b>3 puncte</b>
Albumina serică (g%)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Ascita	absentă	moderată	mare
Encefalopatia	absentă	ușoară (gr.I,II)	severă (gr.III,IV)
Bilirubina (mg%)	< 2	2 - 3	> 3
Indicele Quick	> 70%	40-70%	< 40%

Clasele Child-Pugh se încadrează după cum urmează:

Child A 5-6 puncte

Child B 7-9 puncte

Child C 10-15 puncte

Această clasificare Child Pugh este un indice prognostic pentru supraviețuire, având în vedere că ciroza este cu atât mai avansată, cu cât clasa evoluează de la A spre C și cu cât numărul de puncte este mai mare. Critica adusă, eventual, acestei clasificări este că nu ține seama de prezența și gradul varicelor esofagiene, ceea ce influențează major prognosticul cirozei hepatice, prin complicațiile date de ruperea varicelor esofagiene.

În cirozele compensate, tabloul clinic poate fi total asimptomatic sau, alteori, sunt prezente semne clinice minore (astenie, scăderea apetitului, dispepsie gazoasă, eritem palmar). Probele biologice în toate aceste situații sunt adesea nemodificate.

Decompensarea clinică a cirozelor se diferențiază în vasculară (ascită, edem) și parenchimatoasă (icter), deși cele două forme de decompensare sunt deseori concomitente. Atunci când probele biochimice sunt normale, avem de-a face cu ciroze hepatice inactive.

Pe parcursul evoluției cirozei, pot apărea episoade de acutizare, printr-un consum intempestiv de alcool sau o nouă infecție virală, de fapt adevărate hepatite acute, care se suprapun cirozei deja existente. Clinic, apar febră, icter, astenie marcată, pierderea apetitului, diferite grade de encefalopatie hepatică. Biologic, pe fondul tabloului obișnuit, se constată creșteri importante ale transaminazelor și, uneori, ale probelor de colestază.

## **Complicațiile cirozei hepatice**

Complicațiile cirozei hepatice sunt numeroase și vor duce în final la deces. Principalele complicații care pot apărea la un pacient cu ciroză sunt:

1. HDS (hemoragia digestivă superioară)
2. encefalopatia hepatică
3. ascita (decompensarea vasculară)
4. peritonita bacteriană spontană (PBS)
5. hepatocarcinomul
6. sindromul hepatorenal.

### **1. Hemoragia digestivă superioară**

A) HDS este dată cel mai frecvent la bolnavul cirotic prin ruptura de varice esofagiene. Ruptura este de obicei legată de prezența unor varice mari (gradul II sau III) și de existența la endoscopie a unor semne specifice (“cherry red spots” - ca expresie a hipertensiunii portale severe). Apariția rupturii variceale este determinată de o creștere bruscă a hipertensiunii portale: legată de efort de ridicare sau defecație, strănut, tuse, creșterea rapidă a ascitei, ea poate apărea și după consum de alimente fierbinți.

Alți factori de predicție ai hemoragiei sunt: circulația colaterală tegumentară, prezența ascitei, alterarea profundă a coagulării și semnele roșii de pe peretele variceal (“cherry red spots”).

Alteori HDS poate fi generată de ruperea varicelor fundice (de obicei, după ligatura varicelor esofagiene, hipertensiunea portală naște varice fundice) sau din gastropatia portal hipertensivă sau sângerări gastrice difuze.

Evaluarea bolnavului cu ciroză hepatică pentru prezența varicelor esofagiene se va face doar endoscopic (și nu radiologic), iar endoscopia de evaluare se va face o dată/an (eventual la 2 ani). Absența sau prezența varicelor la prima examinare va face ca reexaminarea să continue anual. Scopul examenului endoscopic anual este nu de a vedea gradul varicelor (acesta nu scade), ci de a vedea dacă acestea au crescut sau au semne premonitorii de rupere.

HDS prin ruptura variceală este una din cauzele principale de pierdere a bolnavului cu ciroză, apreciindu-se că la un an de la prima hemoragie se pierd aprox. 30 % din pacienții cu ciroză.

*Terapia HDS* prin ruptură variceală esofagiană cuprinde mai multe etape:

- echilibrarea pacientului: se face prin tratarea socului hemoragic cu sânge sau plasma expander (reechilibrare hidroelectrolitică)
- medicație vasoconstrictoare arterială pentru scăderea presiunii în varicele esofagiene (vasopresina sau terlipresina, somatostatina sau

octreotidul-derivatul sintetic al somatostatinei se administrează în perfuzie i.v. de obicei în bol, urmată de perfuzie 24-48 ore).

- manevre endoscopice. Descoperirea endoscopică de varice rupte va impune ligatura elastică a varicelor esofagiene (cu inele de cauciuc) sau scleroterapia endoscopică ( se va injecta cu acul de scleroterapie, prin canalul endoscopului, o soluție sclerozantă - etoxisclerol, polidocanol etc.). În primul rând, se va trata grupul variceal care sângerează, ulterior se tratează alte grupe variceale (între 5 și 20 /ședință). Repetarea ședințelor se poate face peste 6 – 8 săptămâni.
- dacă nu se poate face hemostază endoscopică și sângerarea este masivă, se poate apela la hemostaza prin compresiune cu sondă cu balonaș Sengstaken-Blackmore. Cu această metodă se poate face hemostază la 70 – 80% din cazuri, dar și resângerarea după scoaterea balonașului este de 50%.
- tratamentul varicelor fundice rupte este mai dificil, deoarece se pretează mai greu la scleroterapie sau ligatură elastică. El se face prin injectarea prin endoscopul aflat în retrovizie a unei substanțe sclerozante de tip histacryl.

Profilaxia rupturii de varice esofagiene se face la bolnavii cu varice de gradul II și III care nu au sângerat niciodată (profilaxia primară), cât și la cei ce au avut deja un episod hemoragic, prin ruptura de varice (profilaxia secundară). Aceasta se face cu:

- beta-blocante, care scad întoarcerea venoasă - Propranolol 40-120 mg/zi (o doză care să scadă frecvența cardiacă de repaus cu >25%).
- La pacienții la care beta-blocantele sunt contraindicate (hipotensivi, bloc atrioventricular, astmatici), se pot administra nitrați (isosorbid mononitrat sau dinitrat) în doză de 30-60 mg/zi sau asocierea propranolol + nitrați, dar cu rezultate mai slabe;

La pacienții care au avut deja un episod de HDS prin ruptură de varice, se pot efectua mai multe ședințe de ligatură elastică de varice esofagiene sau scleroterapie endoscopică, până la eradicarea completă a varicelor esofagiene.

La pacienții care au varice esofagiene, dar nu au sângerat încă, nu se indică la ora actuală un tratament endoscopic profilactic, din motive deontologice.

Există o serie de situații, când se poate apela la tehnici speciale (în caz de varice fundice, dacă ligatura nu a eradicat varicele și există hemoragii repetitive, în caz de ascită refractară), se poate apela la decompresia hipertensiunii portale prin:

- TIPS (trans jugular portosistemic shunt)

- anastomoze chirurgicale (shunt porto-cav sau spleno-renal).

B) De reținut că până la o treime din HDS la cirofici pot fi generate de sângerarea dintr-un ulcer gastroduodenal hemoragic. De aceea, în fața oricărei HDS se impune o endoscopie de urgență, care să arate cauza sângerării și, în același timp, să realizeze soluția terapeutică endoscopică (ligatura elastică de varice esofagiene, scleroterapia variceală sau hemostaza endoscopică a ulcerului, prin injectare de soluție de adrenalină 1/10000).

În *ulcerul hemoragic*, se face hemostaza endoscopică prin una din următoarele tehnici:

- injectarea în baza ulcerului de soluție de adrenalina 1/10000;
- hemostază termică cu sonde bipolare;
- plasarea endoscopică a unui hemoclip pe sursa de sângerare.

Apoi se va continua cu medicație antisecretorie injectabilă de tip blocanți ai pompei de protoni (omeprazol, pantoprazol).

Chirurgia se adresează doar cazurilor la care aceste mijloace nu au adus hemostaza, având în vedere riscul operator crescut la bolnavul cu ciroză (sângerare intraoperatorie crescută, apariția postoperatorie de insuficiență hepatocelulară).

C) În *gastropatia portal hipertensivă* tratamentul poate fi prin hemostază cu argon-beamer (APC) sau prin scăderea hipertensiunii portale cu beta-blocante. Situația extremă o constituie hemoragiile cataclismice cu risc vital (rare), rezultate printr-o sângerare difuză a întregii mucoase gastrice. În acest caz, hemostaza cu argon-beamer, cu coagularea unei suprafețe cât mai mari din stomac, este singura soluție acceptabilă (gastrectomia totală neputând fi luată în discuție).

## **2. Encefalopatia hepatică**

Encefalopatia hepatică (EH) reprezintă un sindrom neuropsihic ce apare la bolnavul cu ciroză.

*Clinic*, apar tulburări de comportament (agitație), lentoare, somnolență cu dificultate în a răspunde la întrebări, tulburări intelectuale cu dificultatea de a efectua operații aritmetice simple, iar în final se poate instala coma mai superficială sau mai profundă.

*Obiectiv*, apar semne neurologice ca “flapping tremor” (asterixul), care este semnul neurologic major, caracterizat prin mișcări ale membrilor superioare cu amplitudine mare, cu frecvență mică, asimetrice, spontane sau provocate.

*Etiopatogenia EH* este în general complexă, incriminându-se mai mulți factori declanșatori:

- *hiperamonemia* - generată în intestin de flora amonioformatoare, pornind de la un substrat proteic; amoniacul format în stomac de urează din uree, de către *Helicobacter Pylori*; acest amoniac ajunge ușor în circulația sistemică prin șunturile porto-sistemice; bariera hematoencefalică este permeabilă, iar amoniacul are o acțiune neurotoxică.
- *creșterea falșilor neurotransmițători* (tiramina, octopamina) și scăderea sintezei de neurotransmițători adevărați (dopamina, norepinefrina).
- *creșterea concentrației serice de aminoacizi aromatici* (triptofan, tirozină, fenilalanină).
- *scăderea concentrației aminoacizilor cu lanț ramificat* (leucina, izoleucina, valina).

*Cauzele declanșatoare ale EH pot fi multiple:*

- regim alimentar hiperproteic
- HDS (prin proteinele din sânge, hipoxie care induce citoliză)
- administrarea de sedative sau hipnotice
- infecții diverse (mai ales peritonita bacteriană spontană)
- hepatitele acute supraadăugate alcoolice sau virale
- dezechilibre hidroelectrolitice postdiuretice
- constipația
- intervenții chirurgicale.

*Stadiizarea EH se face în 4 stadii:*

- stadiul I - bolnav apatic, confuz, pierderea capacității de concentrare, modificarea ritmului somn-veghe.
- stadiul II - bolnav somnolent, confuz, răspunde dificil la întrebări.
- stadiul III - somnolență marcată, dezorientare temporo-spațială, răspuns doar la stimuli puternici.
- stadiul IV - comă, lipsa de răspuns la stimuli.

Există anumite teste psihometrice sau teste grafice care pot pune în evidență fenomene latente de EH, deosebit de importante la persoane cu ciroză hepatică în activitate profesională.

*Tratamentul EH constă în:*

- Evitarea cauzelor declanșatoare descrise mai sus (regim hiperproteic, HDS, constipație, dezechilibre electrolitice prin diuretice, infecții).

- Regimul alimentar va fi normoproteic la cirozicii fără EH, dar va fi hipoproteic la cei cu encefalopatie. La declanșarea encefalopatiei, se pot scoate sau reduce pentru câteva zile proteinele (20-30 g/zi), dar, după dispariția encefalopatiei, pacientul va rămâne la aprox. 50-60 g proteine/zi.

Proteinele din carne sunt mai nocive decât cele din produsele lactate, cel mai bine tolerate fiind proteinele de origine vegetală (conțin o cantitate mai mică de metionină și aminoacizi aromatici).

- Obținerea unui tranzit intestinal regulat va asigura reabsorbția intestinală a unei cantități mici de amoniac. Pentru aceasta, se utilizează lactuloza (purgativ osmotic care acidifică mediul intestinal), în doză de 30-60 g/zi, sau lactitolul. Clismele pot fi utile pentru situații de urgență, realizând golirea conținutului colonic.

- Inhibarea activității florei amonioformatoare se face prin administrarea de Metronidazol pe cale orală 750-1500 mg/zi (3-6 tb/zi), sau Neomicina, 1,5-3 g/zi (3-6 tb/zi).

- L-dopa și bromcriptina au fost utilizate cu scopul refacerii neurotransmițătorilor, cu efecte discutabile.

- Administrarea de antagoniști benzodiazepinici (Flumazenil), a adus în unele cazuri efecte spectaculoase, dar rezultatele sunt inconstante. Flumazenilul se administrează i.v. în bol, cu continuare în perfuzie.

La pacienții cu encefalopatie episodică, o dietă hipoproteică, alături de un tranzit intestinal normal (eventual corectat cu lactuloză) sunt măsuri suficiente.

În cazurile mai severe, se poate recurge la Metronidazol sau Neomicina. Căutarea și corectarea cauzei declanșatoare a EH sunt indispensabile pentru succes.

### **3. Ascita (decompensarea vasculară)**

Ascita reprezintă o situație frecventă în evoluția cirozei hepatice. Se datorește hipoalbuminemiei, hipertensiunii portale și stazei limfatice.

Diagnosticul de ascită se suspectează clinic, dar se confirmă ecografic.

Ecografia permite și aprecierea semicantitativă a volumului de ascită.

Paracenteza exploratorie permite evaluarea ascitei spre a se stabili dacă este transudat (<3g% proteine) sau exudat (> 3g% proteine, de obicei în ascitele vechi). Tot cu această ocazie se pot aprecia elementele din lichid (hematii, limfocite), iar lichidul se poate însămânța pentru a descoperi o eventuală peritonită bacteriană spontană (PBS). Trebuie reținut că, din cauza indicelui de opsonizare mare, uneori chiar în ascite infectate, cultura este sterilă; de aceea, deosebit de utilă este numărarea leucocitelor/ml. Astfel, un număr de peste 500 de leucocite/ml (sau de peste 250 de polimorfonucleare/ml) semnifică infecția lichidului, chiar în absența unei culturi pozitive.

La un pacient fără ascită inițial, i se recomandă cântărirea periodică, iar la creșterea în greutate sau la creșterea de volum a abdomenului, se va indica o ecografie abdominală pentru a confirma ascita.

Terapia sindromului ascitic va cuprinde măsuri:

A. Igieno-dietetice:

- *repaus la pat* în mod prelungit
- *dieta hiposodată*. Se va atrage atenție bolnavului asupra unor alimente care conțin sare în mod “mascat”: apă minerală, Supco etc. Privind pâinea fără sare, ea poate fi recomandată la cazurile cu ascită mare.

B. Medicamentoase:

*Terapia diuretică* se asociază de obicei dietei:

-Spironolactona (antialdosteronic), diuretic economisitor de potasiu, este produsul de bază, care se administrează în doze de 50-400 mg/zi (doza medie este de 100-200 mg/zi). Administrarea spironolactonei se face zilnic. Efectul spironolactonei apare după 2-3 zile de la administrare și este slab. Nu se va administra în caz de hiperpotasemie sau în caz de insuficiență renală. La administrarea îndelungată poate apărea ginecomastia.

-Furosemidul (diuretic de ansă, puternic) acționează rapid și se asociază de obicei diureticelor economisitoare de potasiu. Doza zilnică este de 40-160 mg/zi (1-4 tb/zi), în general una sau două tablete fiind suficiente.

-În alte cazuri, spironolactona se administrează zilnic, iar furosemidul la două zile. Se vor urmări diureza zilnică (ce trebuie să fie de cel puțin 1500 ml pentru a fi eficientă), greutatea corporeală și dozarea la două zile (pe perioada spitalizării) a sodiului și potasiului urinar. Astfel, o eliminare de sodiu zilnică de peste 100 mEq este de bun augur, mai ales cu o eliminare redusă de potasiu (sub jumătate din sodiul eliminat). Doza de diuretic se poate adapta după volumul ascitei, diureza zilnică și pierderea ponderală zilnică.

C. Paracenteza

O alternativă la terapia diuretică o reprezintă *paracenteza terapeutică*. Ea se adresează în general cazurilor cu ascită mare (unde, pentru “uscarea” pacientului, ar fi nevoie de un timp îndelungat) sau cu ascită refractară la terapie (diureza sub 1000 ml /zi în ciuda unei terapii diuretice susținute). Paracenteza terapeutică constă în evacuarea zilnică sau la 2 zile a aproximativ 5 litri de ascită. Alți autori recomandă evacuarea completă a ascitei prin paracenteză într-o singură ședință.

Pentru a evita hipovolemia, cu hipotensiune și ischemie renală, ce poate apărea după paracenteză, se recomandă administrarea de albumină

umană desodată (6 g pentru un litru de ascită evacuată), plasmă sau soluție expander (Dextran 70 - 500 ml). Paracenteza terapeutică reprezintă o soluție terapeutică eficientă, ieftină și, dacă este utilizată cu discernământ, de bună valoare.

#### D. Șunturi

În cazul ascitelor refractare (care, la doze maxime de 400 mg spironolactonă/zi+ furosemid 160 mg/zi, au diureza foarte mică), în afara paracentezelor evacuatorii se pot utiliza șunturile:

*Șunturi peritoneo-venoase* Le-Veen (puțin utilizate din cauza riscului de coagulare intravasculară diseminată).

*TIPS* (trans jugular portosistemic shunt). Această ultimă și modernă tehnică intervențională asigură rezolvarea ascitei sau pleureziei refractare la terapie.

Administrarea de *albumină umană desodată* (eficiență destul de redusă prin degradare biologică și sechestrare în spații nevasculare).

#### **4. Infectarea ascitei și peritonita bacteriană spontană(PBS)**

Aceste două complicații apar în până la 10% din bolnavii cu ciroză decompensată vascular.

Tabloul clinic nu este zgomotos, dar adesea poate provoca apariția encefalopatiei sau agravarea bruscă a evoluției bolii. PBS are origine de obicei intestinală, bacteriile gram negative traversând peretele intestinal, cel mai frecvent fiind *E coli*, *Klebsiella*. PBS este o complicație care apare la pacienții cu ascită și reprezintă infecția lichidului în absența unei cauze provocatoare (paracenteză, intervenții chirurgicale).

- Diagnosticul se pune prin cultura pozitivă sau numărul crescut de leucocite (> 500/ml) sau peste 250 polimorfonucleare/ml. Foarte adesea cultura din ascită este negativă, diagnosticul punându-se pe creșterea celularității în lichidul de ascită.

Clinic, pot apărea febra, frisonul, alterarea stării generale, dar, uneori, lipsesc complet, mai ales la persoanele tarate.

Peritonita bacteriană spontană (PBS) este o boală cu mortalitate mare (dacă nu este tratată). De aceea, la punerea diagnosticului, tratamentul va începe cât mai rapid.

##### **Tratament**

Se preferă *cefalosporinele injectabile de generația a-III-a*: cefotaxim 2 g la 6-8 ore sau ceftriaxon 1 g la 12 ore i.v. Alteori, se pot administra chinolone, mai rar asocierea amoxicilinei cu tobramicina. În



cazuri cu o cultură pozitivă din lichidul de ascită, tratamentul va fi condus după antibiogramă. Terapia este în general pentru 7-14 zile.

În ciuda unui tratament corect, mortalitatea poate să ajungă la 50%. În primul an după tratarea PBS, la până la jumătate din cazuri, pot apărea recidive. Având în vedere că recidiva este legată de nivelul scăzut al proteinelor în lichidul de ascită și de gradul de insuficiență hepatocelulară, în cazurile cu predispoziție la reinfecție, se poate face profilaxia reinfecției cu norfloxacină 400 mg/zi sau ciprofloxacină timp îndelungat.

### **5. Hepatocarcinomul**

Hepatocarcinomul (HCC) este o complicație frecventă, ce apare la bolnavii cirofici, aproximativ 1/3 din cirofici vor deceda prin cancer hepatic. La rândul lui, neoplasmul hepatic apare în 80-90% din cazuri pe fondul unei ciroze hepatice. Ciroza virală B și C, cât și hemocromatoza favorizează în mod deosebit apariția HCC.

HCC apare în procesul de regenerare hepatică, necesitând, în general, o boală hepatică cu evoluție îndelungată. Este, în genere, o formă unicentrică, dar se descriu uneori HCC formă multicentrică sau difuză.

*Tabloul clinic* clasic: scădere ponderală, ascită care crește rapid sau devine refractară la diuretice, febră sau subfebrilitate, dureri în hipocondrul drept. În opoziție, sunt cazurile complet asimptomatice, descoperite ocazional, cu prilejul unei examinări ecografice. Examenul clinic releva un ficat dur, tumoral (dar în cazul tumorilor mici aceste semne pot lipsi).

*Diagnosticul HCC* se face prin două metode: serologică prin dozarea creșterii alfa-fetoproteinei, și imagistică (ecografia, computer-tomografia și rezonanța magnetică nucleară).

- Dozarea alfa-fetoproteinei este utilă în urmărirea unei ciroze, pentru a descoperi un eventual HCC. În general, valori peste 400ng/ml sunt sugestive pentru HCC. De remarcat că această enzimă crește și în ciroză, dar nu la aceste valori foarte mari, și că ea are o sensibilitate de doar 50-70%.
- Ecografia hepatică este o metodă sensibilă și utilă de diagnostic a HCC, cu o sensibilitate de aprox. 70-80%. HCC apare ca o masă hipoecogenă, hiperecogenă, în "cocardă" sau neomogenă. Se pot observa și trombozele portale maligne. Pentru imaginile hepatice atipice, diagnosticul se poate completa cu biopsie cu ac fin ecoghidată (Fine needle biopsy). Prin ecografie se pot descoperi tumori ce au doar în jur de 1 cm.

- Computer-tomografia (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN) completează ecografia în diagnosticul și stadializarea HCC. Utilizarea substanței de contrast crește sensibilitatea diagnostică.

Ca atitudine practică de supraveghere a bolnavilor cu ciroză hepatică, se recomandă urmărirea la 6 luni a pacienților, prin ecografie hepatică și a titrului alfa-fetoproteinei (pentru a descoperi HCC într-un timp cât mai util).

*Terapia HCC:*

-Prima opțiune, atunci când este posibil, este *chirurgia de rezecție* (dacă rezerva funcțională hepatică o permite) sau *transplantul hepatic* (care rezolvă și ciroza cât și HCC-ul).

-În caz de imposibilitate chirurgicală, la tumori mari, se poate alege *chemoembolizarea* cu adriamicină și particule de gelatină prin artera hepatică, pe ramura vasculară corespunzătoare tumorii.

-În tumori mici (sub 5 cm), *alcoolizarea tumorală* percutană ecoghidată (PEIT). Prin această tehnică, se introduce, pe cale percutană, direct în tumoră, cu un ac fin, prin ghidare ecografică, alcool absolut în mai multe ședințe terapeutice. O alternativă a acesteia, o reprezintă *ablația prin radiofrecvență (RFA)*.

-În cazurile la care nici una din aceste tehnici nu poate fi utilizată (tumori mari), se poate încerca *tamoxifenul* (antiestrogenic), în doza de 20 mg/zi, toată viața (dar cu rezultate discutabile).

-În tumorile hepatice mici, pe ciroza hepatică, *transplantul hepatic* poate reprezenta o opțiune terapeutică.

## **6. Sindromul hepatorenal**

Sindromul hepatorenal (SHR) este o insuficiență renală funcțională (rinichiul este morfologic normal), ce apare la cazuri cu ciroză avansată, cu ascită și insuficiență hepatică severă. Rinichii transplantați de la un bolnav cu SHR funcționează normal la primitor, demonstrând aspectul funcțional al bolii.

Cauza pare a fi ischemia renală, cu reducerea filtrării glomerulare. SHR poate fi declanșat de reducerea bruscă a volemiei prin paracenteze, hemoragie digestivă, diaree, infecție.

Biologic, se va observa o creștere progresivă a retenției azotate, hiponatremie. Examenul urinar este normal, fără proteinurie. Sodiul urinar este foarte scăzut, adesea sub 5 mEq/zi.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu glomerulopatia concomitentă cu ciroza (există și proteinurie), hipovolemia după

paracenteze sau diuretice, situații patologice generate de antiinflamatorii nesteroidiene sau aminoglicozide administrate la pacientul cirotic.

Tratamentul este în general descurajant.

-În fazele inițiale, se încearcă corecția tulburărilor hidroelectrolitice, administrarea de plasmă expander. Medicația vasoactivă – dopamina, poate ameliora tranzitoriu fluxul renal. Unele rezultate se descriu prin tratamentul asociat de Terlipresină cu Albumină. TIPS-ul poate fi uneori util.

-Singura terapie cert eficientă a SHR este transplantul hepatic. În absența lui, mortalitatea este regulă (peste 90%).

După trecerea în revistă a complicațiilor cirozei hepatice și a terapiei lor, observăm că această boală este marcată de numeroase complicații, ceea ce face ca prognosticul să fie în general rezervat. Acesta este mai bun în cirozele compensate, pentru a deveni rezervat în ciroza decompensată cu varice esofagiene. HCC sau PBS sunt complicații care întunecă și mai mult prognosticul acestor bolnavi.

### **Tratamentul cirozei hepatice**

Evoluția cirozei hepatice are un caracter progresiv, iar dezorganizarea structurală este ireversibilă, de aceea măsurile terapeutice nu pot realiza vindecarea bolnavului, decât prin înlocuirea ficatului bolnav.

Obiectivele tratamentului sunt:

- Îndepărtarea agentului etiologic (alcool, virus)
- Oprirea evoluției
- Menținerea stării de compensare și inactivitate a cirozei
- Prevenirea decompensărilor și a complicațiilor
- Tratamentul complicațiilor atunci când apar.

Astfel, putem grupa tratamentul cirozei hepatice în cinci grupe:

A. **Măsuri de ordin general** (igieno-dietetice) – aplicabile tuturor cirozelor indiferent de etiologie.

-Repausul este necesar în cirozele decompensate și în cazul apariției complicațiilor. Pacienții cu ciroze compensate își pot desfășura activitatea, cu evitarea eforturilor exagerate. Repausul postalimentar în clinostatism poate fi indicat după masa principală.

-Alimentația este în general normală, cu prevenirea constipației. Restricții apar în privința consumului de alcool, proteine, lichide și sare:

- Alcoolul este interzis în orice formă de ciroză.

- Consumul de proteine la cirofici fără encefalopatie este de 1g/kg corp/zi; la denutriți fără encefalopatie cantitatea poate crește, iar în caz de encefalopatie ușoară sau medie se reduce la 20 – 40g/zi și se exclude în encefalopatiile severe.
- Consumul de lichide nu va depăși 1,5 – 2 litri/zi.
- Consumul de sare va fi redus la 2 – 4g/zi, mai ales la pacienții cu ascită.

Astfel, în ciroza compensată, pacienții pot duce o viață cvasinormală, dar cu evitarea eforturilor prelungite, repaus fizic mai îndelungat. Alcoolul este total contraindicat. Dieta va fi cvasinormală, cu aport proteic, glucidic, lipidic și vitaminic normal.

Tratamentul cirozei decompensate necesită un repaus fizic prelungit. Se vor trata eventualele complicații după schemele descrise mai sus.

**B. Tratament etiologic.** Tratamentul cirozei hepatice poate fi etiologic, atunci când avem o cauză cunoscută:

-În cirozele perfect compensate, de etiologie virală, se poate încerca tratamentul antiviral (Lamivudina în etiologia B și Interferon + Ribavirină în etiologia virală C). În ciroza hepatică virală B se poate administra lamivudină.

-CBP terapia cu acid ursodeoxicolic

-În ciroza autoimună – corticoterapia sau azatioprina (Imuran).

**C. Tratament patogenic**

-Corticoterapia. În ciroza autoimună compensată, administrarea de prednison 40 – 60mg poate duce la ameliorări semnificative. Terapia se continuă apoi cu azatioprină. Tratamentul cu corticoizi poate fi eficient și în cirozele alcoolice, mai ales în perioadele de activitate, sau în hepatitele alcoolice acute supraadăugate.

-Acizii biliari (10-15 mg/kg corp/zi) sunt indicați în cirozele biliare primitive, dar pot aduce ameliorări și în cirozele alcoolice și virale, mai cu seamă în formele colestatice (acid ursodeoxicolic 3x250mg/zi).

-Medicatia hepatoprotectoare sau troficele hepatice nu modifică evoluția bolii.

-Suplimentările vitaminice își găsesc justificarea în cazul deficitelor. Astfel, vitamina K este puțin eficientă, în schimb vitaminele B6, B12 sunt utile la pacienții cu neuropatie. În anemii megaloblastice se poate administra acid folic.

- D. **Tratamentul complicațiilor** (discutat anterior)
- E. **Transplantul hepatic.**

## BOLI HEPATICE PRIN MECANISM IMUNOLOGIC

### I. CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ

#### Definiție

Ciroza biliară primitivă (CBP) are o etiologie necunoscută, evoluând cu colestază cronică, distrucție progresivă a ductelor biliare intrahepatice, inflamație portală și evoluție finală spre ciroză și insuficiență hepatică. Inflamația interesează căile biliare intrahepatice, fiind denumită și colangită distructivă nesupurată. Pentru prima dată, Walker raportează asocierea între CBP și anticorpii anti-mitocondriali (AAM), care vor fi folosiți ulterior ca markeri diagnostici.

#### Epidemiologie

Boala este răspândită mai ales în populația albă, reprezentând până la 2% din cazurile de deces ale cirozei. Este mai răspândită la femei, raportul femei/bărbați fiind de 6/1.

#### Etiopatogeneza

Nu se cunoaște etiologia CBP. Nu s-a putut evidenția factorul inițial “trigger” ce declanșează cascada de evenimente imunologice. Leziunile hepatice sunt rezultatul a două fenomene:

1. Distrucția nesupurativă a ductelor biliare (mediată de limfocite). În CBP apare o ductopenie, adică reducerea numărului de canalicule biliare interlobulare, până la dispariția completă.
2. Leziuni hepatocitare induse de acizii biliari primari și secundari, care, în concentrații crescute, sunt hepatotoxici.

CBP se asociază cu o serie de boli autoimune, precum: dermatomiozita, lupusul eritematos, sclerodermia, tiroidita autoimună, poliartrita reumatoidă.

Anomaliile imunitare interesează ambele tipuri de imunitate:

- A. Umorală. IgM seric este crescut mult, în serul bolnavilor cu CBP apărând un număr mare de anticorpi. Astfel, AAM (anticorpi anti mitocondriali) sunt prezenți la 95-100% dintre cazuri.
- B. Celulară. Sunt prezente granuloamele și infiltratul limfocitar în ficat, precum și anergia la testele cutanate.

Toate aceste reacții imunologice duc cu timpul la distrucția ductelor biliare interlobulare și septale. O dată cu distrugerea lor, apar

colestază, fibroza și, în final, ciroza. Canaliculele biliare distruse, nu au capacitatea de regenerare, spre deosebire de hepatocite, care au o capacitate infinită de regenerare. Proximal de canaliculele biliare distruse apare retenția biliară. Ca rezultat al acțiunii toxice a sărurilor biliare, apar leziuni de tip “piece-meal necrosis”.

### **Morfopatologie**

CBP parcurge histologic patru stadii, acestora corespunzându-le un anumit tablou clinic:

- Stadiul I (portal, colangită).
- Stadiul II (periportal).
- Stadiul III (septal precirotic).
- Stadiul IV (cirotic).

### **Tablou clinic**

Jumate din pacienții diagnosticați sunt asimptomatici, dar la toți sunt prezente semnele de colestază: creșterea fosfatazei alcaline și gama-glutamyl transpeptidaza.

În formele simptomatice debutul este insidios. Ulterior apar pruritul, icterul, fatigabilitatea, pigmentarea melanică a tegumentelor, xantelasma, steatoreea, hepatosplenomegalia și malabsorbția vitaminelor K, A și D (sindrom hemoragipar, tulburări de vedere, dureri osoase, fracturi spontane, osteoporoză).

### **Diagnostic**

**Sindromul colestatic:** cresc fosfataza alcalină, gama-glutamyltranspeptidaza, bilirubina serică în ambele componente, acizii biliari serici (acidul colic) și lipidele serice (mai ales colesterolul).

**Imunologic:** caracteristică este creșterea AAM la un titru mai mare de 1/40, chiar, din stadiul asimptomatic la 90-95% din cazuri.

**Imagistic:** ecografia și tomografia nu ne dau date specifice.

### **Evoluție**

CBP evoluează progresiv, supraviețuirea medie în fazele diagnosticate asimptomatic fiind de peste 10 ani, iar la cele simptomatice de aproximativ 7 ani. O dată cu apariția cirozei și a varicelor esofagiene, prognosticul devine mai rezervat.

O posibilă stadializare clinică a CBP este:

- asimptomatică

- simptomatică anicterică
- simptomatică icterică
- ciroză.

## **Tratament**

Tratamentul CBP este focalizat pe trei obiective terapeutice:

1. Manifestările datorate colestazei
2. Procesul imun
3. Ciroza hepatică propriu-zisă

### ***1. Tratamentul manifestărilor colestatice***

-Pruritul este sindromul cel mai supărător; se încearcă ameliorarea lui cu: colestiramină 3x4g/zi, fenobarbital la pruritul refractar, iar pe termen scurt – antihistaminicele, fototerapia cu ultraviolete, antagoniștii opiaceelor și corticosteroizii. La formele la care tratamentul medicamentos este ineficace, se poate tenta plasmafereza.

-Steatoreea se reduce prin scăderea grăsimilor din alimente și tratamentul deficitului de vitamine liposolubile.

-Osteodistrofia (osteoporoza, osteomalacia) se tratează prin suplimentare de calciu și vitamină D.

### ***2. Tratamentul procesului autoimun***

-Acidul ursodeoxicolic (UDCA) 10-15mg/kg corp/zi este cel mai eficient tratament, mai ales în stadiile I și II. UDCA se administrează pe durata întregii vieți. Acidul ursodeoxicolic este medicamentul de elecție în terapia CBP. În ultima vreme prognosticul CBP s-a ameliorat odată cu utilizarea pe termen lung a UDCA.

### ***3. Tratamentul cirozei***

Este identic cu cel descris anterior.

Transplantul hepatic este o alternativă terapeutică la CBP clasa Child-Pugh B și C.

## **II. COLANGITA SCLEROZANTĂ**



## **Definiție**

Colangita sclerozantă primitivă (CSP) este o afecțiune inflamatorie, fibrozantă, primitivă a căilor biliare, atât intra- cât și extrahepatice, conducând la ciroză biliară și insuficiență hepatică.

## **Clasificare**

Colangita sclerozantă se clasifică în:

- A. Primitivă
  - asociată cu afecțiuni autoimune sau perturbații imunologice
  - neasociată cu alte afecțiuni
- B. Secundară. Cauza este cunoscută: litiaza căii biliare principale, colangiocarcinom, chirurgie biliară în antecedente, pancreatită cronică.

## **Etiopatogeneză**

CSP se asociază cu o serie de afecțiuni, cele mai frecvente fiind rectocolita (50-75%), boala Crohn (5-10%), pancreatita (5-20%), sarcoidoza.

Factorii patogenetici implicați sunt doar ipotetici, de natură infecțioasă, toxică sau imunologică.

## **Morfopatologie**

CSP este o colangită cronică fibroasă și stenozantă, care distruge progresiv canalele biliare, ajungându-se la ductopenie și la o insuficiență a excreției biliare.

Morfologic există patru stadii:

- Stadiul I – hepatită portală
- Stadiul II – fibroză periportală
- Stadiul III – fibroză septală și necroză în punți
- Stadiul IV – ciroză biliară.

## **Tablou clinic**

Debutul este insidios, sub forma unor hepatopatii cronice colestatice, marcate de complicații biliare (durere, febră, angiocolită). Clinic, apar icter, durere, prurit, scădere în greutate, astenie, febră. Unele forme asimptomatice au fost diagnosticate la bolnavi cu rectocolită, la care

fosfataza alcalină a fost crescută, iar colangiografia endoscopică retrogradă (ERCP) a evidențiat modificări caracteristice ale arborelui biliar.

## **Diagnostic**

**Biologic**, apar semnele unei colestaze cronice, cu creșterea fosfatazei alcaline, a transaminazelor, gama-globulinelor (IgM), la 80-85% prezența anticorpilor antineutrofilici și pANCA.

**Diagnosticul imagistic** este diagnosticul de elecție. Se poate începe explorarea cu examinarea RMN, efectuându-se **colangio-RMN-ul**, care evidențiază modificările căilor biliare printr-o metodă neinvazivă.

**Colangiografia endoscopică retrogradă (ERCP)** va demonstra următoarele modificări caracteristice ale arborelui biliar:

- stenoze difuze multifocale, separate prin porțiuni puțin sau deloc dilatate
- absența dilatației deasupra unui obstacol
- sărăcia ramificațiilor biliare intrahepatice
- iregularități parietale, cu aspect de franjuri, cu deosebire pe căile biliare extrahepatice
- aspect pseudodiverticular al căii biliare principale.

**Diagnosticul morfologic** este adesea nerelevant.

## **Evoluție**

Evoluția CSP este dificil de prevăzut, fiind severă la formele simptomatice și greu de definit la cele asimptomatice.

Complicațiile CSP cu evoluție îndelungată sunt: ciroza cu toate complicațiile care derivă din ea, sindromul colestatic (steatoză, malabsorbția vitaminelor liposolubile, osteoporoză). Alte complicații specifice sunt: litiaza biliară la 30% din cazuri și colangiocarcinomul (un risc de 4-10%).

## **Tratament**

**1. Tratamentul colestazei** (vezi CBP).

**2. Tratamentul complicațiilor.** Se referă la tratamentul:

- angiolitei. Se administrează antibiotice cu spectru larg, fără a fi necesară administrarea lor profilactică;
- stenzelor severe. Dilatarea lor se face endoscopic, cu sonde cu balonaș și, eventual, proteze, aplicate endoscopic sau percutan;
- formării de calculi. Tratamentul este chirurgical în cazurile simptomatice;

- apariția colangiocarcinomului. Tratamentul este chirurgical: fie rezecție segmentară, fie transplant hepatic ortotopic (OLT).

### **3. Tratamentul colangitei sclerozante**

#### *A. Medical:*

- Agenți imunosupresivi: corticoizii nu au fost eficienți în CSP, la fel și azatioprina și ciclosporina. Singurul preparat eficient pare a fi metotrexatul.
- Acizi biliari – acidul ursodeoxicolic (UDCA) pare a fi cel mai promițător tratament, administrându-se o doză de 15-20 mg/zi pe termen lung.

#### *B. Endoscopic:*

Acesta constă în tratament dilatator al stenozelor cu sondă cu balonaș și eventual protezare.

#### *C. Chirurgical:*

Constă în intervenții de drenaj biliar la CSP simptomatice, operații cu numeroase complicații și riscuri crescute. Altă indicație de chirurgie este colangiocarcinomul.

Transplantul hepatic în CSP este o indicație privilegiată, fiind recomandat în insuficiența intervențiilor de drenaj, cu numeroase episoade angiolitice sau colangiocarcinom.

## BOLILE HEPATICE METABOLICE EREDITARE

### I. HEMOCROMATOZA PRIMARĂ

#### Definiție

Hemocromatoza primară este o teaurismoză ferică sistemică ce se caracterizează prin stocarea de fier în organe parenchimatoase (ficatul în mod special) și prin apariția de: ciroză hepatică, diabet zaharat (bronzat), pigmentarea cutanată, artropatie, afectare cardiacă și hipogonadism. Mai este numită și „diabetul bronzat”, deoarece asociază hepatopatia, cu diabetul zaharat și colorația specifică a pielii.

#### Etiopatogeneza

Etiologia *hemocromatozei primare* nu este cunoscută.

Se descrie și o *formă secundară*, când se produce supraîncărcarea organismului cu fier: boli eritrocitare (anemie sideroblastică, talasemia majoră), ingestie orală de fier, boli hepatice cronice (ciroza alcoolică, porfirie cutanată tardivă). Se poate produce și o supraîncărcare parenterală cu fier, prin transfuzii, hemodializă cronică.

Depozitarea fierului în ficat se corelează cu vârsta, hepatotoxicitatea depinde de durata expunerii și concentrația fierului în ficat. Această hepatotoxicitate a fierului se face direct asupra sintezei de colagen, cu afectarea microsomilor, ducând la moartea celulei sau, prin afectarea peroxidării lipidelor din membrana lisosomală, cu fragilizarea ei și moartea celulei. Acumularea fierului în ficat se face progresiv, începând cu zona periportală, evidențiindu-se microscopic cu colorația Pearls. Ulterior apare fibroza și mai târziu ciroza.

#### Morfopatologia

Ciroza din hemocromatoză este de tip micronodular. Fierul depozitat se evidențiază prin colorația Pearls.

#### Tablou clinic

Simptomatologia apare cel mai frecvent după 40-60 de ani la bărbați (raportul bărbați/femei este de 5/1 – 8/1).

Triada clasică a simptomatologiei clinice din hemocromatoză este:

1. **Hepatomegalie.** Manifestările hepatice apar timpuriu, în special hepatomegalia, care apare din faza asimptomatică. În stadiile terminale, se dezvoltă ciroza cu splenomegalie, icter și ascită.
2. **Diabet zaharat.** Apare la 50-60% din cazuri, fiind rezultatul toxicității fierului pe celulele beta-insulare. 2/3 din pacienți sunt insulinodependenți.
3. **Pigmentarea tegumentelor.** Apare în fazele înaintate ale bolii și interesează mai ales zonele expuse. Se datorează excesului de melanină și nu depozitării fierului în tegumente.

Alte manifestări asociate triadei sunt:

- Cardiace: insuficiență cardiacă congestivă, ca expresie a cardiomiopatiei dilatative.
- Artropatia simetrică, de obicei metacarpofalangiană, interfalangiană proximală, afectând coloana și genunchii.
- Endocrine: insuficiență gonadică, scăderea libidoului și amenoree.

### **Diagnostic**

Principalele explorări se adresează metabolismului fierului. Astfel, în hemocromatoză apar:

- creșterea coeficientului de saturație a transferinei peste 45%;
- creșterea feritinei serice peste 200ng/ml la bărbat și peste 250ng/ml la femei;
- creșterea sideremiei peste 175  $\mu$ g%;
- excesul de fier din țesuturi. Se poate evidenția prin colorația Pearls, pe fragmente biotice sau tomografic, calculând cantitatea de fier din ficat, sau prin RMN.

Sunt afectate și alte probe hepatice, dar nespecific, pentru hemocromatoză.

### **Evoluție**

Evoluția bolii este lungă, supraviețuirea medie fiind de 5 ani din momentul diagnosticului. Moartea se produce prin insuficiență hepatică sau cardiacă, complicațiile diabetului zaharat și cancerul hepatic (risc crescut).

Prognosticul bolii este favorabil în caz de diagnostic și tratament precoce și devine rezervat în stadiul de ciroză hepatică.

### **Tratament**

**A. Dietă.** Se exclud alimentele bogate în fier (spanac, ficat) și alcoolul și se contraindică medicamentele care conțin fier.

**B. Medicamentos**

- Flebotomia este terapia cea mai eficientă; se practică 1-2 ședințe/săptămână (350-500 ml sânge/ședință), cu scopul de a elimina 250mg Fe /ședință. La bolnavii simptomatici sunt necesare 70 de flebotomii efectuate în 2-3 ani.

Criteriile de apreciere a flebotomiei sunt: scăderea hematocritului cu 5-10% sub valoarea normală, a coeficientului de saturare a transferinei cu fier sub 45% și a feritinei serice sub 50ng/ml. După atingerea acestor obiective, se vor efectua 2-3 flebotomii/an pentru întreținere.

- Agenții chelatori de fier se indică la pacienții cu sindroame anemice sau cu insuficiență renală cronică. Desferoxamina (Desferal) dă bune rezultate, fiind administrată intravenos sau subcutan 1-2g/zi, se poate asocia cu 100-200mg acid ascorbic.

**C. Tratament profilactic**

- Profilaxia primară se face prin sfat genetic și identificarea persoanelor cu risc pe bază de HLA sau antecedente familiale.

- Profilaxia complicațiilor se face în faza asimptomatică a bolii, prin excluderea alcoolului și a alimentelor și medicamentelor bogate în fier, precum și prin administrarea de agenți chelatori, pentru a preveni acumularea fierului în țesuturi.

## **II. BOALA WILSON**

### **Definiție**

Este o tezurismoză descrisă de Wilson, caracterizată prin depunerea de cupru în țesuturi și apariția de manifestări hepatice, neurologice, oculare (inelul Kaiser-Fleischer) și în alte organe (rinichi, oase, tegumente).

Boala este genetică, cu transmisiune autosomală recesivă.

### **Etiopatogeneza**

În boala Wilson au loc două anomalii importante:

**1.Scăderea sintezei de ceruloplasmină** nu este primară în boala Wilson, ci mai degrabă secundară anomaliilor metabolice.

**2.Scăderea eliminării biliare de cupru.** În boala Wilson nu se produce o absorbție crescută a cuprului alimentar, ci o scădere a eliminării biliare, ceea ce explică bilanțul pozitiv.

Cuprul se găsește în plasmă sub două forme: legat de ceruloplasmină (90microg%) și liber (10 microg%). În boala Wilson, cuprul crește mult peste această concentrație, până la 100microg%, difuzând din spațiul vascular în țesuturi, unde produce leziuni celulare. Ficatul este primul organ în care se acumulează

### **Morfopatologie**

Ciroza hepatică în boala Wilson este de tip macronodular. Inițial apare steatoza hepatică și ulterior infiltrații cu mononucleare. Cuprul este concentrat în lisosomi și poate fi evidențiat prin colorație cu acid rubeanic. Se constată leziuni și la nivelul sistemului nervos și rinichilor.

### **Tablou clinic**

La jumate dintre pacienți primele simptome apar la adolescență, doar la 1% dintre bolnavi debutul se face după 50 ani.

Și aici se descrie o triadă de manifestări clinice:

**1.Hepatică;** sunt primele manifestări, dar nu sunt specifice; astfel apar hepatomegalia, splenomegalia, icter, steluțe vasculare, ascită și alte complicații ale cirozei.

Hepatita acută fulminantă cu anemie hemolitică reprezintă o altă modalitate de debut al bolii. Se semnalează icter progresiv, ascită, insuficiență hepatică și renală. Fenomenul este similar cu intoxicațiile acute cu cupru, prognosticul fiind sever, decesul survenind în câteva zile. Manifestările clinice și de laborator sunt comune cu hepatitele acute virale.

Hepatita cronică apare la vârsta de 10-30 ani, cu evoluție ulterioară spre ciroză.

**2.Neuropsihice;** apar la adultul tânăr și constau în mișcări coreiforme, sindrom Parkinson, tremurături, care se accentuează la mișcări intenționale, tulburări de mers, disartrie. Brusca, pot apărea modificări psihice, manifestate prin neadaptare la colectivitate, deteriorarea capacității intelectuale. Mai rar: anxietate, scăderea memoriei, sau chiar manifestări de tip schizofrenic.

**3.Oculare:** Se datorează depunerii de cupru în membrana descement de la periferia corneei și apar sub forma unui inel cenușiu-brun sau verzui, patognomonic (inelul Kaiser-Fleischer).

Alte manifestări – excesul de cupru din tegumente și oase se însoțește de simptome și semne datorate suferinței acestor organe: pigmentarea tegumentelor, mai ales la nivelul gambelor, demineralizarea oaselor.

## **Diagnostic**

### ***Probele biologice:***

- Scăderea ceruloplasminei serice (valori normale: 20-40 mg%)
- Creșterea excreției de cupru în urină (v.n. sub 40microg/24ore, iar în boala Wilson peste 100microg/24 ore);
- Creșterea cuprului seric;
- Creșterea cantității de cupru din ficat (pe biopsie);
- Alterarea nespecifică a probelor hepatice.

## **Forme clinice**

Se descriu trei forme clinice, în funcție de manifestările clinice dominante:

1. Hepatică
2. Hepato-neurologică
3. Neurologică.

Hepatita acută fulminantă, cu anemie hemolitică este o posibilitate de debut al bolii Wilson sau de evoluție după întreruperea tratamentului cu D-penicilamină, ducând la deces în câteva zile.

## **Evoluție**

Boala Wilson netratată are o evoluție rapidă. Sub tratament, afectarea hepatică și neurologică se ameliorează evident.

Complicațiile sunt identice cu cele din ciroza hepatică.

La pacienții cu boala Wilson netratată, decesul se produce după 15 ani. Forma neurologică are prognosticul cel mai sever. La cei cu hepatită fulminantă prognosticul este sever chiar și cu tratament. De asemeni, ciroza hepatică în boala Wilson are un prognostic sever.

## **Tratament**



**1.Dietă.** Constă în scăderea aportului de cupru la 1,5mg/zi, prin excluderea alimentelor bogate în cupru (scoici, ficat, nuci, cacao, legume și apă cu conținut crescut de cupru).

**2.Medicamentos.** D-penicilamina 1-2g/zi este un agent chelator, ce reduce cuprul liber toxic din sânge și crește eliminarea sa urinară. Se asociază cu 250mg/zi de vitamină B6. Administrarea de zinc reduce absorbția intestinală a cuprului (2x50mg zinc elementar/zi sub formă de săruri).

**3.Transplantul hepatic.** Este indicat în două situații: hepatita acută fulminantă asociată cu hemoliză și ciroza hepatică decompensată, ce nu răspunde la agenții chelatori.

**4.Profilaxia.** Este dificil de realizat, boala fiind ereditară. Se realizează prin sfatul genetic și prin profilaxia secundară la homo- și heterozigoți, în faza asimptomatică, prin tratament cu chelatori.

## TRANSPANTUL HEPATIC

Scopul transplantului hepatic este de a prelungi durata și a crește calitatea vieții la pacienții cu boli hepatice în stadiul final. Transplantul hepatic se adresează cirozelor hepatice în stadii terminale și cazurilor de insuficiență hepatică acută.

În ultimii 20 de ani, s-au efectuat numai în SUA mai mult de 20.000 de transplante hepatice, numărul lor fiind asemănător și în Europa. Tot mai multe centre de transplant hepatic (și de alte organe) apar în lume. În centre cu bună experiență în transplantul hepatic, supraviețuirea la 1 an posttransplant este de peste 85%, iar la 5 ani peste 80%.

Principalul tip de transplant hepatic este **OLT** (ortotopic liver transplantation).

Acesta constă din prelevarea ficatului de la donator cadavru (aflat în moarte cerebrală) și transplantarea lui la primitor (pacientul bolnav în stadiul terminal al unei hepatopatii). Ficatul transplantat va fi pus la donator în locul ficatului bolnav, care este *explantat*.

### Indicațiile transplantului hepatic

Condițiile clinice pentru care transplantul hepatic oferă un potențial de ani suplimentari de viață reprezintă indicația clară pentru transplantul hepatic.

**Istoric**, principalele indicații pentru transplantul hepatic au fost:

- ciroza biliară primitivă
- colangita sclerozantă
- atrezia congenitală de căi biliare extrahepatice
- insuficiența hepatică acută.

Toate aceste condiții oferă o supraviețuire de lungă durată. În același timp, aceste afecțiuni nu sunt foarte frecvente. Din cauza frecvenței mari, în ultimul timp, principalele indicații pentru OLT le reprezintă ciroza hepatică virală C și B, cât și ciroza alcoolică (după un sevrăj de minimum 6 luni).

După Registrul American de transplant hepatic (UNOS), în SUA principalele indicații de transplant au fost:

- 1.Ciroza hepatică post-virală C
- 2.Ciroza hepatică alcoolică
- 3.Ciroza criptogenetică (fără etiologie descoperită)
- 4.Ciroza biliară primitivă
- 5.Insuficiența hepatică acută
- 6.Ciroza hepatică autoimună

7. Ciroza mixtă alcoolică și post-virusală

8. Colangita sclerozantă.

**Ciroza hepatică virală C** reprezintă la ora actuală principala indicație de transplant hepatic, având în vedere numărul mare de persoane infectate cu virus C.

După acest transplant, majoritatea pacienților (aprox.90%), rămân infectați cu virus C și aprox.45% au evidența histologică de hepatită la 3-20 de luni posttransplant. Aproximativ 25% din pacienți vor face hepatită cronică, dar, în ciuda acestei rate înalte de recurență, succesul pe termen scurt și mediu al transplantului la pacienții cu virus C este bun.

**Ciroza hepatică cu virus B** este foarte frecventă în unele arii (Asia). Post-transplant, infecția grefei este regulă la pacienții care aveau replicare virală pretransplant (Atg HBe+ sau DNA HBV +). Istoria naturală a hepatitei B post-transplant este destul de proastă, cu apariția cirozei hepatice sau chiar a hepatocarcinomului în mai puțin de 2-3 ani. De aici, obligativitatea tratării post-transplant la pacienții cu virus B replicativ cu diverse terapii (imunoglobuline anti-HBs pe termen lung sau asocierea acestora cu Lamivudina). Această terapie post-transplant este foarte costisitoare (până la 10.000 USD în primul an), ceea ce face foarte dificilă managerierea transplantului la pacienții cu virus B. La cazurile tratate în acest mod, supraviețuirea post-transplant se apropie de cea a altor cazuri de transplant.

### **Alegerea momentului de transplant**

Pacienții propuși pentru transplant hepatic se află pe o listă de așteptare, care este proprie fiecărui Centru de transplant. Deoarece numărul pacienților ce așteaptă transplantul hepatic este în continuă creștere, identificarea celor cu cea mai evoluție postoperatorie este foarte importantă. Transplantul hepatic va fi efectuat la pacienții cu boală hepatică ireversibilă, înainte ca deteriorarea pacientului să reducă șansa de succes terapeutic și să crească costul transplantului.

**Situații care impun transplantul hepatic** la pacienți cu ciroză sunt: encefalopatia hepatică ireversibilă, ascita refractară la diuretice, peritonita bacteriană spontană, sângerare variceală repetată, necontrolabilă endoscopic, sindromul hepato-renal, coagulopatia severă, hipoalbuminemia și hiperbilirubinemia severă. Deoarece prezența acestor semne identifică pacienții cu risc crescut de supraviețuire redusă, se impune evaluarea de urgență în vederea transplantului hepatic și punerea pacientului pe o listă de așteptare.

Encefalopatia hepatică refractară la lactuloză și metronidazol este asociată cu o mortalitate la un an de 15-40%.

Ascita refractară la diuretice este grevată de o mortalitate de 50-80% la un an. La aceste cazuri, TIPS (trans jugular portosistemic shunt) poate prelungi supraviețuirea, dar durata de viață a shunt-ului este redusă, prin frecvența ocluzionare, și, totodată, prețul de cost este înalt.

Peritonita bacteriană spontană este relativ comună în cirozele avansate și este adesea recurentă. Fiecare episod este grevat de o mortalitate de până la 50%.

În general, pacienții *pot fi puși* pe o listă de așteptare pentru transplant când au un scor Child-Pugh peste 7 (clasa B), *dar ei trebuie puși* la un scor Child-Pugh mai mare de 10.

În momentul deciziei ca un pacient să fie pus pe lista de așteptare pentru OLT, se va începe o evaluare clinico-biologică, identificându-se eventualele contraindicații pentru transplant. Evaluarea condițiilor socio-economice în care trăiește pacientul, cât și evaluarea factorilor psihologici vor fi evaluate și ele. Pacientul trebuie să cunoască în întregime decizia de terapie aleasă și să-și dea acordul *conștient* asupra transplantului.

Pacientul propus pentru transplant hepatic va face un consult cardiologic (EKG, ecografie cardiacă, +/- coronarografie), radiografie pulmonară, teste biologice: Atg HBs, anti HCV, anticorpi anti citomegal virus, anti HIV, PPD, eco Doppler hepatic și a vaselor hepatice, CT (sau RMN) hepatic (pentru determinarea volumului hepatic și descoperirea unor eventuale hepatocarcinoame ce au complicat ciroza hepatică). Testarea psihologică este și ea obligatorie, pentru a verifica complianța pacientului la terapia permanentă post-transplant.

Timpul mediu de așteptare pe lista de transplant este în SUA și Europa de Vest de 4-8 luni.

Pacientul de pe lista de așteptare va fi văzut lunar de medicul hepatolog. Pacienții de pe lista de așteptare vor fi transplantați în ordine cronologică, dar ținând seama și de severitatea bolii. Evaluarea finală pentru transplant va fi făcută în orele de dinainte de OLT. Posibilitățile moderne de prezervare a ficatului, permit conservarea un timp de 12-16 ore de la recoltare. În orele pretransplant, receptorul va fi supus unui examen clinic și biologic amănunțit, care să releve eventualele modificări apărute de la ultima evaluare.

### **Insuficiența hepatică acută**

Alături de indicația cronică de transplant (ciroza hepatică în stadiile finale), insuficiența hepatică acută este o altă indicație de transplant.

Insuficiența hepatică acută reprezintă o stare caracterizată prin degradarea rapidă a parametrilor hepatici la un pacient fără istoric de patologie hepatică. Se traduce prin encefalopatie hepatică, icter, sângerări profuze.

Principalele cauze de insuficiență hepatică acută sunt:

- hepatite virale acute (A, B, D suprapus pe B, non-A, non-B, E)
- postmedicamentoase: paracetamol, izoniazidă, tetraciclină, cocaină etc.

- hepatita autoimună acută

- steatoza hepatică acută din sarcină

- intoxicația cu ciuperci (*Amanita phalloides*)

- sindromul Reye

- etc.

Terapia unei insuficiențe hepatice acute se face prin măsuri suportive. Totuși, mortalitatea în aceste cazuri este foarte mare, de aceea transplantul hepatic reprezintă o soluție terapeutică ideală. Supraviețuirea posttransplant la aceste cazuri poate depăși 90%. Singura problemă o reprezintă necesitatea găsirii unui donator exact în momentul necesar, ceea ce nu este totdeauna posibil.

**Transplantul pentru ciroza alcoolică** reprezintă o problemă socio-economică importantă. Având în vedere numărul mare de ciroze hepatice alcoolice (mai ales în unele țări cum ar fi Franța, de exemplu), se pune problema morală a “consumării” unui ficat donat pentru un pacient adictiv (în dauna unui pacient cu ciroză postvirală). Dacă însă pacientul este *sevrat etanolic de peste 6 luni* și testarea psihologică dovedește soliditatea abținentei etanolice, pacientul poate fi pus pe o lista de așteptare pentru OLT.

În timpul cât se află pe lista de așteptare, pacientul cu ciroză alcoolică va fi verificat la domiciliu de asistența socială și, chiar, inopinat, prin alcoolurie, pentru un eventual consum nerecunoscut de alcool. În momentul în care pacientul este descoperit cu un consum de alcool, chiar ocazional, va fi scos de pe lista de așteptare pentru OLT.

**Costul transplantului hepatic** este relativ mare, dar, având în vedere că salvează vieți și evită costurile suplimentare ale tratării unor ciroze hepatice complicate, este o opțiune terapeutică necesară.

Costul transplantului hepatic diferă de la țară la țară și de la un sistem sanitar la altul.

Prețul transplantului se compune din:

- prețul evaluării pre-transplant

- prețul testelor din orele de dinainte de transplant

- prețul necesar procurării ficatului de transplatat (susținerea donatorului aflat în moarte cerebrală, teste speciale necesare pentru donator)
- prețul actului operator de transplant hepatic
- costul spitalizării pre- și postoperatorii
- costul medicației post-transplant (în faza acută și cronică)
- prețul dispensarizării cronice post-transplant.

În 1999 s-au efectuat primele transplantate hepatice la Spitalul Fundeni din București (Prof. Irinel Popescu și echipa). După un început ezitant și rezultate nu foarte încurajatoare, în anul 2001 rata de succes a cazurilor de transplant hepatic a crescut foarte mult, oferind perspective clare pentru transplantul hepatic din România. Totuși, la ora actuală numărul de donatori cadavru în România este redus, de aceea și numărul de transplantate la nivel național este mic. Folosirea unei părți a ficatului donatorului viu (living related transplantation), poate reprezenta o rezolvare a penuriei de donatori cadavru în România.

### **Identificarea potențialilor donatori**

Donatori de organe pot fi persoanele aflate în *statusul de moarte cerebrală*. Este vorba, de obicei, de cazuri cu traumatism cerebral prin accidente rutiere, accidente vasculare cerebrale grave.

Moartea cerebrală se stabilește printr-o serie de teste neurologice complexe și prin lipsa activității electrice în mod repetat pe EEG. Echipa care stabilește diagnosticul de moarte cerebrală este diferită de echipa de transplant și este compusă dintr-un neurolog (neurochirurg), un reanimator și eventual un medic legist.

Legislația română în vigoare, privind transplantul de organe, reglementează că donarea de organe poate fi făcută doar cu acceptul scris al aparținătorilor cei mai apropiați. De aici, în multe cazuri, chiar dacă ar exista un eventual donator de organe, de multe ori acceptul familiei nu poate fi obținut.

Serviciul de terapie intensivă, unde se găsește un potențial donator, va anunța Centrul de transplant, care începe demersurile pentru un eventual transplant de organe. După stabilirea diagnosticului de moarte cerebrală, se încearcă obținerea de către *coordonatorul de transplant* (care nu face parte din echipa chirurgicală de transplant), acordului familiei.

Alocarea unui eventual organ pentru transplant se va face în următoarea ordine:

- centrul local în primul rând

- centrul zonal apoi
  - la nivel național ulterior .
- Prioritate la transplant o au :
- insuficiența hepatică acută;
  - ciroza hepatică cu complicații severe care pun imediat în pericol viața pacienților;
  - ciroza hepatică din clasa Child-Pugh C.

### **Decizia de compatibilitate**

Dacă în cazul transplantului renal este necesară o compatibilitate HLA, în cazul transplantului hepatic este necesară doar o compatibilitate în sistemul ABO.

O altă necesitate este aceea a compatibilității ca dimensiuni a ficatului donat cu talia receptorului. În cazul unui ficat donat mare și un receptor de talie mică, se poate face transplantarea doar a unui lob hepatic (ajustarea chirurgicală a ficatului transplantat).

O variantă de transplant hepatic este **split liver transplantation**, care constă în împărțirea ficatului în două (split) și transplantarea la doi receptori (adesea lobul drept la un adult și lobul stâng la un copil).

În ultimul timp, din cauza unui număr tot mai mic de donatori cadavru și a numărului crescând de primitori de pe lista de așteptare, a apărut un nou tip de transplant: **living related transplantation** (donarea de obicei a lobului hepatic stâng de la un donator viu; este vorba, în genere, de donarea de la un părinte la propriul copil sau între alte rude). Tehnica este răspândită în Japonia, unde precepte religioase împiedică transplantul de la cadavru, dar ea se extinde și în Europa și SUA.

### **Tehnica propriu-zisă a transplantului**

În momentul apariției unui eventual donator, aflat în starea de moarte cerebrală, și obținerea acceptului familiei pentru donare, echipa de prelevare se deplasează la locul unde se află donatorul și, în condiții de strictă sterilitate chirurgicală, prelevează organele decise (pentru care s-a obținut acceptul familiei). Ficatul prelevat se conservă prin acoperire cu gheață și cu ajutorul unor soluții conservante (soluție Wisconsin). Cu ajutorul unei cutii frigorifice obișnuite, se transportă la locul unde se va efectua transplantul.

Între timp, echipa de transplant a convocat primitorul și se face o ultimă evaluare a acestuia.

Care este rolul **Băncii de organe** și cum este ea organizată? Ea este o structură administrativă care se ocupă cu descoperirea eventualilor

donatori (în general, în Serviciile de Terapie intensivă), obținerea acordului familiei și apoi a transportului organului de donat. În Banca de organe nu există organe efective, timpul de conservare a ficatului, cordului sau rinichilor fiind de ordinul orelor.

Ficatul poate fi conservat cu soluții conservante (soluție Wisconsin, Euro-Collins) și gheață până la 12-16 ore. Este ideală o transplantare însă cât mai rapidă la locul de transplant, pentru a nu se produce degradarea variabilă a ficatului donat.

Echipa de transplant va explanta ficatul primitorului, existând o fază ahepatică de câteva minute, când se utilizează o pompa veno-venoasă de circulație extracorporeală. După prepararea (eventuala ajustare în dimensiuni) ficatului donat, acesta va fi pus în locul vechiului ficat bolnav (OLT). Reamintim că, în transplantul hepatic, singura compatibilitate necesară între donator și primitor, este cea în sistemul ABO, ceea ce face relativ facilă alegerea compatibilității.

Chirurgical, se vor reface anastomozele vasculare ale venei cave inferioare, ale venei porte și ale arterei hepatice (ultima este cea mai importantă, deoarece o anastomoză nereușită va duce la ischemie și la pierderea ficatului donat); se reface și anastomoza biliară (termino-terminală sau anastomoza coledoco-jejunală).

Durata unei intervenții chirurgicale de transplant hepatic este de 3-7 ore, depinzând de situația anatomică locală a receptorului, dar și de experiența echipei chirurgicale.

După intervenție, pacientul transplantat ajunge în ATI, unde trebuie respectate condiții de antisepsie riguroasă, pentru a evita infecțiile intraspitalicești la un pacient care va fi imunodeprimat prin terapia post-transplant.

Principalele probleme ce pot apărea posttransplant sunt *rejetul acut și cronic* și *infecțiile* (la un pacient imunodeprimat).

### **Medicația post-transplant**

Administrarea medicației post-transplant are ca scop de a evita rejetul acut sau cronic al ficatului transplantat. În general, medicația standard este formată din:

- Prednisolon
- Ciclosporină (sau mai nou Tacrolimus)
- Azatioprină (Imuran).

Prednisolonul se administrează încă din timpul anesteziei, apoi dozele se vor scădea progresiv, de la 300 mg la 20 mg în primele 2 săptămâni.



Ciclosporina se administrează deja intraoperator, apoi se continuă cu administrare i.v., pentru că, după 3 zile, să se treacă la administrare orală (Neoral). Doza administrată se va ajusta pe baza nivelului seric (determinarea ciclosporinemiei).

Azatioprina se va administra oral din ziua a-III-a în doza de 1-1,5 mg/kg corp/zi.

*Administrarea cronică* a acestei medicații se va face după externarea pacientului, constând în general din administrarea de Prednisolon (20 mg/zi la început, ca după câteva luni, să se scadă progresiv, până la 5-10 mg/zi), Ciclosporina (în doză care să dea o ciclosporinemie de 100-250 ng/ml) și azatioprina (Imuranul) 1-1,5 mg/kg corp/zi (renunțându-se la azatioprina cam la 9 luni post-transplant).

### **Rejetul post-transplant** poate să fie **acut** sau **cronic**.

Semnele clinice ale **rejetului acut** sunt: astenia, febra, dureri în hipocondrul drept, icterul, iar cele biologice: creșterea transaminazelor, eventual apariția colestazei. Confirmarea se face prin biopsie hepatică.

Terapia rejetului acut se face cu doze mari de prednisolon i.v. (500mg/zi), iar în cazul lipsei de răspuns, cu OKT3, cu globuline anti-timocite (ATGAM) sau cu micofenolat mofetil.

Unele studii au arătat că tratarea post-transplant a pacienților cu Tacrolimus în loc de Ciclosporina reduce numărul cazurilor de rejeț.

**Rejetul cronic** apare mult mai insidios și se manifestă de obicei la mai mult de 6 luni post-transplant. Cauzele pot fi o dozare inadecvată a medicației imunosupresoare, ischemia hepatică prin tromboza parțială a arterei hepatice, infecția cu virus citomegalic. Confirmarea diagnostică se face prin biopsie hepatică.

Pacientul trebuie informat întotdeauna înaintea transplantului asupra faptului că va trebui să ia toată viața medicație imunosupresoare. Deși azatioprina se poate scoate după aprox. 9 luni, iar, la unele cazuri, cu evoluție favorabilă și Prednisolonul, totuși administrarea ciclosporinei (sau a tacrolimusului) va fi continuată toată viața.

**Infecțiile post-transplant** reprezintă o altă problemă serioasă, deoarece pot compromite întregul efort al echipei de transplant. Fiind vorba de un pacient puternic imunosupresat, pot apărea infecții bacteriene sau virale.

Pentru *infecțiile bacteriene*, se vor lua măsuri severe de igienă post-transplant, iar în caz de apariție vor fi tratate cu doze adecvate de antibiotice (de preferință după antibiogramă). În absența unei profilaxii

antivirale, poate apărea reactivarea în primele săptămâni post-transplant a *infecției herpetice* (orală sau genitală), care se tratează cu Aciclovir oral, a *infecției cu Cytomegalovirus* (de obicei, se face profilaxia post-transplant cu Ganciclovir), sau cu *varicella-zoster virus*. *Infecțiile fungice* pot apărea și ele la pacienți imunodeprimați și sunt destul de dificil de tratat (Amphotericină B).

La pacienții transplantați pentru o hepatopatie virală B (în special formele replicative Atg HBe+ sau DNA-HBV +), în absența unei profilaxii adecvate, infectarea ficatului greșit este regula. Evitarea acestei infecții se face prin administrarea de imunoglobuline anti HBs (HBIG), începând din faza ahepatică a transplantului și continuându-se apoi à la longue. În ultimul timp, se încearcă combinarea acestor imunoglobuline cu un agent antiviral (lamivudina), care este mai ieftin și mai accesibil și care va continua apoi terapia singur după prima lună post-transplant.

Post-transplant, vaccinările cu virusuri vii (chiar atenuate) vor fi contraindicate. Celelalte vaccinări pot fi administrate. Vaccinarea antigripală anuală este recomandată pacienților transplantați.

**Alte complicații posibile** ce pot apărea la pacienții transplantați sunt :

**-complicațiile vasculare**

**-complicațiile biliare.**

**Complicațiile vasculare** sunt reprezentate de ischemia hepatică, în caz de anastomoză vasculară (hepatico-hepatică) inadecvată, sau în caz de tromboză a arterei hepatice. Aceste complicații vasculare necorectate rapid (angioplastie sau chirurgie) vor duce la pierderea greșii, necesitând retransplantarea.

**Complicațiile biliare** sunt reprezentate de stenoza anastomozei biliare termino-terminale și necesită rezolvare endoscopică (dilatarea stenozei prin ERCP) sau chirurgicală. Rata de complicații biliare post-transplant poate merge de la 5 la 30%, depinzând de experiența echipei chirurgicale și de anatomia locală în momentul transplantului.

În încheiere, reamintim că supraviețuirea post-transplant hepatic, în centre cu experiență, este de aproximativ 90% la un an și de 80-85% la 5 ani, cu o calitate a vieții bună și cu niște costuri acceptabile (dacă, gândim la economia pe care o facem, evitând tratarea multiplelor complicații grave ale cirozei avansate).

Educația medicală și civică, ce are ca scop creșterea numărului de donatori, apariția unor noi tehnici de transplant (living related

transplantation) vor permite salvarea unui număr tot mai mare de pacienți cu ciroză, aflați în faza terminală a bolii.