

## **Copertă**

## **Prefață**

## **Cuprins**

## REFLUXUL GASTRO-ESOFAGIAN

### Definiție.

**Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE)** reprezintă 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)** reprezintă leziunile esofagiene induse de RGE, nefiind întâlnită în toate cazurile de RGE patologic. BRGE este o entitate clinica relativ frecventa in practica clinica si care prezinta un tablou simptomatic adesea polimorf.

### Prevalență

ER este de 4% în populația generală, crescând odată cu vârsta. Tendința actuală este de creștere a acesteia.

### Etiopatogenie

Se descriu două mari cauze care determină ineficiența mecanismului antireflux:

#### A. Cauze de ordin fiziologic

1. Scăderea presiunii sfincterului esofagian inferior (SEI). În condiții normale presiunea SEI este de 20 – 25 mmHg și nu dispăre decât în momentul deglutiției. RGE apare fie când SEI se relaxează tranzitor în afara deglutiției, fie când presiunea bazală a SEI scade sub 6 mmHg permițând trecerea conținutului gastric în esofag. Presiunea SEI poate fi scăzută de factori medicamentoși (anticolinergice, aminofilina, nitriți, benzodiazepine, blocanți ai canalelor de calciu), alimentari (ciocolată, grăsimi, ceapă, citrice, suc de roșii, produse mentolate), cafeaua (prin derivați xantینici), fumatul, alcoolul (crește și secreția gastrică acidă),
2. Scăderea motilității gastrice cu întârzierea golirii gastrice, distensie gastrică postprandială prelungită și deschiderea tranzitorie a SEI prin reflex vagal.
3. Afectarea clearance-ului esofagian de conținutul gastric acid refluxat. Acest clearance împreună cu saliva înghițită au rol de a tampona acidul refluxat.

#### 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 acest unghi se lărgiște și își pierde rolul fiziologic.
4. Relaxarea pensei diafragmatice. Această pensă este formată de diafragma 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 atrofi a musculaturii netede, așa zisul “esofag de sticlă”.

Dezvoltarea și severitatea esofagitei de reflux e condiționată de prezența a 3 condiții:

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

### Tabloul clinic

Este relativ tipic traducindu-se prin regurgitații acide, pirozis cu caracter continuu sau discontinuu. Simptomele pot fi doar ocazionale, dar altele cvasipermanente. Durerea

retrosternala sau disfagia sînt destul de rare. Prezenta acestor doua ultime simptome trebuie sa ne faca sa ne gindim eventual la o patologie mai severa. Mai rar, in formele atipice simptomele pot mima o patologie cardiaca cu durere de tip anginos sau declansarea 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 – **disfagie. Odinofagia** (degluțiția dureroasă) apare în cazul contracției spastice a SEI.

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

## Explorările paraclinice

Investigațiile necesare pentru evaluarea refluxului gastroesofagian vor cuprinde: esogastroscoopia, bariu pasaj, ph-metria și manometria esofagiana. Care din aceste teste sa le facem și cînd? În incercarea de a nu fi prea invazivi, dar nici să nu scapăm leziuni grave este destul de dificil a decide mijloacele de diagnostic.

**Endoscopia digestivă superioară.** În prezenta unor simptome esofagiene suparatoare, persistente (dar mai ales cînd avem durerea sau disfagia) se va efectua **esogastroscoopia**. Ea va releva eventualele leziuni esofagiene (esofagita, stenoza) sau le va exclude. Va putea pune în evidență totodată o leziune gastroduodenala asociată sau chiar cauzatoare de simptome. prezenta unei hernii hiatale poate fi evidentiată. 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.

Există două clasificări actuale a severității leziunilor endoscopice de ER:

A. Savary Miller. Se descriu 5 grade:

1. Eroziuni eritematoase sau exudative unice sau multiple pe un singur pli.
2. Eroziuni pe mai multe pliuri cu tendință la confluență, dar necirculare.
3. Leziuni erozive și exudative cu extensie circulară.
4. Complicații: ulcer sau stenoză.
5. Epitelizare cilindrică.

B. Los Angeles (adoptată în 1994 la Congresul Mondial de Gastroenterologie)

- 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 neconfluente.
- C) Cel puțin o pierdere de substanță extinsă între 3 sau 4 pliuri de mucoasă, dar necircumferențială.
- D) Pierdere de substanță circumferențială.

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

**Ph-metria esofagiana** cu o durată de 24 de ore (de obicei ambulatorie) este foarte utilă pentru a descoperi durată 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. Problema este legată de prețul aparatului (în jur de 70000DM) și accesibilitatea lui destul de redusă.

**Manometria esofagiana** cuplata de obicei cu ph-metria esofagiana permite decelarea fina a tulburarilor motorii esofagiene si eventual cuplarea lor cu simptomele clinice.

Alte teste mai rar folosite sint **scintigrafia esofagiana** (pentru tulburari motorii esofagiene) sau **testul Berstein** (perfuzie acida esofagiana cu HCl N/10 care va reproduce simptomele de reflux)

## Diagnostic

### Diagnostic pozitiv

Diagnosticul bolii desi este clinic trebuie confirmat paraclinic. Avem doua situatii deosebite: diferentierea intre refluxul gastroesofagian ca generator de disconfort si esofagita de reflux ca si consecinta a refluxului. La majoritatea pacientilor care au reflux esofagian ocazional explorarile nu vor arata leziuni. In caz de reflux persistent (permanent) leziunile morfologice esofagiene vor exista.

### Diagnostic diferential

#### A. Cu boli digestive:

- ulcerul gastroduodenal are simptomul tipic durerea epigastrica; prezenta pirozisului indica concomitenta unui reflux acid;
- diferentierea intre refluxul acid si cel alcalin (mai ales postcolecistectomie) cind apare si gustul amar matinal sau cvasipermanent;
- diverticolul esofagian, aclazia, ulcerul esofagian, cancerul esofagian. In fata oricarei disfagii mai ales la virstnic (dar nu obligator) sau a unei odinofagii (durere intensa in timpul inghitirii) trebuie sa ne gindim la un eventual neoplasm esofagian si sa efectuam o endoscopie diagnostica obligatorie(atentie bariu pasajul poate duce la erori de diagnostic).

#### B. Cu boli nedigestive:

- durerea retrosternala sau toracica va fi deosebita de o durere cardiaca (EKG-ul sau proba de efort sint necesare; in caz de dubiu coronarografia este utila)
- criza de astm bronsic poate fi declansata uneori de refluxul acid, de aceea corelarea crizelor cu ph-metria poate fi utila pentru terapie; problema este adesea importanta la copil.

## Evolutie, complicatii

**Evolutia** este de lunga durata cu perioade bune si mai putin bune, ce tin in general de alimentatie, stilul de viata. majoritatea cazurilor la noi sint usoare, neinvalidizante. Probabil tipul de alimentatie romanesc este putin agresiv esofagian. Patrunderea alimentatiei de tip occidental (Coca-Cola, suc concentrat de portocale etc) va schimba in mod sigur si situatia de la noi.

**Complicatiile** ce apar in boala de reflux sunt:

- *esofagita de reflux* in diverse grade mergind pina la *ulcerul esofagian* si *stenoza esofagiana* (situatii exceptional de rare la noi, unde predomina esofagita de grad I si II);
- *epiteliul Barrett* (endobrahiesofagul) este o metaplazie epiteliala cilindrica a mucoasei malpighiene normale, ca o consecinta a vindecarii bolii de reflux dupa expunerea la acid si reprezinta o conditie premaligna 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, și b) scurt – este situat în primii 2 – 3 cm deasupra joncțiunii esogastrice. Diagnosticul de certitudine este histopatologic – metaplazie de tip intestinal.

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

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

- metaplazie de tip cardial-fundic – tratament medical
  - 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. Igienodietetic.** O mare parte din cazuri se rezolva prin masuri dietetice sustinute. Aceste masuri ar fi:

- restricții dietare: evitarea unor mese voluminoase, evitarea alimentelor ce scad presiunea SEI: cafeaua, ciocolata, bauturi carbogazoase, produse mentolate, grasimi, alcool sau a alimentelor ce cresc secreția acida: suc portocale, bauturi 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 masa,
- persoanele obeze vor fi sfătuite să slăbească (presa abdominală).
- evitarea medicamentelor ce scad presiunea SEI: nifedipina, nitratii, eufilina, cofeina și parasimpaticoliticele. De asemenea 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>*: Ranitidina 2x150 mg/zi, Famotidina 40 mg/zi, Nizatidina (Axid) 2x150mg/zi. Blocanții H constituie prima linie de luptă antisecretorie putând fi utilizați pe o perioadă de 2 – 6 săptămâni sau chiar mai mult ca tratament de întreținere. Cele mai frecvente efecte secundare sunt diareea și cefaleea.
- *Blocanții pompei de protoni.* Sunt cei mai potenți antisecretori fiind rezervați cazurilor severe sau cu simptome importante. Astăzi se cunosc 5 tipuri de blocanți de pompă de protoni: Omeprazol (Losec, Ultop, Antra) 2x20 mg/zi, pantoprazol (Controloc) 40 mg/zi, lansoprazol (Lanzop, Prevacid) 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 grupe au eficiență comparabilă. Cele mai frecvente efecte secundare ale lor sunt: cefaleea, diareea, durerea abdominală și greața.

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

- clasicul Metoclopramid administrat 3x1tb (10 mg) cu 30 minute înainte de masa. Efectul este de creștere a tonusului SEI, crește clearance-ul esofagian și crește viteza de golire gastrică.
- Domperidonul (Motilium) are efect pe SEI și pe kinetica gastrică. Nu da fenomene extrapiramidale. Efectul pe reflux este mai slab decât al metoclopramidei.
- Cisapridul (Coordinax) acționează pe SEI, pe motilitatea esofagiană, pe golirea gastrică și pe coordonarea antroduodenală reducând refluxul duodenogastric. Doza este de 10 (5) mg de 3 ori/zi. Ultimul este cel mai eficient prokinetic.

3. **Antiacide.** medicația cu efect neutralizant direct cum este Maalox, Novalox, Rennie, Dicarbolcalm care conțin saruri de magneziu și aluminiu și pe care 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 incepere in general in caz de reflux acid cu o medicatie de tip blocanti de receptori H2.In caz de insucces se adauga un prokinetic.Daca bolnavii acuza reflux biliar terapia va fi prokinetica.

### **C. Endoscopic.**

- *Stenozele esofagiene.* Tratamentul de elecție al stenozelor peptice este endoscopic prin dilatare cu sonde Savary sau baloane de presiune.
- *Hemoragia digestivă superioară.* Formele severe ce nu pot fi oprite medicamentos 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.
- *Fundoplicarea endoscopică.* Este o metodă nouă, neinvazivă, care constă în crearea unui unghi His ascuțit prin plicaturarea endoscopică a feței gastrice a SEI.

**D. Chirurgical.** Rarele cazuri care au o esofagita severa si nu raspund medicamentos pot avea indicatie operatorie (exceptional de rar la noi) si care consta din fundoplicaturarea Nissen (realizarea unui manson gastric in jurul esofagului distal) care la ora actuala se realizeaza si 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.

Elementul principal este 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 autoptice au evidențiat o afectare a controlului nervos al motilității, precum și a musculaturii esofagiene. Sistemul nervos este afectat la nivelul nucleului dorsal al vagului, degenerescența ramurilor vagale către esofag, precum și scăderea numărului de neuroni la nivelul plexului Auerbach al SEI și al corpului esofagian. Musculatura proprie esofagiană este îngroșată.

Ipoteza implicării unui virus ce secretă o neurotoxină ce afectează vagul este susținută de existența acalaziei secundare în boala Chagas (infestare cu *Tripanosoma Cruzi*) în care parazitul produce leziuni neurotoxice care determină apariția megaesofagului. Un element despre care trebuie să mai vorbim este **epiteliul Barrett** (sau endobrahiesofagul) care în general este consecința refluxului acid. Este o stare precanceroasă pentru neoplasmul esofagian. Acest epiteliu Barrett este o metaplazie de tip cilindric. Diagnosticul se face prin endoscopie (pot apărea modificări macroscopice minore) dar mai ales prin biopsie ce va releva metaplazia de tip cilindric.

#### 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 dilatarea esofagiană importantă. Regurgitarea de alimente și salivă este destul de frecventă, aparind 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 (diferentind de o stenoza 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 de îngustează simetric cu aspect de ridiche. Urmărirea deglutiției relevă absența undelor peristaltice esofagiene cit 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, hipertonia SEI în repaus.

**Diagnosticul diferential** trebuie facut in primul rind cu neoplasmul esofagian, stenoza esofagiana organica, spasmul esofagian difuz, esofagul hiperperistaltic( In ciocan de spart nuci - nutcracker esophagus),esofagul din acalazie,stenoza esofagiana postcaustica.

### **Tratament**

Tratamentul este adesea dificil si consta în trei alternative terapeutice:

- A) *Medicamente* care scad presiunea in SEI cum sint: nitratii si nitritii, blocantii de calciu (nifedipina,diltiazemul si verapamilul), miofilina si teofilina,anticolinergicele. Se administreaza unul sau doua astfel de preparate, care in fazele initiale pot fi eficiente.
- B) *Endoscopic* consta in tehnici de dilatare a SEI care se face cu: bujii, balonas sub control fluoroscopic. Mai modern este injectarea pe cale endoscopica la nivelul SEI de anatoxina botulinica inactivată (care realizeaza o paralizie musculara sfincteriana temporara) cu preparatul BoTox. Efectul este de citeva luni, dupa care se poate repeta din nou injectarea.
- C) *Chirurgical* este destul de rar indicat, in cazurile in care celelalte tehnici nu au avut efect si consta din cardiomiectomia SEI (sectiunea longitudinala a fibrelor circulare) Heller. Predispune apoi la reflux gastroesofagian.

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

Se manifesta clinic prin disfagie si durere retrosternala. Diagnosticul se pune prin radiologie si manometrie.Tratamentul consta din administrarea de nitrati, nitriti, anticolinergice si mai putin blocanti de calciu. Terapia sedativa poate fi utila. In absenta raspunsului la tratament se poate utiliza dilatarea esofagiana cu balonas sau cu tija (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 62 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:

- cancer din sfera ORL
- esofagul Barrett
- 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 este reprezentat de carcinomul epidermoid (epiteliom Malpighian spino-celular). Alte forme mai rare sunt adenocarcinomul sau foarte rar sarcomul, limfomul sau 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. Ecoendoscopia este 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 minim 5 cm peste polul superior al leziunii.
2. Radioterapia – este o metodă paliativă.
3. Chimioterapie – se poate face cu Bleomicină, Cisplatină, 5-fluorouracil.
4. Endoscopic:
  - Rezecția endoscopică mucosală, se adresează cancerelor incipiente, putând avea pretenția de radicalitate. Se poate aplica și la cancerele mai avansate, la pacienți inoperabili.
  - Fotocoagularea cu laser sau autofluorescență, se adresează de asemeni formelor incipiente.
  - Protezarea endoscopică, este o metodă de paleație, pentru creșterea calității vieții și tratarea disfagiei.
  - Dilatarea endoscopică are același scop, dar efecte de mai scurtă durată.
  - Recanalizarea lumenului esofagian cu laser.



## GASTRITELE

### Definitie

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.** Evoluția lor se face 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 evolua, indiferent de tratament.
- C. Specifice.** Sunt forme speciale de gastrită cu leziuni histopatologice specifice, cu localizare primară sau secundară gastrică.

#### 2. Endoscopice

- A. Forme endoscopice de gastrite:
  - Eritematos exudativă
  - Maculă erozivă
  - Papulă erozivă
  - Atrofică
  - Hipertrofică
  - Hemoragică
- B. Clasificare după extindere
  - Antrală – tip B – infecție cu H Pylori
  - Fundică – tip A – autoimună (anemie Biermer)
  - Multifocală – atrofică tip A, B
  - Totală (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**, caracterizată prin prezența de limfocite imunocompetente și plasmocite secretante de imunoglobulină G, M și A. Ea evoluează în câteva decade spre gastrită atrofică. Gradele de activitate depind de prezența neutrofilelor și gradul de infiltrare 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 metaplasiei intestinale.

Clasificarea gastritelor cea mai sintetică și actuală 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, care la rândul ei include etiologia, topografia, formele de gastrită, precum și cele două tipuri de leziuni histologice:

cuanficabile (gradata) si necuantificabile (negradata). Din contextul lezional lipsesc metaplazia pseudopolipoida si displazia.

Desi lipsesc datele clinice si ancheta factorilor de risc, "Sistemul Sydney" permite elaborarea unui diagnostic mai cuprinzator prin prelucrarea datelor endoscopice, histologice si etiologice.

Grading-ul leziunilor histologice ale gastritelor după sistemul Sydney 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 Sydney de clasificare a gastritelor.

### SISTEMUL SYDNEY • o nouă clasificare a gastritelor

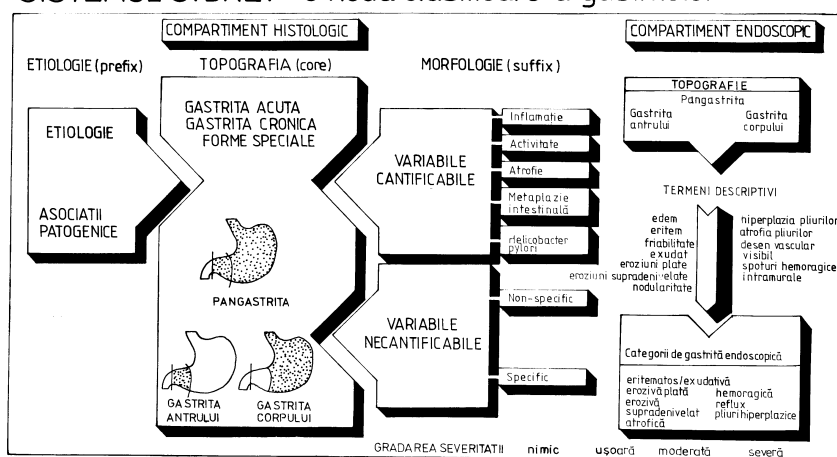


Fig.1 SISTEMUL SYDNEY

**4. Etiologice.** Clasificarea gastritelor se face după următoarele etiologii posibile:

**A. Infecțioasă:**

- *Bacterii:* H Pylori, Helicobacter Heilmannii, Streptococ alfa-hemolitic, Stafilococ, Proteus, E. Colli, BK, Treponema Palidum
- *Virusuri:* Citomegalo-virus, Herpes-virus
- *Fungi:* Candida
- *Paraziți:* Strongiloides, Toxoplasma

**B. Autoimună:** Gastrită atrofică cu anemie Biermer

**C. Medicamentoasă:** AINS

**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 H.Pylori.

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% 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 gastritei și totodată 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 tratamentul de eradicare standard al infecției cu HP (vezi tratamentul ulcerului).

## ULCERUL GASTRO-DUODENAL

### Definiție

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

Ulcerul gastro-duodenal reprezenta pînă nu de mult o boala cu evoluție cronică și ciclică în care factorul peptic era incriminat. În această patologie ultimii ani au schimbat foarte mult conceptele, transformînd ulcerul dintr-o boala în care secreția acidă era cvasiobligatorie ("No acid, no ulcer") într-o boala 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 patogenizarea ulcerului gastro-duodenal. Datorită asemanării cu genul *Campylobacter* au fost numiți *Campylobacter pylori*, pentru că mai tirziu să fie denumiți *Helicobacter pylori* (Hp). Studiile ulterioare au dovedit implicarea Hp în patogenizarea gastritei cronice, a ulcerului gastro-duodenal, a limfomului gastric MALT și a cancerului gastric.

### 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 a prevalenței afecțiunii.

### 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. Infecțarea cu acest germen se produce pe cale fecal-orală sau poate oral-orală, iar ea se produce foarte precoce în statele slab dezvoltate (la vîrsta de 20 ani aprox. 70% din oameni sînt infectați cu Hp) și mai tirziu în statele dezvoltate (la aceeași vîrsta doar 15-20% sînt infectați). Gradul general de infecțare al populației depinde de asemenea de condițiile de viață (30-40% din adulții țărilor dezvoltate și peste 80% în țările slab dezvoltate sînt pozitivi). Infecția odată achiziționată rămîne persistentă pentru tot restul vieții în absența unor măsuri terapeutice speciale.

Infecția acută cu Hp se manifestă ca și o gastroduodenită acută, care se autolimează. Rămîne însă apoi o gastrită cronică care 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 putînd genera un ulcer gastric. Prevalența infecției cu Hp în ulcerul duodenal este de 90-95% (considerîndu-se că restul de 5-10% ulcerele gastro-duodenale sînt 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 aceste teorii avînd 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 ulcere, 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. În continuare vom analiza acești trei factori:



Factorii de agresiune.

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

#### **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 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 crează 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 declanșat de toxinele HP care declanșează o gastrită acută care 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 creerea unui mediu alcalin în jurul celulelor secretoare de gastrină, fiind astfel stimulată secreția de gastrină și deci hipersecreția acidă.

#### **Hipersecreția clorhidro-peptică**

Atât UG cât și UD nu pot apărea fără secreție acidă, rolul cel mai mare având-ul 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.

#### **Acizii biliari**

Aceste constituie un alt factor agresiv, având un efect ulcerogen prin mecanismul de detergent asupra lipidelor din celulele mucoase.

#### **Factorii de apărare.**

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

##### **Preepiteliiali**, reprezentați de:

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

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

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

#### **Factorii de mediu și individuali.**

Factorii de mediu considerați ulcerogeni sunt:

- fumatul. Este un factor cert care intervine prin scăderea secreției alcaline pancreatice și anularea mecanismelor inhibitorii a secreției acide;
- medicamente cu potențial ulcerogen sunt: aspirina și AINS care acționează direct prin pătrunderea prin membrana apicală a epiteliului gastric, eliberând  $\text{H}^+$  și indirect prin inhibiția ciclooxygenazei și blocarea sintezei PG E2, F2 și I2. 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;

- alți factori deseori incriminați dar fără dovezi statistice convingătoare sunt: stresul, consumul cronic de alcool și diverse regimuri alimentare.
- Factori individuali sunt factorii 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 gastroduodenal

*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 (hematemeza și/sau melena) sau o perforație ulceroasă.

*Durerea* este simptomul cardinal în ulcer, în descrierea ei vom menționa mai mulți parametri: localizarea, ritmicitatea (aparitia durerii în funcție de alimente), periodicitatea (aparitia 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 gastro-duodenal se face prin endoscopie (gastro-duodenoscopie). Metoda cu mare sensibilitate diagnostică, endoscopia permite evaluarea corectă a ulcerului, prin recunoașterea lui, demonstrarea activității lui, cit și a prezentei unei eventuale hemoragii oprite sau în curs. Totodată endoscopia permite biopsia în cazul ulcerului gastric, care va preciza caracterul benign sau malign al nisei ulceroase. Evaluarea închiderii (vindecării) unui ulcer se face tot prin endoscopie, prin demonstrarea cicatricii.

Diagnosticul endoscopic al UG trebuie să stabilească criteriul de benignitate – malignitate și să preleveze biopsii. Există o stadializare evolutivă endoscopică foarte clară a UG în trei stadii:

- A (acute) – acut
- H (healing) – vindecare
- S (scar) – cicatrice

Stadiul A poate fi acut A1 cu un ulcer rotund, margini net tăiate, edem și hiperemie înconjurătoare și depozit de fibrină gros sau subacut A2 cu diminuarea edemului, a depozitului de fibrină.

Stadiul H are și el două etape: H1 când edemul mucoasei înconjurătoare dispare, scad dimensiunile și apare convergența pliurilor înconjurătoare, iar H2 când ulcerul a scăzut la jumătate din dimensiuni și se produce o deformare a ulcerului.

Stadiul S poate fi S1 – cicatrice roșie, instabilă și S2 – cicatrice albă, definitivă. Singurul stadiu în care oprirea tratamentului nu determină redeschiderea ulcerului este stadiul S2.

Pentru UD aceste stadii evolutive sunt mult mai estompate, deoarece dimensiunile ulcerului sunt mai mici. Tipul de UD cu vindecarea cea mai lentă este ulcerul liniar și ulcerul "pătat" (așa zisul "salami ulcer")

**Examenul radiologic** al ulcerului poate fi o metoda complementară de diagnostic, mai ales atunci când se banuie o tulburare de evacuare gastrică (stenoza pilorică). În stadiul actual al medicinei nu este permis ca un ulcer gastric să fie diagnosticat doar prin bariu pasaj, fără o confirmare și biopsiere endoscopică. De asemenea există suficiente ulcere superficiale nevizualizate prin radiologie, care sunt ușor de diagnosticat endoscopic. Utilizarea eventuală a unui bariu pasaj în dublu contrast 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 sint fara utilitate practica la ora actuala.

**Determinarea *Helicobacter pylori*** - agent cauzal al majoritatii ulcerelor gastro-duodenale este la ora actuala un element diagnostic obligator in strategia evaluarii ulcerului, avind ca si scop o atitudine terapeutica ulterioara. Determinarea Hp se face prin metode directe si metode indirecte:

-metodele directe necesita endoscopie cu prelevarea unor biopsii gastrice din care Hp este determinat histologic (coloratii speciale), prin testul ureezei (care se bazeaza pe modificarea culorii unui indicator de pH in prezenta Hp care produce o mare cantitate de ureaza) sau prin cultura (in medii speciale crescute in mediu microaerofil).

-metode indirecte care nu necesita endoscopie; ele pot fi determinarea anticorpilor anti Hp din ser sau chiar din sange integral (metoda micropicaturii cu o sensibilitate ceva mai mica) sau testele respiratorii (care folosesc isotopul neradioactiv carbon 13 sau cel radioactiv - carbon 14 cu ajutorul caruia se marcheaza ureea; prezenta ureezei Hp in stomac va desface ureea, iar CO2 marcat va fi expirat si dozat). Anticorpii anti-Hp se pot determina si in saliva (test facil), iar eradicarea infectiei Hp poate fi determinata mai recent prin determinarea bacteriei in scaun (test introdus in anul 2000).

Toate aceste teste diagnostice pentru Hp au o sensibilitate de peste 90%, cu o buna specificitate, ceea ce permite foarte corect stabilirea etiologiei Hp al ulcerului in vederea unui tratament antimicrobian.

### **Diagnosticul diferential**

Pe baza simptomatologiei clinice diagnosticul diferential al ulcerului gastroduodenal trebuie facut cu alte suferinte de etaj abdominal superior cum ar fi: neoplasmul gastric, limfomul gastric (diagnosticabile obligator prin endoscopie cu biopsie), litiaza biliara (diagnosticata prin ecografie), pancreatita cronica sau dispepsia functionala ("ulcer-like").

Diferentierea endoscopica a unui ulcer gastric trebuie facuta cu un neoplasm ulcerat, astfel ca biopsierea oricarui ulcer gastric este obligatorie atat la diagnostic cit si la verificarea vindecarii.

### **Evolutia**

Fata de acum 20-30 de ani evolutia ulcerului gastroduodenal este mult ameliorata. Odata cu aparitia noilor antisecretorii deosebit de potente (blocantii H2 sau blocantii pompei H+/K+ ATP-aza) evolutia ulcerului este cel mai adesea favorabila, complicatiile s-au redus mult, iar cazurile ce necesita operatie sint relativ rare. In plus introducerea terapiei anti-Hp a dus la diminuarea la maxim a recidivelor ulceroase.

### **Complicatii**

Complicatiile posibile ale bolii ulceroase sunt:

- hemoragia digestiva superioara (manifestata prin hematemeza si/sau melena). Este cea mai frecventă complicație (16,5%).
- perforatia ulceroasa cu aparitia abdomenului acut. Penetrația este o perforație acoperită în organele din vecinătate.
- stenoza pilorica (relativ rara dupa introducerea terapiei de tip modern).
- malignizarea ulcerului (posibil eventual in ulcerul gastric, dar niciodata in cel duodenal). Riscul de malignizare al UG este de 2 – 5%.

### **Prognosticul**

Prognosticul bolii ulceroase s-a ameliorat mult in ultimele decenii si mai ales in ultimul deceniu, cind printr-o terapie de eradicare corecta a Hp, riscul de recidiva ulceroasa scade sub 10% pe an, fata de o recidivare a ulcerului anuala de peste 70% in absenta eradicarii Hp. Mortalitatea în boala ulceroasă este crescută mai ales la pacienții peste 75 de ani cu hemoragii.

## Tratamentul bolii ulceroase

Fata de conceptul clasic de terapie antiulceroasa ultimul deceniu a adus numeroase schimbari.

**1. Regimul alimentar** din boala ulceroasa, alta data sever, a devenit prin introducerea antisecretoriilor potente mult mai lax. Doar fumatul s-a dovedit a intirzia vindecarea endoscopica a leziunii ulceroase. Nici un regim alimentar sau abolirea consumului de cafea nu au dovedit a grabi vindecarea ulcerului. Totusi se poate recomanda o dieta care sa evite alimentele acide, iuti sau piperate. Excluderea cafelei in plin puseu dureros poate fi recomandata.

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

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

### A) Antisecretorii

- blocanti de receptori H<sub>2</sub> histaminici: cimetidina 1000mg/zi, ranitidina 300 mg/zi, nizatidina (Axid) 300 mg/zi sau famotidina (Quamatel) 40 mg/zi. Dintre aceste medicamente se prefera antisecretorii de tip ranitidina sau famotidina, administrate in una sau doua prize zilnice, suficient de potente dar si comode in administrare si fara interferentele medicamentoase ale cimetidinei (citocromul P450).
- blocanti ai pompei H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-aza: omeprazol (Losec, Antra, Ultop) 40 mg/zi, pantoprazol (Controloc) 40 mg/zi, lanzoprazol (Lanzol) 30 mg/zi, rabeprazol (Pariet) 20mg/zi, esomeprazol (Nexium) 40mg/zi. Durata terapiei antisecretorii va fi de 6-8 saptamini, care este durata de vindecare a leziunii ulcerate.

### B) Protectoare ale mucoasei gastrice.

- In cazul unui ulcer gastric se poate asocia o terapie de protectie gastrica cu sucralfat 4 g/zi (in 4 prize), sau citrat de bismut (De Nol) 2x240mg/zi.

### C) Antiacide.

- Pentru neutralizarea excesului acid si reducerea simptomelor dureroase se administreaza medicatie simptomatica de tip Maalox, Almagel, Alfogel etc.

Un aspect complet nou aparut in ultimii ani este cel al eradicarii Hp. Daca terapia antisecretorie rezolva problema puseului dureros (dar cu recidive ulceroase frecvente in urmatorul interval), in momentul eradicarii Hp (la cazurile la care el a fost dovedit prin metode directe sau indirecte) riscul de recidiva ulceroasa scade foarte mult (sub 10%/an). Deci cheia bolii ulceroase pare a fi terapia de eradicare a Hp.

### **Scheme de tratament ale infectiei cu *Helicobacter pylori***

Indicatiile tratamentului de eradicare a Hp sunt cuprinse in Consensul de la Maastricht (1997), revazut in septembrie 2000, care indica ce categorii de pacienti vor fi tratati (indicatie ferma sau optionala). Astfel ulcerul gastroduodenal actual sau in trecut reprezinta o indicatie ferma de tratament anti-Hp.

Desi este foarte sensibil la foarte multe antibiotice in vitro, experienta clinica a dovedit ca este necesara asociatia medicamentoasa complexa pentru a reusi eradicarea Hp. Schemele ce contin inhibitori ai pompei de protoni(omeprazol,lanzoprazol sau pantoprazol) asociati cu unul sau doua antibiotice sunt indicate. Dubla terapie cu omeprazol (40 mg/zi)+amoxicilina (2000mg/zi) are o sansa de a eradica Hp-ul de aprox.60-70% si de aceea se folosesc mai degraba scheme triple sau chiar cvatrupe (cu o sansa de a eradica Hp-ul de85-96%). Tripla terapie contine: OAM = omeprazol (40 mg/zi) + amoxicilina (2000mg/zi) + metronidazol (1500mg/zi) sau ideal este OAC=omeprazol + amoxi-cilina+claritromicina (un nou macrolid, in doza de 1000 mg/zi). Cvatrupla terapie este compusa din omeprazol + amoxicilina + claritomicina +metronidazol sau din omeprazol + bismut subcitric (De-Nol) + tetraciclina + metronidazol. In practica se folosesc scheme de tripla terapie, iar in caz de insucces se trece la cvatrupla terapie. Terapia anti Hp dureaza conform Consensului de la Maastricht 7 zile.

Sunt unii autori care la descoperirea unui ulcer Hp pozitiv, trateaza doar 7 zile cu terapie anti Hp. In general este inasa preferat ca aceasta terapie sa fie urmata de un tratament de o luna cu medicatie antisecretorie (blocanti H<sub>2</sub>).

. Schemele care contin metronidazol au o eficienta ce tine de rezistenta in acea zona la aceasta substanta (in tarile slab dezvoltate in care metronidazolul a fost mult utilizat terapeutic au o rezistenta mare).

Verificarea eradicarii Hp-ului se poate face prin endoscopie cu biopsie (in care se poate evidentia direct Hp-ul) sau prin teste indirecte (ideal este testul respirator sau eventual evidentierea Hp in 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 substanțe sclerozante sau adrenalină, coagulare cu plasmă cu argon sau laser, plasare de hemoclipuri. Este o metodă neinvazivă, extrem de eficientă și cu puține complicații.
- Dilatarea endoscopică a stenozelor pilorice se poate face cu balonașe pneumatice sau bujii, 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”.

### **4. Tratamentul chirurgical**

Opțiunea chirurgicală pentru tratamentul ulcerului a scăzut foarte mult, odată cu apariția tratamentului medicamentos actual. Practic 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 displazie medie sau severă, sau 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 indicația absolută de intervenție chirurgicală.

## DISPEPSIA FUNCTIONALA

### Definiție

Dispepsia functionala reprezinta o suferinta functionala (nu are substrat organic) caracterizata printr-o simptomatologie localizata in abdomenul superior si avind ca si manifestari durerele epigastrice, plenitudinea, balonarea sau disconfortul.

Aproximativ 70-80% din pacientii ce se adreseaza medicului gastroenterolog au o simptomatologie situata in abdomenul superior, dar explorarile moderne nu pot pune in evidenta prezenta unor leziuni organice (ulcer gastro-duodenal, neoplasm gastric, litiaza biliara, pancreatita cronica etc). Acesti bolnavi sint cei incadrati ca avind dispepsie (disconfort) functionala (adica fara un substrat organic). Restul de 20-30% din pacientii cu simptomatologie abdominala superioara au o dispepsie organica (deci leziuni organice care genereaza suferinta).

### Etiopatogenia dispepsiei functionale

Privind etiopatogenia suferintei functionale in etajul abdominal superior, exista numeroase aspecte insuficient elucidate. Astfel pentru cazurile cu simptome cvasi ulcerose se poate incrimina rolul *Helicobacter pylori* sau a statusului hipersecretor; la cei cu simptome de tip balonare se incrimineaza o tulburare de evacuare gastrica (dismotilitate) sau chiar tulburari de perceptie senzoriala digestiva (pacientul percepe ca anormala o cantitate obisnuita de gaz situata in tubul digestiv).

### Clasificarea dispepsiei functionale

Se realizeaza dupa simptomul dominant astfel:

- dispepsie functionala de tip ulceros (“ulcer-like” functional dyspepsia).
- dispepsie functionala de tip dismotilitate (dysmotility functional dyspepsia).
- dispepsie functionala esentiala (essential functional dyspepsia).

In cazul dispepsiei functionale de tip ulceros predomina durerea epigastrica, disconfortul, adesea foamea dureroasa, dar endoscopia digestiva superioara releva absenta ulcerului. In cazul dispepsiei functionale de tip dismotilitate bolnavul se va plinge de plenitudine epigastrica, senzatia de “greutate” epigastrica, balonare, eructatii, dar explorarile digestive vor releva absenta leziunilor. Dispepsia functionala esentiala va cuprinde un amestec de simptome ce apartin celor doua tipuri de dispepsie descrise anterior.

### Diagnostic

*Diagnosticul clinic* consta dintr-o simptomatologie epigastrica mai mult sau mai putin zgomotoasa, dar la care lipsesc pierderea ponderala, hemoragia digestiva sau anemia (in prezenta acestor semne trebuie sa ne gindim la o afectiune organica). Tipul de simptome care predomina va permite incadrarea in una din formele de dispepsie.

*Diagnosticul paraclinic* va consta dintr-o serie de explorari care vor demonstra absenta leziunilor organice. Se va incepe cu o ecografie abdominala care va demonstra un colecist fara calculi, un pancreas de aspect normal, un ficat fara modificari. Endoscopia digestiva superioara va arata un esofag, stomac si duoden normale. Irigografia sau colonoscopia nu vor releva modificari colonice. Deci caracterul functional al dispepsiei va fi demonstrat prin absenta leziunilor organice. Aici trebuie spus ca utilizarea unor teste vechi (cum este bariul pasajul) nu permite un diagnostic de dispepsie functionala, deoarece exista destul de numeroase ulcere gastro-duodenale superficiale ce nu pot fi evidentiate prin bariu.

*Diagnosticul diferential* al dispepsiei functionale trebuie facut cu toate leziunile organice ale etajului abdominal superior (esofagita de reflux, neoplasmul esofagian, acalazia, ulcerul gastro-duodenal, neoplasmul gastric, limfomul gastric, pancreatita acuta sau cronica, litiaza biliara etc). De asemenea diagnosticul diferential trebuie facut cu o alta entitate functionala, dar cu localizare in abdomenul inferior si anume colonul iritabil (caracterizat prin tulburari de tranzit, balonare, senzatie de scaun incomplet,

discomfort in abdomenul inferior etc). Sint autori care includ dispepsia functionala si colonul iritabil in aceeasi entitate care ar fi “tubul digestiv iritabil”.

## **Evolutia**

Evolutia dispepsiei functionale este favorabila, cu perioade mai bune si mai putin bune, legate in general de alimentatie, stress etc. Prognosticul acestei boli este favorabil.

## **Tratamentul dispepsiei functionale**

Privitor la tratamentul dispepsiei functionale el se adreseaza in general simptomelor si va fi administrat la aparitia acestora.

*Tratamentul dispepsiei de tip ulceros* se va face cu antisecretorii din clasa blocantilor H2 histaminici: cimetidina 800-1000 mg/zi, ranitidina 300 mg/zi, famotidina 20-40 mg/zi administrate in perioadele cu simptome. La fel se pot administra neutralizante ale aciditatii cum ar fi gelurile de aluminiu si magneziu (Maalox, Phosphalugel, Almagel etc). Indicatia administrarii de antisecretoare puternice de tip blocanti ai pompei de protoni (omeprazol 20-40 mg/zi) este mai rara si doar atunci cind blocantii H2 histaminici nu pot rezolva simptomele. Sint discutii cu privire la utilitatea eradicarii infectiei cu Helicobacter pylori atunci cind exista dispepsie functionala de tip ulceros, iar microbul este descoperit prin teste directe sau indirecte. La aproximativ jumatate din pacientii la care prin tripla sau cvatrupla terapie Helicobacterul este eradicat simptomele pot disparea sau se reduc, dar la restul simptomele raman.

*Tratamentul dispepsiei functionale de tip dismotilitate* (entitate foarte frecvent intilnita in practica) consta in general din administrarea de prokinetice. Acestea pot fi cele mai vechi cum sint metoclopramidul (1 tb cu 30 minute inainte de mesele principale) sau cele moderne domperidonul (Motilium 1 tb cu 30 de minute inainte de mesele principale) sau cisapridul (Coordinax, Prepulsid 5-10 mg cu 30 de minute inainte de mesele principale). Se pot administra de asemenea fermenti digestivi la mese (Digestal, Festal, Creon, Panzytrat etc) sau absorbanti ai gazelor intestinale cum este dimeticonul (Sab-simplex).

*Tratamentul dispepsiei functionale esentiale*, boala care are simptome din primele doua entitati va fi cu medicatie ce se adreseaza acelor manifestari care sint dominante (durerea sau plenitudinea, balonarea). In toate formele de dispepsie, daca stressul joaca un rol in aparitia simptomelor, va trebui sa se administreze un tratament sedativ usor sau chiar psihoterapie (adesea aflarea de catre bolnav ca nu prezinta leziuni organice are un efect psihic pozitiv important).

## CANCERUL GASTRIC

Cancerul gastric reprezinta pentru Romania o problema importanta, avind in vedere frecventa lui inca mare. Neoplasmul gastric reprezinta in lume a doua cauza de mortalitate prin cancer dupa cel pulmonar.

### Epidemiologie

Frecventa acestui cancer difera destul de mult dupa ariile geografice, fiind in legatura directa cu obiceiurile alimentare (in Japonia frecventa este deosebit de mare). In Europa este mai frecvent in zonele nordice, tot in legatura cu obiceiurile alimentare (conservarea alimentelor).

Acest cancer este de 2-3 ori mai frecvent la barbat decit la femeie, iar frecventa creste cu virsta (virsta medie la diagnostic este peste 60 de ani). Este rar sub virsta de 45 de ani.

### Etiopatogenie

In ultimul timp a fost tot mai bine stabilita relatia dintre infectia cu *Helicobacter pylori* (Hp) si cancerul gastric, iar faptul ca de peste un deceniu s-a trecut la eradicarea acestei infectii, a facut ca in lume tendinta in ultimul timp sa fie de scadere a incidentei acestui cancer ( lucru mai vizibil in tarile avansate socio-economic).

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

- *obiceiurile alimentare*: continutul crescut de nitrozamine din alimentele conservate prin sare si fum sunt factori favorizanti pentru neoplasm gastric; in schimb alimentatia bogata in fructe si legume cu continut de vitamina C si A protejeaza stomacul.
- *factorul genetic*: existenta unei predispozitii familiale pentru acest tip de neoplasm.
- *standardul economico-social scazut* poate fi un factor favorizant probabil prin alimentatie, infectie Hp, etc.
- *infectia cu Helicobacter pylori*: este tot mai mult demonstrata ca participind la etiopatogeneza neoplasmului gastric. Hp a fost incadrat recent de OMS drept carcinogen de ordinul I, recunoscindu-i-se astfel implicarea in etiopatogenia acestui neoplasm. Interventia Hp se realizeaza prin inducerea gastritei atroifice cu metaplazie intestinala, ceea ce reprezinta un potential evolutiv spre displazie si neoplazie.

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

- *gastrita cronica atrofica*: cel mai adesea in legatura cu infectia Hp; pe acest fond apar adesea leziuni displazice, care evolueaza de la displazie usoara la severa (aceasta din urma considerata de fapt un adevarat cancer intra-epitelial).
- *polipii adenomatosi gastrici*: reprezinta o stare premaligna, mai ales cei cu dimensiuni mai mari (peste 1 cm, iar cei peste 2 centimetrii au sanse mari de malignizare). De aceea se indica polipectomia endoscopica a acestor polipi in momentul descoperirii lor.
- *resectia gastrica* in antecedente (pentru ulcer) reprezinta un factor de risc, in general la mai mult de 15 ani de la resectie. De obicei se produce o stomita inflamatorie, cit si leziuni de gastrita a bontului gastric ce pot degenera malign. De aici necesitatea urmaririi endoscopice a stomacului operat la mai mult de 15 ani de la resectie chirurgicala.
- *gastrita cu pliuri gigante Menetriere* are un risc de aprox. 15% de a se transforma malign.
- *ulcerul gastric* reprezinta un risc mic de malignizare, cel mai adesea poate fi vorba de confuzie diagnostica endoscopica, unele neoplasme putind avea si ele perioade de epitelizare ( cancer ulcerat). Exista obligativitatea ca la fiecare endoscopie sa se biopsieze multiplu fiecare ulcer gastric si de asemenea ca vindecarea ulcerului gastric sa fie verificata endoscopic (cu biopsie din cicatrice). De retinut posibilitatea existentei unor cancere ulcerate, susceptibile de cicatrizare sub tratament medical.



## Tabloul clinic al cancerului gastric

Tabloul clinic al cancerului gastric poate fi polimorf, depinzind de cit de avansat este. Simptomele cele mai frecvente sunt epigastralgia, apetitul capricios care poate merge pina la inapetenta totala (eventual refuzul complet de a consuma carne), pierdere ponderala progresiva, anemie feripriva. Durerea epigastrica poate sa mimeze simptomele ulcerului, cu durere postprandiala, adesea care cedeaza la pansamente gastrice. pierderea ponderala poate ajunge in forme avansate pina la casexie neoplazica. Mai rar poate apare o hemoragie digestiva (hematemeza si/sau melena) si care la endoscopie va permite diagnosticarea unui neoplasm gastric. In formele avansate se poate palpa o masa epigastrica.

Nu rareori neoplasmul gastric poate fi descoperit pornind de la un sindrom anemic, chiar usor sau moderat, cu sau fara simptome dispeptice. Prezenta unor sindroame paraneoplazice poate apare: flebite migratorii, acantosis nigricans etc.

Cancerul gastric precoce este de obicei asimptomatic, sau pot apare discete simptome dispeptice. De aceea descoperirea lui se face cel mai adesea intimplator, cu ocazia unei endoscopii efectuate pentru o simptomatologie epigastrica.

## Tabloul anatomopatologic al cancerului gastric

Histologic cancerul gastric este un adenocarcinom cu un grad de diferentiere variabila. Cu cit este mai slab diferentiat este mai agresiv. Exista unele neoplasme cu aspect histologic de "inel cu pecete".

**Macroscopic:** neoplasmul poate avea un aspect protruziv burjonant, un aspect ulcerat si unul infiltrativ. Aspectul protruziv burjonant, singerind, este tipic pentru malignitate. Cel ulcerat are in general margini neregulate, infiltrate, dure si trebuie diferentiat endoscopic de ulcerul gastric (prin biopsie endoscopica multipla). Tipul infiltrativ de cancer (linita plastica) realizeaza o infiltrare difuza, intinsa a peretelui gastric, caruia ii confera rigiditate si care trebuie deosebit de limfomul gastric.

Extensia transprietala a cancerului gastric este in general precoce, cu invadarea organelor vecine (corp pancreatic, colon transvers). De asemenea extensia pe cale limfatica este rapida, cu prinderea teritoriilor de drenaj limfatic gastric si apoi la distanta. Metastazarea se face cel mai frecvent in ficat si plamin. uneori poate apare peritonita carcinomatoasa.

**Stadializarea TNM** (tumora, nodul ganglionar, metastaza) permite stabilirea prognosticului si a atitudinii terapeutice:

- tumora:** T1 prinderea mucoasei si submucoasei;  
T2 prinderea musculareii;  
T3 prinderea seroasei;  
T4 prinderea organelor din jur.
- adenopatia:** N0 lipsa invaziei ganglionare;  
N1 prinderea ganglionilor de vecinatate (pina la 3 cm de tumora);  
N2 prinderea ganglionilor la distanta.
- metastaze:** M0 absenta metastazelor  
M1 metastaze la distanta.

## Diagnosticul cancerului gastric

Cel mai adesea se porneste de la un sindrom dispeptic, epigastralgie, pierdere ponderala progresiva sau un sindrom anemic neelucidat. Prezenta agregarii familiale de cancer gastric, sau a unor leziuni precanceroase cunoscute poate atrage atentia.

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

### Examenele paraclinice:

- biologic se va remarca de obicei o anemie feripriva moderata sau severa. Exista insa neoplasme gastrice ce pot merge fara anemie (linita plastica).

-gastroscopia este metoda diagnostică de elecție. Aceasta permite vizualizarea leziunii, aprecierea caracterelor ei (friabilitate, sîngerare) 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 întrîca).

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 diagnosticul cancerului gastric incipient (superficial) este deosebit de rar în Europa, unde se descoperă mai mult întimplator. În schimb în Japonia, țară cu endemie mare de neoplasm gastric, și unde cautarea endoscopică este activă (screening 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 după operație supraviețuirea la 5 ani este de 95%.

-bariul pasajul gastric este în general o metodă depășită diagnostic, adresîndu-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 scapare diagnostică a radiologiei.

-ecografia transabdominală poate evidentia prezența unor metastaze hepatice sau eventual a unor adenopatii perigastrice. Uneori efectuarea unei ecografii abdominale întimplătoare poate descoperi o masă epigastrică "în cocardă", ceea ce poate sugera un neoplasm gastric (verificarea endoscopică ulterioară este obligatorie).

-echo-endoscopia permite stadializarea T (tumora) prin aprecierea extensiei parietale gastrice.

## Prognostic

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

Supraviețuirea este foarte bună în cancerurile 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), depinzînd de localizarea și extensia tumorală.

**B. Endoscopic.** Cancerurile depășite chirurgical pot eventual beneficia de un tratament endoscopic hemostatic cu argon beamer.

**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 rămîne 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 pilory*, 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. Dezvoltarea în viitor a unui vaccin împotriva Hp va rezolva probabil multe din problemele legate de cancerul gastric.

## BOALA INFLAMATORIE A INTESTINULUI (INFLAMMATORY BOWEL DISEASE)

### Definiție

Boala inflamatorie a intestinului este o denumire generica a doua entitati care au ca si caracteristica inflamatia, care sint in general boli distincte, dar alteori nu pot fi separate nici morfologic; este vorba despre boala Crohn si de colita ulcerativa (sau rectocolita ulcero-hemoragica).

### Epidemiologie

Aceste boli digestive sint relativ raspindite in tarile dezvoltate din emisfera nordica, dar cu existenta unui evident gradient nord-sud (mult mai frecvente in Scandinavia decit in Peninsula Iberica), dar si a unui gradient vest-est (al dezvoltarii, al civilizatiei). De aceea in Romania chiar daca RUH a existat cu o oarecare frecventa, totusi formele severe sint foarte rare. Privind boala Crohn ea este inca foarte rara, dar in ultimii ani, odata cu occidentalizarea vietii de la noi (mod de alimentatie), se constata totusi o crestere. Existau discutii daca aceste boli nu erau frecvente la noi sau nu erau diagnosticate? Totusi prima ipoteza este mai plauzibile, deoarece aceste boli evoluind timp indelungat, nerecunoscute si deci netratate ajung intotdeauna la complicatii chirurgicale (mai ales b.Crohn).

Desi tabloul celor doua boli se poate asemana adesea, uneori chiar suprapunindu-se totusi in general ele au destul de multe deosebiri si de aceea le vom trata separat.

## RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICA

### Definiție

Reprezinta o boala inflamatorie intestinala caracterizata prin atacuri recurente de diaree cu mucus si sînge, alternînd cu perioade de acalmie. Alte denumiri sunt: rectocolita hemoragică sau colita ulcerativă (în engleză – ulcerative colitis).

### Tablou clinic

Tabloul clinic este caracterizat prin manifestari digestive si extradigestive.

**Manifestarile digestive** constau din episoade de diaree cu sînge, mucus si puroi. Mai apar durerile abdominale, tenesmele si crampele abdominale. Palparea abdomenului este dureroasa in hipogastru sau pe traiectul colonic. De obicei episoadele diareice au un numar de scaune de 3-10/zi (rar mai multe), iar in puseele severe adesea pot apare doar emisii de sînge, mucus si puroi. In afara episoadelor acute scaunul poate fi chiar normal, sau eventual 2-3 scaune, dar de obicei fara sînge.

**Manifestarile extradigestive** sint: anemia secundara pierderii sanguine, febra sau subfebrilitatea in puseu, pierderea ponderala, astenia. Uneori pot apare artrita, eritemul nodos, uveita (dar relativ rar). Ca si boli ce pot apare concomitent, dar in legatura cu RUH sint: colangita sclerozanta (ne vom gîndi la ea cînd un astfel de pacient are un sindrom colestatic), boli hepatice, amiloidoza secundara, spondilita anchilozanta.

### Fiziopatologie

In fiziopatologia IBD sunt incriminati mai multi factori. Acestia ar fi:

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

**a) Factorii de mediu:** microflora intestinala normala

Multa vreme s-au cautat agenti patogeni care ar putea explica aparitia bolii. Acestia au fost diversi agenti virali sau bacterieni (cum ar fi micobacterium). La ora

actuala se considera ca insasi flora intestinala normala poate deveni un “trigger” pentru aparitia bolii prin disparitia la un moment dat al tolerantei imune normale a mucoasei intestinale. Trebuie cunoscut ca intestinul dezvolta in mod normal o toleranta la antigenele microbiene ale florei intestinale. Pierderea la un moment dat a acestei tolerante va duce la aparitia bolii.

**b) Factorii imunologici:** defecte ale imunitatii locale la nivel de mucoasa

Sistemul imun mucos normal are remarcabila capacitate de a recunoaste imunogenii la care are toleranta si a-i respinge pe ceilalti. Acest lucru se realizeaza printr-o fina balanta intre mecanismele proinflamatorii si antiinflamatori. Celulele epiteliale intestinale au capacitatea de a produce citokine prin intermediul activarii macrofagelor. Aceste citokine proinflamatorii sunt TNF alfa (tumor necrosing factor), IL-1, IL-6, IL-8 etc. Participa de asemenea in mecanismul imun si limfocitele.

**c) Factorii genetici:** la ora actuala se considera cert ca in patogeneza IBD intervine predispozitia genetica.

In acest sens exista o agregare familiala de IBD, 10-20% din pacientii cu IBD au o ruda cu aceeasi boala. Exista totodata o diferenta etnica pentru IBD: astfel ea este mai frecventa la albi si de 3-4 ori mai frecventa la evrei decit la ne-evrei.

Ca o concluzie etiopatogenetica a IBD ea apare sub actiunea factorilor de mediu (care actioneaza ca un tragaci- “trigger”) pe un fond de predispozitie genetica. Natura exacta a factorilor de mediu nu este inca exact cunoscuta, dar se pare ca flora normala poate fi incriminata , dar cu pierderea tolerantei imune mucoase la antigenii microbieni ai florei normale.

## Examine paraclinice

Examine paraclinice care participa la diagnosticul de RUH sint investigatiile biologice si investigatiile ce evidentiaza modificarile morfologice.

**Datele de laborator** ce apar modificate in puseu sint prezenta anemiei de tip feripriv, cu hipocromie si sideremie scazuta, hipoalbuminemie prin pierdere, sindrom inflamator prezent (cresterea VSH-ului, leucocitoza uneori, proteina C reactiva crescuta).

Coprocultura este utila pentru a exclude o cauza infectioasa cum ar fi dizenteria bacteriana.

**Datele endoscopice** sint absolut necesare unui diagnostic, deoarece aspectul rectocolonic demonstreaza usor diagnosticul. Ceea ce este tipic pentru RUH este afectarea totdeauna a rectului (recto-colita), caracterul continuu al leziunilor endoscopice. De aceea efectuind o simpla rectoscopie diagnosticul poate fi sugerat macroscopic, urmind a fi apoi confirmat biptic. La endoscopie este aspectul tipic *in puseu* de mucoasa care “plunge singe”. Mucoasa este friabila, cu ulceratii superficiale, cu eritem difuz, pierderea desenului vascular tipic, acoperita de mucus si puroi. In formele cronice apare aspectul de pseudopolipi inflamatorii. *In timpul remisiunii* aspectul este diferit, deoarece fragilitatea mucoasei este mai redusa, eventual persistind singerarea la atingere cu endoscopul. Mucoasa are un desen vascular sters sau absent, iar pseudopolipii pot fi prezenti.

*Biopsia* din mucoasa rectocolonica este obligatorie pentru diagnostic, ea demonstrind infiltrat inflamator cu polimorfonucleare la nivelul mucoasei (nu a tuturor straturilor), prezenta criptabceselor, exulceratii.

**Examenul radiologic** ca metoda clasica de diagnostic va arata modificari mai ales in formele cronice, unde modificarile colonice sint mai evidente. Vor apare astfel la irigografie in formele cronice un aspect granular al mucoasei afectate, pseudopolipii, pierderea haustratiilor colonica normale, cu aparitia unui aspect tubular al colonului. Valoarea irigografiei este pentru formele cronice unde poate evalua mai grosier intinderea bolii inflamatorii colonice.

**Ecografia transabdominala** poate fi utila prin aprecierea grosimii peretelui colonic in evaluarea in faza acuta (atunci cind endoscopia poate avea un risc crescut de perforatie) a extensiei colonice. Se va masura pina unde mucoasa colonica este ingrosata peste 5 mm (cel mai adesea avind 7-10 mm grosime), putindu-se astfel aprecia destul de bine extensia colonica.

**Diagnosticul pozitiv** se va pune pe seama prezentei diareei cu sînge, mucus și puroi, apoi pe aspectul endoscopic (rectosigmoidoscopie rigidă sau flexibilă sau colonoscopie) și 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).

**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 sînge 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, febră peste 38 grade C, anemie și hipoalbuminemie, sînge în cantitate mare în scaun, stare generală proastă.

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

- proctită sau proctosigmoidită (localizare rectală sau rectosigmoidiană);
- colită stîngă (afectare până la unghiul splenic);
- pancolită (afectarea întregului colon).

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

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

### Evoluția

Evoluția este sub forma unor episoade de acutizare, cu durată variabilă, de obicei săptămîni 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;
- sîngerare masivă cu anemie severă;
- cancer de colon (în timp există risc crescut);
- manifestări extradigestive severe.

## Tratamentul

**A. Igieno-dietetic.** Regimul alimentar in puseu va fi unul de crutare digestiva, cu evitarea laptelui si a lactatelor (smintina, brinzeturi fermentate), a legumelor si fructelor crude, dulciuri concentrate. In puseele deosebit de grave se poate apela la nutritia parenterala pentru citeva zile.

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

In *puseele severe* se incepe cu alimentatie parenterala cu corectie lichidiana si electrolitica, cu corticoterapie de obicei iv in doze de 100-200 mg hemisuccinat de hidrocortizon/zi (apoi oral 1 mg/kg corp/zi) si in formele septico-toxice antibioterapie in special pe anaerobi (Metronidazol).

In *formele medii* de RUH (4-6 scaune/zi) tratamentul este cu Prednison in doze de 60 mg/zi (depinde de sex, greutate corporeala, intensitatea puseului); dozele se scad cu aprox. 10 mg/sapt, astfel ca dupa aprox 4-6 sapt se ajunge la o doza de intretinere de 10 mg. Tratamentul se continua chiar in caz de remisiune timp de peste 6 luni. Alternativa este tratamentul cu *Salazopirina* 3-4 g/zi sau mai modern acid 5-aminosalicilic (*Mesalazina*) in doza de 1,5-2 g/zi (Salofalk, Pentasa, Asacol) - acesta reprezinta componentul activ al salazopirinei, iar efectele adverse sint reduse.

In *formele distale (rectosigmoidiene)* se poate administra un tratament local cu supozitoare, spuma sau microclisme cu salazopirina sau cu 5-aminosalicilic sau corticoid topic (Budesonid).

In *formele usoare* se administreaza un tratament cu mesalazina (5 ASA) 1,5-2 g/zi sau salazopirina 3-4 g/zi.

In *formele cronice continue* tratamentul este indefinit.

In *formele cronice discontinue* se trateaza puseul acut cu doze mai crescute, iar in momentul remisiunii endoscopice si histologice se trece la doze de intretinere. Intretinerea se face cu doze de Salazopirina de aprox 2-3 g/zi sau Salofalk doze de 1-1,5 g/zi.

Supravegherea endoscopica, alaturi de cea clinica poate fi utila pentru alegerea tratamentului, stabilirea dozelor si durata de tratament. Biopsia endoscopica poate aprecia mai bine efectul antiinflamator al terapiei si decide diminuarea dozelor. Trebuie retinut ca exista remisiuni clinice, endoscopice si histologice. Este util ca sa se aprecieze alaturi de remisiunea clinica (reducerea numarului de scaune, disparitia singelui si a mucusului din scaun, disparitia tenesmelor rectale) si remisiunea endoscopica (mucoasa devine aproape normala, eventual ramine o granulatie a ei sau o disparitie a desenului vascular normal). La fiecare endoscopie trebuie prelevate biopsii pentru aprecierea stingerii procesului inflamator ( biopsia are rol important in conducerea terapiei).

**C. Tratamentul chirurgical** este rar (f. rar la noi) in caz de megacolon toxic, sau rar perforatie, sau singerare necontrolata terapeutic. Se practica colectomia totala sau proctocolectomia.

Dezvoltarea cancerului colorectal poate apare la mai mult de 10 ani de boala, in caz de pancolita (intreg colonul prins) si cu displazii epiteliale severe. De aceea supravegherea endoscopica este obligatorie la cazurile de RUH cu evolutie indelungata.

## BOALA CROHN

### Definiție

BC este tot o boala inflamatorie cronica a tubului digestiv si pe care va trebui sa o detaliam putin pentru a ne face o imagine cit mai corecta asupra ei. Astfel pentru a contrazice o conceptie clasica de ileita terminala, trebuie spus ca BC cuprinde doar ileonul terminal doar la aprox. 30% din cazuri, la aprox. 50% exista afectare ileo-colonica, iar uneori e afectat doar colonul. De fapt orice segment al tubului digestiv poate fi afectat (inclusiv esofagul, stomacul, duodenul sau apendicul).

### Etiopatogenie

Etiopatogenia nu este clar cunoscuta, existind mai multe teorii etiologice. Astfel implicarea unor bacterii (micobacterium, pseudomonas) au fost evocate, rolul unor virusuri, alergii alimentare, factorii de mediu ca si fumatul sau agenti industriali, rolul unor factori genetici (familiali sau etnici) participa la aparitia si intretinerea bolii. Astfel predispozitia genetica pentru BC este mare, risc crescut la populatie evreiasca. Rolul factorilor imuni (umoral si celular), a stresului in declansarea unor pusee este cunoscut.

### Tablou clinic

Tabluol clinic poate fi sters sau absent, iar uneori poate fi sugestiv pentru boala. Ceea ce este important este sa ne gindim la aceasta entitate clinica, sa-i cautam semnele pentru diagnostic.

Semnele clinice tipice sint:

- **digestive:**
  - diareea (fara sange),
  - dureri abdominale,
  - malabsorbția,
  - leziunile perianale (fistule perianale adesea delabrante);
- **extradigestive:**
  - febra sau subfebrilitati,
  - astenia,
  - pierdere ponderale,
  - artrita,
  - eritem nodos,
  - uveita etc.

Contextul clinic in care ne putem gindi la acesta boala sint diareea cronica (chiar daca sint 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 in fosa iliaca dreapta, prezenta unor fistule cutanate. Trebuie remarcat ca totdeauna cind palpam o masa tumorala abdominala ea trebuie evaluata, deoarece e posibil sa fie un neoplasm.

### Diagnostic

Diagnosticul bolii nu este totdeauna usor si adesea avem surpriza ca el sa se faca fie **intraoperator** (cu ocazia unei interventii pentru o complicatie) fie cu ocazia unei complicatii cum ar fi o fistula digestiva. Mijloacele de diagnostic nu sint totdeauna la indemina (cum ar fi colonoscopia totala cu ileoscopia), ceea ce explica adesea pierderea diagnostica inca mare.

Diagnosticul se bazeaza in primul rind pe **endoscopie cu biopsie**. Se vor descoperi leziuni aftoide, ulceratii adinci, liniare, aspect al mucoasei in "piatra de pavaj"-ulceratiile in mucoasa inflamata vor imparti mucoasa sub aspectul unui pavaj, prezenta unor zone de stenoza inflamatorie. Aceste leziuni pot fi in ileonul terminal, colon, dar si in esofag sau duoden. Deci se vor folosi *colonoscopia totala* cu evaluarea ileonului terminal, dar si *gastroduodenoscopia*. *Biopsia* este obligatorie, ea relevind aspectul

inflamator transmural (deosebit de aspectul din RUH) de tip *granulomatos*. Prezenta ulceratiilor profunde, a fibrozei, fisurilor este regula.

**Examinarea radiologica**, mai putin fidela, este utila acolo unde endoscopia nu este accesibila. Se poate utiliza *irigografia cu reflux ileal*, sau *enteroclima* (administrare de bariu prin sonda duodenala) pentru a demonstra leziunile ileonului terminal sau chiar bariu pasaj cu urmarire la 1,2,3 si 4 ore. Aspectul patologic este de “pietre de pavaj” in ileonul terminal, prezenta unor zone de stenoza si dilatare supraiacenta, prezenta de fistule.

**Examinarea ecografica transabdominala** va releva ingrosarea peretelui intestinal in zona de inflamatie, putind astfel evalua extinderea zonei afectate. Se pot evalua zonele de stenoza si dilatare, prezenta unor eventuale complicatii ca perforatia, fistulele. Necesita un examinator dedicat cu experienta.

**Tabloul biologic** in puseu va releva sindromul inflamator cu cresterea VSH, leucocitoza, fibrinogenului, proteinei C reactive. Anemia, hipoalbuminemia pot apare .

## Stadializarea bolii

Stadializarea bolii se face dupa mai multi parametrii, care formeaza indice Best sau **CDAI** (Crohn Disease Activity Index). Acesti parametrii ar fi; numarul de scaune/zi, durerile abdominale, starea generala, simptomele extradigestive (febra, artrita), folosirea de antidiareice, palparea unei mase abdominale, prezenta anemiei si pierderea ponderala.

Mai exista o clasificare usoara a bolii Crohn, elaborata la Viena in 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-stenozanta, ne-penetranta B2 forma stenozanta B3 forma penetranta, fistulizanta

## Diagnosticul diferential se face cu:

- RUH
- colita ischemica, colita de iradiere
- neoplasmul de colon
- apendicita acuta.

## Evolutie

Evolutia bolii este caracterizata prin recidive. In general mai mult de 50% din cazuri recidiveaza dupa o rezectie initiala. Unele studii au aratat ca frecventa recidivelor este invers proportionala cu intervalul de timp de la diagnostic la prima rezectie.

## Complicatii

Complicatiile sint o regula a bolii, deoarece BC evolueaza mai intotdeauna cu complicatii. Acestea sint:

- stenozele,
- fistule interne sau externe,
- perforatia,
- formarea de abcese,
- starea septica (rara).

## Tratamentul BC

In **faza acuta** a bolii se incepe cu *prednison* (eventual HHC daca este nevoie iv) in doza de aprox 60 mg/zi scazind doza cu 10 mg/saptamina astfel ca se ajunge la



aprox 15-10 mg/zi după aprox. 6 săptămâni. Se continuă cu aprox 10 mg/zi timp de 6 luni dacă este remisie clinică, eventual încă 6 luni (cu doze tot a doua zi) de 5-10 mg. În localizările enterale se poate asocia *mesalazina* 1,5-2 g/zi. În caz de insucces a prednisonului, adăugarea de *Imuran* (azatioprina) 2-3 mg/kg corp/zi (pentru cel puțin 3 luni) sau a *Metronidazolului* 500-1000 mg/zi (dar nu mai mult de o lună, mai ales pentru localizările colonice și în special anorectale) poate fi de ajutor.

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).

*Controlul diareei* se poate face cu Imodium sau codeina.

*Tratamentul chirurgical* se adresează în special *complicațiilor* cum ar fi stenoze segmentare sau perforații sau formelor nereceptive la terapia medicamentoasă. Intervențiile pot fi rezecții segmentare cu anastomoza sau mai rar colectomia cu anastomoza ileorectale sau panproctocolectomia cu ileostomie (în formele recidivante severe și invalidizante).

Uneori se încearcă procedee endoscopice de recalibrare a stenozelor.

După rezecții segmentare terapia prelungită cu Mesalazina sau Budesonid poate preveni recidivele sau poate să remita puseele.

## CANCERUL COLORECTAL

Cancerul colorectal reprezinta o problema de sanatate publica, avind in vedere ca in multe tari europene este primul pe lista neoplaziilor. Chiar daca neoplasmul pulmonar predomina la barbati, iar cel ginecologic la femei, insumarea pe cele doua sexe face ca in multe state neoplasmul colorectal sa fie prima cauza de malignitate.

### Epidemiologie

În Franta este pe primul loc (15% din totalul cancerelor), iar in Romania este primul dintre cancerurile digestive. Frecventa cancerului colorectal variaza cu zona geografica, fiind foarte frecvent in Europa si SUA, dar mai putin frecvent in America de Sud si Africa. Aceste diferente geografice tin in primul rind de obiceiurile alimentare si in oarecare masura de factori genetici.

Incidenta acestui cancer este de aproximativ 30-40 la 100000 locuitori in tarile din Europa de vest, iar in Romania de aprox 10/100000 locuitori (cu oarecare rezerve asupra raportarii).

Privitor la raportul dintre sexe pentru colon este aproape egal la cele doua sexe, iar pentru rect el este ceva mai frecvent la barbati (raport B/F aprox. 1,5-2/1).

Problema deosebita a acestui cancer este ca el este oarecum prevenibil, deoarece la ora actuala este clar stabilita filiatia acestui neoplasm (adenom-carcinom), astfel ca depistarea activa a polipilor si indepartarea lor va preveni aparitia neoplasmului. De asemenea este cunoscut rolul factorului genetic (sindromul Lynch) in aparitia neoplaziei de colon.

### Etiopatogenie

Pentru neoplasmul de colon sunt stabiliti mai multi factori implicati in producerea lui. Astfel exista:

- rolul factorilor alimentari
- rolul (discutabil) al acizilor biliari
- rolul starilor predispozante

a) **Factorii alimentari** sunt implicati in etiopatogenia acestui neoplasm (pe baza unor studii epidemiologice) considerindu-se ca protectori consumul de verdeturi, dieta cu fibre, calciul si vitaminele. Factori alimentari negativi sunt considerati: excesul de grasimi animale si proteine, carnea rosie, alcoolul si aportul caloric excesiv.

b) **Rolul acizilor biliari** in etiopatogenie ramine discutabil, dar exista studii experimentale care le arata implicarea. Unele studii epidemiologico-clinice au aratat o relatie intre colecistectomie si cresterea frecventei prin neoplasm de colon (mai ales colon drept). Aceste studii isi asteapta confirmarea.

c) **Starile predispozante** pentru neoplasm de colon se considera a fi:

- polipii colo-rectali
- polipoza colica familiala
- bolile inflamatorii ale colonului (rectocolita ulcero-hemoragica si boala Crohn cu evolutie indelungata)
- predispozitia familiala
- sindromul Lynch.

**Polipii colo-rectali** reprezinta o situatie frecventa in practica gastroenterologica, astfel ca aproape 10% din persoanele de 50 de ani si pina la 30% la persoanele peste 70 de ani prezinta polipi colonici. Acesti polipi pot fi: adenomatosi (adenoame) si hiperplazici.

*Polipii adenomatosi* (polipi adevarati) sunt de mai multe tipuri histologice: tubulari, tubulo-vilosi si respectivi vilosi. Cel mai mare potential de malignizare il au polipii vilosi, iar cel mai mic cei tubulosi. Polipii hiperplazici (inflamatori) nu au potential 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 verdeturilor 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 face necesară descoperirea prin colonoscopie a polipilor și realizarea polipectomiei endoscopice, realizând astfel cea mai bună profilaxie a neoplasmului rectocolic.

**Polipoza colica familiala** 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 regulă. De aceea este necesară 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 vârstă tină a cancerului și asocierea adesea 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 una 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 pusă sub 50 de ani.

Elementele care sugerează că este un sindrom Lynch sunt descoperirea unui neoplasm de colon la vârstă tină 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 (tumora-nodul-metastaza) sau mai frecvent după **clasificarea Dukes** în următoarele stadii (A, B, C și D):

- stadiul A – tumora localizată la mucoasă;
- stadiul B1 – tumora ce ajunge la musculară proprie;
- stadiul B2 – tumora invadează întreg peretele colonului (fără a afecta ganglionară)
- stadiul C – tumora 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

singele poate fi rosu, visiniu, poate sa fie amestecat cu scaunul, sa-l tapeteze sau poate fi doar emisie de scaun sau scaun cu glere. De mare importanta practica este atitudinea pacientului si mai ales a medicului in fata unei rectoragii. Astfel rectoragia la pacientul adult si virstnic va fi considerata intotdeauna ca posibil maligna si doar dupa excluderea unei cauze serioase se va considera posibilitatea unei boli hemoroidale sau fisuri anale. Folosind aceasta strategie vom avea o sansa mai mare de a descoperi in timp util un neoplasm si a nu intirzia nejustificat prin supozitia de hemoroizi.

**Tulburarile de tranzit** pot sugera uneori un neoplasm de colon. Constipatia rebela si exacerbata poate sugera un neoplasm de colon sting, iar diareea poate apare in neoplasmul colonului drept. Bineinteles ca nu orice tulburare de tranzit poate sugera un neoplasm, dar impreuna cu alte semne, mai ales la un virstnic poate reprezenta un semnal de alarma.

**Sindromul subocluziv** cu oprire intermitenta si incompleta a tranzitului fecal-gazos poate ridica suspiciunea de neoplasm de colon.

**Sindromul anemic** poate fi un semn de neoplasm de colon. Anemia este de tip feripriv (hipocroma, microcitara) putind fi o anemie usoara sau moderata. Nu este obligator ca sa fie precedata de rectoragie, deoarece pierderile microscopice sunt frecvente. Dar in fata unui sindrom anemic fara o pierdere sanguina vizibila trebuie ca medicul sa gindeasca la o pierdere microscopica prin colon si deci la un neoplasm.

Neoplasmul de colon este adesea complet asimptomatic mai ales in stadiile incipiente. Satisfactia descoperirii de catre medic a unei mase tumorale abdominale (neoplasm avansat) sau a unui ficat tumoral metastatic este nula, deoarece cazul este de obicei depasit terapeutic.

Din nefericire exista inca cazuri la care diagnosticul de neoplasm de colon se pune cu ocazia unei interventii de urgenta pentru ocluzie intestinala.

## Diagnostic

Diagnosticul neoplasmului rectocolonic se face prin urmatoarele mijloace diagnostice:

- rectoscopia rigida
- rectosigmoidoscopia flexibila
- colonoscopia
- irigografia
- testul hemocult.

**Rectoscopia rigida** necesita un rectoscop rigid, metalic si permite examinarea a aprox. 20-25 cm din rectosigmoid. Aparatul nu este scump, tehnica nu este dificila dar permite un diagnostic in numeroase centre chiar de mici dimensiuni. Impreuna cu tuseul anal si anuscopia (care diagnostica patologia canalului anal si a ampulei rectale) pot evalua corect regiunea distala a tubului digestiv.

**Rectosigmoidoscopia flexibila** utilizeaza sigmoidoscopul flexibil (fibroscopul) pentru diagnostic. Permite evaluarea exacta a colonului sting (cel mai adesea pina la unghiul splenic al colonului) locul unde se afla 70-80% din neoplasmul de colon. Tehnica este relativ facila, pregatirea pacientului se poate face doar cu clisme (2 clisme cu Enemax), iar disconfortul pacientului nu este foarte mare (examenul se face si ambulator).

**Colonoscopia** este metoda ideala de examinare a colonului, deoarece poate vizualiza orice leziune in colon si permite preluarea de biopsii. Permite si masuri terapeutice cum ar fi polipectomia endoscopica (ca profilaxie secundara a neoplasmului de colon). Colonoscopia este o tehnica medicala laborioasa, scumpa, cu disconfort pentru pacient (relativ dureroasa) si o pregatire a colonului speciala (purgatie cu 3-4 litri de Fortrans in prezinta examenului). Este singura care poate evidentia leziuni vasculare a colonului (angiodisplazia colonului) putind explica anemia neexplicata si poate face si hemostaza endoscopica.

**Irigografia** evidentiaza colonul prin opacifierea retrograda a colonului cu substanta baritata. Tehnica in dublu contrast (utilizind si aer) este utila. Nu permite biopsie din leziunile suspecte si nu permite masuri terapeutice (polipectomie). Tehnica este metoda cea mai raspindita de evaluare a colonului, dar are o sensibilitate

diagnostica net inferioara colonoscopiei. In Romania prin existenta doar a citorva centre de endoscopie este metoda cea mai folosita.

In perspectiva se anticipeaza folosirea **CT spiral** pentru reconstructia colonului si care sa permita diagnosticul patologiei de tip neoplasm sau polipi mari. De asemenea in unele centre dedicate **ecografia transabdominala** si mai ales **hidrosonografia** pot in unele cazuri sa diagnostice neoplasmul de colon. **Echoendoscopia** permite aprecierea extensiei in straturi a neoplasmului.

**Testul Hemocult** permite determinarea hemoragiilor oculte in scaun. Este mai mult un test screenig, populational, care are ca scop descoperirea persoanelor suspecte si care vor fi supuse apoi examenilor endoscopice. Testul Hemocult este recomandat se fie facut anual, in general dupa virsta de 50 de ani. Testul Hemocult II mai modern nu necesita o pregatire speciala si are o sensibilitate superioara.

## Diagnosticul diferential al cancerului de colon

Problemele de diagnostic diferential ale acestei afectiune sunt date in special de diferentierea rectoragiei. Principalele cauze sunt:

- boala hemoroidala si fisura anala
- boala Crohn
- rectocolita ulcerohemoragica
- diverticuloza colonica
- colita ischemica si colita radica (postradioterapie)
- angiodisplazia colonica (singerare predominant in colonul drept, la virstnici, prin leziuni de tip angiomasos).

In fata unui sindrom anemic se va cauta daca anemia este de tip feripriv, iar in aceasta situatie cauza cea mai probabila si mai putin evidentiabila tine de tubul digestiv (esogastric, intestin sau colon).

## Evolutia

Evoluția neoplasmului de colon depinde de momentul descoperii si respectiv operarii. In cazul unui stadiu Dukes A supravietuirea la 5 ani este de aproximativ 90%, iar in Dukes C de aproximativ 50%. In fata unui neoplasm cu metastaze hepatice (Dukes D) supravietuirea este foarte redusa.

**Complicatiile** cele mai frecvente ale neoplasmului de colon sunt metastazarea, ocluzia intestinala, perforatia.

## Tratament

Tratamentul neoplasmului de colon este cel **chirurgical**. Interventia se va face cit mai repede, iar tipul de interventie va depinde de localizare. Evaluarea preoperatorie va cuprinde evaluarea extensiei ganglionare cit si a metastazarii pulmonare, hepatice sau peritoneale.

**Chimioterapia** postchirurgicală este indicată pacientilor din stadiile Dukes B2 si C. Se folosesc scheme ce contin 5 fluoro- uracil asociat cu acid folinic (sau cu levamisolul). Avind in vedere cresterea supravietuirii postchimioterapie este indicat ca dupa chirurgie pacientul sa fie trimis pentru continuarea tratamentului la medicul oncolog.

**Radioterapia** se adreseaza in special cancerului rectal, care prin pozitia in micul bazin nu poate fi intotdeauna corect rezecat (cu evidare ganglionara).

**Profilaxia cancerului colonic** reprezinta o cerinta actuala a medicinei, avind in vedere locul fruntas al acestui neoplasm in lume.

-**profilaxia primara** consta din masurile de educatie alimentara care se intind pe un numar mare de ani si care constau din educatia populatiei de a consuma cit mai multe verdeturi, o dieta bogata in fibre (piine integrala, cereale), calciu si de a reduce grasimile, excesul de proteine (mai ales carne rosie).

-**profilaxia secundara** consta in inlaturarea cauzelor ce pot duce la neoplasm colonic si in special descoperirea polipilor si realizarea polipectomiei endoscopice.

Descoperirea polipilor in populatia generala este destul de dificila din cauza numarului imens de explorari endoscopice ce ar trebui facute. De aceea se recomanda teste de tip Hemocult, urmate de colonoscopie la persoanele gasite cu test pozitiv. Colonoscopia de supraveghere mai trebuie efectuata la persoanele cu risc crescut de cancer: boli inflamatorii ale colonului, ascendenti cu cancer de colon, istoric de polipi colonici.

Screeningul molecular va reprezenta in viitor metoda ideala de profilaxie secundara prin decelarea mutatiilor genetice prredispozante pentru neoplasm de colon.

Dupa resectia chirurgicala a unui neoplasm de colon se poate utiliza dozarea ACE (antigenul carcino-embrionar) pentru evidentierea aparitiei eventualelor recidive locale. Urmarirea ecografica si CT pentru eventualele metastaze este utila.

## 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 constipatiei 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 multitudine de sinonime cum ar fi intestinul iritabil, diaree nervoasă, dar probabil cea mai sugestivă denumire ar fi de “unhappy colon” (colon nefericit).

Pacienții cu colon iritabil consultați în general o multitudine 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 stress prelungit. Nevroza anxios-depresivă este frecventă la acești pacienți, astfel că în fața medicului ei vor prezenta o istorie a bolii foarte amanunțită, 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 unor stări emotionale, stress.

Ceea ce trebuie menționat este că colonul iritabil este o *boală funcțională*, deci leziunile organice, decelabile prin tehnici paraclinice sunt absente.

### Tabloul clinic al colonului iritabil cuprinde:

- *durerile abdominale* sunt 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, caracteristica este alternanța constipatiei cu diareea. Emisia scaunului este adesea sub forma de schibale (scaune dure, fragmentate) acoperite cu mucus. Adesea poate apărea falsă diaree, în care după aceste scaune dure urmează continuarea cu scaun lichid de iritație colonică. Scaunele diareice apar ocazional, cel mai adesea sub forma unor scaune imperioase, adesea matinale, postprandiale sau la emoții (înainte de examene).
- *emisia de mucus* este frecventă, însoțită eliminarea scaunului (în special cel dur sub forma de schibale). Singele nu apare în scaun în tabloul de colon iritabil, dar scaunele dure, tari pot crea fisuri anale ce pot sîngeră.
- *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 tranzitor.

### 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 care 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 defecatiei.

Criteriile Manning au fost revazute si usor modificate la Roma (modificari privind pasajul scaunului) ele deveniind **criteriile de la Roma**.

### Diagnosticul paraclinic

Diagnosticul paraclinic al colonului iritabil constain excluderea bolilor organice abdominale si consta din urmatoarele investigatii:

- anuscopie,rectoscopie, colonoscopie (eventual irigografie) pentru evidentierea patologiei organice de colon;
- gastroscopie pentru evidentierea eventualelor suferinte gastrice;
- ecografie abdominala si pelvina pentru evidentierea suferintelor colecistului, pancreasului,organelor genitale;
- evaluarea radiologica a intestinului (enteroclima sau bariu pasaj cu urmarire) sau enteroscopie pentru patologie organica enterala.

Diagnosticul de colon iritabil se pune prin excluderea leziunilor organice la aceste investigatii si prin criteriile de incadrare clinica in colon iritabil (criteriile Manning).

### Diagnosticul diferential

Diagnosticul diferential al colonului iritabil se face cu:

- neoplasmul de ano-rectal si neoplasmul decolon
- boli inflamatorii colonice (RUH, boala Crohn)
- diverticuloza colonica si diverticulita
- deficitul de lactaza
- dispepsia functionala.

### Evolutie

Evolutia colonului iritabil este favorabila, deoarece nu apar complicatii.

In general boala evolueaza vreme indelungata,cu perioada mai linistite sau cu exacerbari, de obicei legate de perioadele de stress. Exista unele situatii in care colonul iritabil este asociat cu diverticuloza de colon (avind in vedere ca diverticuloza este o boala frecventa mai ales la oameni mai in virsta).

### Tratamentul colonului iritabil

Tratamentul acestei boli este in general dificil, iar rezultatele se lasa adesea asteptate. Fiind vorba de o patologie functionala in care componenta psihica este destul de importanta, rolul echilibrarii psihice este important.

1. **Dietetic.** Dieta va fi in cazurile in care predomina constipatia una bogata in fibre alimentare.Daca dieta nu este suficienta, constipatia se va combate cu laxative de tip Forlax (cresc volumul scaunului). Se va indica o dieta pe care pacientul o tolereaza, evitindu-se alimentele care produc simptome.
2. **Medicamentos.** Terapia va consta din medicamente:
  - *antidiareice*, care combat diareea (in cazuri cu diaree) cum sunt Smecta (smectita) sau Imodium (loperamid).
  - *antispastice*. Durerea se combat cu medicatie de tip antispastic: Spasmomen (blocant al canalelor de calciu), Debridat, Dicetel, No-Spa. Medicatia se administreaza la nevoie, incercind sa se gaseasca medicatia eficienta la pacientul tratat (se schimba medicatia pina se descopera medicamentul cu efect maxim).
  - *sedative*. Medicatia sedativa este adesea utila (Hidroxyzin, Rudotel), la fel psihoterapia. Adesea infirmarea diagnosticului de neoplasm de colon (pe care pacientul si-l imagineaza) poate duce la ameliorarea simptomelor pacientului. In colonul iritabil dieta si terapia este in general individualizata, iar rolul increderii pacientului in 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 intoleranță 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 - 30 cazuri la 100.000 locuitori.

Boala a fost amplu descrisă în Olanda după cel de al II-lea Război Mondial, deoarece carența de grâu din război 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 obligator la atrofie vilozitară, ci doar 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.

Intreruperea 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 ale mucoasei intestinale sunt extrem de lente sau absente.

### Morfopatologie

**Macroscopic**, mucoasa intestinală patologică apare sidefiu-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 apare la orice vârstă, adesea chiar fără diaree sau steatoree. În formele mai puțin tipice semnele care pot să ne facă 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 copilul începe să aibe scaune moi, cu miros neplăcut și apar crampe intestinale. Apare anemia, hipoproteinemie și cu ea edemele.

În **formele adultului** apare 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, altelei 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. Un element clinic important poate 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, statură mică, hipocalcemie, boli dermatologice etc.

## Diagnostic

Diagnosticul se face în principal prin 2 metode:

- **serologică** - determinarea anticorpilor anti gliadină, antiendomisiu și anti reticulină.
- **biptică** - prin efectuarea prin endoscopie a biopsiei de D II (duoden II) sau prin sondă intestinală (Quinton) a biopsiei jejunale.

Determinarea anticorpilor anti gliadină are o sensibilitate de aprox. 70 % din boala celiacă. Ei devin nedetectabili în timpul regimului fără gluten. Anticorpii antiendomisiu sunt foarte sensibili (peste 90 % din cazuri de boală au acești anticorpi prezenți), deci sunt mai sensibili decât anticorpii anti gliadină. Titrul celor 3 anticorpi din boala celiacă scade până 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. Testele serologice sunt relativ scumpe.

Biopsia din duodenul II prin duodenoscopie (la vedere) sau din jejun prin biopsia intestinală oarbă (sonda Quinton) va demonstra în formele tipice, atrofii vilozitare. De reținut că serologia bolii celiace este pozitivă la 80 - 100 % din cazuri în formele avansate, dar scăzută în stadiul inițial. De aceea, biopsia intestinală (cu luarea de 2 - 4 fragmente) se va face în toate cazurile suspectate.

### Alte teste paraclinice

- determinarea steatoreei - care este zilnic de obicei între 7 - 50 g;
- 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) sau global.

**Diagnosticul pozitiv**, se face pe baza sindromului diareic, steatoreea și malabsorbția apărând mai târziu.. Anamneza alimentară la fel ca antecedentele familiale, pot 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 nediagnosticate, va apare progresiv malabsorbția care va duce în cazuri severe la moarte. O altă cauză de moarte este dezvoltarea de tumori limfatice în special limfom intestinal. Alte cancere favorizate de boala celiacă ar fi : cancerul esofagian, 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 va elimina din alimentație făina de grâu, orz, ovăz și seară. 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 antigliadină, 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 aibe 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 cele de alimentație (astfel de asociații există în Olanda).

### **B. Medicamentos**

Când nu apare răspunsul clar la eliminarea glutenului alimentar (posibil 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 ce vor desface dizaharidele.

Dizaharidele sunt compuși formați din două molecule de monozaharid (lactoza = glucoza + galactoza) care sub acțiunea dizaharidazelor se desfac la monozaharide ce vor fi apoi absorbite în intestin. Dizaharidale din intestin sunt: lactaza, maltaza, sucraza și trehalaza, iar substratul asupra cărora ele acționează sunt: lactoza, maltoza, sucroza și trehaloza. Localizarea activității secretorii a dizaharidazelor se face la nivelul marginii în perie enterocitară. Există o programare genetică a secreției de dizaharidaze la nivelul marginii în perie intestinală, astfel ca pierderea acestei capacități 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 sucraza, maltaza sau trehalaza).
- *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 va face imposibilă 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 mediatorii chimici prokinetici (serotonina, bradikinina). Totodată 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 borborigme, flatulență.

*De reținut* că amploarea manifestărilor clinice depinde de:

- gradul deficitului de dizaharidază (total sau parțial);
- cantitatea de dizaharid consumată odată.

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 la populațiile neconsumatoare tradiționale de lapte (aborigeni din Australia, eschimosi, indienii din America, chinezi) au un deficit de lactază la adulți de 40-90%. Populațiile care istoric 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 lactază, 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 represiune a activității lactazice. Astfel un adult mai are aprox. 5-10% din nivelul lactazic al noului născut. Acest deficit

primar reprezinta o conditie ereditara de grup etnic, fara legatura cu asezarea geografica, conditii de mediu sau consum actual de lapte. Se considera ca persistenta activitatii lactazice reprezinta o *mutatie genetica adaptativa* (produsa la populatiile crescatoare de animale si consumatoare de lapte), iar deficitul de lactaza este astfel o conditie relativ normala.

**Deficitul de lactaza dobindit (secundar)** apare in unele boli inflamatorii intestinale: enteropatie glutenica, boala Crohn, RUH, lambliaza, enterita de iradiere, sindromul de intestin scurt.

## Morfopatologie

La examenul microscopic mucoasa intestinala are aspect normal, inclusiv vilozitatea si marginea in perie. Folosirea unor tehnici imunohistochimice pune in evidenta scaderea sau absenta aparatului enzimatic la nivelul marginii in perie. Doar in deficitul de lactaza secundare apar modificarile bolii de baza.

## Tabloul clinic

Semnele clinice ale bolii sint relativ tipice si totusi adesea sint ignorate de bolnavi ani de zile. Semnele bolii difera de intensitatea deficitului de lactaza si de cantitatea de lactoza consumata. In mod tipic, dupa consumul de lapte sau a derivatelor de lapte, la bolnavul cu deficit de lactaza apar la citeva zeci de minute balonare, borborisme, scaune apoase explozive, flatulenta.

## Diagnostic

Pornind de la semnele clinice evidente sau de suspiciune clinica, se poate efectua la nivel de ambulator o proba alimentara, cerind bolnavul sa ingere 250-300 ml lapte, pe stomacul gol, fara alte alimente si sa urmareasca efectul timp de 2-3 ore. Daca apar semnele clinice descrise diagnosticul este clar.

**Testul de toleranta la lactoza (TTL)** care consta in 3 faze: clinica, biologica si radiologica. Se determina bolnavului glicemia a jeun, dupa care se administreaza 50 g lactoza in 400 ml apa si un pachet de sulfat de bariu. Se recolteaza glicemii la 30, 60, 90 si 120 minute (simplificat doar la 1 si 2 ore) si se efectueaza o radiografie abdominala pe gol la 1 ora.

Interpretarea rezultatelor:

- *clinic*: aparitia la citeva zeci de minute a diareei, cu flatulenta, borborisme indica un test clinic pozitiv (posibilitati de eroare dupa gastrectomie unde nemaiavind frina pilorica apare diaree osmotica data de lapte);
- *biologic* absenta cresterii glicemiei cu mai mult de 25% din valoarea a jeun este un test pozitiv (nedesfacindu-se lactoza in glucoza si galactoza, glicemia va ramine in platou.
- *radiologic* in deficitul de lactaza va apare dilutia masei baritate (prin hipersecretie), aroenterie cu distensia anselor si un tranzit intestinal foarte accelerat, de obicei coloana de bariu ajunge in colon la o ora.

**Testele respiratorii** de determinare a deficitului de lactaza sint foarte moderne, dar necesita aparatura relativ complexa. Se utilizeaza marcarea lactozei cu  $^{14}\text{C}$  cu determinarea  $\text{CO}_2$  marcat in aerul expirat sau doar lactoza cu determinarea  $\text{H}_2$  in aerul expirat (o creste a  $\text{H}_2$  expirat  $> 20\text{ppm}$  la 3-6 ore de la ingestie sugereaza un deficit de lactaza).

**Determinarea lactazei in biopsie** necesita ideal o biopsie jejunală (prin biopsie intestinala) sau eventual o biopsie duodenala la gastroduodenoscopie cu determinarea valorii lactazice (permite o evaluare cantitativa a deficitului). Metoda este laborioasa, necesita biopsia.

## Diagnostic

**Diagnosticul pozitiv** se face pe semnele clinice si apoi testele descrise mai sus. Formele usoare se diagnostica mai dificil.

**Diagnosticul diferential** trebuie facut cu alergia la lapte (uneori la copii), cu intoleranta osmotica la lapte (stomac rezecat), cu intoleranta psihogena la lapte (pacientii au “scirba” fata de lapte).

### **Evoluția**

*Evoluția bolii* la adult este favorabila, deoarece majoritatea pacientilor isi restring ei insisi alimentatia, evitind lactatele. La unele cazuri, mai ales nediate diagnosticate pot apare conditionari multiple, cu diaree prelungita, uneori chiar malabsopbtie.

### **Tratament**

In cazul acestei afectiuni tratamentul este clar **igiено-dietetic** si el consta din reducerea sau scoaterea completa a laptelui si produselor lactate din alimentatie (aceasta depinzind de rezerva de lactaza ce mai exista). Astfel o cana de lapte contine aprox. 12 g de lactoza, iar ordinea desrescatoare a continutului de lactoza este iaurtul, brinza proaspata si brinzeturile fermentate. Va trebui educat bolnavul asupra formelor alimentare in care laptele nu este evident (budinci, pireu de cartofi, ciocolata, bomboane, unele supe-crema etc).

Se poate folosi laptele fara lactoza (mai ales pentru deficitul congenital de lactaza unde alimentatia noului nascut se face foarte restrictiv). Pentru adulti solutia a venit in ultimul timp prin aparitia pe piata a preparatelor ce contin lactaza (de origine bacteriana) cum ar fi preparatul Lactaid. Administrarea concomitent cu masa a 2-3 tb de Lactaid va asigura asimilarea lactozei si va impiedeca aparitia simptomelor clinice binecunoscute de bolnav.

Celelalte deficite dizaharidazice sint foarte rare; astfel in deficitul de sucraza se va exclude zaharul, in deficitul de maltaza se va exclude amidonul iar in deficitul de trehalaza ciupercile tinere.

## SINDROMUL DE MALABSORBTIE (SM)

### Definiție

Sindromul de malabsorbție (SM) reprezintă o situație patologică caracterizată 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) și cu tulburarea 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 marginii în perie intestinale.

*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, ce 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 prin 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, activ pentru glucoză și galactoză și pasiv pentru fructoză (mecanismul activ energodependent, iar cel pasiv energoindependent).

*Xiloza* ( monozaharid pentozic) se absoarbn 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 suctul 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 (rezeecție 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, colita colagenă, colita limfocitară, sindromul Verner Morrison ).

## **Forme clinice ale SM**

- SM prin maldigestie
- SM prin tulburări de absorbție intestinală
- SM mixt - unde apar atât tulburări ale digestiei cât și a 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 de 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 apare roșie, depapilată, apar ragade bucale. Unghiile suferă decolorări și se rup, pilozitate 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 apare 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.

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

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

După diagnosticarea malabsorbției prin steatoree, urmează 2 etape obligatorii:

a) stabilirea etiologiei (locului de producere) al 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 gastrinемiei (diagnosticul de gastrinom), eventual chimism gastric stimulat cu Pentaгаstrină.
- 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 crescut);
  - aspectul imagistic modificat al pancreasului (eco, 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 polypeptide) poate pune diagnosticul de VIP-om sau holera pancreatică (diaree severă, apoasă) cu hipopotasemie.
- intestinală:
  - bariu pasaj cu urmărire intestinală sau enteroclimă pot 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 pancreatogen (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 a acesteia.
  - 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 jejunal 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 microbială intestinală (după administrarea de glucoză).

b. **Consecințele biologice** ale sindromului de malabsorbție sunt reprezentate de scăderea diversilor parametri biologici. Apare hipoproteinemia cu hipoalbuminemie, anemie feriprivă sau/și macrocitară, hipocolesterolemie cu hipolipemie, scăderea indicelui de protrombină, hipopotasemie, hipocalcemie, hiponatremie.

### 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 apare deficitul ponderal și nici modificarea parametrilor biologici sanguini (proteinemie, albuminemie etc). Neoplasmul de colon (în special cecoascendent) se însoțește de pierdere ponderală, diaree, anemie feriprivă și va trebui deosebit de SM). În caz că apar și metastazele hepatice, poate

apărea 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. Denuțria evoluează spre cașexie, iar tulburările biologice necorectate se agravează. Un exemplu elocvent este boala celiacă (enteropatia glutenică) care 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 acestea.

## 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). In 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 obligator din alimentație grâul, orzul, ovăzul și secara), dar se va permite folosirea orezului și a făinii de orez, făina de mălai, cartofii) sau *deficitul de lactază* ( unde se vor scoate complet lapatele și derivații din lapte).

În *pancreatita cronică* regimul va evita complet consumul de alcool și va fi cu o cantitate redusă de grăsimi. În *diareele 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 blocanți 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 sau 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 substanța 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 ca doza administrată să fie suficient de mare (luând ca element de orientare conținutul de lipază în care trebuie să fie în caz de SM pancreatogen de minim 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 înaintea administrării) lipaza 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 (Nifuroxazid) 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 mesalanină, 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 ia 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 B12 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) cât și cele hormonale atunci când ele apar.

Scopul terapiei în SM este rezolvarea etiologică (sau patogenetică) și corectarea tulburărilor biologice secundare ce au apărut.

## PANCREATITA CRONICA

### Definiție

Pancreatita cronică (PC) este o afecțiune inflamatorie cronică a pancreasului, cu evoluție progresivă, ce evoluează spre distrucție pancreatică exocrină și endocrină, evoluând spre insuficiența 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 boală 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 obligator) de durere abdominală cu localizare epigastrică sau periombilicală, uneori durere “în bară”, durerea putând fi uneori declansată de mese abundente.

Prezența steatoreei (scaune voluminoase, pastoase, cu miros ranced) este un semn destul de tardiv, cînd 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 deosebit de important să facem anamneza colatela (la apartinători) pentru a afla consumul excesiv și îndelungat de alcool.

### Etiologia

a) **Alcoolismul cronic** este cea mai importantă cauză de pancreatită cronică, generînd peste 90% din PC. Doza toxică de alcool pur este de peste 60-70 ml alcool/zi la barbat și peste 40 ml alcool/zi la femeie. La autopsie >45% din alcoolicii cronici au modificări morfologice de PC, chiar dacă clinic nu aveau nici un semn de boală. Simptomele clinice de PC se instalează în general tîrziu, după 10-20 de ani de “heavy drinkers”. La unii pacienți pot apărea concomitent și leziuni de tip hepatopatie etanolică (steatoză, hepatită alcoolică sau chiar ciroza hepatică etilică).

b) **Litiaza biliară** deși este un factor cert pentru PA, nu este un factor generator de PC. Astfel justificarea unei colecistectomii asimptomatice pentru a preveni apariția unei PC este nejustificată, la fel ca și legarea, cu ocazia unei colecistectomii, a leziunilor cronice pancreatice de o litiaza biliară veche.

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

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 insuficiența fuziunii 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), hemocromatoză (diabetul bronzat – cauza este depunerea de fier în ficat, pancreas, miocard)

### Patogenia

În condițiile alcoolismului cronic, pancreasul se secretă un suc pancreatic cu o concentrație proteică mai mare decît la normali. Aceste proteine pot precipita, formînd 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 “litostatina” (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, altele 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 (greseli de diagnostic intraoperator în absența biopsiei).

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

## Diagnosticul

Boala are cel mai adesea un debut insidios, uneori fiind dificilă diferențierea de pusee 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 (posibil existența unui factor genetic).

**Clinica** este dominată de *durere* care poate fi epigastrică, periombilicală sau în bară. Adesea ea poate iradia în spate. Ea poate fi trenantă, supărătoare, mai rar ocazională, dar alteori poate fi intensă, cronică, 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 compresiunea capului pancreatic pe coledoc, *sindromul de malabsorbție cu steatoză*, *diabet 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 să existe suspiciunea unui revarsat pleural sau peritoneal pancreatic (bogat în enzime pancreatice).

## Examenul paraclinic

**Biologia** poate arăta o ușoară sau moderată creștere a *amilazemiei*, *amilazuriei* sau a *lipazei serice*. Valorile nu sunt așa crescute ca în pancreatită 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 grasimilor** în scaun poate arăta *steatoză* (mai mult de 7 g de lipide pierdute prin scaun /zi) prin testul cantitativ sau eventual un test semicantitativ (prin colorația scaunului cu roșu Sudan). **Dozarea pierderilor de proteine** prin scaun-creatoză la peste 2,5 g/zi exprimă maldigestia proteică.

Glicemia poate fi crescută din cauza unui diabet secundar, sau 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 PC asimptomatice 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 chiar 10 – 15mm) cu prezentarea de calculi

virsungieni (imagini hiperecogene în duct, umbră posterioară), prezența unor pseudochiste pancreatice (imagini transsonice cu dimensiuni variabile în general de la 1-10 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 metodă exactă și fidelă de diagnosticare a modificărilor morfologice din PC, cit și de urmărirea evoluției acesteia în timp. Ea este indicată în toate cazurile de evaluare inițială sau în cazurile în care ecografia nu este transantă. Vizualizarea unor calcificări minore, posibilitatea de a evalua chiar și bolnavii obezi sau balonați o face superioară ecografiei (dar și prețul este net superior).
- *Pancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP)* pune în evidență aspectul morfologic al ductului pancreatic, cu aspectul 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* îmbină endoscopia cu ecografia și este o metodă utilă și fidelă de diagnostic a PC. Prețul f. mare al aparatului, absența unor astfel de centre în România o fac prohibitivă.

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

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

*Testul PABA* (sau testul cu bentiromida) constă din administrarea unui polipeptid atasat 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 fluoresceina. Sub efectul esterazelor pancreatice fluoresceina este desfacută, se resoarbe și se va elimina urinar, unde 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** sint:

- PC recidivantă, unde puseele acute survin pe un fond de PC;
- PC persistentă, unde durerea este cvasipermanentă;
- PC asimptomatică.

**Forme anatomopatologice de PC** sint:

- PC obstructivă - cu dilatare importantă de duct Wirsung;
- PC calcifiantă - unde predomină calcificările din parenchimul pancreatic;
- PC formă 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 uneori un efect

benefic pe durere , dar nu intotdeauna. Cu timpul va apare maldigestia, cu denutritie secundara.

## Complicații

Complicatiile PC pot fi:

- pseudochistul pancreatic,uneori chiar compresiv;
- abcesul pancreatic ce se produce prin infectarea unui pseudochist pancreatic;
- ascita recidivanta bogata in amilaze, de obicei nu foarte abundenta, ce poate fi sero-citrina sau eventual hemoragica (de aceea in fata unei ascite neelucidate se4 vor determina intotdeauna si amilazele din lichidul de ascita);
- icterul obstructiv prin comprimarea coledocului de capul pancreatic hipertrofic (diferentiere diagnostica dificila cu neoplasmul cefalic pancreatic);
- tromboza venei splenice sau venei porte prin inflamatie de vecinatate.

## Tratament

### A. Dietetic

Se vor incepe prin unele masuri dietetice, in care cea mai importanta este suprimarea completa si definitiva a alcoolului. Se vor evita mesele abundente, bogate in grasimi, dar si in proteine, care vor stimula secretia pancreatica putind exacerba durerile.

Episoadele acute de PA pe fondul unei PC se vor trata prin internare, repaus alimentar, alimentatie parenterala, eventual sonda naso-gastrica, medicatie analgezica, medicatie antisecretorie acida (aciditatea duodenala ar stimula secretia pancreatica).

### B. Medicamentos

Tratamentul medicamentos al PC consta din medicatie:

- analgezica pentru episoadele dureroase (Algolcalmin, Piafen, Tramal, Fortral).
- substituenti enzimatici pancreatici care pot ameliora simptomele prin reducerea secretiei pancreatice, avind un efect de biofeed-back negativ. Dozele trebuie sa fie mari, chiar in absenta malabsorbției. Se vor folosi preparate cu continut mare de lipaza: Creon, Panzytrat, Festal, Cotazym, Nutryzym, Digestal forte etc. Se prefera preparatele gastroprotejate (enterosolubile) din cauza neutralizarii lipazei prin actiunea sucului gastric acid. Dozele vor fi mari de cel putin 2 tb/masa.

In prezenta maldigestiei cu malabsorbție doza de fermenti de substitutie trebuie sa fie mare, de cel putin 20000 U lipaza/masa. De aceea se vor citi cu exactitatea continutul de lipaza a unui produs administrat. In general un preparat enzimatic obisnuit are 2000-8000 U lipaza/comprimat. Daca preparatul nu este gastroprotejat se va administra inainte de masa cu 30 min. un antisecretor (Ranitidina, Cimetidina).

Daca maldigestia nu poate fi combatuta in acest fel se pot adauga trigliceride cu lant mediu, in doza de 40g/zi (ulei de cocos care se absoarbe mai usor, prevenind partial malabsorbția).

### C. Terapia alternativă

Poate fi:

1. *endoscopica*: papilotomie, protezare,extractie de calculi din ductul Wirsung;
2. *chirurgicala*: in formele hiperalgice se poate face blocarea plexului celiac, pancreatectomie subtotala sau totala, diverse tehnici de derivatie sau decomprimare (pancreatojejunostomie laterala).



## LITIAZA BILIARA

Litiaza biliara este o entitate relativ frecventa, peste 10% din populatia adulta a tarilor europene prezentind aceasta stare morbida. In Banat un studiu prospectiv a aratat ca 13% din adultii peste 20 de ani aveau litiaza biliara. Descoperire adesea intimplatoare cu ocazia efectuarii unei ecografii de rutina, litiaza biliara poate fi adesea clinic manifesta.

### ***Etiopatogenia litiazei biliare***

Factorii etiologici principali incriminati in aparitia litiazei biliare colesterotice sint: predispozitia genetica, sexul feminin (raport femei/barbati cu litiaza biliara 2-3/1), obezitatea, virsta, hiperlipoproteinemiile, paritatea, diabetul zaharat etc.

Patogenia litiazei biliare consta dintr-o rupere a echilibrului existent in bila, unde colesterolul, acizii biliari si lecitina sint intr-un echilibru ce asigura solubilizarea colesterolului. O crestere a eliminarii de colesterol (in hiperlipoproteinemii, in slabiri bruste in greutate, in diabetul zaharat, in obezitate) sau din contra o scadere a eliminarii de acizi biliari va duce la ruperea echilibrului ce asigura solubilizarea colesterolului, la precipitarea acestuia si nucleierea cristalelor de colesterol. Staza biliara (de exemplu in sarcina) este un alt factor care favorizeaza formarea calculilor. In cazul litiazei de bilirubinat de calciu, mecanismul de formare este diferit si consta dintr-o eliminare crescuta de bilirubinat cum apare in hemoliza cronica, ciroza hepatica, infectii cu Clonorsis (in tarile asiatice unde in mod clasic predomina litiaza de bilirubinat de calciu).

***Diagnosticul*** litiazei biliare poate fi clinic, atunci cind apare colica biliara sau un sindrom dispeptic ce poate sugera o suferinta biliara. Trebuie precizat ca foarte adesea litiaza biliara este asimptomatica complet sau partial (doar vagi simptome dispeptice) iar diagnosticarea ei se face intimplator.

Diagnosticul paraclinic al litiazei biliare se face aproape exclusiv prin ecografie. La examinarea ultrasonica litiaza biliara apare ca una sau mai multe imagini hiperreflectogene, mobile cu pozitia bolnavului si care prezinta "umbra posterioara". Dimensiunile calculilor se pot aprecia prin ecografie, la fel si numarul aproximativ. Alte metode diagnostice pentru litiaza biliara cum este colecistografia aproape nu se mai folosesc, eventual doar in vederea unei litolize medicamentoase sau litotriptii extracorporeale ( pentru determinarea caracterului radiotransparent sau radioopac al calculilor).

Computer tomografia poate aprecia continutul de calciu al calculilor biliari in vederea unei terapii nechirurgicale, dar metoda este relativ scumpa pentru astfel de scopuri.

Un concept modern asupra litiazei biliare este cel al impartirii litiazei biliare in:

-litiiza biliara simptomatica;

-litiiza biliara asimptomatica;

*Litiiza biliara simptomatica* este aceea care genereaza colicile biliare(prin colica biliara se intelege o durere intensa sau violenta localizata in epigastru sau hipocondrul drept,eventual iradiind subscapular, cu durata de obicei de peste jumătate de ora).Greturile sau varsaturile (la fel cefaleea sau migrena) aparute in afara unei dureri colicative nu incadreaza o litiiza ca fiind simptomatica.

*Litiiza biliara asimptomatica* este aceea care nu genereaza colici biliare.

**Diagnosticul diferential** al litiizei biliare se face din punct de vedere clinic cu durerea ulceroasa, colica renala, durerea din pancreatita cronica, dispepsia de tip dismotilitate etc. Diagnosticul diferential ecografic al litiizei biliare se face cu polipul vezicular,neoplasmul de vezica biliara, cu milul biliar(“sludge biliar”).

**Evolutia** litiizei biliare este adesea imprevizibila.In general litiiza biliara simptomatica face colici relativ frecvente, care se pot complica cu hidrops vezicular, colecistita acuta etc. Litiiza biliara asimptomatica ramine adesea fara simptome pe tot restul vietii,iar niste studii prospective au aratat ca doar aprox.20% din litiizele biliare asimptomatice au devenit simptomatice (cu colici biliare) in 10 ani de urmarire.

**Complicatiile litiizei biliare** sint: colica biliara, hidropsul vezicular, colecistita acuta, migrarea calculoasa coledociana,ileusul biliar, neoplasmul de vezica biliara.

### **Prognosticul**

litiizei biliare este bun,deoarece cazurile simptomatice se rezolva cel mai adesea chirurgical,iar cele asimptomatice se tin sub supraveghere.

### **Tratamentul litiizei biliare**

La ora actuala exista aproape un consens ca litiiza biliara asimptomatica sa fie tinuta doar sub observatie si nurezolvata chirurgical. Avind in vedere ca doar 1-2% din cazurile asimptomatice devin anual simptomatice,espectativa pare solutia cea mai logica cit si cea mai economica,raminind ca daca simptomele apar sa se decida o terapie.

Litiiza biliara simptomatica va fi tratata. Cel mai adesea acest tratament este chirurgical si mai rar prin tehnici nechirurgicale. Odata cu introducerea colecistectomiei laparoscopice a crescut gradul de acceptabilitate de catre bolnav a interventiei. Ea asigura o interventie sigura,o spitalizare scurta si sechele postoperatorii minime (in miinile unor chirurghi bine antrenati in aceasta tehnica). Se trateaza prin aceasta tehnica mai ales litiiza biliara necomplicata,dar si colecistita acuta sau hidropsul vezicular.In colecistita scleroatrofica litiizica sau in suspiciunea de litiiza coledociana se prefera cel mai adesea tehnica clasica a colecistectomiei deschise.

Tehnicile nechirurgicale de tratament a litiizei biliare sint litoliza medicamentoasa si litotripsia extracorporeala.

Litoliza medicamentoasa se adreseaza calculilor de colesterol, de preferinta de mici dimensiuni, ce umplu sub jumatate din volumul vezicular si cu un colecist cu zona infundibulo-cistica permeabila. Tratamentul consta din administrarea de acid ursodeoxicolic (10 mg/kg corp/zi) sau din combinarea acestuia cu acid chenodeoxicolic (10-15 mg/kg corp/zi) pentru un interval de 3-12 luni, pina la dizolvarea completa a calculilor (sansa de succes este de 30-80% si exista riscul de recidiva de aprox. 10%/an in primii 5 ani).

Litotripsia extracorporeala consta din bombardarea calculilor de colesterol cu unde de soc (shock wave lithotripsy); ea se adreseaza calculilor unici sau putin numerosi, de preferinta sub 15 mm. Fragmentele rezultate din litotripsie vor fi apoi dizolvate prin administrarea de acizi biliari (in special acid ursodeoxicolic) pina la disparitia completa a tuturor fragmentelor de calculi din vezica. Ambele tehnici nechirurgicale sint relativ costisitoare.

## HEPATITELE CRONICE

### Definiție

Hepatitele cronice reprezinta procese necro-inflamatorii si fibrotice hepatice cu o evolutie de peste 6 luni.

### Diagnostic

Diagnosticul hepatitelor cronice este unul clinico-biologic, dar mai ales histologic. Acest lucru se datoreaza faptului ca adesea hepatitele cronice pot fi complet asimptomatice, sau sa aibe un tablou clinic complet nesugestiv, ceea ce face ca uneori ele sa fie descoperite cu ocazia unor investigatii biologice de rutina. Aproape la jumatate din pacientii cu hepatita cronica 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 rutina ce va putea demonstra o splenomegalie. In momentul suspiciunii de hepatita cronica se va incepe printr-o anamneza etiologica exacta, un examen clinic corect (pentru hepato si splenomegalie), o evaluare biologica pentru afectare hepatica (cu cele 4 sindroame biologice: hepatocitolitic, hepatoprov, inflamator si bilioexcretor), o ecografie abdominala pentru evaluarea dimensiunii splinei si a unor eventuale semne de hipertensiune portala. Stadializarea hepatitei cronice se va face obligator printr-o biopsie hepatica (PBH). Biopsia va permite corect incadrarea histologica, va permite un prognostic cit mai exact, iar uneori va aduce elemente etiologice importante (hepatita cu virus B - aspect al hepatocitului de "sticla matuita" sau in ciroza biliara primitiva) si va permite totodata o decizie terapeutica (in functie de leziunile descoperite).

**Stadializarea histologica** a hepatitelor cronice necesita obligator punctie hepatica (PBH). Aceasta este o tehnica cu invazivitate redusa si cu un risc minim (la aprox. 1-2 % din cazuri pot apare: durereintensa in omoplat, hemoperitoneu), care in ultimul timp se efectueaza sub control ecoghidat. Fragmentul bioptic dupa fixare si colorare cu HE sau coloratii speciale, va fi citit de un anatomopatolog cu experienta in domeniul hepatic. Acesta va face o descriere a leziunilor, o clasifica histologica in hepatita cronica persistenta (portita), hepatita cronica activa (periportita) si hepatita cronica lobulara (leziuni predominant intralobulare) si apoi va utiliza un scor de cuantificare a leziunilor. Exista la ora actuala mai multe scoruri de incadrare histologica. Noi in Timisoara utilizam scorul Knodell, alte scoruri utilizate fiind Ishak (la Spitalul Fundeni Bucuresti), scorul Metavir utilizat de francezi sau scorul HAI (Histologic Activity Index). In general toate aceste scoruri fac o evaluare a activitatii necroinflamatori (grading) si a fibrozei (staging).

Astfel scorul Knodell pe care noi il folosim utilizeaza pentru necroinflamatie (necroza periportala si bridging necrosis, necroza portala si inflamatiya portala) un scor maxim de 18, iar pentru fibroza un scor mergind de la 0 (absenta) la 4 (remanierea cirogena).

Consensul pentru scor Knodell (activitate):

	HAI	fibroză	
Hepatită cronică	Minimă	0-3	0
	Ușoară	4-7	0
	Medie	8-12	1-2
	Severă	13-18	2-3-4

## Etiologia hepatitelor cronice

In mod cert cea mai frecventa etiologie a hepatitelor cronice este cea virusala. Astfel virusul B (eventual asociat cu D) si virusul C sint cauzele principale a hepatitelor cronice. Alte cauze posibile, dar net mai rare sint hepatita autoimuna, apoi cea din boala Wilson (deficitul de ceruloplasmina), cauza medicamentoasa si deficitul de alfa-1 antitripsina. In fata unui bolnav cu hepatita cronica primul lucru pentru etiologie va reprezenta cautarea marcherilor virusali: Atg Hbs (iar cind este pozitiv se vor cauta si anticorpii anti-D) si anti HCV. Daca acesti marcheri virusali sint negativi, de abia atunci se vor cauta celelalte etiologii posibile (anticorpi antinucleari, LKM1 si SMA-smooth muscle antibody pentru hepatita autoimuna, dozarea ceruloplasminei pentru boala Wilson, dozarea alfa-1 antitripsina pentru determinarea deficitului acesteia). Deci principalele *etiologii* ale hepatitelor cronice sint:

1. virusul hepatic B
2. virusul hepatic D (impreuna cu virusul B)
3. virusul hepatic C
4. cauza autoimuna
5. boala Wilson (deficitul de ceruloplasmina)
6. deficitul de alfa-1 antitripsina
7. cauza medicamentoasa (oxifenisatinul, izoniazida, nitrofurantoinul, alfa-metildopa ca medicamente principale).

### 1. Hepatita cronica cu virus B

Reprezinta la noi o problema de sanatate publica din cauza portajului relativ ridicat de virus B din Romania.

**Epidemiologie.** Se apreciaza ca acesta este intre 5-10% la noi in tara, ceea ce ne incadreaza in spectrul tarilor cu endemie medie. Hepatita acuta cu virus B se cronicizeaza in aprox. 10% din cazuri, ceea ce permite existenta unui rezervor destul de important de virus.

La nivel global, se apreciază că peste 2 miliarde de oameni au fost infectați 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, zone cu prevalență mare (peste 8 – 10%). Țara noastră este considerată o zonă cu endemicitate medie (2 – 6%), dar cu existența de zone cu limite până la 10%. 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 singele infectat, deci administrarea de singe (transfuzie) sau de produse derivate de singe (masa trombocitară, crioprecipitatul, factorii antihemofilici etc) pot produce infecția. Aceasta se mai poate transmite pe cale sexuală (prin sperma), prin diverse secreții sau perinatal. Receptivitatea este generală cu excepția celor care au trecut prin boala 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 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 nucleocapsida cu AND genomic dubluspălat (AND VHB) și AND polimeraza. Genomul cuprinde 4 gene:

1. Gena S – codifică proteinele de suprafață din componența HBs
2. Gena pre-C/C – codifică Ag HBe și Ag HBc
3. Gena P – codifică AND-polimeraza/reverstrascriptaza
4. Gena X – codifică două proteine transactivatoare

Pe parcursul infecției pot apărea unele variante ale virusului hepatic B prin mutații genetice moleculare spontane, unele cu implicații în evoluția bolii sau a răspunsului la tratament:

- Mutația pre-Core – Absența Ag HBe cu evoluție severă a infecției cronice cu VHB și alterarea răspunsului la Interferon
- Mutațiile genei S – afectează formarea Ag HBs, cu absența formării Ac anti-HBs explicând eșecul vaccinării anti-HBV.
- Mutațiile genei P apar după tratamente antivirale cu analogi nucleozidici.

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 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 și ulterior a cirozei hepatice, putând apărea ulterior ciroza hepatică și în ultimul stadiu carcinomul 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 la 30 – 50% și respectiv 1-2%.

Seroconversia AgHBe/anti-HBe, care se asociază cu remisiunea biochimică și histologică a activității bolii, se realizează spontan la 10-15%/an la adulți și sub 2%/an la copilul sub 3 ani, respectiv peste 5%/an la cel care depășește această vârstă.

Evoluția hepatitei cronice B spre ciroză se produce la 40% din copii și 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 6% 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.

Mortalitatea bolii depinde de severitatea ei. Astfel supraviețuirea la 5 ani în cazul hepatitei cronice este de 85-97%, dar scade la ciroză la 55-85%, dacă ciroza se decompensează proporția supraviețuitorilor scade abrupt la 15-35% în schimb obținerea seroconversiei AgHBe/antiHBe este urmată de înjumătățirea procentului deceselor.

Principalii **marcheri serologici** ai hepatitei B sint:

- Atg HBs diagnosticat prin tehnici Elisa reprezintă un marker de infectiozitate și apare atât în faza acută a bolii cât și la pacienții cu hepatita cronică. Persistența peste 6 luni a acestui antigen după o hepatita acută semnifică cronicizarea. Dispariția lui împreună cu apariția antiHBs indică seroconversia AgHBs cu posibilitatea unei remisiuni de lungă durată a bolii. Anti HBs semnifică imunizarea prin infecție sau prin vaccinare.
- Anti HBc semnifică trecerea prin boala. AntiHBc apar în ser la cei cu infecție cronică (antiHBc/IgG) sau sunt markerii infecției acute sau 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 sa implică o evoluție agresivă a bolii hepatice.
- 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.
- Primul element pe care îl căutăm la o hepatita cronică este Atg HBs. Dacă el este pozitiv atunci vom căuta replicarea virală (Atg HBe și DNA HBV). Prezența replicării virale active reprezintă un potențial evolutiv al hepatitei cronice.

**Tabloul clinic** al hepatitei cu virus B este cel mai adesea sters. 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 splenomegalia. 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 hepatita 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 hepatita 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 mai mult sau mai puțin modificat. Astfel există hepatite cronice cu un tablou biologic minim modificat, iar altele (de obicei forme active) au modificări evidente.

- Sindromul hepatocitolitic se traduce prin transaminaze GOT, GPT (ALAT, ASAT) crescute de citeva ori (in general 2-3xN), dar exista si hepatite cronice cu transaminaze cvasinormale.
- Sindromul inflamator se traduce prin cresterea gama globulinelor, existind o oarecare corelatie intre nivelul lor si activitatea histologica a bolii.
- Sindromul hepatopriv (IQ, TQ, albuminemia) este putin modificat.
- Sindromul bilioexcretor cu cresterea bilirubinei este destul de rar. Marcherii hepatici necesari sint Atg HBs ca expresie a virusului B, apoi marcherii de replicare DNA HBV, Atg HBe (sau nereplicare - Anti HBe). Cercetarea virusului D (delta) in prezenta virusui B este obligatorie, avind in vedere asocierea celor doua virusuri (virusul D este un virus defectiv care nu poate exista in afara infectiei B).

La subiecții cu infecție cronică cu VHB fără boală hepatică, denumiți impropriu “purători sănătoși” este prezent numai AgHBs, lipsind AND VHB și anti-HBc/IGM, iar aminotransferazele sunt normale la fel ca și celelalte teste hepatice, toate acestea în condițiile unei evoluții asimptomatice.

**Stadializarea** hepatitei cronice se face prin biopsie hepatica. Aceasta va aprecia “stagingul” si “gradingul” bolii. Prezenta marcheruli infectiei cu virus B se face prin coloratia cu orceina care va face ca hepatocitele infectate sa aibe aspect de “sticla mata”.

#### **Tratamentul hepatitei cronice cu virus B.**

*Masurile generale* pentru un astfel de bolnav cuprind un regim de viata apropiat de cel al unui individ normal. Activitatea fizica usoara (miscarea) nu va fi contraindicata. repausul la pat in mod prelungit nu a dovedit a aduce beneficii. In formele usoare si moderate bolnavul poate sa-si continue activitatea profesionala, mai ales in meserii fara eforturi fizice deosebite. Se va contraindica in mod absolut consumul de alcool, datorita efectului sinergic hepatotoxic.

*Dieta* este apropiata de cea a individului normal, recomandandu-se aport suficient de proteine, vegetale si fructe. Administrarea de medicamente va fi evitata pe cit posibil, din cauza efectului hepatotoxic a multor medicamente.

*Medicamentele “hepatotrope”* nu modifica evolutia bolii si nu au efect antiviral. Ele au mai mult un efect placebo, si de aceea vor fi folosite discontinuu si cu discernamint (relatia pret/beneficiu).

Anturajul bolnavilor cu hepatita B (membrii familiei) vor fi *vaccinati* impotriva hepatiei B, cu preparatele Engerix B sau GenHeVac. Pentru Engerix B la adult se folosesc 3 doze a 1 ml la 0,1 si 6 luni.

*Medicatia antivirala* reprezinta la ora actuala baza terapiei in hepatita B, cu interferoni sau analogi nucleozidici. Aceste terapii sint indicate in formele replicative de hepatita B (forme infectante si cu potential evolutiv) si care au transaminaze crescute. Formele cu valori normale ale transaminazelor raspund de obicei slab sau de loc la terapie.

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 adenom 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, Anti HBc prezent în hepatocite;
- b) biologici – ASAT și ALAT crescute de peste două ori față de valoarea normală de peste 6 luni;
- c) histologici – indice de activitate Knodell, minim 6

*Interferonul* (IFN) cel mai utilizat este cel alfa recombinat (Intron A sau Roferon A), mai rar cel limfoblastoid (Welferon). Acesta se administreaza injectabil subcutan, iar efectul lui este antiviral, cit si imunomodulator. Contraindicatia tratamentului cu interferon apare la bolnavii nereplicativi, cei cu transaminaze normale, cu leuco si trombocitopenie, cu tulburari psihice, cit si la cei cu ciroza decompensata. Doza standard este de 5 MU x 3/saptamina, pentru o perioada de 4-6 luni (alte scheme incercate cuprind doze de 10 MU\*3/saptamina sau 5 MU zilnic). Se vor urmarii numarul

de leucocite și trombocite-lunar, cit și valorile transaminazelor-tot lunar. De obicei la 2 luni pot 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”, urmata adeseori în timp de dispariția spontană a Atg HBs.

Există variante de virus “mutant” (deosebit de cel “salbatic”) care nu au în ser Atg HBe, dar au DNA HBV. În aceste cazuri răspunsul terapeutic la interferon este mai dificil.

În cazul hepatitei cronice B cu transaminaze normale sau ușor crescute s-a încercat “deconspirarea” virusului printr-o terapie premergătoare cu prednison (de aprox. 1 luna) cu doze descrescătoare, urmata apoi de terapie cu IFN. Rezultatele acestei terapii sînt contradictorii.

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 (AND VHB sub 200 pg/ml) un scor Knodell peste 6, absența coinfecției cu HIV și contactul infectant cu HBV realizat la vârsta adultă.

*Analogii nucleozidici - lamivudina și famciclovirul* pot fi utilizați de obicei asociați la IFN în terapia hepatitei cronice B. Studii clinice recente au demonstrat utilitatea lamivudinei (Epivir), în doza orală de 100 mg/zi pentru 6 luni, pentru reducerea replicării virale (inhiba revers transcriptaza virală). Pornind de la experiența cu virusul HIV conform căreia eficiența este mai mare în asocieri de medicamente, se preferă asocierea IFN+lamivudina pentru că ambele împiedică replicarea virală și ameliorează histologia hepatică.

Lamivudina este analogul nucleozidic al citozinei. Ea induce seroconversia AgHBe/anti Hbe la 22 – 32% dintre pacienți după un an de tratament, iar 34-47% se observă ameliorări ale aspectului histologic după tratament de un an. Este indicată ca terapie inițială în asociere cu interferon, la cei care nu au răspuns la interferon, precom și la pacienții cu ciroză hepatică B compensată. În cursul tratamentului cu lamivudină pot apărea forme mutante (YMDD) care dezvoltă un grad de rezistență la acest tratament.

Lipsa de răspuns la monoterapia cu interferon necesită fie un tratament cu lamivudină de minimum 1 an fie repetarea curelor de interferon, când aminotransferazele cresc peste 100 UI/ml.

Alte terapii în curs de evaluare sînt cu: lobucavir, adefovir, timozinele. Vaccinarea terapeutică a obținut unele succese, dar poate duce la insuficiența hepatică acută.

## 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%) sînt SUA, țările nordice din Europa și Occidentul Îndepărată, zonele cu endemie medie (10-30%) include Bazinul Mediteranean, Orientul Mijlociu și Asia, zonele hiperendemice sînt: Africa, America de Sud.

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, format dintr-un înveliș reprezentat de proteinele care intră în componența antigen HBs și nucleocapsidă, aceasta conține ARN VHD și antigen HD. VHD este un virus citopatogen, fiind prezent numai la cei infectați cu VHD, 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 infecția survine la un purtător de VHB (*supra-infecție*).

Co-infecția VHD se exprimă clinic printr-un tablou de hepatită acută, cu două vârfuri de citoliză, dar practic nu se cronicizează (2%).



Suprainfecția VHD agravează evoluția unei hepatite B sau ciroză de această etiologie și conduce la cronicizarea infecției VHD la 75% din cazuri. Evoluția cirogenă în forma cronică de infecție este rapid progresivă (2-10-15 ani). Un procent asemănător (15%) apare atât decesul prin insuficiență hepatică după 1-2 ani, cât și 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 hepatita cronică virală de altă etiologie.

**Diagnostic.**

*Markerii serologici.* Diagnosticul suprainfecției se bazează pe relevarea prezenței în ser a AgHBs, antiHBc totali, AgHD, antiHD totali.

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

*Testele funcționale hepatice.* Modificarea lor reflectă gradul afectării hepatice, fără a indica o anumită etiologie. În condițiile unei hepatite cronice persistent activă, dar AgHBs negativă, se va suspiciiona suprainfecția VHD.

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

**Tratament.** Tratamentul antiviral se face cu interferon-alfa recombinat, în doză de 9 MIU de 3 ori/săptămână, timp de un an de zile. Rata de răspuns la tratament este de 36% pentru normalizarea aminotransferazelor și de 21% pentru negativarea ARN-VHD.

Acest tip de hepatită are rezultate terapeutice mai slabe la IFN. Dozele de IFN utilizate sînt mari de 10 MU x 3/saptamina sau 5MU zilnic, dar rata de disparitie a Atg HBs redusa (iar disparitia ARN HDV foarte redusa). Totusi terapia este utila putind opri sau incetini evolutia hepatitei cronice.

În final trebuie să vorbim despre costul social al tratamentului cu INF, care costa aprox. 70 DM/fiola, deci o terapie de 6 luni costa mii de marci. Rezultatele apar doar la aproximativ jumătate din bolnavi (mai ales pe virus), dar se pare că efectul histologic benefic apare la majoritatea pacienților. De aceea investind în tratamentul cu interferon (sau alte antivirale eficiente) vom scădea ulterior numărul de ciroze ce vor apărea, 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, odată cu descoperirea acestui virus. Înaintea acestei date exista notiunea de hepatită non-A non-B. Reprezintă o problemă actuală importantă deoarece la ora actuală descoperim cazurile 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 adesea nedagnosticată) rata de cronicizare este de până la 70-80% (deosebit de înaltă). Evoluția naturală spre ciroza hepatică apare la aprox. 40-50% din cazuri.

**Epidemiologie.** Se estimează că pe plan mondial sunt infectate cu VHB 170 milioane de persoane cu o prevalență de 3%. În România prevalența probabilă se situează între 4 – 8%.

*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 utilizarea de droguri injectabile. Introducerea screening-ului sîngelui 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 sînt infectați VHC în proporție de 50 – 80%, ca și hemofilicii (60 – 80%). Alte căi parenterale de transmitere a VHC include transplantul de organ, hemodializa, infecțiile nosocomiale (instrumentar nesterilizat), dar cu frecvență foarte mică, precum și

infecțarea prin expunere ocupațională (în chirurgia generală, ortopedică, stomatologie). Transmiterea non-parenterală se face pe două căi: sexuală, dar care are o frecvență redusă și pare a fi facilitată de co-infecția 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 co-infecției HIV la mamă. Calea intrafamilială nonsexuală (3 – 10%) intervine mai ales în condițiile unei viremii înalte. În 20 – 30% 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 cai 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 sînt destul de puține, dar se poate lua ca apreciere prevalența infecției C la donatorii de sînge neplatiți. Astfel prevalența merge de la aprox. 0,5% în Europa de Nord, la 1% în Italia, Franța cit și la noi (studiu multicentric Timisoara - Tg Mures a arătat o prevalență de 1,02%) și pînă la 4-5% în Egipt.

**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 care conține și ARN-VHC. Are o mare variabilitate genetică cu existența a cel puțin șase genotipuri, cu răspîndire geografică și implicații clinice diferite. Aceste aspecte explică dificultatea realizării de vaccinuri, a răspunsului la terapia cu interferon, evoluția uneori severă a bolii hepatice, frecvența crescută a infecției cronice cu VHC, aspectele 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 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 întîlnit, dar boala îmbracă o formă acută severă cînd infecția se greșează pe fondul unei hepatopatii cronice necunoscute, cînd se produce o co-infecție VHB-VHC sau la primitorii de transplant hepatic. Evoluția este marcată de procentul mare al cronicizării bolii hepatice (75 – 77%) și dezvoltarea cirozei (20%) după un interval mediu de trei decenii. Carcinomul hepatocelular (5 – 7%) 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 rămînînd necunoscut.

Sunt factori de prognostic negativ privind rapiditatea progresiei bolii: 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.

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 sters 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 apare uneori. Prezența lor 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 apare manifestări extrahepatice, considerate ca expresia unor tulburări imunologice: purpura trombocitopenică, artralgii, poliarterita nodoasă, crioglobulinemia mixtă, sindromul Sjogren, tiroidita autoimună,

glomerulonefrita membranoasă, hepatita autoimună și diverse alte manifestări cutanate de tip lichen plan, sialadenita, ulceratii corneene.

Alte asocieri ale VHC sunt cu consumul de alcool, acesta fiind un factor agravant al evoluției hepatopatiei, cu carcinomul hepatocelular (50 – 75% din carcinoamele hepatocelulare sunt VHC pozitive), co-infecția cu VHB.

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

Pentru stabilirea etiologiei se utilizează uzual anticorpii anti HCV (prin tehnici ELISA de generația a II-a sau a III-a, verificate prin tehnici de reconfirmare RIBA, 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 antiHHC 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, care în condițiile pozitivării trebuie confirmată printr-un test suplimentar de tip imunoblot (RIBA). Prezența anticorpilor anti HCV, semnifică trecerea prin hepatita C, fără a ne informa asupra vindecării. Dar prezența de anti HCV împreună cu transaminaze modificate (pentru o perioadă de peste 6 luni) semnifică de obicei infecție activă.

Determinarea viremiei se face prin PCR ARN HCV. Aceasta va cuantifica și nivelul viremiei, necesar în general pentru terapie. Tehnica PCR este însă costisitoare și se efectuează în foarte puține centre din România.

Pentru evaluarea leziunilor extrahepatice se vor determina crioglobulinele (pentru diagnosticul de crioglobulinemie), proteinuria, sedimentul Addis, clearance-ul cu creatinina (pentru glomerulonefrita). 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, cit 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 a corpiilor 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 V HC poate oferi informații privind progresivitatea bolii hepatice și răspunsul potențial la tratamentul antiviral sau determinarea duratei acestuia, când se măsoară și nivelul viremiei.

**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 pînă la ciroza este de aprox. 15-20 de ani, adeseori chiar mai mult.

**Complicațiile** posibile sînt evoluția spre ciroza hepatică (destul de frecvent) și hepatocarcinom (cel mai adesea pe fondul de ciroza), cit și existența purperei, a glomerulonefritei cu evoluție spre insuficiența renală cronică, cit 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 interferoni. Scopul tratamentului este cel al eradicării VHC exprimat prin răspuns susținut (24 – 48 săptămâni de la sistarea tratamentului): normalizarea aminotransferazelor și negativarea ARN VHC (PCR negativ) cu îmbunătățirea tabloului histologic. În mod clasic se indica această terapie în boala activă (scor Knodell peste 6), cu transaminaze crescute, în absența cirozei decompensate și la cazuri cu viremie prezentă (PCR ARN HCV+). Există

mai multi parametri care prezic un raspuns bun la terapia cu IFN: vârstă tinară, sexul feminin, boala recent contactată, nivel viremic jos, absența cirozei, absența unor leziuni histologice severe, absența colestazei, infectie cu alt genotip decit I B, concentratie redusa a fierului in ficat, absența obezitatii. In acest algoritm cu cit avem mai multi parametrii “buni”, cu atit sansa raspunsului la terapie este mai mare.

#### a) Monoterapia cu interferon

Schema terapeutica la interferon cea mai utilizata este 3 x 3 MU/saptamina pentru 6 luni. Dar la ora actuala este o tendinta de prelungire a acestui tratament la cei care raspund pina la 12 luni. Aceasta schema are o sansa de raspuns pe viremie de aprox. 50% la sfirsitul tratamentului, iar la aprox. jumătate apare pina la 6 luni de la oprirea terapiei recaderea (deci succes in final la aprox.25%). Rata de succes depinde in general de parametrii pe care i-am desris mai sus. Alte scheme incercate mai sint 6MU/zilnic timp de o luna, apoi 3\*3MU/saptamina pentru 6-12 luni, sau 6MUx3/saptamina sau in infectii cu genotipul I B (greu responsiv) 10MU/zilnic. Se pare ca tendinta este de crestere a dozelor zilnice, de administrare zilnica si de prelungire a duratei tratamentului pentru a mai cistiga citeva procente in rata succesului. Verificarea rezultatelor se face prin determinarea transaminazelor lunar si eventual a viremiei trimestrial. Absența normalizarii transaminazelor la 3 luni semnifica lipsa raspunsului si impune schimbarea terapiei. Raspunsul la IFN poate fi pe viremie (PCR ARN HCV-) sau doar un raspuns partial cu normalizarea transaminazelor (dar viremia persista).

#### b) Terapia combinată: Interferon și Ribavirină

La cazurile care nu raspund la terapia cu IFN sau chiar la cei cu leziuni histologice severe se incearca o terapie asociata de *IFN cu Ribavirina* (analog de nucleozid). Ribavirina se administreaza oral, in doza de 1000-1200 mg/zi (5 sau 6 tablete): 1000 mg/zi la cei sub 75 kg si 1200 mg/zi la cei peste. IFN-ul se administreaza in doze de 3\*3MU/saptamina, terapia combinata administrindu-se 6 luni. La non responsivii anteriori se obtin succese la aprox.40% din cazuri, iar la pacientii “naivi” (netratati anterior cu IFN) de pina la 70%.

Efectele adverse ale IFN au fost descrise la hepatita B, iar Ribavirina poate da o anemie hemolitica moderata (se vor monitoriza lunar hemograma si reticulocitele).

Sint studii care arata ca si la bolnavii non responsivi la terapia cu IFN aspectul histologic hepatic (la repetarea PBH la 12 luni) se amelioreaza.

Factorii predictivi pentru răspuns terapeutic bun sunt următorii:

- vârstă tinară 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

Cei cu genotip I la care nu se poate determina cantitativ viremia sau aceasta este crescută (peste 2 mil.copii/ml) necesită un tratament combinat de 12 luni.

În timpul tratamentului normalizarea aminotransferazelor și pierderea ARN VHC preconizează un răspuns susținut la terapie. Monoterapia cu interferon se sistează dacă la 3 luni de la debut ARN VHC persistă chiar în condițiile normalizării ALAT, ASAT. La cei cu terapie combinată (interferon și ribavirină) persistența ARN VHC după 6 luni impune sistarea acestora. Simpla menținere a unui nivel crescut a aminotransferazelor după 3 luni nu implică întreruperea tratamentului.

## 4. Hepatita autoimuna.

Hepatita autoimuna reprezinta o boala autoimuna, ce apare predominant la sexul feminin, caracterizata prin afectare hepatica cronica si manifestari imune sistemice.

Hepatita autoimuna (HA) este o boala relativ rara, aceasta raritate este data si de faptul ca nu este cautata, iar mijloacele de diagnostic (determinarea anticorpilor) sunt relativ costisitoare.

In general descoperirea HA se face in fata unei paciente cu suferinta hepatica cronica, de obicei cu hipergamaglobulinemie marcata, cu febra, artralгии si la care

marcherii virusali sint negativi. La aceste cazuri cercetarea marcherilor imunologici (ANA, LKM 1 si SMA) sunt pozitivi.

**Etiopatogenie** - datorita unei predispozitii genetice sau unui factor exogen se produce o pierdere a tolerantei imune fata de tesutul hepatic, acesta devenind din self, nonself. Dintre factorii exogeni, virusul hepatitei C este adesea declansatorul unei hepatite autoimune, mai rar hepatita B. Unele medicamente pot transforma selful in nonself (oxifenisatina, alfa metildopa). Tinta raspunsului imun este o proteina membranara specific hepatocitara (LSP - liver specific protein) care printr-un mecanism oarecare (viral, toxic medicamentos) sufera o denaturare, devine non self, genereaza anticorpi si se realizeaza o citotoxicitate dependenta de anticorpi.

**Tabloul clinic** este in general mai zgomotos decit in hepatitele cronice viruale, dar si aici uneori simptomele pot fi cvasiabsente. Debutul este de obicei la femei tinere sau eventual dupa 40 de ani, cu astenie, fatigabilitate, febra, artralгии. manifestarile imune pot fi variate si pot fi: tiroidita, amenoree, anemie hemolitica autoimuna, glomerulonefrita cronica, poliartrita reumatoida, purpura trombocitopenica etc.

**Tabloul biologic** cuprinde semne de afectare hepatica si semne imune. Biologia hepatica alterata se traduce prin cresterea transaminazelor (GOT, GPT), de obicei la valori 3-10\*N. restul probelor hepatice: IQ, bilirubina, albumina serica sunt variabil alterate. Mai intotdeauna vom gasi o hipergamaglobulinemie marcata, ca expresie a manifestarilor imune (de obicei peste 30-35%).

Modificarile 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).

**Examenui histologic** obtinut prin biopsie hepatica releva leziuni severe de piece-meal si bridging necrosis.

**Diagnosticul pozitiv** se face pe baza semnelor clinice de hepatita cronica cu manifestari sistemice de tip imun (alte boli autoimune), pe un tablou biologic cu citoliza evident crescuta, cu hipergamaglobulinemie, fara marcheri virusali prezenti, dar cu prezenta autoanticorpilor (ANA, SMA, anti LKM 1). Hepatita autoimuna este subimpartita in mai multe tipuri, in functie de autoanticorpii care apar:

**-HA tip 1:** caracterizata prin prezenta ANA si SMA si reprezinta marea majoritate a HA (aprox.70%). Apare de obicei la femei in jurul virstei de 40 de ani. Se asociaza adesea cu alte boli autoimune. Evolueaza adesea spre ciroza (aprox.50% din cazuri daca nu este tratata).

**-HA tip 2:** caracterizata prin prezenta de anti-LKM 1 in ser. Apare la ambele sexe, adesea in copilarie. Hipergamaglobulinemia ce apare este deosebit de mare. Acest tip se asociaza adesea cu infectia cu virus C, iar evolutia spre ciroza poate apare in pina la 80% din cazuri.

**-HA tip 3:** caracterizata prin prezenta de anti SLP; este rara.

**-HA tip 4:** caracterizata prin prezenta izolata de SMA.

Dupa cum vedem incadrarea diagnostica (atit in categoria de HA, cit si a tipului) necesita o evaluare biologica fidela, complexa, dar si costisitoare. Totodata neefectuarea tuturor acestor marcheri imuni poate duce la scaparea diagnosticului si o evolutie in timp spre ciroza.

**Diagnosticul diferential** al HA trebuie facut cu:

-*hepatitele cronice virale* (unde marcherii virali sint pozitivi); atentie la coexistenta infectiei hepatice cu virus C cu HA.

-*hepatitele cronice medicamentoase* - unde anamneza poate sa nu fie totdeauna relevanta; cel mai frecvent incriminate pot fi izoniazida-la pacientii cu TBC, alfa-metil dopa, oxifenisatina-in unele purgative (dar la ora actuala scoasa din uz).

-*boala Wilson*-deficitul de ceruloplasmina, descoperit adesea doar in faza de ciroza, unde apare in plus inelul Kaiser-Fleischer si prezenta semnelor neurologice. Determinarea ceruloplasminei serice, a cupremiei si 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, steatofibroza și ciroza 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 adesea diagnosticul etiologic dificil.

-ciroza biliară primitivă (CBP) se caracterizează clinic prin prurit cronic, intens; biologic există o colestață marcată cu creșterea exprimată a gamaglutamiltranspeptidazei, fosfatazei alcaline și bilirubinei cit și apariția anticorpilor antimitocondriali (AMA). În stadiile inițiale ale bolii diagnosticul poate fi dificil. Tot în prezenta unui colestață cronică trebuie să deosebim ciroza biliară primitivă de *colangita sclerozantă* unde mai apare febră, absentă AMA, dar existența la ERCP a unei saracii 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 azatioprina - Imuran). Doza de corticoterapie cu care se începe tratamentul este de 30-60 mg/zi (60 mg/zi în formele severe) care se administrează 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 se poate asocia la prednison (sau poate înlocui prednisonul) la pacienții la care apar manifestări cushingoide, ulcer gastroduodenal etc. Doza asociată este de 50-100 mg/zi, iar ca drog unic 100-150 mg/zi.

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

## CIROZA HEPATICA

### Definiție

Ciroza hepatică reprezintă stadiul final al hepatopatiilor cronice, caracterizată prin fibroza extensivă și remanierea arhitectonicii hepatice asociate cu necroze hepatocitare și apariția nodulilor de regenerare. Numele de ciroză a fost dat de Laennec după cuvântul grecesc “kirrhos” (culoare galben-marou roscat pe care îl 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 ciroza. 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 sînt însă lipsiți de vena centrolobulară).

Cele două procese fundamentale, fibroza și regenerarea sub formă de noduli, sînt obligatorii. Fibroza singură poate fi întâlnită în insuficiența cardiacă, în fibrozele congenitale sau în granulomatozele hepatice și nu sînt considerate ciroze, după cum și formarea de noduli fără fibroză poate fi întâlnită în transformarea nodulară parțială a ficatului.

*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 sînt (sînt trecute cele mai frecvente denumiri particulare ale CH):

1. cauze virale: B, C și D (CH postnecrotică)
2. cauza alcoolică (CH portală, ciroză Laennec)
3. cauza colestatică:
  - a) ciroza biliară primitivă (ciroză prin coleastăză intrahepatică)
  - b) ciroza biliară secundară (după obstrucții biliare prelungite, prin coleastăză extrahepatică)
4. cauză metabolică:
  - a) boala Wilson (deficitul de ceruloplasmină, depunere de cupru)
  - b) hemocromatoză (depunere de fier)
  - c) ciroza dată de deficitul de alfa-1 antitripsină
  - d) glicogenoză (depunere de colagen)
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 (oxifenisatina, metotrexat, amiodaronă, tetraclorură de carbon, dimetilnitrozamină, izoniazida etc)
7. ciroza autoimună (secundară hepatitei autoimune)
8. cauză nutrițională – ciroză nutrițională (denutriție, by-pass)
9. ciroza criptogenetică (de cauză nedeterminată).

**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 estinși 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 (întîlnită în ciroza biliară).

## Patogeneză

**1.** Toate cirozele hepatice au ca punct de plecare comun și obligatoriu **moartea celulară**. Aceasta ia naștere diferit, 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 urmează unui proces inflamator și este urmarea unor mecanisme imune. Moartea celulară poate rezulta și prin exacerbarea apoptozei (moartea programată natural a hepatocitelor), cum se întâlnește în agresiunea alcoolică.

Pentru ca să se producă 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 viitoarei ciroze.

**2.** Al doilea element este, deci, realizarea **fibrozei**. Pe traiectul condensărilor matriceale, în urma colapsului lobular se dezvoltă fibroza care urmează traiectul necrozei. Se descriu fibroze focale, semicirculare și apoi inele care vor uni formațiunea portală cu cele centrolobulare sau portoportale și centrocentrale.

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 frecventă la marii băutori în raport cu nebăutori.

Pentru apariția cirozei este necesară o anumită doză și o perioadă de timp. Pentru bărbați se consideră necesară consumarea a 160 g alcool/zi timp de 15 ani, pe când la femei cantitatea necesară 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 aceleiași sex susceptibilitatea la alcool este diferită. Se consideră pragul minim necesar pentru producerea leziunilor hepatice de 60g la bărbați și 20g 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 corpilor 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 collagen, 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 collagenului. În procesul de fibrogeneză sunt implicați fibroblaști din spațiul portal, celule 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 formează compresiuni asupra țesutului fibros din jur. Aceasta determină 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 pacientul se găsește:

- 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 a centurilor alături de abdomenul marit 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) – artralgi, criopatii
- tezurismozele dau manifestări cutanate specifice

Ciroza hepatică poate fi:

- compensată (atunci când lipsesc ascita și icterul)
- decompensată
  - vascular (există ascita și edeme)
  - parenchimatos (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 parenchimotoasă*, așa zisă insuficiență funcțională hepatică se instalează în timp prin persistența agresiunii (alcoolism sau prezența virusului). Semnele de insuficiență hepatică sunt primele care apar în general în jurul vârstei de 40 – 45 ani. 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, slăbire 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. Sindromul dispeptic, grețurile și diareea, sunt mai adesea ca urmare a consumului de alcool și a efectelor acestuia asupra tractului digestiv, decât a cirozei.

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

- stelutelor vasculare pe toracele anterosuperior (semn deosebit de important deoarece aceste stelute 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 colorice și de prurit, în cirozele biliare primitive cu urme de grataj;
- rubeoza palmară, colorația brună a tegumentelor, membrelor inferioare, leuconichia (unghii albe) sau bombarea acestora sunt de asemenea frecvente;
- prezența circulației colaterale pe abdomen fie periombilical cu aspect de cap de meduză, fie pe flancuri;

- prezenta ascitei cu mărirea de volum a abdomenului, 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 arata în cazul unei ciroze hipertrofice un ficat mare, cu margine ascuțită, consistentă 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 ciroza este aproape o regulă, de aceea palparea splinei poate fi un element de diagnostic pentru hepatopatie.

În fața unui abdomen marit de volum, percutia cu prezența matității de tip lichidian ne permite suspiciunea de revarsat peritoneal (este însă bine de a confirma această suspiciune prin ultrasonografie înainte unei paracenteze pentru siguranță).

Un examen clinic a unui pacient cu stelute vasculare, subicteric sau icteric, cu o hepatomegalie fermă și splenomegalie sunt argumente diagnostice deosebit de puternice pentru o ciroza 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:

- Esofagita de reflux este adesea întâlnită la cirofici. Cauza apariției ei sunt tulburările de motilitate, prezența ascitei cu creșterea presiunii intraabdominale. Ea poate avea un rol vaforizant în ruperea varicelor esofagiene.
- Gastrita apare frecvent în ciroză, cel mai frecvent sub forma manifestărilor vasculare gastrice din hipertensiunea portală (gastropatia portal-hipertensivă): congestie, aspect marmorat, mozaicat sau cu aspect de pepene verde (water-melon). Pot apare și manifestări inflamatorii sau atrofice ca urmare a consumului cronic de alcool.
- 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.
- Pancreasul este afectat mai ales la alcoolici, astfel pot apărea episoade de pancreatită acută recurențială, sau semne de pancreatită cronică cu calcificări pancreatice asimptomatice sau pusee de activitate dureroase.
- Steatozele apare adesea chiar în absența pancreatitei cronice sau a enteropatiei alcoolice, probabil prin reducerea secreției de acizi biliari și a hipomagneziemiei.
- Litiiza 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: Sinovite, bombarea unghială, periostita, artralgiile, osteoporoza.
- Cardio-vascular. Pot apare colecții pericardice, modificări hemodinamice de tip hipotensiune, miocardopatia toxică.
- 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:
  - Sindromul hepato-pulmonar. Apare prin creșterea nivelului plasmatic al vasodilatatorilor sau prin lipsa de distrugere sau inhibiție a vasoconstrictorilor circulanți.
  - Hipertensiunea pulmonară primară
  - Colecțiile pleurale (hidrotoracele) apare la 10% dintre cirofici, majoritatea pe dreapta.
- Renal. Sindromul hepato-renal (discutat la complicații)

### Investigatiile paraclinice

Investigatiile paraclinice necesare pentru diagnosticul de ciroza hepatica sunt:

- A. investigatii biologice
- B. ecografia abdominala
- C. endoscopia digestiva superioara
- D. evaluarea morfologica (laparoscopia sau biopsia hepatica uneori).

**A. Tabloul biologic** al cirozei hepatice este de obicei intens modificat. Astfel apar modificari in cele 4 sindroame hepatice:

1. *sindromul inflamator* cu cresterea moderata sau marcata a gamaglobulinelor (peste 28-30% in cirozele active) si a imunoglobulinelor de tip policlonal (dar mai ales IgG in ciroza biliara primitiva sau IgA in ciroza alcoolica);
2. *sindromul hepatocitolitic* tradus prin cresterea transaminazelor (GOT, GPT) este mai redus in ciroza spre deosebire de hepatita cronica din cauza existentei deja a unei distructii celulare importante (rezerva celulara redusa). Exista destul de frecvent ciroze cu transaminaze normale sau cvasinormale.
3. *sindromul hepatopriv* este in general evident modificat in ciroza, din cauza insuficientei hepatocelulare aparind scaderea IQ (cu prelungirea timpului de protrombina), cresterea urobilinogenului urinar, scaderea albuminemiei (prin sinteza hepatica scazuta) si scaderea colinesterazei (aceasta ultima investigatie poate adesea diferentia o hepatita cronica de ciroza deoarece in hepatita colinesteraza are valori normale).
4. *sindromul bilioexcretor* cu cresterea bilirubinei totale, eventual si a fosfatazei alcaline si gama-glutamyl-transpeptidazei atunci cind avem o colestaza.

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

In afara tabloului hepatic modificat in legatura cu evolutivitatea cirozei, se vor cauta parametrii biologici care vor permite incadrarea etiologica a cirozei hepatice. Astfel se vor cauta urmatoorii parametrii:

- pentru etiologia virala: Ag HBs, anti HCV sau anti D (delta);
- pentru etiologia etilica anamneza este utila, cunoscindu-se ca este necesar la barbat un consum zilnic de cel puțin 60-70 ml alcool absolut, pentru o perioada de peste 10 ani ani, iar la femeie un consum de peste 40 ml alcool absolut/zi. Se cunoaste dificultatea anamnezei pentru etilism, iar markerii biologici ai acestuia sunt insuficienti (gama-glutamyl-transpeptidaza arata consumul de alcool in ultimele saptamini);
- pentru boala Wilson dozarea ceruloplasminei releva valori reduse sau absente, cupremia si cupruria sunt crescute;
- pentru hemocromatoza alaturi de afectarea posibila pancreatica (diabet) sau cardiaca, va apare sideremie crescuta, feritina serica crescuta (peste 200 ng/ml) si cresterea coeficientului de saturatie a transferinei (peste 50%);

- pentru ciroza biliara primitiva se vor doza enzimele de colestaza (gamaglutamiltranspeptidaza, fosfataza alcalina, bilirubina), alaturi de aparitia anticorpilor antimitocondriali (AMA);
- in ciroza cardiaca si sindromul Budd-Chiari elementul diagnostic este boala de baza;
- in ciroza prin deficitul de alfa-1 antitripsina dozarea acesteia arata valori reduse sau absente;
- in ciroza ce apare dupa o hepatita autoimuna vom gasi valori mari ale gamaglobulinelor cit si autoanticorpi: ANA, SMA si anti LKM 1.

**B. Diagnosticul ecografic** al cirozei este relativ simplu in formele avansate. Prin ecografie se vor preciza ascita cit si cantitatea aproximativa a acesteia, dimensiunile splinei, existenta heterogenitatii hepatice (ca expresie a remanierii cirogene), hipertrofia lobului caudat (aceasta hipertrofie este relativ tipica pentru ciroza), ingrosarea si dedublarea peretelui vezicular pina la 5-15 mm (prin hipoalbuminemie, hipertensiune portala si staza limfatica) cit si semnele ecografice de hipertensiune portala (largirea axului splenoportal, circulatie colaterala).

**C. Diagnosticul endoscopic** consta in aprecierea hipertensiunii portale prin varice esofagiene sau prin gastropatia portal hipertensiva. Prezenta *varicelor esofagiene* este un semn major de hipertensiune portala si in absenta altor cauze rare (tromboza portala, Schistosomiaza) este un semn de ciroza hepatica. De aceea evaluarea unui caz cu suspiciunea de ciroza se va investiga prin esofagoscopie pentru a demonstra varicele esofagiene. Exista mai multe clasificari endoscopice a varicelor esofagiene, dar cea mai facila pare cea a Societatii japoneze de endoscopie in 3 grade:

- varice esofagiene gradul I: varice mici care dispar la insuflatia cu endoscopul;
- varice esofagiene gradul II: varice care nu dispar la insuflatia cu endoscopul;
- varice esofagiene gradul III: varice mari, care obstrueaza partial lumenul esofagian.

Trebuie remarcat ca exista si *varice fundice* (diagnosticabile prin vizualizare in retrovizie) si mai rar varice duodenale. Varicele fundice izolate apar de obicei in contextul unei tromboze a venei splenice, nelegate de hipertensiunea portală.

*Gastropatia portal hipertensiva* se traduce prin modificari antrale determinate de hipertensiunea portala si care pot avea un aspect de "water melon", sau aspect mozaicat sau aspect de sîngerare difuza. Se descriu forme uşoare şi forme severe. Forma uşoară apare sub trei aspecte endoscopice: aspect mozaicat (tip "piele de şarpe"), aspect hiperemic (tip vîrgat) şi aspect de rash scarlatiniform. Forma severă se prezintă sub două forme: spoturi hemoragice difuze şi sîngerare gastrică difuză. Localizarea leziunilor poate fi în orice regiune a stomacului, dar cel mai adesea apar la nivelul fornixului. Histologic apar modificări de tip congestiv (ectazii vasculare) în microcirculația gastrică, în absența infiltratului inflamator sau cu minimă infiltrație.

**D. Diagnosticul morfologic** al cirozei este necesar doar in anumite situatii si anume in formele incipiente de ciroza atunci cind semnele clinice tipice lipsesc. Prezenta unor semne clinice tipice de ciroza, a ascitei cirogene sau a varicelor esofagiene la endoscopie pune diagnosticul de ciroza si nu mai face necesar un examen morfologic. In alte cazuri in care exista doar suspiciunea clinica sau biologica de ciroza hepatica se pot efectua doua explorari morfologice:

- *laparoscopia diagnostica*, care vizualizind suprafata hepatica permite aprecierea nodulurilor de regenerare cirogeni si astfel stabileste macroscopic diagnosticul de ciroza hepatica;
- *biopsia hepatica* pune in evidenta pe fragmentul histologic procesul de remanierarea hepatica fibroasa. Aspectul microscopic al ficatului cirotic este de distorsiune a arhitectonicii lobulare normale prin cicatrici fibroase. Spațiile porte sunt interconectate prin benzi fibroase, care divid sau subdivid lobulii hepatici în insule de parenchim sau chiar celule izolate. Acest aspect este valabil pentru ciroza micronodulară. În cea macronodulară, mai mulți lobuli sunt strangulați de benzi fibroase groase.

Căile biliare interlobulare nu sunt afectate, în schimb se observă numeroase proliferări de pseudoductuli. Spațiile Disse sunt prinse în procesul fibros în stadiile avansate ale cirozelor decompensate. Hepatocitele regenerate au alterate caracteristicile

tinctoreale, astfel apar corpii Mallory sub formă de grunji citoplasmatici în zona centrolobulară sau periportală fiind caracteristice etiologiei alcoolice înainte de constituirea cirozei.

Necroza celulară poate fi prezentă mai ales în apropierea cicatricelor fibroase, procesul inflamator poate lipsi, sau în zona portală se evidențiază limfociți, histiociți dar și polimorfonucleare. Încărcarea grasă a hepatocitelor este prezentă mai ales în cirozele alcoolice.

În general în fața unei suspiciuni de ciroza compensată preferăm laparoscopia diagnostică deoarece apreciază ușor și repede suprafața hepatică (biopsii hepatice oarbă poate "scapa" diagnosticul histologic de ciroza la aproximativ 20% din cazuri prin dimensiunile mici ale fragmentului care nu pot pune în evidență nodulii de regenerare hepatică).

## Evoluția cirozei hepatice

Evoluția cirozei hepatice este în general îndelungată, existând 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 faza de **decompensare vasculară** (ascită, edem, eventual revarsat pleural) și **parenchimatosa** (icter). Într-un studiu pe 20 de ani efectuat în Serviciul de necropsie a Spitalului Județean s-a constatat că la aprox. 40% din cirozele descoperite necropsic diagnosticul de ciroza hepatică nu fusese evocat (sau cunoscut) antemortem, ceea ce demonstrează că adesea 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 de baza unor parametri care grupati formează **clasificarea Child-Pugh** care utilizează următoarele elemente: albuminemia, ascită, bilirubina, indicele Quick și encefalopatia (parametrii relativ simpli cuantificabili). Modul de încadrare în acest scor se face prin sumarea diversilor parametri după tabelul următor:

PARAMETRU	1 punct	2 puncte	3 puncte
Albumina serică (g%)	> 3,5 g	2,8-3,5g	< 2,8 g
Ascită	absentă	moderată	mare
Encefalopatia	absentă	ușoară (gr.I,II)	severă(III,IV)
Bilirubina ( mg% )	< 2 mg%	2-3 mg%	> 3 mg%
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 care se poate aduce acestei clasificări este că nu ține seama de prezența și gradul varicelor esofagiene, ceea ce influențează major ciroza hepatică prin complicațiile date de ruperea varicelor esofagiene.

În cirozele compensate tabloul clinic poate fi total asimptomatic sau alteleori 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 parenchimatosa (icter, alterarea probelor funcționale) deși cele două forme de

decompensare sunt adesea 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 pe ciroza deja existentă. Clinic apare febră, icter, astenie marcată, pierderea apetitului, diferite grade de encefalopatie hepatică. Biologic pe fondul tabloului obișnuit se constată creșteri ale transaminazelor și uneori ale probelor de colestază.

## Complicațiile cirozei hepatice

Complicațiile cirozei hepatice sînt numeroase și vor duce în final la exit. principalele complicații care pot apărea la un pacient cu ciroza sînt:

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 data 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 legată de 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 sînt: circulația colaterală tegumentară, prezența ascitei, alterarea profundă a coagulării și semnele roșii de pe peretele variceal.

Alteori HDS poate fi generată de *ruperea varicelor fundice* (de obicei după ligatura varicelor esofagiene hipertensiunea portală naste varice fundice) sau din gastropatia portal hipertensivă sau sîngerări gastrice difuze.

Evaluarea bolnavului cu ciroza 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 s-au mai format varice reziduale după o ligatură prealabilă.

HDS prin ruptura varicelor este una din cauzele principale de pierdere a bolnavului cu ciroza, apreciindu-se că la un an de la prima hemoragie se pierd aprox. 30 % din pacienții cu ciroza.

*Terapia HDS* prin ruptură variceală esofagiană cuprinde mai multe etape:

- echilibrarea pacientului: se face prin tratarea socului hemoragic cu sînge 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 urmata de perfuzie pentru 24-48 ore). Se pot asocia și preparate antihemoragice coagulante (vitamina K, adrenostazin sau etamsilat câte 2 – 4 fiole/zi), care deși de eficacitate controversată, pot fi utile în lipsa unei hemostaze endoscopice.
- antisecretoriile injectabile (inhibitorii de pompă de protoni sau blocanții H<sub>2</sub>) pot ajuta prin creșterea pH-ului la o valoare optimă pentru formarea cheagului de sînge și oprirea hemoragiei.
- manevre endoscopice. Descoperirea endoscopică de varice rupte va impune ligatura elastică a varicelor esofagiene (cu inele de cauciuc) sau scleroterapia endoscopică cînd se va injecta cu acul de scleroterapie prin canalul endoscopului o soluție sclerozantă (alcool absolut, etoxisclerol, polidocanol etc). Riscul de resîngerare ulterioară există. În primul rînd se va trata grupul variceal care sîngerare cu încercarea de oprire a hemoragiei, ulterior se tratează alte grupe variceale (între 5 și 20 /ședință). Repetarea ședințelor se poate face peste 7 – 10 zile.

- dacă nu se face hemostază endoscopică și sângerarea este masivă se poate apela la hemostaza prin compresiune cu sonda cu balonas 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 ligatura elastica. 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 gradul II și III care nu au sângerat niciodată (profilaxia primară) 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 astfel de doză care să scadă frecvența cardiacă de repaus cu 25%).
- La pacienții la care beta-blocanțele sunt contraindicate (hipotensivi, blocuri cardiace, astmatici) se pot administra nitrati (isosorbid mononitrat sau dinitrat) în doză de 30-60 mg/zi sau asocierea propranolol+nitrati;
- se mai poate folosi și molsidominul.

La pacienții care au avut deja un episod de HDS prin ruptura de varice se pot efectua mai multe sedințe de ligatura elastica de varice esofagiene sau scleroterapie endoscopica până la eradicarea completă a varicelor esofagiene.

La pacienții care au varice esofagiene dar nu a sângerat încă, nu se indică un tratament endoscopic 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 cirozi 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 elastica de varice esofagiene, scleroterapia varicală sau hemostaza endoscopica a ulcerului prin injectare de soluție de adrenalina 1/10000 sau alcool absolut).

În *ulcerul hemoragic* se face hemostaza endoscopica prin una din următoarele tehnici:

- injectarea în baza ulcerului de alcool absolut sau de soluție de adrenalina 1/10000,
- hemostază termică cu sonde termice mono sau bipolare,
- plasarea endoscopică a unui hemoclip pe sursa de sângerare,
- fotocoagularea cu plasmă cu argon sau laser.

Apoi se va continua cu medicație antisecretorie 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 ciroza (sângerare intraoperatorie crescută, apariția postoperatorie de insuficiență hepatocelulară). Ea nu se va exclude din start, cu toate riscurile ei, căci e de preferat a interveni chirurgical, decât a lăsa pacientul să exite printr-un ulcer hemoragic.

C) În *gastropatia portal hipertensivă* tratamentul poate fi prin hemostaza cu argon-beamer sau 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 prin coagularea a 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 ciroza.

*Clinic* apar tulburări de comportament (agitatie), lentoare, somnolenta cu dificultate în a răspunde la întrebări, tulburări intelectuale cu dificultatea de a efectua

operatii aritmetice simple, iar in final se poate instala coma mai superficiala sau mai profunda.

*Obiectiv* apar semne neurologice ca “flapping tremor” (asterixul), care este semnul neurologic major, caracterizat prin miscari ale membrelor superioare cu amplitudine mare, cu frecventa mica, asimertice, spontane sau provocate.

*Etiopatogenia EH* este in general complexa incriminindu-se mai multi factori declansatori:

- *hiperamonie* - generata in intestin de flora amonioformatoare pornind de la un substrat proteic; amoniacul format in stomac de ureaza din uree de catre *Helicobacter pilory*; acest amoniac ajunge usor in circulatia sistemica prin sunturile porto-sistemice; bariera hematoencefalica este permeabila, iar amoniacul are o actiune neurotoxica.
- *cresterea falsilor neurotransmitatori* (tiramina, octopamina) si scaderea sintezei de neurotransmitatori adevarati (dopamina, norepinefrina);
- *cresterea concentratiei serice de aminoacizi aromatici* (triptofan, tirozina, fenilalanina);
- *scaderea concentratiei aminoacizilor cu lant ramificat* (leucina, izoleucina, valina).

*Cauzele declansatoare ale EH* pot fi multiple:

- regim alimentar hiperproteic,
- HDS (prin proteinele din sange, hipoxie care induce citoliză),
- administrarea de sedative sau hipnotice,
- infectii diverse (mai ales peritonita bacteriană spontană),
- hepatitele acute supraadăugate alcoolice sau virusale,
- dezechilibre hidroelectrolitice postdiuretice,
- constipatia,
- intervenții chirurgicale.

*Stadializarea EH* se face in 4 stadii:

- stadiul I - bolnav apatic, confuz, pierderea capacitatii de concentrare, modificarea ritmului somn-veghe.
- stadiul II - bolnav somnolent, confuz, raspunde dificil la intrebari.
- stadiul III - somnolenta marcata, dezorientare temporo-spatiala, raspuns la stimuli puternici.
- stadiul IV - coma, lipsa de raspuns la stimuli.

Exista anumite teste psihometrice sau teste grafice care pot pune in evidenta fenomene latente de EH, deosebit de importante la persoane cu ciroza hepatica in activitate profesionala.

*Tratamentul EH* consta in:

- Evitarea cauzelor declansatoare descrise mai sus (regim hiperproteic, HDS, constipatie, dezechilibre elctrolitice prin diuretice, infectii).

- Regimul alimentar va fi normoproteic la ciroticii fara EH, dar va fi hipoproteic la cei cu encefalopatie. La declansarea encefalopatiei se pot scoate sau reduce pentru citeva zile proteinele la 20-30 g/zi, dar dupa disparitia encefalopatiei pacientul va ramine la aprox 50-60 g proteine/zi. Proteinele din carne sunt mai nocive decit cele din produsele lactate, cel mai bine tolerate fiind proteinele de origine vegetala (contin o cantitate mai mica de metionina si aminoacizi aromatici).

- Obtinerea unui tranzit intestinal regulat va asigura reabsortia intestinala a unei cantitati mici de amoniac. Pentru aceasta se utilizeaza lactuloza (purgativ osmotice care acidifica mediul intestinal) in doza de 10-30 g/zi sau lactitolul. Clismele pot fi utile pentru situatii de urgenta realizind golirea continutului colonic.

- Inhibarea activitatii florei amonioformatoare se face prin administrarea de Metronidazol pe cale orala 750-1500 mg/zi (3-6 tb/zi) sau Neomicina 1,5-3 g/zi (3-6 tb/zi). Medicatia amonifixoare are o baza biochimica, dar trialurile clinice nu au evidentiat o influenta neta asupra encefalopatiei.

- Se pot folosi perfuziile de arginina-sorbitol 500-1000 ml/zi, ornitil (ornitin-alfa-cetoglutarat).

- L-dopa si bromcriptina au fost utilizate cu scopul refacerii neurotransmitatorilor, cu efecte discutabile.



- Administrarea de antagonisti benzodiazepinici (Flumazenil) a adus in unele cazuri efecte spectaculoase, dar rezultate inconstante. Flumazenilul se administreaza i.v in bol cu continuare in perfuzie.

La pacientii cu episoade de encefalopatie episodica, o dieta hipoproteica, alaturi de un tranzit intestinal normal (eventual corectat cu lactuloza ) sunt masuri suficiente.

In cazurile mai severe se poate recurge la Metronidazol sau Neomicina, eventual la tratament perfuzabil cu arginina sau ornitil. Cautarea si corectarea cauzei declansatoare a EH este indispensabila pentru succes.

### 3. Ascita (decompensarea vasculara)

Ascita reprezinta o situatie frecventa in evolutia cirozei hepatice. Se datoreste hipoalbuminemiei, hipertensiunii portale si stazei limfatice.

Diagnosticul de ascita se suspecteaza clinic, dar se confirma ecografic.

Ecografia permite si aprecierea semicantitativa a volumului de ascita.

Paracenteza exploratorie permite evaluarea ascitei asupra faptului ca este transudat (<3g% proteine) sau exudat (> 3g% proteine, de obicei in ascitele vechi). Tot cu aceasta ocazie se pot aprecia elementele din lichid (hematii, limfocite), iar lichidul se poate insaminti pentru a descoperii o eventuala peritonita bacteriana spontana (PBS). Trebuie retinut ca din cauza indicelui de opsonizare mare, uneori chiar in ascite infectate cultura este sterila, de aceea deosebit de utila este numararea leucocitelor/ml. Astfel un numar peste 500 leucocite/ml (sau peste 250 polimorfonucleare/ml) semnifica infectia lichidului, chiar in absenta unei culturi pozitive.

La un pacient fara ascita initial, i se recomanda cintarirea periodica, iar la crestere in greutate sau la cresterea de volum a abdomenului se va indica o ecografie abdominala pentru a confirma ascita.

Terapia sindromului ascitic va cuprinde măsuri:

#### A. Igieno-dietetice:

- *repaus la pat* in mod prelungit

- *dieta hiposodata*. Se va atrage atentie bolnavului asupra unor alimente care contin sare in mod “mascat”: apa minerala, supco etc. Privind piinea fara sare ea poate fi recomandata la cazurile cu ascita mare.

#### B. Medicamentoase:

*Terapia diuretica* se asociaza de obicei dietei:

-Spironolactona (antialdosteronic), diuretic economisitor de potasiu este diureticul da baza, care se administreaza in doze de 50-400 mg/zi (doza medie este de 100-200 mg/zi). Administrarea spironolactonei se face zilnic. Efectul spironolactonei apare dupa 2-3 zile de la administrare si este slab. Nu se va administra in caz de hiperpotasemie sau in caz de insuficienta renala. La administrarea îndelungată poate apărea ginecomastia.

-Furosemidul (diuretic de ansa, puternic) actioneaza rapid si se asociaza de obicei diureticelor economisitoare de potasiu. Doza zilnica este de 40-160 mg/zi (1-4 tb/zi), in general una sau doua tablete fiind suficiente.

-In alte cazuri spironolactona se administreaza zilnic, iar furosemidul tot a doua zi. Se vor urmari diureza zilnica (care trebuie sa fie de cel putin 1500 ml pentru a fi eficienta), greutatea corporeala si dozarea la doua zile (pe perioada spitalizarii a sodiului si potasiului urinar. Astfel o eliminarea de sodiu zilnic peste 100 mEq este de bun augur, mai ales cu o eliminare reduca de potasiu (sub jumătate din sodiul eliminat). Doza de diuretic se poate adapta dupa volumul ascitei, diureza zilnica si pierderea ponderala zilnica.

#### C. Paracenteza

O alternativa la terapia diuretica o reprezinta *paracenteza terapeutica*. Ea se adreseaza in general cazurilor cu ascita mare (unde pentru “uscarea” pacientului ar fi nevoie de un timp îndelungat) sau ascita refractare la terapie (diureza sub 1000 ml /zi in ciuda unei terapii diuretice sustinute). Paracenteza terapeutica consta in evacuarea zilnica sau tot la 2 zile a aproximativ 5 litri de ascita. Alti autori recomanda evacuarea completa a ascitei prin paracenteza intr-o singura sedinta.

Pentru a evita hipovolemia, cu hipotensiune, ischemie renală ce poate apărea după paracenteza 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 diureză foarte mică), în afara paracentezelor evacuatoare se pot utiliza șunturile:

*Șunturi peritoneo-venoase* Le-Veen (puțin utilizat din cauza riscului de coagulare intravasculară diseminată).

*TIPS* (trans jugular portosistemic shunt). Această ultimă și modernă tehnică de radiologie invazivă 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. Infecțarea ascitei și peritonita bacteriană spontană

Aceste două complicații apar până la 10% din bolnavii decompesați.

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 număr crescut de leucocite (> 500/ml). În funcție de prezența celularității și prezența germenilor se descriu trei forme:

- cu polimorfonucleare și culturi pozitive
- culturi pozitive și celularitate normală (bacterascită non neutrocitică)
- cultură negativă și celularitate prezentă (peritonită neutrocitică)

Clinic pot apărea febra, frisonul, alterarea stării generale pot apărea, 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 antibiograma. 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 în 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 virusală B și C, cit și hemocromatoza favorizează în mod deosebit apariția HCC.

HCC apare în procesul de regenerare hepatică, nesitind în general o boală hepatică cu evoluție îndelungată. Este în general o formă unicentrică, dar se descriu uneori HCC formă multicentrică sau difuză.

*Tabloul clinic* clasic este cu scădere ponderală, ascită care crește rapid sau devine refractară la diuretice, febra sau subfebrilitate, dureri în hipocondrul drept. În opoziție sunt cazurile complet asimptomatice descoperite ocazional cu ocazia unei examinări ecografice. Examenul clinic releva un ficat dur, tumoral (dar în cazul tumorilor mici aceste semne pot lipsi).

*Diagnosticul HCC* se face prin doua metode: serologica prin dozarea cresterii alfa-fetoproteinei si imagistic (ecografie si computer-tomografie).

- Dozarea alfa-fetoproteinei este utila in urmarirea unei ciroze pentru a descoperii un eventual HCC. In general valori peste 400ng/ml sunt sugestive pentru HCC. De remarcat ca aceasta enzima creste si in ciroza, dar nu la aceste valori foarte mari si ca ea are o sensibilitate de doar 50-70%.
- Ecografia hepatica este o metoda sensibila si utila de diagnostic a HCC, cu o sensibilitate de aprox. 90%. HCC apare ca o masa hipoecogena, hiperecogena, in "cocarda" sau neomogena. Se pot observa si trombozele portale maligne. Pentru imaginile hepatice atipice, diagnosticul se poate completa cu biopsie cu ac fin ecoghidata (Fine needle biopsy). Prin ecografie se pot descoperi deja tumori ce au in jur de 1 cm.
- Computer-tomografia (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN) completeaza ecografia in diagnosticul si stadializarea HCC. Utilizarea substantei de contrast creste sensibilitatea diagnostica.

Ca si atitudine practica de urmarire a bolnavilor cu ciroza hepatica se recomanda urmarirea la 4-6 luni a pacientilor prin ecografie hepatica sau a titrului alfa-fetoproteinei pentru a descoperii HCC ce apare intr-un timp cit mai util.

#### *Terapia HCC:*

-Prima optiune atunci cind este posibil este *chirurgia de rezectie* (daca rezerva functionala hepatica o permite).

-In caz de impopibilitate chirurgicala se poate alege *chemoembolizarea* cu adriamicina si particole de gelatina prin artera hepatica

-În tumori mici (sub 5 cm) *alcoolizarea* tumorala percutana ecoghidata. Prin aceasta ultima tehnica se introduce pe cale percutana, direct in tumora cu un ac fin, prin ghidare ecografica alcool absolut in mai multe sedinte terapeutice.

-In cazurile la care nici una din aceste tehnici nu pot fi utilizate (tumori mari) se poate incerca *tamoxifenul* (antiestrogenic) in doza de 30 mg/zi, toata viata (dar cu rezultate discutabile).

-In tumorile hepatice mici, pe ciroza hepatica, *transplantul hepatic* (in tarile unde se efectueaza) poate reprezenta o optiune terapeutica.

## **6. Sindromul hepatorenal.**

Sindromul hepatorenal (SHR) este o insuficienta renala functionala (rinichiul este morfologic normal) ce apare la cazuri cu ciroza avansata cu ascita si insuficienta hepatica severa. Rinichii transplantati de la un bolnav cu SHR functioneaza normal la primitor, demonstrind aspectul functional al bolii.

Cauza pare a fi ischemia renala, cu reducerea filtrarii glomerulare. SHR poate fi declansat de reducerea brusca a volemiei prin paracenteze, hemoragie digestiva, diaree, infectie.

Biologic se va observa o crestere progresiva a retentiei azotate, hiponatremie. Examenul urinar este normal, fara proteinurie. Sodiul urinar este foarte scazut, adesea sub 5 mEq/zi.

Diagnosticul diferential trebuie facut cu glomerulopatia concomitenta cu ciroza (exista si proteinurie), hipovolemia dupa paracenteze sau diuretice care revine apoi la normal, situatii patologice generate de antiinflamatorii nesteroidiene sau aminoglicozide administrate la pacientul cirotic.

Tratamentul este in general descurajant.

-In fazele initiale se incearca corectia tulburarilor hidroelectrolitice, administrarea de plasma expanderi. Medicatia vasoactiva-dopamina poate ameliora tranzitor fluxul renal. TIPS-ul poate fi uneori util.

-Singura terapie eficienta a SHR este transplantul hepatic. In absenta lui mortalitatea este regula (peste 90%).

Dupa trecerea in revista a complicatiilor cirozei hepatice si a terapiei lor, observam ca aceasta boala este marcata de numeroase complicatii ceea ce face ca prognosticul sa fie in general rezervat. Acesta este mai bun in 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.

## Tratament

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
- 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, dar mai ales în cea etanolică. În cirozele postvirale, alcoolul, poate fi un factor adjuvant de progresiune.
- Consumul de proteine la cirozici 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 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, la pat. 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,

-CBP terapia cu acid ursodeoxicolic,

-În ciroza autoimună – corticoterapia.

C. Tratament patogenic

-Corticoterapia. În hepatitele autoimune administrarea de prednison 40 – 60mg duce la ameliorări semnificative și compensarea cirozei. Tratamentul cu corticoizi este eficient și în cirozele alcoolice mai ales în perioadele de activitate sau în hepatitele alcoolice acute supraadăugate.

-Acizii biliari sunt indicați în cirozele biliare primitive dar pot aduce ameliorări și în cirozele alcoolice și virale, mai ales în formele colestatice (acid ursodeoxicolic 2x150mg/zi).

-Tratament antifibrozant. Unele studii (dar insuficient sustinute) au demonstrat efectul antifibrozant al colchicinei 1mg/zi (5 zile/săptămână) pentru cirozele în faze incipiente (tratament administrat timp îndelungat). Este indicat tuturor formelor de ciroză.

-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 vitamina B6, B12 sunt utile la pacienții cu neuropatie. În anemii megaloblastice se poate administra acid folic.

D. Tratamentul complicațiilor (discutat anterior)

E. Transplantul hepatic

## 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 transplantate hepatice, numărul lor fiind asemanător 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 cai 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 minim 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 evidență 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 ). Aceasta terapie post-transplant este foarte costisitoare ( pînă 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 lista de așteptare care este proprie fiecărui Centru de transplant. Deoarece numărul pacienților așteptînd transplantul hepatic este în continuă creștere, identificarea celor cu cea mai evoluție postoperatorie este foarte importantă. Transplantul hepatic va fi efectuat la pacienții cu boala hepatică ireversibilă, înainte ca deteriorarea pacientului să reducă șansa de succes terapeutic și să crească costul transplantului.

*Situații care împun transplantul hepatic* la pacienți cu ciroza sunt : encefalopatia hepatică ireversibilă, ascită refractară la diuretice, peritonită bacteriană spontană, sîngerare variciale repetate necontrolabile endoscopic, sindromul hepato-renal, coagulopatia severă, hipoalbuminemia și hiperbilirubinemia severă. Deoarece prezenta 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%.

Ascită 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.

Peritonită bacteriană spontană este relativ comună în cirozele avansate și este adesea recurentă. Fiecare episod este grevat de o mortalitate de pînă la 50%.

În general pacienții *pot fi puși* pe o listă de așteptare pentru transplant când au un scor Child-Pugh peste 7 ( clasă 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 ei. Pacientul trebuie să cunoască în întregime decizia de terapie aleasă și să-și dea acordul *constient* 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 vor fi transplantați de pe lista de așteptare în ordine cronologică, dar ținînd seama și de severitatea bolii. Evaluarea finală pentru transplant va fi făcută în orele dinainte de OLT. Posibilitățile moderne de prezervare a ficatului, permit conservarea un timp de 12-16 ore de la recoltarea ficatului. În orele pretransplant, receptorul va fi supus unui examen clinic și biologic amanunțit, care să releve eventualele modificări aparute de la ultima evaluare.

**Insuficienta hepatica acuta**

Alaturi de indicatia cronica de transplant ( ciroza hepatica in stadiile finale ) , insuficienta hepatica acuta este o alta indicatie de transplant. Insuficienta hepatica acuta reprezinta o stare caracterizata prin degradarea rapida a parametrilor hepatici la un pacient fara istoric de patologii hepatice. Se traduce prin encefalopatie hepatica, icter, sangerari profuze.

Principalele cauze de insuficienta hepatica acuta sunt :

- hepatite virale acute ( A, B, D suprapus pe B, non-A,non-B, E)
- postmedicamentoase: paracetamol,izoniazida,tetraciclina,cocaina etc.
- hepatita autoimuna acuta
- steatoza hepatica acuta din sarcina
- intoxicatia cu ciuperci ( Amanita phalloides )
- sindromul Reye
- etc.

Terapia unei insuficiente hepatice acute se face prin masuri suportive. Totusi, mortalitatea in aceste cazuri este foarte mare, de aceea transplantul hepatic reprezinta o solutie terapeutica ideala. Supravietuirea posttransplant la aceste cazuri poate depasi 90%. Singura problema o reprezinta necesitatea gasirii unui donator exact in momentul necesar, ceea ce nu este totdeauna posibil.

**Transplantul pentru ciroza alcoolica** reprezinta o problema socio-economica importanta. Avind in vedere numarul mare de ciroze hepatice alcoolice ( mai ales in unele tari cum ar fi Franta de exemplu ), se pune problema morala a “consumarii “ unui ficat donat pentru un pacient adictiv ( in dauna unui pacient cu ciroza postvirusala ). Daca insa pacientul este *sevrat etanolic de peste 6 luni* si testarea psihologica dovedeste soliditatea abstinentei etanolice, pacientul poate fi pus pe o lista de asteptare pentru OLT.

In timpul cat se afla pe lista de asteptare, pacientul cu ciroza alcoolica va fi verificat la domiciliu de asistenta sociala si eventual inopinat prin alcoolurie, pentru un eventual consum nerecunoscut de alcool. In momentul in care pacientul este descoperit cu un consum de alcool, chiar ocazional, va fi scos de pe lista de asteptare pentru OLT.

**Costul transplantului hepatic** este relativ mare, dar avand in vedere ca salveaza vietii si evita costurile suplimentare ale tratarii unor ciroze hepatice complicate, este o optiune terapeutica necesara.

Costul transplantului hepatic difera de la tara la tara si de la un sistem sanitar la altul.

Pretul transplantului se compune din :

- pretul evaluarii pre-transplant
- pretul testelor din orele dinainte de transplant
- pretul necesar procurarii ficatului de transplantat ( sustinerea donatorului aflat in moarte cerebrala, teste speciale necesare pentru donator )
- pretul actului operator de transplant hepatic
- costul spitalizarii pre si postoperator
- costul medicatiei post-transplant ( in faza acuta si cronica )
- pretul dispensarizarii cronice post-transplant.

De aici, respingerea ideii de transplant hepatic in Romania, pe motive economice nu poate fi deontologica. Ea reprezinta o prioritate pentru hepatologia romaneasca, reprezentind ultima sansa a pacientilor in faza finala a unor cazuri de ciroza hepatica. In 1999 s-au efectuat primele transplantate hepatice la Spitalul Fundeni din Bucuresti ( Prof. Irinel Popescu si echipa ). Dupa un inceput ezitant si rezultate nu foarte incurajatoare, in anul 2001 rata de succes a cazurilor de transplant hepatic a crescut foarte mult, oferind perspective clare pentru transplantul hepatic din Romania.

**Identificarea potentialilor donatori**

Donatori de organe pot fi persoanele aflate in *statusul de moarte cerebrala*. Este vorba de obicei de cazuri cu traumatism cerebral prin accidente rutiere, accidente vasculare cerebrale grave.

Moartea cerebrala se stabileste printr-o serie de teste neurologice complexe si prin lipsa activitatii electrice in mod repetat pe EEG. Echipa care stabileste diagnosticul de moarte cerebrala este diferita de echipa de transplant si ea este compusa dintr-un neurolog ( neurochirurg ), un reanimator si eventual un medic legist.

Legislatia romana in vigoare privind transplantul de organe, reglementeaza ca donarea de organe poate fi facuta doar cu acceptul scris al apartinatorilor cei mai apropiati. De aici, in multe cazuri, chiar daca ar exista un eventual donator de organe, de multe ori acceptul familiei nu poate fi obtinut.

Serviciul de terapie intensiva, unde se gaseste un potential donator, va anunta Centrul de transplant, care incepe demersurile pentru un eventual transplant de organe. Dupa stabilirea diagnosticului de moarte cerebrala, se incearca obtinerea de catre *coordonatorul de transplant* ( care nu face parte din echipa chirurgicala de transplant ) , acordului familiei pentru un eventual transplant.

Alocarea unui eventual organ pentru transplant se va face in urmatoarea ordine:

- centrul local in primul rand
- centrul zonal apoi
- la nivel national ulterior .

Prioritate la transplant o au :

- insuficienta hepatica acuta
- ciroza hepatica cu complicatii severe care pun imediat in pericol viata pacientilor
- ciroza hepatica din clasa Child-Pugh C.

### **Decizia de compatibilitate**

Daca in cazul transplantului renal este necesara o compatibilitate HLA, in *cazul transplantului hepatic este necesara doar o compatibilitate in sistemul ABO*.

O alta necesitate este cea de compatibilitate ca dimensiuni a ficatului donat cu talia receptorului. In cazul unui ficat donat mare si un receptor de talie mica, se poate face transplantarea doar a unui lob hepatic (ajustarea chirurgicala a ficatului transplantat).

O varianta de transplant hepatic este **split liver transplantation**, care consta in impartirea ficatului in doua ( split ) si transplantarea acestora la doi receptori ( adesea lobul drept la un adult si lobul stang la un copil ).

In ultimul timp, din cauza unui numar tot mai mic de donatori cadavru si a numarului crescand de primitori de pe lista de asteptare, a facut sa apara un nou tip de transplant : **living related transplantation** ( donarea de obicei a lobului hepatic stang de la un donator viu; este vorba de obicei de donarea de la un parinte la propriul copil). Tehnica este raspindita in Japonia, unde percepte religioase impiedica transplantul de la cadavru, dar ea se extinde si in Europa ( Essen in primul rand ) si SUA).

### **Tehnica propriu zisa a transplantului**

In momentul aparitiei unui eventual donator, aflat in starea de moarte cerebrala si obtinerea acceptului familiei pentru donare, echipa de prelevare se deplaseaza la locul unde se afla donatorul si in conditii de sterilitate chirurgicala deosebita, preleveaza organele decise ( pentru care s-a obtinut acceptul familiei). Ficatul prelevat se conserva prin acoperire cu gheata si cu ajutorul unor solutii conservante ( solutie Wisconsin ) si cu ajutorul unei cutii frigorifice obisnuite, se transporta la locul unde se va face transplantul.

Intre timp, echipa de transplant a convocat primitorul si se face o ultima evaluare a acestuia.

Care este rolul **Bancii de organe** si cum este ea organizata : ea este o structura administrativa care se ocupa cu descoperirea eventualilor donatori ( in general in Serviciile de Terapie intensiva ), obtinerea acordului familiei si apoi a transportului organului de donat. In Banca de organe nu exista organe efective, timpul de conservare a ficatului, cordului sau rinichilor fiind de ordinul orelor.



Ficatul poate fi conservat cu solutii conservante ( solutie Wisconsin, Euro-Collins ) si gheata pina la 12-16 ore. Este ideala o transplantare in sa cat mai rapida la locul de transplant, pentru a nu se produce degradarea variabila a ficatului donat.

Echipele de transplant va explanta ficatul primitivului, existand o faza ahepatica de cateva minute, cand se utilizeaza o pompa veno-venoasa de circulatie extracorporeala. Dupa prepararea ( eventuala ajustare in dimensiuni ) ficatului donat, acesta va fi pus in locul vechiului ficat bolnav (OLT). Reamintim ca in transplantul hepatic singura compatibilitate necesara intre donator si primitiv este cea in sistemul ABO, ceea ce face relativ facila alegerea compatibilitatii.

Chirurgical se vor reface anastomozele vasculare a venei cave inferioare, vena porta si artera hepatica ( ultima cea mai importanta, deoarece o anastomoza nereusita va duce la ischemie si pierderea ficatului donat ), cat si anastomoza biliara ( termino-terminala sau anastomoza coledoco-jejunal ).

Durata unei interventii chirurgicale de transplant hepatic este de 3-7 ore, depinzind de situatia anatomica locala a receptorului, dar si de experienta echipei chirurgicale.

Dupa interventie, pacientul transplantat ajunge in ATI, unde trebuie respectate conditii de antisepsie riguroasa, pentru a evita infectiile intraspitalicești la un pacient care va fi imunodeprimat prin terapia post-transplant.

Principalele probleme ce pot apare posttransplant sunt *rejetul acut* si *cronic* si *infectiile* ( la un pacient imunodeprimat ).

### **Medicatia post-transplant**

Administrarea medicatiei post-transplant are ca scop de a evita *rejetul acut* sau *cronic* al ficatului transplantat. In general medicatia standard este formata din :

-Prednisolon

-Ciclosporina ( sau mai nou Tacrolimus )

-Azatioprina ( Imuran ).

Prednisolonul se administreaza inca din timpul anesteziei, apoi dozele se vor scadea progresiv de la 300 mg la 20 mg in primele 2 saptamini.

Ciclosporina se administreaza deja intraoperator, apoi se continua cu administrare i.v., pentru ca dupa 3 zile sa se treaca la administrare orala ( Neoral ). Doza administrata se va ajusta pe baza nivelului seric ( determinarea ciclosporinemiei).

Azatioprina se va administra oral din ziua a-III-a in doza de 1-1,5 mg/kg corp/zi.

*Administrarea cronica* a acestei medicatii se va face dupa externarea pacientului, constand in general din administrarea de Prednisolon ( 20 mg/zi la inceput , ca dupa cateva luni se va scadea progresiv pina la 5-10 mg/zi ), Ciclosporina ( in doza care sa dea o ciclosporinemie de 100-250 ng/ml ) si azatioprina ( Imuranul ) 1-1,5 mg/kg corp/zi ( renuntindu-se la azatioprina cam la 9 luni post-transplant).

### **Rejetul post-transplant** poate sa fie **acut** sau **cronic**.

Semnele clinice ale **rejetului acut** sunt : astenia, febra, dureri in hipocondrul drept, icterul, iar cele biologice : crestera transaminazelor, eventual aparitia colestazei . Confirmarea se face prin biopsie hepatica.

Terapia *rejetului acut* se face cu doze mari de prednisolon i.v. ( 500mg/zi ), iar in cazul lipsei de raspuns cu OKT3 sau cu globuline anti-timocite (ATGAM ) sau cu micofenolat mofetil.

Unele studii au aratat ca tratarea post-transplant a pacientilor cu Tacrolimus in loc de Ciclosporina reduce numarul cazurilor de rejet.

**Rejetul cronic** apare mult mai insidios si se manifesta de obicei la mai mult de 6 luni post-transplant. Cauzele pot fi o dozare inadecvata a medicatiei imunosupresoare, ischemie hepatica prin tromboza partiala a arterei hepatice, infectia cu virus citomegalic. Confirmarea diagnostica se face prin biopsie hepatica.

Pacientul trebuie informat intotdeauna inaintea transplantului asupra faptului ca va trebui sa ia toata viata medicatie imunosupresoare. Desi azatioprina se poate scoate dupa aprox. 9 luni, iar la unele cazuri cu evolutie favorabila si Prednisolonul, totusi ciclosporina ( sau tacrolimusul ) va fi continuata toata viata.

**Infectiile post-transplant** reprezinta o alta problema serioasa, deoarece poate compromite intregul efort al echipei de transplant. Fiind vorba de un pacient puternic imunosupresat pot apare infectii bacteriene sau virale.

Pentru *infectiile bacteriene* se vor lua masuri severe de igiena post-transplant, iar in caz de aparitie vor fi tratate cu doze adecvate de antibiotice ( de preferinta dupa antibiograma ). In absenta unei profilaxii antivirale, poate apare reactivarea in primele saptamini post-transplant a *infectiei herpetice* ( orala sau genitila ) care se trateaza cu Aciclovir oral, a *infectiei cu Cytomegalovirus* ( se obicei se face profilaxia post-transplant cu Ganciclovir ), sau cu *varicella-zoster virus*. *Infectiile fungice* pot apare si ele la pacienti imunodeprimati si sunt destul de dificil de tratat ( Amphotericina B ).

La pacientii transplantati pentru o hepatopatie virala B ( in special formele replicative ( Atg Hbe+ sau DNA-HBV +) in absenta unei profilaxii adecvate, infectarea ficatului grefat este regula. Evitarea acestei infectii se face prin administrarea de imunoglobuline anti HBs ( HBIG ), incepind din faza ahepatica a transplantului si continuindu-se apoi a la long. In ultimul timp se incearca combinarea acestor imunoglobuline cu un agent antiviral ( lamivudina ), care este mai ieftina si mai accesibila si care va continua apoi terapia singura dupa prima luna post-transplant.

Post-transplant, vaccinarile cu virusuri vii ( chiar atenuate ) vor fi contraindicate. Celelalte vaccinari pot fi administrate. Vaccinarea antigripala anuala este recomandata pacientilor transplantati.

**Alte complicatii posibile** ce pot apare la pacientii transplantati sunt :

- complicatiile vasculare**
- complicatiile biliare.**

*Complicatiile vasculare* sunt reprezentate de ischemia hepatica in caz de anastomoza vasculara ( hepatico-hepatica ) inadecvata sau in caz de tromboza a arterei hepatice. Aceste complicatii vasculare necorectate rapid ( angioplastie sau chirurgie ), vor duce la pierderea grefei, necesitind retransplantarea.

*Complicatiile biliare* sunt reprezentate de stenoza anastomozei biliare termino-terminale si necesita rezolvare endoscopica ( dilatarea stenozei prin ERCP ) sau chirurgicala. Rata de complicatii biliare post-transplant poate merge de la 5 la 30%, depinzind de experienta echipei chirurgicale si de anatomia locala in momentul transplantului.

In incheiere reamintim ca supravietuirea post-transplant hepatic in centre cu experienta este de aproximativ 90% la un an si de 80-85% la 5 ani , cu o calitate a vietii buna si cu niste costuri acceptabile ( daca gindim la economia pe care o facem evitind tratarea multiplelor complicatii grave a cirozei avansate ).

Educatia medicala si civica, care are ca scop cresterea numarului de donatori, aparitia unor noi tehnici de transplant ( living related transplantation ) vor permite salvarea unui numar tot mai mare de pacienti cu ciroza aflati in faza terminala a bolii.

## **BOLI HEPATICE PRIN MECANISM IMUNOLOGIC**

### **I. CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ**

#### **Definiție**

Ciroza biliară primitivă (CBP) are o etiologie necunoscută, evoluând cu coleastăză 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. În 1996 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 (90%), raportul femei/bărbați fiind de 6/1.

## Etiopatogeneza

Nu se cunoaște etiologie CBP. Nu s-a putut evidenția factorul inițial trigger ce declanșează cascade 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, identic cu rejețul de transplant hepatic.
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 sunt prezenți la 95-100% dintre ei.
- 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. Odată cu distrugerea lor apare colestaza, 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 apare biliary piece-meal necrosis periportal.

## Morfopatologie

CBP parcurge histologic patru stadii, acestora corespunzându-le un anumit tablou clinic:

-Stadiul I (portal, colangită). Apar distrucții segmentare de ducte biliare înconjurate de granuloame, localizate portal. Stadiul este caracterizat prin distrucția ductelor biliare (colangită distructivă nesupurativă).

-Stadiul II (periportal). Cu leziuni mai severe și extinse, extinderea infiltratului inflamator periportal, apariția de fibroză portală și necroză hepatocitară cu apariția colestazei și menținerea granuloamelor hepatice. Caracteristica stadiului este proliferarea canaliculelor biliare.

-Stadiul III (septal precirotic). Apar septele fibroase ce se extind porto-portal, noduli de regenerare, scăderea marcată a ductelor biliare și colestaza. Stadiul se caracterizează prin fibroză hepatică.

-Stadiul IV (cirotic) este stadiul final de ciroză macronodulară. CBP este sugerat de absența ductelor biliare.

## Tabloul clinic

Jumate din pacienții diagnosticați sunt asimptomatici, dar la toți sunt prezenți AAM, iar fosfataza alcalină și bilirubina pot fi normale sau ușor crescute.

În formele simptomatice debutul este insidios. Ulterior apare 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-glutamyltranscriptidaza, 5-nucleotidaza, bilirubina serică în ambele componente, acizii biliari serici (acidul colic) și lipidele serice (mai ales colesterolul și fosfolipidele, iar în final HDL scade și LDL crește).

**Imunologic:** caracteristic este creșterea AAM la un titru mai mare de 1/40 chiar din stadiul asimptomatic la 90-95%.

**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. Odată cu apariția cirozei și a varicelor esofagiene, prognosticul devine mai rezervat.

O posibilă stadializare clinică a CBP este:

- asimptomatică
- simptomatică anicterică
- simptomatică icterică
- ciorză

## 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.

-Steatozele se reduc prin scăderea grăsimilor din alimente și tratamentul deficitului de vitamine liposolubile.

-Osteodistrofia (osteoporoza, osteomalacia) se tratează prin suplimentare de carbonat de calciu și vitamină D.

### 2. Tratamentul procesului autoimun

-Corticosteroizii au un efect favorabil pe termen scurt. Prednison 30mg/zi scade fosfataza alcalină dar nu și bilirubina.

-Acidul ursodeoxicolic (UDCA) 10-15mg/kg corp/zi ca monoterapie sau în asocieră cu alte medicamente (colchicină, metotrexat, prednison, azatioprină) este cel mai eficient tratament mai ales în stadiul I și II.

-Alte preparate utilizate dar fără rezultate foarte concludente sunt: D-penicilinamina 0,6-1g/zi, azatioprina 1-2mg/kg corp/zi, metotrexatul 15mg/săptămână, clorambucil 10mg/zi 10 zile apoi 2mg/zi și colchicina 1mg/zi 5 zile/săptămână.

### 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: litiataza căii biliare principale, colangiocarcinom, chirurgie biliară în antecedente, pancreatită cronică, agenți toxici, alcool, formaldehidă, ischemie arterială pericanalară după perfuzie arterială cu floxuridină.

### Etiopatogeneza

CSP se asociază cu o serie de afecțiuni cele mai frecvente fiind rectocolita (50-75%), boala Crohn (5-10%), fibroscleroza multifocală, pancreatita (5-20%), sarcoidoză, histiocitoză.

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

### Tabloul 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. Colangiografia endoscopică retrogradă (ERCP) este explorarea de primă intenție, apărând 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 mai ales 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 (steatoree, malabsorbția vitaminelor liposolubile, osteoporoza). Alte complicații specifice sunt: litiataza biliară la 30% 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;
- stenozele severe. Dilatarea lor se face endoscopic cu sonde cu balonaș și eventual aplicarea de 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.

### **3. Tratamentul bolii de bază hepatobiliare.**

#### **A. Medical:**

- Agenți imunosupresivi: corticoizii nu au fost eficienți în CSP, la fel și azatioprina și ciclosporina. Singurul preparat eficient pare a fi metotrexatul.
- Agenți antifibrogenici: Colchicina 1mg/zi.
- Acizi biliari – acidul ursodeoxicolic (UDCA) pare a fi cel mai promițător tratament.

#### **B. Endoscopic:**

Acesta constă în tratament dilatator cu sondă cu balonaș și eventual protezare.

#### **C. Chirurgical:**

Constă în intervenții de drenaj biliar la CSP simptomatice, fiind operații cu numeroase complicații și riscuri crescute. Altă indicație este colangiocarcinomul.

Transplantul hepatic în CSP este o indicație privilegiată, fiind indicat în ineficiența intervențiilor de drenaj cu numeroase episoade angiolitice sau colangiocarcinom.

## **BOLILE METABOLICE EREDITARE**

### **I. HEMOCROMATOZA PRIMARĂ**

#### **Definiție**

Hemocromatoza primară este o teaurismoză ferică sistemică caracterizată prin stocarea de fier în organe parenchimatose (ficatul în mod special) și apariția de: ciroză hepatică, diabet zaharat (bronzat), pigmentarea cutanată, artropatie, afectare cardiacă și hipogonadism.

#### **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 evidențiindu-se prin colorația Pearls.

#### **Tablou clinic**

Simptomatologia apare cel mai frecvent după 40-60 ani la bărbați (raportul bărbați femei este de 5/1 – 8/1).

Triada clasică a simptomatologiei clinice din hemocromatoză a fost descrisă în 1985 de Sheldon:

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% 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 apare:

- creșterea coeficientului de saturație a transferinei peste 45%
- crește feritina serică peste 200ng/ml la bărbat și 250ng/ml la femei
- crește sideremia peste 175 γ%
- excesul de fier din țesuturi. Se poate evidenția prin colorația Pearls pe fragmente bioptice sau tomografic calculând cantitatea de fier din ficat sau RMN.

Sunt afectate și alte probe hepatice, dar nespecific pentru hemocromatoză.

## Evoluție

Evoluția bolii este lungă, supraviețuirea medie fiind 5 ani din momentul diagnosticului. Moartea se produce prin insuficiență hepatică sau cardiacă, complicațiile diabetului zaharat și cancerul hepatic (risc de 14%).

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 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 pe 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 administrat 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 descirsă în 1912 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 recisivă.

## **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 a cuprului alimentar, ci o scădere a eliminării biliare, ceea ce explică bilanțul pozitiv.

Leziunile lizosomale nu sunt specifice bolii Wilson, fiind observate și în bolile hepatice care evoluează cu colestază.

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 1% dintre bolnavi debutul se face după 50 ani.

Și aici se descrie o triadă de manifestări clinice:

**1.Hepatică** sunt primele manifestări care apar, dar nu sunt specifice, astfel apare hepatomegalia, splenomegalia, icter, steluțe vasculare, ascită și alte complicații ale cirozei.

Hepatita acută fulminantă cu anemie hemolitică reprezintă o altă modalitate de debut a bolii. Astfel apare icter progresiv, ascită, insuficiență hepatică și renală. Fenomenul este similar cu intoxicațiile acute cu cupru, prognosticul fiind sever, decesul survenind în 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. Brusc pot apare modificări psihice manifestate prin neadaptare la colectivitate, deteriorarea capacității intelectuale. Mai rar apar: 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 patognomic (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 20-40mg%)
- Creșterea excreției de cupru în urină (v.n. sub 40microg/24ore, iar în boala Wilson peste 100microg/24 ore)
- Scăderea cuprului seric



- Creșterea cantității de cupru din ficat
- 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 a 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 la 14-18 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. Alt chelator este Trientin 1-2g/zi sau administrarea de zinc care 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 în 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.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. GHERASIM L., *Medicină Internă – Bolile digestive, hepatice și pancreatice*, Vol. 3, Editura Medicală, București 1999.
2. CHIRA C., *Gastroenterologie clinică și endoscopică*, Editura Artprint, București 1998.
3. GRIGORESCU M., PASCU O., *Tratat de Gastroenterologie Clinică*, Vol. I, Editura Tehnică, București 1996.
4. GRIGORESCU M., PASCU O., *Tratat de Gastroenterologie Clinică*, Vol. II, Editura Tehnică, București 1997.
5. SHERLOCK SHEILA, *Diseases of the Liver and Biliary System*, Blackwell Scientific Publications, Oxford/London/Edinburg/Boston/Palo/Alto/Melbourne 1998.
6. COTTON P., WILLIAMS CH., *Practical Gastrointestinal Endoscopy*, Fourth edition, Blackwell Science 1999.
7. HUNT RH., TYTGAT GNJ., *Helicobacter Pylori – Basic Mechanisms to Clinical Cure 2000*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London, 2000.
8. SLEISINGER M., et all., *Principles of Gastroenterology*, Ravenpress, New York/London/Berlin 1998.