

**Victor Botnaru**



---

**MEDICINA INTERNĂ  
BREVIAR**

**MODULUL GASTROENTEROLOGIE/HEPATOLOGIE**

**Chişinău 2008**

**Victor BOTNARU**

---

**MEDICINA INTERNĂ  
BREVIAR**

**MODULUL GASTROENTEROLOGIE/HEPATOLOGIE**

**Chișinău 2008**

CZU  
B

*Tehnoredactare:* Gleb CUZMINÎH

ISBN

©

V.Botnaru

*Dedicată medicilor de excelență din  
Spitalul Clinic Republican*

**Victor BOTNARU**

doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină și Farmacie "N.Testemițanu", Chișinău; Internist principal netitular la Ministerul Sănătății; Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova

**COAUTORI:**

**Gleb CUZMINÎH**

medic rezident, catedra medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu", Chișinău

**Alexandru GAVRILIUC**

asistent universitar, catedra medicină internă nr.1; director, Centrul de testare a manoprelor, Universitatea de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu", Chișinău

**Stela PETRAȘIȘIN**

secundar clinic, catedra medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină și Farmacie "N.Testemițanu", Chișinău

## CUPRINS

---

<b>ABREVIERI</b> .....	6
<i>Tema I</i>	Rapel anatomofiziologic.....9
<i>Tema II</i>	Simptomele funcționale în afecțiunile digestive .....18
<i>Tema III</i>	Medicația de bază în afecțiunile digestive .....31
<i>Tema IV</i>	Metode complementare de explorare a aparatului digestiv.....46
<i>Tema V</i>	Bolile esofagului .....51
<i>Tema VI</i>	Gastritele cronice .....62
<i>Tema VII</i>	Ulcerul gastric și duodenal.....67
<i>Tema VIII</i>	Cancerul gastric.....71
<i>Tema IX</i>	Suferințele stomacului operat.....74
<i>Tema X</i>	Hemoragia digestivă superioară .....78
<i>Tema XI</i>	Hemoragia digestivă inferioară .....82
<i>Tema XII</i>	Enteropatia glutenică.....85
<i>Tema XIII</i>	Bolile inflamatorii intestinale idiopatice: colita ulcero-hemoragică și boala Crohn .....88
<i>Tema XIV</i>	Cancerul colorectal.....93
<i>Tema XV</i>	Diverticuloza colonică .....97
<i>Tema XVI</i>	Sindromul de intestin iritabil.....101
<i>Tema XVII</i>	Icterul .....104
<i>Tema XVIII</i>	Hepatitele cronice.....108
<i>Tema XIX</i>	Hepatita autoimună .....114
<i>Tema XX</i>	Ciroza hepatică.....117
<i>Tema XXI</i>	Carcinomul hepatocelular .....122
<i>Tema XXII</i>	Sindromul de hipertensiune portală .....125
<i>Tema XXIII</i>	Insuficiența hepatică acută .....128
<i>Tema XXIV</i>	Boala alcoolică a ficatului .....132
<i>Tema XXV</i>	Steatohepatita nonalcoolică.....135
<i>Tema XXVI</i>	Patologia căilor și a veziculei biliare .....137
<i>Tema XXVII</i>	Pancreatita acută.....141
<i>Tema XXVIII</i>	Pancreatita cronică .....147
<i>Tema XXIX</i>	Cancerul pancreatic.....151
<i>Tema XXX</i>	Tuberculoza abdominală .....154
<i>Tema XXXI</i>	Sindromul de malabsorbție .....157
<b>BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ</b> .....	160

## ***ABREVIERI***

Ac	- anticorpi
ACV	- accident cerebrovascular
ADN	- acidul dezoxiribonucleic
AINS	- antiinflamatoarele nesteroidiene
ALAT	- alaninaminotransferaza
AMA	- anticorpii antimitocondriali
ANA	- anticorpii antinucleari
ANCA	- anticorpi citoplasmatici antineutrofile
Anti-HBc	- anticorpi împotriva antigenului central al VHB
Anti-HBe	- anticorpi împotriva antigenului e al VHB
Anti-HBs	- anticorpi împotriva antigenului HBs
Anti-HCV	- anticorpi împotriva virusului hepatic C
Anti-HD	- anticorpi împotriva virusului hepatic D
Anti-TNF	- anticorpi împotriva factorului de necroză tumorală
APUD	- sistemul endocrin difuz ( <i>amine precursor uptake and decarboxylation</i> )
ASAT	- aspartataminotransferaza
ASGPR	- receptorul asialoglicoproteinic
ATI	- anestezie-terapie intensivă
BAAR	- bacilul alcoolooacidorezistent
BII	- boli intestinale inflamatorii
BC	- boala Crohn
BK	- bacilul Koch
BRGE	- boala de reflux gastroesofagian
CCK	- colecistokinina
CCR	- cancer colorectal
CD	- clusterele de diferențiere
CFTR	- regulatorul transmembrantar al fibrozei chistice ( <i>cystic fibrosis transmembrantar regulator</i> )
CID	- coagulare intravasculară diseminată
COX	- ciclooxigenaza
CPRE	- colangiopancreatografia retrogradă endoscopică
CT	- tomografie computerizată
CU	- colita ulcerohemoragică
D	- des-gama-carboxiprotrombina
DZ	- diabetul zaharat

ECG	- electrocardiograma
EDTA	- etilendiamntetraacetat
EEG	- electroencefalograma
ELISA	- <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FBR	- <i>fasting bile reflux</i>
FU	- fluoruracil
GABA	- acidul gamaaminobutiric
GGT	- gama glutamiltranspeptidaza
GI	- gastrointestinal
GIP	- peptidul gastric inhibitor
GRP	- <i>gastrin releasing peptide</i>
GT- $\gamma$	- gama-glutamiltransferaza
IFN	- interferon
IFN- $\alpha$	- interferonul alfa
IFN- $\gamma$	- interferonul gama
IL	- interleukină
IPP	- inhibitorii pompei protonice
i.v.	- intravenos
Hb	- hemoglobina
HBcAg	- antigenul central ( <i>cor</i> ) al virusului hepatitei B
HBcorAg	- antigenul central ( <i>cor</i> ) al virusului hepatitei B
HBcAg	- antigenul e al virusului hepatitei B
HBsAg	- antigenul s al virusului hepatitei B
HBV	- virusul hepatitei B
HCV	- virusul hepatitei C
HD	- hemoragie digestivă
HDI	- hemoragie digestivă inferioară
HDS	- hemoragie digestivă superioară
HIV	- virusul imunodeficienței umane ( <i>human immunodeficiency virus</i> )
HP	- <i>Helicobacter pylori</i>
HRCT	- tomografia computerizată de înaltă rezoluție ( <i>high resolution computerised tomography</i> )
HTP	- hipertensiune portală
HVB	- hepatita virală B
HVC	- hepatita virală C
LE	- lupus eritematos
LES	- lupusul eritematos sistemic
LDH	- lactatdehidrogenaza
MALT	- țesutul limfatic asociat mucoaselor ( <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i> )
MEN	- sindromul neoplaziilor endocrine multiple ( <i>multiple endocrine neoplasia</i> )
PA	- pancreatita acută
PABA	- acidul paraaminobenzoic ( <i>paraaminobenzoic acid</i> )
PAF	- factor activator plachetar ( <i>platelet activator factor</i> )
PBH	- puncția bioptică hepatică



PCR	- reacția de polimerizare în lanț
PgE <sub>2</sub>	- prostaglandina E <sub>2</sub>
PP	- polipeptidul pancreatic
RCUH	- rectocolita ulcerohemoragică
RGE	- reflux gastroesofagian
RIBA	- tehnica recombinantă de imunocolorație
RMN	- rezonanța magnetică nucleară
SDRA	- sindromul de detresă respiratorie acută la adult
SEI	- sfincterul esofagian inferior
SIDA	- sindromul imunodeficienței dobândite
SII	- sindromul de intestin iritabil
SMA	- anticorpii anti fibră musculară netedă
SNC	-sistemul nervos central
tbc	- tuberculoza
TGF-β	- <i>transforming growth factor beta</i>
TGI	- tractul gastrointestinal
TIPS	- șuntul porto-sistemic transjugular intrahepatic
TNF-α	- factorul de necroză tumorală <i>alfa</i>
VIP	- peptidul intestinal vasoactiv
VHB	- virusul hepatitei B
VSH	- viteza de sedimentare a hematiilor

# R APEL ANATOMOFIZIOLOGIC

*Tema I*

## I. ESOFAGUL

Tub musculomembranos cu funcția principală de transportare a alimentelor din faringe spre stomac. Lungimea circa 25 cm (capătul inferior la aproximativ 40 cm de la arcadele dentare - util de reținut la efectuarea endoscopiei).

Capătul proximal închis prin contracția mușchiului cricofaringean (sinonime: sfincterul esofagian superior, sfincterul faringoesofagian); doar în timpul deglutiției acest mușchi se relaxează.

Două straturi musculare ale esofagului (intern - circular, extern - longitudinal) asigură peristaltismul. În treimea superioară a esofagului mușchii sunt striati, în treimea inferioară - mușchi netezi, iar în treimea medie prezenți mușchi de ambele tipuri.

Plexul nervos mienteric (între straturile musculare). Coordonarea activității de deglutiție și activității peristaltice.

Epiteliul pluristratificat pavimentos. Trecerea în epiteliu cilindric gastric la nivelul sfincterului gastroesofagian (linia Z, utilizată ca reper endoscopic).

Sfincterul esofagian inferior (mai curând o entitate fiziologică decât mușchi separat) asigură tonusul muscular sporit în repaus la capătul distal esofagian în vederea prevenirii sau reducerii refluxului gastroesofagian.

## II. STOMACUL

Cardia, regiunea fundică, corpul și regiunea antrală.

Trei straturi musculare: intern (dispoziție oblică a fibrelor), mijlociu (circular) și extern (longitudinal).

Inervația asigurată de plexul mienteric, care primește numeroase fibre vegetative, inclusiv din nervul vag.

Sfincterul gastroesofagian la intrarea în stomac, iar la ieșire - sfincterul piloric (format prin îngroșarea stratului muscular circular).

Miliardele de celule singulare secretoare de mucus (celule caliciforme, celule mucoase) pe toată suprafața stomacului. Două tipuri de glande tubulare: glandele oxintice (sau fundice, corporeale) și glandele pilorice.

Glandele oxintice (câteva milioane repartizate preponderent în corpul stomacal) secretă acid clorhidric (celulele parietale sau oxintice), pepsinogen (celulele principale sau celulele peptice) și mucus (celulele mucoase). Celulele parietale pe lângă acidul clorhidric secretă și factorul intrinsec și gastroferina.

Glandele pilorice (localizate în antrum) secretă în special mucus, dar și pepsinogen și hormoni - gastrină (celulele G), somatostatină (celulele D).

Mediul acid sterilizează conținutul stomacal și duce la transformarea pepsinogenului în pepsină.

Ionii de bicarbonat împreună cu mucusul în protecția mucoasei gastroduodenale de acțiunea ulcerigenă a acidului și pepsinei.

Celulele enterocromafine. Situate în vecinătatea celulelor parietale. Produc histamina, ce realizează acțiune paracrină asupra celulelor parietale. Eliberarea histaminei de către celulele enterocromafine stimulată prin acetilcolină sau gastrină.

## III. DUODENUL

Partea cea mai proximală a intestinului subțire. Are forma literei C, capul pancreasului situat în concavitate. Căile biliare și pancreatice se revarsă în porțiunea medie a duodenului la nivelul papilei Vater.

Glandele Brunner din mucoasa duodenală. Secreția mucusului alcalin menit să neutralizeze aciditatea conținutului gastric. Acțiune similară a bilei și a sucului pancreatic.

## IV. INTESTINUL SUBȚIRE

Lungimea de aproximativ 6 m la măsurătoare *postmortem* și semnificativ mai mică *in vivo*. Primele 2/3 reprezintă jejunul, iar cealaltă treime - ileonul (lipsa limitei stricte anatomice între jejun și ileon).

Peretele intestinal constă din stratul muscular intern (circular) și extern (longitudinal) acoperit de seroasă și tapetat din interior de mucoasă.

Faldurile mucoasei (plicile mucoasei, valvulele conivente) sporesc suprafața de absorbție de 3 ori. Viliile intestinale (niște prelungiri de aproximativ 1 mm) și criptele intestinale (criptele lui Lieberkuhn) împreună sporesc de încă 10 ori suprafața de absorbție a substanțelor nutritive. Vilozițiile acoperite de celulele epitelului cilindric intestinal (enterocite), iar axul lor este constituit din vase sanguine și limfatice în interiorul *lamina propria*.

Agregatele de țesut limfatic (plăcile Peyer) de-a lungul intestinului subțire (deosebit de pregnante în ileon).

## **1 Digestia și absorbția proteinelor**

În mediul acid al stomacului pepsina începe hidroliza proteinelor în polipeptide. Continuă în porțiunea proximală a intestinului subțire, în special datorită enzimelor proteolitice pancreatice (endo-peptidaze și exo-peptidaze), eliberate în lumenul duodenal sub forma de proenzime. Transformarea proenzimelor în enzime active reglată de enterokinază (altfel denumită enteropeptidază), secreția căreia de către enterocite este reglată de colecistokinină.

Absorbția produselor digestiei proteice sub formă de aminoacizi, ori de dipeptide sau tripeptide. Oligopeptidele mai mari hidrolizate în aminoacizi de către enzimele marginii în perie a enterocitelor înainte de a pătrunde în celulă.

## **2 Digestia și absorbția glucidelor**

Hidroliza amidonului în cavitatea bucală. Amilaza salivară (ptialina), secretată în principal de glanda parotidă. Cea mai mare parte a procesului de hidroliză a amidonului în porțiunile superioare ale intestinului subțire (sub influența amilazei pancreatice). Enzimele (lactaza, zaharaza, maltaza, alfa-dextrinaza) din microviliile marginii în perie a enterocitelor scindează dizaharidele și polimerii mici de glucoză în monozaharide absorbabile: glucoză, galactoză și fructoză.

## **3. Digestia și absorbția lipidelor**

Digestia lipidelor (în intestinul subțire sub influența lipazei pancreatice).

Emulsionarea lipidelor (fragmentarea globulelor de grăsime în picături mai mici sub acțiunea în special a sărurilor biliare, dar și a lecitinei) - primul pas în digestia intestinală a lor.

Lipaza pancreatică scindează lipidele în beta-monogliceride și acizi grași, care sunt absorbiți în mod pasiv datorită formării de micelii cu sărurile biliare. Datorită dimensiunilor mici ale miceliilor și încărcăturii electrice mari la exteriorul miceliilor, ele sunt solubile în chim, asigurând transportarea monogliceridelor și acizilor grași către suprafața enterocitelor. La contactul cu această suprafață atât monogliceridele, cât și

acizii grași difuzează imediat prin membrana epitelială (datorită liposolubilității), detașându-se de sărurile biliare. Acestea din urmă difuzează înapoi în chim și absorb în continuare alte molecule de monogliceride și de acizi grași, transportându-le în mod similar.

Astfel, acizii biliari exercită o funcție de transport care este foarte importantă pentru absorbția lipidelor.

Esterii de colesterol hidrolizați de esteraza pancreatică.

Acizii grași cu lanț mediu (8-12 atomi de carbon) din enterocit trec direct în circulația portală, iar ceilalți sunt resintetizați în trigliceride pentru ca apoi să treacă în circulația limfatică sub formă de lipoproteine (chilomicroni). Din cheliferul central al vilozităților intestinale chilomicronii propulsați împreună cu limfa către ductul toracic pentru a se vărsa în vene.

#### **4 Absorbția în ileonul terminal**

Ileonul terminal specializat în reabsorbția acizilor biliari (reciclarea entero-hepatică).

Reabsorbția vitaminei B<sub>12</sub> împreună (într-un singur complex) cu factorul intrinsec gastric - o glicoproteină secretată de celulele parietale gastrice (factorul intrinsec stimulează endocitoza vitaminei B<sub>12</sub> de către enterocitele ileonului terminal).

#### **5 Peptidele gastrointestinale**

Integrarea proceselor ce asigură digestia (motilitate, secreție, absorbție) prin sistemul nervos vegetativ și prin efectele substanțelor biologice active.

Celulele endocrine din mucoasa TGI (solitare sau în grup, dar care nu formează glande endocrine) secretă substanțe cu efect paracrin sau la distanță (acțiune endocrină, iar substanța reprezintă un hormon).

Hormonii gastrointestinali: gastrina, colecistokinina, secretina și peptidul gastric inhibitor (GIP).

Somatostatina - singurul peptid gastrointestinal cu efect paracrin (realizează efecte inhibitorii pe tot tractul GI).

Peptide biologice active se sintetizează și în neuronii tractului gastrointestinal (sistemul nervos peptidergic), fiind eliberate de potențialul de acțiune (substanțe neurocrine). Printre neurocrinele tractului GI se numără acetilcolina, norepinefrina, VIP, GRP (*gastrin releasing peptide*) sau bombesina, neuropeptidul Y și substanța P.

#### **6 Rolul protectiv al intestinului subțire**

##### *Imunologia intestinului subțire*

Țesutul limfatic asociat mucoaselor (MALT - *mucosa-associated lymphoid tissue*) constituie 25% din țesutul limfatic al organismului. Plăcile Peyer - agregate de țesut limfatic (MALT) pretutindeni în intestinul subțire.

Funcțiile sistemului imun în TGI:

- protecție contra proliferării organismelor patogene;
- prevenirea absorbției substanțelor cu potențial antigenic, inclusiv proteinele alimentare și din bacteriile saprofite;
- evitarea dezvoltării unui răspuns imun potențial nociv la substanțele "nepericuloase".

*Bariera mecanică a mucoasei*

Stratul de mucus (secretat de către celulele caliciforme ale mucoasei), membranele enterocitelor și joncțiunile strânse dintre celulele epiteliale.

## V. INTESTINUL GROS

Cecul, apendicele, porțiunea ascendentă, transversă, descendentă și sigmoidă ale colonului, intestinul rect.

Mucoasa colonului formează cripte (nu însă și vilozități). Epiteliul cilindric conține din abundență celule caliciforme.

Colonul absoarbe apa și electroliții, și are funcția de depozitare a materiilor fecale până la expulzarea lor.

## VI. PANCREASUL

Glandă anexă a tubului digestiv cu funcție exocrină și endocrină. Situată retroperitoneală, capul aflat în curbura duodenului. Legătura strânsă anatomică cu structuri importante: canalul biliar comun, vena cavă inferioară, aorta și originea arterei mezenterice superioare, artera și vena splenică, rinichiul drept și suprarenala dreaptă.

Pancreasul endocrin. Insulele Langerhans cu celule beta (secretă insulină), celule alfa (glucagon), celule PP (secretă polipeptidul pancreatic - PP), celule D (secretă gastrină și somatostatina).

Structura tubuloacinoasă a pancreasului exocrin (celulele secretoare formează acini, care mai departe se grupează în lobuli). Celulele acinare secretă enzime digestive și cloruri (Cl<sup>-</sup>).

Enzimele eliberate sub formă activă (lipaza, amilaza și ribonucleaza). Enzimele eliberate sub formă inactivă (proenzima) și activate în duoden în cascadă enterokinaza-tripsină.

Acinii drenează prin canalicule (ducturi) ce converg în canale tot mai mari: ducturile intercalate, intralobulare, interlobulare și, în final, canalul Wirsung, principalul canal pancreatic, care se deschide prin sfincterul Oddi și papila Vater în a doua porțiune a duodenului. Capul pancreasului străbătut de canalul pancreatic mic (canalul Santorini), care se unește cu canalul Wirsung, iar la celălalt capăt se deschide în duoden prin ampula mică, situată cu 2-3 cm proximal de papila Vater.

Celulele ducturilor acinare. Secretă apă și electroliți, în special bicarbonat pentru a neutraliza secreția acidă a stomacului în lumenul duodenal. Debitul secreției stimulat de secretină.

Volumul secreției pancreatice aproximativ 1-2 l/24 ore. Crește prin stimulare până la 4-6 l/24 ore.

#### *Reglarea secreției pancreatice*

Trei faze ale secreției pancreatice (cefalică, gastrică și intestinală) reglează respectiv 10%, 25% și 50-75% din volumul secreției.

Faza cefalică. Declanșarea la imaginarea sau vederea alimentelor, de către gustul și mirosul acestora. Stimularea secreției prin fibrele vagale colinergice direct și indirect (prin eliberarea secretinei și colecistokininei).

Faza gastrică. Declanșată prin destinderea stomacului și realizată prin reflexe vagovagale.

Faza intestinală (principală). Realizată prin enterohormonii secretina și colecistokinina (secrete în enterocite).

Secretina. Sintetizată în mucoasa duodenală. Eliberată ca răspuns la pH-ul acid și la prezența de aminoacizi în lumenul duodenal. Stimulează secreția H<sub>2</sub>O și a bicarbonatului din celulele epiteliului ducturilor pancreatice.

Colecistokinina (CCK). Secretată în mucoasa duodenală și a intestinului prin reflexele cu punct de plecare în aceeași mucoasă, cât și de lipidele alimentare. CCK stimulează eliberarea enzimelor din granulele de zimogen ale celulelor acinare.

Ansa de *feedback* în reglarea secreției pancreatice: activitatea proteazelor intraduodenale suprimă nivelele circulante de CCK, deci, și secreția pancreatică. Argumentarea administrării enzimelor pancreatice (proteaze) cu scopul de reducere a secreției pancreatice mediate prin CCK și, implicit, a durerilor la pacienții cu pancreatite cronice.

Rolul hormonilor pancreatici în reglarea secreției pancreatice exocrine. Insulina crește secreția pancreatică exocrină, activând astfel digestia, ameliorând absorbția și, prin acest efect, își potențiază efectul anabolizant. Glucagonul, somatostatina, peptidul pancreatic inhibă secreția exocrină.

## VII. FICATUL

Cel mai mare dintre viscere (masa între 1,2-1,8 kg). Multiple funcții indispensabile pentru menținerea homeostaziei.

Tipurile de celule: hepatocitele (peste 60%), celulele epiteliului biliar, celulele endoteliale, celulele Kupffer (15% din masa ficatului) și celulele stelate (celule Ito, lipocite, pericite).

*Lobulul hepatic*. Structură hexagonală regulată cu straturile monocelulare de hepatocite separate de sinusoidale umplute cu sânge, aranjate în jurul venei centrale. La periferie, în trei din șase colțuri ale hexagonului, se află tracturile porte (triada -

ramificațiile preterminale ale venei porte, arterei hepatice și capilarele biliare). Sângele se deplasează din venula portă (75% din fluxul acinar) și arteriola hepatică (celelalte 25%) prin sinusoidale spre vena centrală. Direcția inversă (din centrul lobulului spre tractul port) a fluxului bilei prin canaliculele biliare.

*Acinusul* ca unitate morfofuncțională hepatică. Venula portă și arteriola hepatică trimit ramificațiile terminale în acinus. Ele se unesc într-un trunchi comun, ce continuă cu capilarele sinusoidale tributare câtorva vene centrale.

Sinusoidalele hepatice. Tapetate cu celule endoteliale fenestrate. Spațiul Disse (spațiu perisinusoidal) separă hepatocitele de endoteliocite și conține proteine ale matricei extracelulare. Alte celule prezente în peretele vascular - celulele fagocitare Kupffer și celulele hepatice stelate (celule Ito, lipocite, pericite).

Activitatea miofibrilară a celulelelor stelate (modificarea fluxului sanguin sinusoidal).

Polaritatea structurală și funcțională a hepatocitelor. Membrana polului vascular al hepatocitelor cu multipli receptori și proteine transportatoare. Membrana polului biliar constituie peretele canaliculului biliar format de rândurile învecinate de hepatocite (aici începe formarea bilei). Membrana suprafețelor laterale ale hepatocitelor conține numeroase joncțiuni și desmosome pentru a fixa hepatocitele învecinate.

După secreția în canaliculele biliare are loc colectarea bilei în ducturile biliare intrahepatice, care devin treptat tot mai mari. Odată cu sporirea dimensiunilor ducturilor biliare epitelul cuboidal din ducturile de dimensiuni minime se transformă în epitelul cilindric.

Rolul central al ficatului în metabolismul glucidic, proteic și lipidic (determinat de poziționarea sa în teritoriul port, care colectează sângele parvenit de la intestine și pancreas). În bolile hepatice au loc modificări în componența plasmatică de proteine, glucoză, factori de coagulare și lipide. La fel și răspunsul imunologic anormal este caracteristic unor tipuri de hepatopatii.

## VIII. CĂILE BILIARE ȘI VEZICULA

Ductul hepatic drept (se extinde din ficat la aproximativ 1 *cm*) și ductul hepatic stâng (cu lungimea mai mare față de cel drept) se unesc în ductul hepatic comun. Ductul biliar comun (ductul coledoc) format prin joncțiunea ductului hepatic comun cu ductul cistic.

Veziucula biliară. Depozitează aproximativ 50 *ml* bilă. Forma saculară și lungimea de 8-10 *cm*. Corpul, fundul și regiunea cervicală. Mucoasa în regiunea cervicală formează un reces (punga Hartmann), care este locul impactării potențiale a calculilor.

Bila - secreție foarte importantă pentru tractul alimentar cu rol crucial în digestia și absorbția lipidelor. Cale semnificativă de excreție a metaboliților hepatici și a unor substanțe reziduale: colesterolul, bilirubina, metalele grele.



Rolul hepatocitelor (secreția bilei "primare") și al colangiocitelor (celulele epitelului ce tapetează căile biliare) - secreția apei și de bicarbonat (aproximativ 40% din volumul zilnic de 600 ml bilă sunt secretate în căile biliare).

### ***Acizii biliari***

Formați în hepatocite din colesterol. Emulsionează lipidele alimentare și formează micelii, solubilizând grăsimile din lumenul intestinal și transportându-le spre mucoasă. Ulterior acizii biliari conjugați se reabsorb (printr-un mecanism de transport specific) în ileonul terminal, deși 20% din acizii biliari sunt deconjugați prin activitatea bacteriilor din ileon.

Acizii biliari neabsorbiți trec în colon unde sunt supuși metabolismului bacterian cu formarea acizilor "biliari secundari", 50% dintre care apoi trec în sânge. În mod normal circulația enterohepatică a acizilor biliari este foarte eficientă, asigurând captarea hepatică a 80-85% din substanță la o singură trecere prin circulația portă.

Grație proprietăților de detergent acizii biliari în concentrații suficiente sunt citotoxici. Protecția membranelor celulare ale colangiocitelor și enterocitelor asigurată de prezența în lumen a altor lipide (fosfatidilcolina în căile biliare și acizii grași în intestin) și de colesterolul și glicolipidele plasmalemei.

### ***Bilirubina***

Formată în rezultatul degradării hematiilor (75%), din catabolismul altor proteine ce conțin hemul (22%) și din eritropoieza medulară inefficientă (3%). Pigment galben cu structură tetrapirolică, insolubil în apă. De aceea, bilirubina neconjugată poate fi transportată cu sângele doar legată de albumină (o cantitate mică de bilirubină neconjugată poate fi găsită în plasmă).

Ficatul transformă forma liposolubilă în bilirubină hidrosolubilă (bilirubina conjugată) în mai multe etape: captarea specifică, conjugarea și excreția (toate trei procese sunt integrate la nivelul hepatocitului).

Bilirubina conjugată nu este reabsorbită din căile biliare sau din intestin. Însă, bacteriile din ileonul terminal și din colon sunt capabile să deconjugheze bilirubina și să o transforme într-un compus tetrapirolic hidrosolubil - urobilinogenul. Aproximativ 20% din urobilinogen se reabsoarbe și se elimină cu urina; cealaltă cantitate apare în fecale sub forma de stercobilinogen.

### ***Rolul căilor biliare și al veziculei***

Bila secretată de hepatocite se modifică considerabil la trecerea prin căile biliare. Apa trece în bilă paracelular datorită osmozei. Glutathionul scindat în aminoacizii constituienți, care se reabsorb de rând cu glucoza intraluminală și unii acizi organici. Bicarbonatul și ionii de clor secretați activ în bilă printr-un mecanism strict dependent de regulatorul transmembranar al fibrozei chistice - CFTR (*cystic fibrosis transmembranar regulator*). Prin exocitoză colangiocitele secretă IgA.

Vezi­cula depozitează ap­roximativ 50 ml bilă, care poate fi eliberată după in­gerarea alimen­telor. Observarea pacienților supuși colecistectomiei a demon­strat că acest lucru nu este strict necesar pentru diges­ția normală.

Între mese ap­roximativ 50% din bila ce se scurge prin ductul hepatic este direc­ționată spre vezi­culă pentru depozitare. Aici ea se concentrează în rezul­tatul reabsorbției nete a sodiului, calciului, ionilor de clor și a ionilor bicarbonat, cu depla­sarea pasivă a apei. Vezi­cula biliară capabilă să micșoreze volumul bilei depozitate cu 80-90%.

### ***Reglarea secreției și motilității biliare***

Vezi­cula, căile biliare extrahepatice și sfincterul Oddi sunt structuri motorii, care deter­mină gradienți presionali necesari pentru menținerea fluxului normal al bilei.

Colecistokinina (CCK) - cel mai potențiu stimul fiziologic pentru contracția vezi­culei biliare. Rolul sistemului vegetativ: fibrele parasimpatice cauzează contracția, iar cele simpatice - relaxarea veziculară. Nivelul de CCK sporește cel mai mult în răspuns la acizii grași cu molecula lungă > aminoacizi > glucide, însă este stimulat chiar și de apă. Efectul hepatobiliar principal al hormonului secretina constă în sporirea secreției de apă și electroliți în epiteliul căilor biliare.

# SIMPTOMELE FUNCȚIONALE ÎN AFECȚIUNILE DIGESTIVE

*Tema II*

## I. DUREREA ABDOMINALĂ

### 1 Originea

Durerea abdominală poate traduce o leziune a aparatului digestiv (intraabdominală sau extraabdominală), dar poate apărea și în multiple afecțiuni ale altor sisteme.

Senzația neplăcută apare la excitarea terminațiilor fibrelor nervoase specifice (nociceptive). Receptorii stimulați:

- mecanic prin destinderea unui organ cavităar sau a capsulei unui organ parenchimos (spre exemplu, ficatul), datorită contracțiilor musculare violente (spasme musculare), distensiei sau tracțiunii.

- direct de către diverse substanțe chimice;

- prin eliberarea de substanțe endogene, capabile să excite acești receptori (bradikina, histamina, serotonina, substanța P, prostaglandinele);

- prin inflamație;

- printrischemie.

Conducerea impulsului de la receptorii durerii înspre sistemul nervos central prin două tipuri de fibre:

- fibrele A (viteza de conducere mare, câmpurile de recepție mici, repartitia predominant cutanată și în mușchi); aduc impulsuri puternice și bine localizate;

- fibrele C (viteza de conducere mică, produc o senzație de durere estompată, surdă, neplăcută și greu de localizat); se întâlnesc în mușchi, viscerele abdominale și în peritoneul parietal.

*Durerea viscerală.* Majoritatea fibrelor nociceptive de la organele abdominale sunt de tipul C, astfel că durerea viscerală este greu de localizat și este descrisă ca fiind surdă, terebrantă (de roadere) sau "de ardere". Având distribuția predominant în pereții musculari ai organelor cavitare, aceste fibre sunt deosebit de sensibile la întinderea apărută prin obstrucția organului sau prin contracțiile spastice (spre exemplu, în colonul iritabil).

*Durerea parietală.* Durerea din structurile peretelui abdominal (mușchi etc.) provine din fibrele A - este severă și ușor de localizat.

*Durerea iradiată.* Axonul neuronului responsabil de transmiterea durerii pătrunde în măduva spinării (corpul neuronului se află în ganglionul rădăcinii dorsale), unde sinapsează cu celulele cornului dorsal. Spre aceste celule vine și informația de la nervii periferici. Aceasta face posibilă apariția durerii iradiate, reflectate (durerea percepută la depărtare de organul visceral afectat) - un grad suficient de impulsație dureroasă parvenită din viscere sau peritoneu poate provoca senzații neplăcute în mușchi sau în piele (cu repartitie în același dermatom).

Spre deosebire de peritoneul visceral, care nu conține fibre nociceptive, peritoneul parietal are atât fibre A, cât și fibre C. Datorită acestui fapt durerile provenite din excitarea peritoneului parietal sunt mai bine localizate și mai puternice față de durerile provenite din viscere. Excepție face peritoneul abdominal posterior, excitarea căruia produce durere difuză, de tip visceral în mezogastru.

## 2 Caracterele durerii

### *Sediul*

Disconfortul din esofagită este precordial și tinde să iradieze spre gât. Durerea din leziunile esofagiene obstructive, de obicei, are sediul retrosternal la nivelul obstrucției, uneori cu iradiere în gât. Durerea esofagală puternică deseori se percepe în spate, interscapular.

Durerea din afecțiunile stomacului, duodenului sau pancreasului în general epigastrică și poate iradia dorsal, în special dacă sunt implicate duodenul posterior sau pancreasul (localizarea durerilor duodenale a fost confirmată și experimental prin umflarea unui balon cu aer în bulb). Ulcerele duodenale produc dureri puțin mai la dreapta de linia mediană, iar durerea din ulcerele de corp stomacal are, de obicei, sediul în epigastru, la stânga de linia mediană.

Durerea provenită din duodenul distal sau din jejun este percepută în regiunea periombilicală. Durerea din leziunile ileale poate avea sediul ușor subombilical; excepție face durerea ileonului terminal, care se poate localiza în fosa iliacă dreaptă, mimând durerea apendiculară.

Durerea viscerală din ocluzia intestinală deseori apare ca durere iradiată în spate; totuși, de regulă pacientul percepe o localizare abdominală.

Durerea colonică poate fi difuză (greu de definit), fapt confirmat prin distensia unui balon cu aer la colonoscopie (ceea ce provoacă dureri de localizare variată) și prin polimorfismul durerilor (prin toată cavitatea abdominală și în spate) în sindromul de colon iritabil. Totuși, durerea din colon mai des este simțită în hipogastru, dacă peritoneul parietal adiacent nu este inflamăat.

Durerea rectală este simțită în regiunea anală, dar poate fi simțită și posterior, în sacru.

Durerea din extensia capsulei hepatice are sediul în hipocondrul drept. Durerile din leziunile de vezică biliară și căi biliare pot fi epigastrice, însă mai des iradiază în hipocondrul drept. Durerea biliară poate iradia spre scapula (în special pe dreapta).

Durerea de la nivelul apendicelui retrocecal (perforat sau neperforat) poate produce durere în flanc sau în spate.

### ***Iradierea***

Iradierile tipice pentru afecțiunile fiecărui organ în parte.

### ***Modul în care durerea este percepută de către bolnav***

Durerea din refluxul esofagian - arsură. Ca arsură poate fi percepută și durerea ulceroasă, însă aceasta mai frecvent este descrisă ca "intensă" și "sfredelitoare", fiind ameliorată de alimente sau antiacide.

Caracterul de colică al durerii intestinale: perioadele de liniște alternează cu perioade de durere; intensitatea durerii crește paralel cu frecvența episoadelor dureroase (nici un alt organ al cavității abdominale, în afară de intestin, nu produce durere colicativă).

Durerea din colonul iritabil se poate modifica după eliminarea de gaze sau materii fecale, însă ritmicitatea clară a colicii din obstrucția intestinală lipsește.

Durerea apendiculară poate avea o componentă colicativă, însă de regulă este o durere surdă sau intensă, dar constantă.

În ciuda denumirii sale de "colică biliară" sau "colică renală" durerea din obstrucția căilor biliare sau urinare nu este colică adevărată, deoarece lipsesc perioadele de liniște între episoadele dureroase. Această durere este ondulantă (exacerbările rău tolerate apar pe un fondal dureros continuu).

Durerea din inflamația peritoneului parietal. Acută, severă și bine localizată inițial (contribuie la identificarea organului lezat). Impune pacientul să stea liniștit pentru a evita agravarea durerii. Însoțită de sensibilitate la percuție, apărare musculară voluntară și rigiditate a musculaturii supraiacente.

Durerea lancinantă ("lovitura de pumnal") însoțită de hiperestezie abdominală și contractură ("abdomen de lemn") caracteristică pentru perforația ulcerului gastric sau a ulcerului duodenal.

Durerea din ischemia intestinală. De obicei severă, prost localizată și fără sensibilitate.

Anevrismele (disecante) de aortă abdominală produc durere bruscă și intensă ("groaznică", "sfâșietoare").

### ***Evoluția în timp***

Durerea poate fi permanentă sau intermitentă (mai des) cu o periodicitate legată de anumiți factori ca ingestia hranei, actul defecației *etc.* sau variații sezoniere. Pierderea caracterului intermitent al durerilor ulceroase poate semnala o complicație a ulcerului (mai des penetrația într-unul din organele adiacente). Apendicita se prezintă mai des prin dureri, care permanent se agravează timp de 10-15 ore, până când diagnosticul devine evident.

Durerea cu debut brusc: perforarea de ulcer gastroduodenal, în disecția de aortă, calculii renali, ruptura de esofag și în sarcina ectopică ruptă. Durerea devenită maximă în 10-60 *min* de la apariție - caracteristică pentru pancreatita acută, colecistită, ocluzia intestinală, tromboza (embolia) arterială mezenterică. Mai des durerea atinge maximum într-o perioadă mai îndelungată (ore) în apendicită, unele cazuri de colecistită, perforările intestinale localizate (din diverticulită) și în tromboza mezenterică venoasă.

### ***Factori de agravare și factori de alinare***

Pirozismul. Ușor cedează la administrarea de antiacide (lipsa răspunsului la antiacide pledează contra durerilor dintr-o esofagită simplă). Este agravat în decubit dorsal și prin încordarea presei abdominale (sporește refluxul gastroesofagian).

Durerea ulceroasă. Calmată prin ingestia de lapte sau alcaline, însă răspunsul este și mai spectaculos la administrarea de H<sub>2</sub>-blocante sau de inhibitori ai pompei protonice. Mai poate fi calmată de vărsătură sau eructații.

Durerea ulceroasă este în legătură cu mesele, apărând precoce (la 0,5-1 ore postprandial), tardiv (2-3 ore postprandial) sau hipertardiv (la 3-4 ore postprandial), când îmbracă aspectul de "foame dureroasă". De teama durerilor pacienții cu ulcer gastric uneori evită mesele (sitofobie) și pot prezenta scădere ponderală.

O anumită legătură cu mesele este semnalată și în durerile din colecistite, din pancreatite, din colonul iritabil și din ischemia mezenterică cronică.

Poziții antalgice sau, din contra, provocatoare de durere:

- în pancreatită durerea sporește în decubit dorsal și scade la trecerea în poziție șezând cu trunchiul înclinat în față;
- pacientul cu peritonită tinde să rămână imobil, evitând orice mișcări bruște;

- apăsarea pe abdomen agravează durerea din aproape toate tipurile de leziuni abdominale; excepție face colonul iritabil, la care apăsarea și masarea abdomenului produce ameliorare (probabil, prin deplasarea gazului/lichidului din ansele colonice spasmate);

- degajarea gazelor sau a materiilor fecale, de obicei, conduce la ameliorarea dramatică, dar temporară a durerilor din colită (de oricare etiologie).

### ***Manifestările asociate***

Grețurile și vărsăturile pot însoți oricare din bolile cauzatoare de dureri abdominale. În general, durerea precede greața și vărsăturile în leziunile chirurgicale și le succede în leziunile nechirurgicale.

Diareea asociată durerilor abdominale pledează contra unei afecțiuni chirurgicale.

La vârstnici durerile în partea stângă a abdomenului cu debut acut și însoțite de scaune sanguinolente sugerează colita ischemică, pe când instalarea treptată a acestor simptome pe parcursul a săptămâni orientează spre cancerul rectosigmoidal.

Durerea abdominală apărută recent și însoțită de constipație sugerează ocluzia intestinală, iar atunci când sunt prezente îndelungat, aceste simptome indică sindromul de colon iritabil.

Durerea abdominală însoțită de anorexie și scădere ponderală indică o leziune mai curând de caracter organic, decât funcțional.

Durerea epigastrică debutată recent și însoțită de scădere ponderală la un vârstnic este sugestivă pentru o neoplazie gastrică, pancreatică sau de căi biliare, deși nu se exclude și o astfel de prezentare a unui ulcer benign.

Hiperpirexia ( $> 39,5^{\circ}\text{C}$ ) dezvoltată în primele ore de la apariția durerilor abdominale indică colangita, infecția de tract urinar, enterita infecțioasă sau pneumonia. Febra înaltă apărută mai tardiv în evoluția bolii sugerează infecția localizată.

Tegumentele icterice și urinale hiperpigmentate indică leziunea hepatică, de căi biliare sau pancreatică în calitate de sursă a durerilor abdominale. De menționat că icterul din boala Gilbert se agravează la inaniție.

## **II. HEMORAGIA GASTROINTESTINALĂ**

### **1 Generalități**

Prezentarea HD depinde de viteza sângerării și de localizarea ei.

HGI cronică se poate traduce prin anemie fierodeficitară sau prin test pozitiv pentru hemoragia ocultă efectuat în cadrul unui examen de rutină.

HGI acută de obicei este mai pregnantă.

Hemoragia digestivă superioară (HDS) deseori se prezintă cu hematemeză; sângele vărsat poate fi roșu, roșu-brun cu cheaguri sau în "zaț de cafea", în funcție de timpul aflării sângelui în stomac și de prezența acidului clorhidric.

**Melena** - eliminarea de scaun negru ("ca păcura"), determinat de sângele digerat provenit dintr-o hemoragie digestivă superioară. În general indică hemoragia gastrointestinală superioară (sursa proximal de ligamentul lui Treitz), deși se întâlnește și în hemoragiile mai distale.

**Hematochezia** - pierderea de sânge pe cale rectală. În general indică o HD joasă. Când este întâlnită în hemoragiile din tractul digestiv superior - mărturisește o pierdere masivă (peste 1000 ml sânge).

După stabilirea existenței hemoragiei digestive și localizarea orientativă a sediului, pasul cel mai important constă în determinarea gravității hemoragiei.

Paloarea, agitația, transpirațiile reci, hipotensiunea arterială și tahicardia pot mărturisi șocul hipovolemic. Șocul apare când se pierd peste 40% din volumul sanguin, însă la vârstnici și tarați el se poate instala și la pierderi mult mai mici - sub 500 ml. Proba clinoortostatică în evidențierea deplețiilor volemice mai mici (care nu produc hipotensiune arterială și tahicardie importantă): hipotensiunea posturală ce depășește 10 mm Hg, de regulă, mărturisește o pierdere de peste 20% din volumul sanguin.

Aprecierea volumul sângerării în HDS după cantitatea de sânge extrasă prin sonda de aspirație. (Se va ține cont de faptul, că uneori ulcerele duodenale pot sângera masiv fără să existe un reflux duodeno-gastric - aspiratul rămâne clar).

Hematochezia reflectă în general sângerările colonice, însă poate apărea în hemoragiile superioare masive datorită tranzitului intestinal accelerat; pentru aceasta pledează zgomotele hidroaerice intestinale (lipsesc în hemoragiile colonice) și creșterea ureei (azotului sangvin) datorită absorbției intestinale a sângelui digerat.

Aproximativ 80% din hemoragiile gastrointestinale acute se opresc fără intervenție, iar 8-10% au un sfârșit nefast. Factorii de gravitate: ciroza hepatică, severitatea hemoragiei inițiale, vârsta peste 60 ani, comorbidități severe, repetarea sângerării în primele 48 ore de la internare, "stigmathe endoscopice".

## 2 Etiologia hemoragiilor digestive

### **Hemoragia digestivă superioară**

Peste 90% din produse de ulcerul peptic, gastrita erozivă, sindromul Mallory-Weiss și de varicele esofagiene.

Ulcerul gastric și duodenal reprezintă împreună peste 50% din cazurile de HDS, iar ulcerul peptic postoperator produce 1-2% din hemoragii.

Gastrita erozivă cauză a 15-20% din HDS. Factorul etiologic cel mai important - medicația AINS. Leziunile mucoasei mai des localizate antral, iar hemoragiile în general autolimitante.

Alcoolul la fel este un iritant gastric, însă leziunile stomacale la alcoolici se explică parțial prin gastropatia portală (gastrita erozivă la pacienții cu hipertensiune portală).



Eroziunile gastrice frecvent întâlnite la pacienții grav bolnavi, cu traumatisme majore sau afecțiuni sistemice, cu arsuri sau leziuni cerebrale ("leziunile de stres").

Sindromul Mallory-Weiss - prezența unei lacerării-rupturi a mucoasei la nivelul joncțiunii esogastrice cu o lungime de 3-5 cm și o lățime de 2-3 mm. Apare în urma efortului de greață, vărsăturilor repetate sau sughitului rebel. Mai frecvent la bărbați și la cei cu hernie hiatală.

Hemoragiile din varicele esofagiene deseori masive și au o mortalitate înaltă. Prezența cirozei nu indică neapărat varicele în calitate de sursă a hemoragiei: de la 30% la 60% dintre bolnavii cu ciroză hepatică internați pentru HDS se depistează o sursă nevariceală a hemoragiei. Din aceste considerente, endoscopia de urgență este indicată în ciroză. În plus la măsurile standard de reechilibrare hemodinamică, pacienții cu hemoragii variceale necesită administrarea i.v. de vasopresină sau octreotid (somatostatina), scleroterapie sau ligaturarea varicelor, iar uneori și compresie cu balon.

Alte leziuni ale tractului gastrointestinal superior ce pot cauza sângerare. Mai frecvent: tumorile maligne, esofagita, duodenita; mai rar - varicele gastrice sau duodenale, gastropatia congestivă, boala Crohn, tumorile metastatice, vasculitele, fistulele aortoenterice.

### ***Hemoragia digestivă inferioară***

Diverticuloza colonică. Doar 3% din diverticuli colonici sângerează, însă, datorită prevalenței mari a diverticulozei în populație (în special, la vârstnici), ea rămâne o sursă importantă de sângerare digestivă inferioară masivă la vârstnici. Sângerarea se produce cel mai adesea din colonul drept, deși frecvența diverticulilor este mai mare pe stânga.

Angiodisplaziile dobândite - una din cauzele cele mai frecvente de HDI după vârsta de 60 ani. La o parte dintre pacienți ele sunt masive, manifestate prin melenă, iar la alții se manifestă prin anemii feriprivate din hemoragii oculte.

Tumorile benigne și maligne de colon. Sunt destul de frecvente (predominant la vârstnici). Foarte rar se prezintă prin HDI acute; de regulă - prin hemoragii mici intermitente sau hemoragie ocultă.

Cantitățile mici de sânge roșu pe suprafața materiilor fecale și pe toaletă cauzate cel mai adesea de hemoroizi, fisuri anale sau fistule, ulcere rectale.

Diareea concomitent cu sângerarea sau anamnesthic sugerează o boală inflamatorie a colonului sau diareile infecțioase. De regulă, sângele apare în cantități mici sau moderate și este amestecat cu materiile fecale.

Ischemia intestinală se poate manifesta prin diaree sanguinolentă precedată de dureri abdominale la vârstnici.

Diverticulul Meckel cea mai frecventă anomalie a tractului intestinal și poate produce sângerare (mai des la copii, dar și la adultul tânăr).

La originea HDI pot sta tulburările de coagulare, malformațiile vasculare (boala Rendu-Osler-Weber), vasculitele (purpura Henoch-Schönlein).

### III. MALABSORBȚIA

Malabsorbția - absorbția anormală (de regulă deficitară) a nutrimenților (sau a produșilor rezultați din hidroliza moleculelor mari alimentare).

Maldigestia - hidroliza insuficientă a moleculelor alimentare.

În practică digestia și absorbția sunt inextricabile, astfel că în practica clinică se folosește termenul de malabsorbție în sens global, pentru a defini toate procesele de digestie și/sau absorbție deficitară.

Fazele proceselor integrate de digestie și absorbție.

1. Faza luminală (preenterocitară, intraluminală): nutrimenții (carbohidrații, proteinele și lipidele) sunt hidrolizate și solubilizate în special sub acțiunea secrețiilor pancreasului exocrin și a bilei.

2. Faza mucoasă (enterocitară, de absorbție): produșii finali de hidroliză a nutrimenților traversează bariera intestinală.

3. Faza postenterocitară (de transport limfatic și venos): nutrimenții absorbiți transepitelial intră în sistemul vascular și limfatic, iar apoi sunt transportate către alte organe pentru stocaj sau metabolism.

#### 1. Faza intraluminală

##### 1.1. Tulburările pot apărea prin **hidroliză deficitară a nutrimenților**.

Simptomele **lipolizei insuficiente**: steatoreea, diareea și manifestările carenței vitaminelor liposolubile (sindrom hemoragipar, tetanie *etc*). Cel mai frecvent cauzate de secreția redusă a lipazei pancreatice în pancreatita cronică. În bolile însoțite de scăderea pH-ului (sindromul Zollinger-Ellison) activitatea lipazei pancreatice scade, deoarece ea este pH-dependentă. Iar în rezeția gastrică lipoliza este afectată prin multiple mecanisme: diminuarea sau absența stimulului endogen pentru secreția pancreatică, asincronismul mixării chimului cu secreția pancreatică.

**Hidroliza deficitară a proteinelor** alimentare. Cel mai des prin secreție inadecvată de enzime pancreatice (proteaze) în cadrul pancreatitelor cronice. Mai rar proteoliza deficitară poate apărea și în cadrul afecțiunilor stomacale (aclorhidria, post-gastrectomie), deoarece scindarea proteinelor începe și se desfășoară în mare parte în mediul acid gastric sub acțiunea pepsinei. Clinic maldigestia proteică se poate traduce prin diminuarea masei musculare, scădere ponderală, eventual edeme hipoproteinemice.

În pancreatita cronică secreția amilazei pancreatice este, de regulă, păstrată chiar și în cazurile de insuficiență exocrină foarte avansată. Astfel că, manifestările **hidrolizei deficitare de glucide alimentare** sunt mai des cauzate de un tranzit intestinal accelerat (timp de contact insuficient între enzimele de hidroliză și substratul glucidic) în hipertiroidie, anastomoze chirurgicale. Prin acțiunea bacteriilor colonice hidrații de carbon se transformă în acizi grași cu lanț scurt, bioxid de carbon și apă. Astfel maldigestia glucidică se traduce prin meteorism, borborisme, flatulență, diaree apoasă, explozivă.

1.2 În faza intraluminală tulburările mai pot apărea și prin **alterarea solubilizării lipidelor (micelizare insuficientă)**. Deficitul sărurilor biliare (esențiale pentru formarea miceliilor) prin afectarea sintezei, excreției, acțiunii intraluminală sau a circulației lor entero-hepatice. Simptome: diareea, steatoreea și manifestările deficitului de vitamine liposolubile.

Malabsorbția lipidelor prin reducerea sintezei de săruri biliare în ficat (în afecțiunile parenchimoase hepatice severe).

Obstrucțiile biliare de oricare cauză reduc fluxul biliar în duoden. Severitatea steatoreei este proporțională cu intensitatea icterului, dar nicicând nu este la fel de importantă ca steatoreea din insuficiența pancreatică exocrină.

În lumenul intestinal activitatea sărurilor biliare perturbată prin:

- deconjugare și dehidroxilare în sindromul de proliferare bacteriană a intestinului subțire;
- precipitarea sărurilor biliare la pH acid (sindromul Zollinger-Ellison);
- amestecul asincron cu chimul gastric la pacienții cu intervenții chirurgicale gastrice;
- întreruperea circulației entero-hepatice în bolile sau rezeția ileonului terminal cu scăderea capitalului de săruri biliare;
- efectul unor medicamente care precipită sărurile biliare (carbonatul de calciu, neomicina) sau leagă sărurile biliare (colestiramina).

### **1.3 Scăderea disponibilității pentru absorbție a nutrimenților și cofactorilor**

- o altă cauză de tulburare a fazei luminale.

Constituenții din dietă aflați în exces în lumenul intestinal pot forma compuși insolubili (oxalații și acizii grași cu lanțul lung leagă calciul), împiedicând absorbția. Poluarea bacteriană intestinală sau infestarea cu *Diphyllobotrium latum* diminuează absorbția unor micronutrimenți (în special vitaminei B<sub>12</sub>) datorită consumului bacterian sau parazitar. Pentru absorbția vitaminei B<sub>12</sub> necesar factorul intrinsec gastric, secretat de celula parietală gastrică. Deficitul factorului intrinsec gastric poate fi congenital sau secundar gastrectomiei, ori asociat cu prezența anticorpilor anti-celulă parietală sau anti-factor intrinsec.

## **2. Faza enterocitară**

Tulburări ale absorbției **afecțiuni difuze mucozale** sau **pierderea extinsă a mucoasei intestinale:**

- rezeții intestinale;
- sprue celiac, sprue tropical, sprue collagen;
- boala Crohn;
- enterita de iradiere;
- boala Whipple;
- infecții și infestări parazitare;
- enteropatii din SIDA, amiloidoză, sarcoidoză, mastocitoză.

Mecanismul complex al malabsorbției: alterarea tranzitului intestinal, reducerea secreției pancreatice și biliare prin scăderea eliberării de colecistokinină și secretină, alterarea activității dizaharidazelor din "marginea în perie", alterarea procesării intraluminală a lipidelor și proteinelor, alterarea transportului sangvin și limfatic.

În faza enterocitară tulburările absorbției pot apărea și prin **anomalii enterocitare izolate**.

*Alterarea activității dizaharidazelor* (hidrolaze aflate în "marginea în perie" a enterocitului) face ca hidrații de carbon incomplet digerați să treacă în colon, unde sunt metabolizați de către bacteriile colonice în acizi grași cu lanțul scurt, bioxid de carbon și apă, determinând o diaree osmotică. Cel mai frecvent este *deficitul de lactază* (hidrolază ce metabolizează lactoza în monozaharidele componente: galactoza și glucoza), congenital sau dobândit. Deficitul de *trehalază* (simptomele apar după ingestia de ciuperci).

Multiplele *anomalii genetice de transport enterocitar al aminoacizilor*, de regulă, nu se manifestă ca deficite nutriționale specifice deoarece aminoacizii respectivi se absorb și sub formă de dipeptide sau oligopeptide.

*Abetalipoproteinemia* - afecțiune rară cu transmitere autozomal recisivă, caracterizată prin alterarea formării de chilomicroni. Trigliceridele resintetizate în enterocit nu mai pot fi exportate prin membrana bazo-laterală. Enterocitul capătă un aspect spumos caracteristic.

### **3. Faza postenterocitară**

În faza postenterocitară (faza de transport limfatic și venos) malabsorbția cauzată de obstrucții ale sistemului limfatic sau de insuficiența vasculară a intestinului subțire.

***Limfangiectazia intestinală primară*** - anomalie congenitală a limfaticelor submucozale: ductele limfatice afectate sunt sever dilatate și se rup, eliminându-și conținutul fie în lumenul intestinal (determinând astfel malabsorbția lipidelor), fie în peritoneu (determinând ascită cu caracter chilos).

***Limfangiectaziile intestinale secundare*** sunt descrise în boli neoplazice și infiltrative. Diferențierea de forma primară este dificilă.

## **IV. DIAREEA**

Diareea - sindrom caracterizat prin creșterea volumului/masei scaunelor peste limita normală (volumul normal al fecalelor sub 300 g/24 ore la adult și sub 10 g/kg la copii). De obicei asociată cu creșterea fluidității și frecvenței scaunelor, disconfort perianal. Eventual asociată cu necesitatea imperioasă de defecație (cu sau fără incontinență de fecale).

Diareea acută și diareea cronică (cu durată peste 4 săptămâni) se deosebesc etiopatogenetic și necesită tratament diferit.

Diareea cronică ca manifestare a unei suferințe grave, dar și a unor tulburări funcționale.

Diareea falsă în constipația cronică severă (după expulzia unui bol fecal îndurat se elimină un scaun de consistență lichidă - materiile fecale, care au stagnat în spatele bolului).

*Diareea secretorie.* Dacă secreția de electroliți (implicit și apă) în intestin crește până când depășește reabsorbția lor, atunci crește fluiditatea și volumul scaunelor (diaree). Holera - exemplul prototip de diaree secretorie. Diareea secretorie continuă în ciuda postului alimentar.

*Diareea osmotică.* În lumen se concentrează un număr mare de molecule, ce nu pot difuza prin mucoasa enterală, cu producerea unei presiuni osmotice crescute. Este depășită capacitatea intestinului de a reabsorbi apa contra gradientului presional și crește pierderea apei cu scaunele (diaree).

*Diareile inflamatorii.* Afectarea enterocitelor cu inflamație severă sau minimă. În caz de leziune ulcerativă severă, exsudatul din capilare și limfatice poate contribui la întreținerea diareei și la apariția de leucocite și hematii în scaune.

*Diareea prin tulburări de motilitate.* Hipermotilitatea scurtează timpul de tranzit cu micșorarea timpului de absorbție (malabsorbție) - crește cantitatea de materii fecale. Hipomotilitatea are ca efect multiplicarea excesivă a bacteriilor în intestinul superior, ceea ce produce diaree.

Sindromul carcinoid. Datorat metastazării hepatice a tumorilor carcinoide din TGI. Diaree apoasă, crampele abdominale cu borborisme, episoade de flushing, modificări cutanate (teleangiectazii, cianoză și leziuni de tip pelagră), bronhospasm cu accese de astm și sufluri cardiace din leziunea valvulară a inimii drepte. Simptomele se datorează secreției în primul rând de serotonină, dar și histamină, catecolamine, kinine, prostaglandine și substanța P în masa tumorală.

Sindrom Zollinger-Ellison. Diareea se datorează volumului sporit de secreție de HCl.

VIPomul (sindromul diaree apoasă-hipokaliemie-aclorhidrie). Adenoamele din celulele pancreatice non-beta secretă o mulțime de peptide, inclusiv și VIP.

Carcinomul medular de tiroidă. Diareea apoasă (secretorie) marcată. Datorată secreției tumorale de calcitonină, prostaglandine, VIP, substanță P și, mai rar, serotonină ori calicreină.

Glucagonomul (tumoră pancreatică formată din celule alfa). Produce diabet, o leziune cutanată eruptivă denumită eritem necrolitic migrator și, mai rar, diaree blândă, tulburări psihice și manifestări tromboembolice.

Adenomul vilos localizat la nivelul rectosigmoidului produce o diaree secretorie cu pierdere de potasiu (de obicei, când tumora este mare - de la 4 la 12 cm).

## V. CONSTIPAȚIA

Constipația - încetinire anormală a tranzitului intestinal. Secundar stagnării în colon a bolului are loc absorbția excesivă de apă cu eliminarea unui scaun de consistență crescută (aceasta necesită, de regulă, efort muscular crescut - încordarea presei abdominale). Constipația considerată cronică dacă persistă peste 6 săptămâni.

Constipația are o prevalență înaltă, în special la persoanele în vârstă, și cauze foarte variate.

Constipația instalată recent poate semnala o boală gravă (cancer de colon) și dictează măsuri diagnostice adecvate.

## VI. DISFAGIA

Disfagia - dificultate de deglutiție.

Tipuri:

- disfagia *orofaringiană*: perturbarea primilor doi timpi ai deglutiției (timpul oral și timpul faringian);

- disfagia *esofagiană*: perturbarea celui de al treilea timp al deglutiției (transportarea bolului alimentar în stomac prin peristaltica esofagului).

Disfagia acută (cu instalare rapidă) și disfagia cronică, disfagia pentru solide (lichidele pot fi înghițite normal), disfagia pentru lichide sau paradoxală (substanțele solide pot fi normal înghițite) și disfagia totală (pentru solide și lichide).

Cauze.

apenru disfagia *orofaringiană*.

- modificări structurale: osteofite cervicale, diverticul Zenker;

- afecțiuni neurologice/miogene: scleroza amiotrofică laterală, tumori ale SNC, accidente cerebrovasculare, *myastenia gravis*, boala Parkinson, sindromul *sicca*, gușă.

Pentru disfagia *esofagiană*.

- modificări structurale: diverticuli, stricturi esofagiene, membrane fine de țesut conjunctiv (disfagia sideropenică), tumori;

- modificarea motilității: acalazia, spamul esofagian difuz, distrofie musculară, sclerodermia sistemică.

Diagnostic diferențial cu:

- odinofagia: durere la deglutiție, care poate însoți sau nu disfagia ori apărea independent;

- "*globus hystericus*": senzație de "nod în gât" apărut la isterici și nevrotici; de obicei persistă permanent (senzația nu este modificată de actul deglutiției).

Cauze frecvente de odinofagie:

- esofagită infecțioasă cu: *Candida albicans*, citomegalovirus, *Herpes simplex*, HIV;

- medicamente (pastile): aspirina și alte AINS, bisfosfonați, doxiciclina, preparate de fier, săruri de potasiu, quinidina.

## VII. VĂRSĂTURA

Vărsătura (voma) - expulzarea cu forța a conținutului gastric pe cale bucală. (Termenul de vărsătură mai definește și conținutul eliminat).

Voma trebuie diferențiată de regurgitație, care reprezintă refluxul conținutului lichidian sau alimentar al stomacului, apărut fără efort.

Greața este o senzație dezagreabilă de rău, de disconfort, urmată sau nu de vărsătură. Trebuie diferențiată de anorexie.

În timpul vomei expulzia alimentelor se face prin contracția bruscă a musculaturii expiratorii toracice și abdominale, precum și a diafragmului, stomacul având un rol pasiv (doar pilorul este contractat pentru a împiedica trecerea conținutului gastric în duoden).

Voma însoțită frecvent de fenomene vegetative: hipersalivație, transpirații, paloare. Pericolul de aspirație a conținutului vomitat la nivelul arborelui bronșic.

Voma controlată de un centru din bulb, care coordonează activitatea nervilor implicați (frenic, intercostali, vag, glosofaringian).

# MEDICAȚIA DE BAZĂ ÎN AFECȚIUNILE DIGESTIVE

*Tema III*

## I. AMINOSALICILAȚII

Aminosalicilații (sulfasalazina, mesalazina, olsalazina) medicamente de elecție în tratamentul acutizărilor ușoare și moderate ale BII, cât și pentru profilaxia recăderilor.

Aminosalicilații inferiori corticosteroizilor în ce privește eficacitatea inducerii remisiei în BII cu evoluție moderată și severă.

Formele perorale de 5-aminosalicilați cu eliberarea locală maximă și efect sistemic minim (olsalazina, mesalamina). Mesalamina supozitorii și clistere pentru colita "stângă" și pentru proctită.

*Indicații:*

- exacerbările ușoare și moderate ale BII;
- tratamentul de menținere în CU și BC.

*Doze:*

- în acutizarea moderată: 3-4,5 g/zi *per os*;
- pentru menținere: 1,5-4,5 g/zi *per os*;
- colita "stângă": clister 1-4 g/zi;
- proctită: supozitoare 0,5-1 g/zi.



## II. ANTIACIDELE

Antiacidele - substanțe capabile să acționeze în lumenul gastric, unde consumă ionul  $H^+$  secretat de către celulele parietale fără a interveni în procesele de secreție.

Grupele principale:

- antiacidele anionice (bicarbonatul de sodiu și bicarbonatul de calciu);
- antiacidele cationice (hidroxidul de magneziu, hidroxidul de aluminiu).

*Indicații:*

- tratamentul simptomatic al BRGE;
- ulcerul peptic;
- dispepsia funcțională de tip ulceros;
- tratamentul de scurtă durată și terapia de menținere îndelungată în ulcerul duodenal;

- profilaxia ulcerelor de stres.

*Doze:*

- tratamentul de scurtă durată în ulcerul duodenal: 1-2 tablete (sau 10-30 ml) 4 - 7 ori/zi, 1 oră și 3 ore după fiecare masă și înainte de somn, timp de 4-8 săptămâni;
- tratamentul îndelungat în ulcerul duodenal: 1 tabletă x 4 ori zi sau 2 tablete x 2 ori zi și înainte de somn, timp de 6-12 luni (1 tabletă sau 1 pliculeț de regulă conține câte 400 mg hidroxid de magneziu și 400 mg hidroxid de aluminiu).
- în asociere cu medicația antisecretorie (pentru BRGE, boala ulceroasă, sindromul Zollinger-Ellison) sau ca tratament simptomatic (dispepsia de tip ulceros): 1 sau 2 tablete sau 10-30 ml 1 oră după fiecare masă sau la nevoie.

## III. ANTIBIOTICE

**Amoxicilina** o penicilină semisintetică sensibilă la beta-lactamază.

*Indicații:*

- infecții cu *Salmonella*;
- eradicarea *H. pylori*, în asociere cu claritromicina sau cu metronidazolul.

*Doze:* 2 g/zi *per os* în 2 prize.

**Claritromicina** antibiotic macrolidic cu acțiune bacteriostatică.

*Indicații:*

- diverse infecții (infecții cu *Chlamydia*, infecții cu *Campylobacter*);
- în asociere cu amoxicilina (sau cu metronidazolul) ca medicație de primă linie împotriva *H. pylori*.

*Doze:* 500 sau 1000 mg/zi *per os* în 2 prize.

**Doxiciclina** (tetraciclina semisintetică).

*Indicații:*

- sindromul de poluare bacteriană;
- diareea călătorului;
- efect profilactic în leptospiroză.

*Doze:* 100-200 mg/zi per os.

**Ciprofloxacina** este o fluorochinolonă.

*Indicații:*

- sindromul de poluare bacteriană;
- diareea călătorului;
- fistule în boala Crohn;
- infecțiile cu *Shigella*.

*Doze:* 500-1000 mg/zi per os în două prize.

**Metronidazolul** - derivat nitroimidazolic sintetic cu proprietăți antibacteriene și antiprotozoice.

*Indicații:*

- boala Crohn;
- sindromul de poluare bacteriană;
- diverticulita;
- giardiaza.

*Doze:*

- boala Crohn: 500-1000 mg/zi per os;
- sindromul de poluare bacteriană: 500 mg o dată/zi per os;
- colita pseudomembranoasă: până la 2000 mg/zi;
- amebiaza: 7500 mg x 3 ori/zi timp de 10 zile;
- eradicarea *H. pylori*: 200-500 mg x 4 ori/zi per os.

#### IV. MEDICAȚIA ANTIDIAREICĂ

**Loperamida**, la fel ca și alte medicamente de acest tip, nu se administrează dacă diareea este însoțită de febră sau de mucus/sânge în scaun.

*Acțiune:*

- încetinește tranzitul în intestinul subțire și în tot intestinul;
- reduce frecvența scaunelor și emiterea de scaune neoformate;
- reduce diareea, senzația imperioasă de a avea scaun, borborismele.

*Doze:* 4 mg per os după prima emisie de scaun lichid, urmate de 2 mg per os după fiecare emisie de scaun neofomat. Doza maximă la adult 16 mg/24 ore.

**Colestiramina**

*Indicații:*

- reducerea diareei cauzate de malabsorbția acizilor biliari sau de creșterea excesivă a bacteriilor în intestinul subțire;
- la pacienții cu disfuncție ileală (în special după rezecție ileocecală) colestiramina produce o ameliorare spectaculoasă cu eliminarea completă a diareei;
- hiperlipoproteinemia;
- pruritul din colestază.

*Doze:*

- doza inițială: 4 g/zi *per os* înainte de mese;
- doza obișnuită: 4 g x 2 ori/zi *per os* înainte de mesele cele mai substanțiale;
- la necesitate doza poate fi majorată până la 24 g/24 ore.

## V. MEDICAȚIA ANTIMUSCARINICĂ

**Pirenzepina** - antagonist al receptorilor  $M_1$  muscarinici. La fel de eficientă ca și atropina în reducerea secreției acide bazale și stimulate, dar mai rar produce efecte adverse pe mușchi netezi (constipație), cord (tahicardie), ochi (midriază) și glande salivare (xerostomie).

*Indicații:* tratamentul de scurtă durată și de lungă durată în ulcerul gastric și duodenal nelegat de infecția cu *H. pylori*.

*Doze:*

- faza de cicatrizare: 50 mg x 2-3 ori/zi 4-6 săptămâni;
- terapia de menținere: 50 mg x 2 ori/zi 6-12 luni.

## VI. MEDICAȚIA ANTISECRETORIE

Blocantele receptorilor  $H_2$ -histaminergici reduc atât volumul de suc gastric, cât și concentrația ionilor  $H^+$ , stimulată de histamină, gastrină și, într-o măsură mai mică, de agoniștii muscarinici. Antagoniștii receptorilor  $H_2$  reduc secreția acidă bazală, nocturnă, stimulată de alimente, de alimentația falsă și de distensia regiunii fundice a stomacului.

*Indicații:*

- tratamentul de scurtă durată și de lungă durată în ulcerul gastric și duodenal;
- tratamentul de scurtă durată și de lungă durată al refluxului gastroesofagian cu sau fără leziuni ale mucoasei esofagului;
- eradicarea *H. pylori* (în asociere cu 2 antibiotice);
- tratamentul ulcerului gastric și duodenal indus de AINS;
- prevenirea leziunilor mucoasei induse de AINS;
- ulcerul de anastomoză;
- sindromul intestinului scurt.

*Doze:*

- ulcerul peptic:

(1) faza de cicatrizare (doza de atac): cimetidină 800 mg, ranitidină 300 mg, nizatidină 300 mg, famotidină 40 mg sau roxatidină 150 mg înainte de somn (sau această doză divizată în 2 prize) timp de 4-12 săptămâni;

(2) terapia de menținere: jumătate din doza de atac zilnică;

- esofagita: necesare cel puțin 2 prize pe zi și doze mai mari față de cele pentru tratamentul ulcerului.

**Inhibitorii pompei de protoni** (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol). Inhibă specific ultimul mediator al secreției acide -  $H^+/K^+$ -ATP-aza (pompa protonică) din membrana apicală a celulelor parietale. IPP produc doar o reducere nesemnificativă a volumului de suc gastric, secreției de pepsină și de factor intrinsec și nu modifică motilitatea gastrică. În doze suficiente (de exemplu, omeprazol 20 mg timp de 7 zile) reduc debitul zilnic de acid cu 95%.

*Indicații:*

- tratamentul de scurtă durată și de lungă durată în ulcerul gastric și duodenal nelegat de infecția cu *H. pylori* și rezistent la antagoniștii  $H_2$ -receptorilor;
- tratamentul de scurtă durată și de lungă durată al esofagitei de gradul II-IV;
- sindromul Zollinger-Ellison;
- eradicarea *H. pylori* (în asociere cu 2 antibiotice);
- tratamentul ulcerului gastric și duodenal indus de AINS;
- prevenirea leziunilor mucoasei induse de AINS.

*Doze:*

- ulcerul peptic:
  - (1) faza de cicatrizare (terapia de atac): omeprazol 20-40 mg/zi, lansoprazol 15-30 mg/zi, pantoprazol 40 mg/zi;
  - (2) terapia de menținere: omeprazol 20 mg/zi, lansoprazol 15 mg/zi;
- esofagita: omeprazol 20-60 mg/zi în câteva prize, lansoprazol 15-60 mg/zi în câteva prize, pantoprazol 40-80 mg/zi în câteva prize;
- sindromul Zollinger-Ellison: scopul tratamentului este reducerea secreției bazale acide sub 10 mEq/oră; aceasta necesită, de obicei, administrarea de omeprazol 60-80 mg/zi sau lansoprazol 60-180 mg/zi.

## VII. COMPUȘII DE BISMUT

Subcitratul coloidal de bismut este o sare complexă a acidului citric, care la pH-ul acid se leagă cu proteinele din baza ulcerului și poate forma o barieră protectoare împotriva difuziei acide și digestiei peptice. În plus, efect citoprotector (sporirea secreției de mucus și de bicarbonat, inhibarea activității pepsinei) și un efect antibacterian pe *H. pylori* în mucoasa gastroduodenală.

*Indicații:*

- tratamentul de scurtă durată în ulcerul gastric și duodenal;
- componentă a unor scheme de eradicare a *H. pylori*.

*Doze:*

- 120 mg 4 ori/zi cu 30 min înainte de mesele principale și înainte de somn timp de 4-8 săptămâni sau
- 240 mg 2 ori/zi cu 30 min înainte de micul dejun și de cină timp de 4-8 săptămâni.

## VIII. CORTICOSTEROIZII

Corticoterapia element principal în tratamentul bolilor cu mecanism imun. Deseori se aplică în BII.

### *Indicații:*

- exacerbările în BII;
- boli autoimune severe;
- afecțiunea caustică a esofagului;
- boala celiacă refractară;
- enterita/proctita de iradiere;
- gastroenterita eozinofilică;
- gastrita autoimună;
- hepatita autoimună;
- ciroza biliară primitivă.

### *Doze:*

- inducția rapidă a remisiei: prednisolon 40-60 mg/zi;
- tratament de susținere: prednisolon 5-15 mg/zi.

### 1. Corticosteroizii cu efect local

Marele avantaj de a nu provoca efecte cortizonice generale.

*Reprezentanții* de bază beclometazona dipropionat, budesonida, fluticazona propionat și toxocortolul pivalat.

### *Indicații:*

- budesonida în preparate cu eliberare lentă pentru afectarea ileală în BC;
- beclometazona dipropionat, budesonida și toxocortolul pivalat în clistere pentru afectarea colonului stâng în colita ulcerativă și în BC;
- colita colagenă;
- aplicarea topică în afecțiunile aftoase bucale.

### *Doze:*

- tratament oral: budesonidă 3-9 mg pe zi;
- tratament în clistere: budesonidă 2 mg/100 ml pe zi; sau beclometazonă dipropionat 1-3 mg/100 ml pe zi; sau toxocortol pivalat 250 mg/100 ml pe zi.

## IX. CICLOSPORINA

Polipeptidă ciclică liposolubilă cu proprietăți imunosupresive, dar fără a realiza o citotoxicitate generală (de tipul citostaticelor). Produs de metabolism al ciupercii *Tolypocladium inflatum*.

### *Indicații:*

- formele acute de rectocolită hemoragică;
- boala celiacă refractară.

## X. AZATIOPRINA ȘI 6-MERCAPTOPURINA

Azatioprina - singurul medicament imunomodulator nesteroidian de aplicare generală în tratamentul bolilor TGI. Analog purinic similar 6-mercaptopurinei, azatioprina este un antimetabolit ce substanțial inhibă proliferarea celulară. Asocierea azatioprinei și 6-mercaptopurinei la steroizi la pacienții cu BII permite reducerea dozelor de steroizieni. Efectul apare doar după 3-4 săptămâni de administrare, și mai probabil după 6-8 săptămâni. Nu se aplică în tratamentul BII acute.

### *Indicații:*

- reducerea dozei de steroizieni în BII;
- controlarea formelor refractare de BII;
- ameliorarea fistulelor;
- menținerea remisiunilor la pacienții predispuși la recăderi.

### *Doze:*

- azatioprina oral 1-2 mg/kg corp/zi;
- 6-mercaptopurina oral 1-1,5 mg/kg corp/zi.

## XI. MEDICAȚIA CITOPROTECTOARE

**Sucralfatul** rezultă din reacția octasulfatului de sucroză cu  $Al(OH)_3$ . Substanță vâscoasă aderă la celulele epiteliale și foarte strâns la baza craterului ulceros. Alte mecanisme de acțiune: stimularea sintezei de prostaglandine, adsorbția pepsinei și acizilor biliari, stimularea producției locale a factorului de creștere epidermal.

### *Indicații:*

- tratamentul de scurtă durată și de lungă durată în ulcerul gastric și duodenal nelegat de infecția cu *H. pylori*;
- tratamentul leziunilor mucoasei induse de AINS.

### *Doze:*

- faza de cicatrizare (terapia de atac): 1 g cu o oră înainte de mesele principale și înainte de somn (sau 2 g înainte de micul dejun și înainte de cină) timp de 4-8 săptămâni;
- terapia de menținere: 1 g 2 ori/zi timp de 6-12 luni.

**Misoprostolul** analog sintetic al prostaglandinei  $E_1$  (acid gras cu legătură oxid la carbonul 20).

### *Indicații:*

- profilaxia leziunilor mucoasei gastroduodenale induse de AINS;
- tratamentul leziunilor mucoasei gastroduodenale induse de AINS;
- tratamentul de scurtă durată al ulcerelor gastrice și duodenale.

### *Doze:*

- faza de cicatrizare: 200 mcg per os 2-4 ori zi timp de 4-8 săptămâni;
- faza de prevenție: 200 mcg per os 1-2 ori zi.

## XII. ENZIMELE PANCREATICE

### *Indicații:*

- insuficiența pancreatică exocrină (pancreatita cronică *etc.*);
- tratamentul durerilor în pancreatita cronică (prin diminuarea secreției pancreatice).

*Doze:* actualmente se recomandă doze de peste 28 000 UI de activitate lipazică pentru 4 ore după fiecare masă (medicamentele variază mult în conținutul de lipază).

## XIII. PROKINETICE

**Metoclopramida** derivat al procainamidei (novocainamidei), care stimulează receptorii dopaminergici și receptorii serotoninici (5-HT<sub>4</sub>), sporind prin aceasta eliberarea acetilcolinei din nervii enterici.

### *Indicații:*

- prevenirea grețurilor și vomiei de cauze diverse;
- gastropatia diabetică;
- tulburări ale motilității de tip dispepsie funcțională;
- BRGE.

### *Doze:*

- gastropatia (gastropareza) diabetică sau BRGE: 10-15 *mg per os* înainte de mese și înainte de somn timp de 4-8 săptămâni;

- dispepsie funcțională: 10 *mg per os* x 2-3 ori/zi înainte de mese timp de 4-6 săptămâni;

- voma de etiologie variată: 10 *mg* i.m. sau i.v. cu 30 *min* înainte de mese.

**Domperidona** are proprietăți prokinetice și antiemetice. Blochează receptorii D<sub>2</sub> în hipofiza posterioară și produce hiperprolactinemie.

### *Indicații:*

- tulburări ale motilității de tip dispepsie funcțională;
- gastropareza diabetică;
- BRGE;
- profilaxia grețurilor și vomiei de diverse etiologii (de exemplu, în chimioterapie).

*Doze:* 10-20 *mg per os* 2-3 ori/zi înainte de mese și înainte de somn timp de 4-8 săptămâni.

## XIV. MEDICAȚIA ANTIVIRALĂ

**Interferonii** substanțe de origine proteică și citokine puternice cu proprietăți citotoxice, antivirale și imunomodulatoare. Aceste proteine provoacă activitate antivirală virus-nespecifică. Există IFN alfa, beta și gama. IFN-ul alfa provine din leucocite, beta-IFN - din fibroblaști și gama-IFN - din celule limfoide.

Se aplică în practică 4 interferoni alfa: IFN-alfa-n1 (IFN-ul limfoblastoid uman), IFN-alfa-n3 (IFN-ul leucocitar uman), IFN-alfa-2a (IFN alfa-A) și IFN-alfa-2b. IFN-alfa-n1 și IFN-alfa-n3 sunt alfa-interferoni policlonali. IFN-alfa-2a și IFN-alfa-2b se produc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

*Indicații:* alfa IFN-ii în tratamentul hepatitelor virale cu viruși B, C și D. Prevenirea complicațiilor virale (ciroză, hepatom) și reducerea numărului de purtători cronici (care servesc drept rezervor al transmiterii virale).

*Doze:*

- 5-6 *mln U* IFN-alfa x 3 ori/săptămână timp de 6 luni sau 10 *mln U* IFN-alfa x 3 ori/săptămână timp de 4 luni.

- în hepatita acută C alfa-IFN (5-6 *mln U*  $\alpha$ -IFN x 3 ori săptămână timp de cel puțin 3 luni).

**Interferonii pegilați** obținuți prin conjugarea bis-monometoxipolietilenglicolului cu interferonii-alfa. Pegilarea determină creșterea timpului de înjumătățire, reducerea *clearance*-ului, o acoperire antivirală mai bună, o imunogenitate redusă, creșterea stabilității chimice și fiziologice, creșterea solubilității și a protecției față de proteoliză, ceea ce face posibilă administrarea o singură dată pe săptămână.

Două tipuri de interferoni pegilați: interferonul pegilat  $\alpha$ -2b-12 *KD* (*PegIntron*) și interferonul pegilat  $\alpha$ -2a-40 *KD* (*Pegasys*).

## XV. ANALOGII DE NUCLEOTIDE

Inhibă replicarea virală prin competiție cu substratul natural pentru legarea de ADN-polimerază, astfel fiind incorporați în lanțul ADN-ului nativ și oprind sinteza ADN-ului.

**Ribavirina** analog sintetic al nucleotidelor alcătuit din d-riboză atașată la carbaxamidul 1,2,4-triazolic.

*Doze:* în monoterapie ribavirina nu este eficientă în tratamentul HVC. Pacienții tratați cu IFN (3 *mln* x 3 ori/săptămână) plus ribavirină 1000-1200 *mg/zi* demonstrează o rată sporită a efectului antiviral.

**Lamivudina** inhibă reverstrascriptaza și ADN-polimeraza.

*Doze:* 100-300 *mg/zi*.

**Famciclovirul** forma perorală și precursorul penciclovirului. În intestin și în țesutul hepatic famciclovirul rapid transformat în penciclovir.

## XVI. CHELATOARELE METALELOR GRELE

**D-penicilamina** product al degradării penicilinei. Chelator activ al Cu, Hg, Zn, Pb și stimulează excreția urinară a acestor metale. În afara proprietăților chelatoare d-penicilamina mai are acțiuni antiinflamatoare și antifibrotică.



*Indicații:* medicația de elecție în tratamentul bolii Wilson;

*Doze:* inițial se indică 250 mg 4 ori/zi. Dacă această doză este bine tolerată, atunci se majorează la fiecare 3-4 zile cu 250 mg până la doza de 2 g/zi.

Se administrează pe stomacul gol (1 oră înainte de masă sau 2 ore după masă). Dezirabilă cupriuria de peste 2 mg/zi. Tratamentul suportiv 1,5-2 g/zi pe toată durata vieții. Tratamentul continuă și pe perioada sarcinii.

## XVII. LAXATIVELE

**Laxativele ce măresc volumul scaunelor** tot mai mult folosite în ultimii ani. Pot agrava simptomatologia, în special în primele săptămâni de tratament. Conțin cantitate mare de fibre și sunt fabricate din produse cu conținut sporit de polizaharide sau de celuloză de proveniență naturală (*Psyllium*) sau sintetică. Deoarece necesită majorarea consumului de lichide (cu precauție la pacienții cu restricții hidrosaline severe).

**Laxativele saline** conțin cationi sau anioni relativ neabsorbabili, care realizează un efect osmotic și majorează conținutul intraluminal de apă. Deoarece poate fi absorbită o cantitate apreciabilă de magneziu, se evită la pacienții cu insuficiență renală. Sărurile de fosfor au un gust relativ plăcut.

### **Laxativele stimulante**

**Bisacodilul** derivat de difenilmetan. În mediul alcalin al intestinului prin hidroliză formează substanța activă, care stimulează terminațiunile nervoase ale mucoasei colonului și, ca urmare, secreția micusului și peristaltismul colonului.

#### *Indicații:*

- constipații hipotonice și atonice (inclusiv la vârstnici);
- normalizarea scaunului în hemoroizi, proctită, fisuri anale;
- pregătirea intestinului pentru investigații radiologice sau endoscopice, intervențiile chirurgicale pe intestin.

*Doze:* adulți și copiii peste 14 ani câte 5-15 mg (1-3 drajeuri) *per os* înainte de somn sau cu 30 min înainte de dejun. Rectal la adulți se indică câte 5-10 mg (1-2 supozitoare a câte 5 mg), iar la copiii câte 5 mg/24 ore.

**Picosulfatul de sodiu** sub influența florei intestinale se transformă, prin hidroliză, în forma activă, care excită receptorii mucoasei intestinale și crește motilitatea colonului.

#### *Indicații:*

- tratamentul de scurtă durată al constipației cronice condiționată de hipotonia sau peristaltismul slab al colonului;
- normalizarea scaunului în hemoroizi, proctită, fisuri anale;
- pregătirea intestinului pentru investigații radiologice sau endoscopice, intervențiile chirurgicale pe intestin.

*Doze:* adulți și copiii peste 10 ani câte 10-20 picături (5-10 mg) seara la culcare. Scaunul va avea loc dimineața.

#### ***Laxativele hiperosmotice***

**Lactuloza** dizaharid iresorbabil cu efect laxativ hiperosmotice. Sub influența florei intestinale se transformă în acizi grași cu lanț scurt (acid acetic, acid lactic). Lactuloza acidifică conținutul intestinului gros (scade pH-ul de la 7 la 5) atât direct, cât și indirect prin favorizarea proliferării lactobacililor. Crează condiții pentru legarea amoniacului prin formare de săruri de amoniu și eliminarea lor cu scaunul și, grație acidificării conținutului colonului, scade producerea de amoniac de către flora bacteriană intestinală. Inhibă proliferarea salmonelilor. Nu afectează absorbția vitaminelor și nu provoacă toleranță.

#### *Indicații:*

- constipațiile cronice;
- encefalopatia hepatică;
- salmoneloza (cu excepția formelor generalizate).

#### *Doze:*

- ca laxativ la adulți și copii peste 14 ani: câte 10-30 ml/zi;
- în encefalopatia hepatică: câte 60-100 ml/zi divizată în 3 prize.

## **XVIII. HEPATOPROTECTOARELE**

**Silimarina** un bioflavonoid izolat din semințele de armurariu (*Silybum marianum*) utilizat în tratamentul bolilor ficatului.

#### *Indicații:*

- afecțiuni toxice ale ficatului (medicamente, iradiere, toxice, alcool *etc.*);
- hepatite acute și cronice;
- ciroze hepatice;
- steatoza hepatică.

#### *Doze:*

- adulți: 70-140 mg 3 ori/zi (cura de tratament minim 3 luni).

**Fosfolipidele "esențiale"** reprezintă un amestec de esteri diglicerolici ai acidului colinofosforic de proveniență naturală, în care predomină acizii grași polinesaturați, în special acidul linoleic (circa 70%), linolenic și oleic.

#### *Indicații:*

- steatoza hepatică;
- afecțiunile hepatice medicamentoase și alcoolice;
- hepatitele acute și cronice;
- ciroza hepatică;
- toxicoza gravidelor;
- intoxicații.

*Doze:* 600 mg de 3 ori/zi în timpul mesei timp de 3 luni.

**Acidul ursodeoxicolic** este un constituent normal al bilei umane, însă conținut în concentrații foarte mici. Reduce concentrația colesterolului în bilă prin micșorarea absorbției lui intestinale, sintezei hepatice și excreției biliare. Crește solubilitatea colesterolului în bilă (prin formarea cu el a unor cristale lichide). Reduce indicele litogen al bilei, majorând concentrația acizilor biliari în ea. Dizolvă parțial sau total calculii colesterolici biliari. Manifestă efect coleretic, hepatoprotector și imunomodulator.

*Indicații:*

- ciroza biliară primitivă;
- colangita sclerozantă primară;
- afecțiunea hepatică în fibroza chistică;
- atrezia căilor biliare intrahepatice;
- colestaza în nutriția parenterală;
- calculi biliari colesterolici în vezicula biliară;
- hepatita acută și cronică, ciroza hepatică (formele colestatice);
- afecțiuni toxice ale ficatului (alcoolice, toxice);
- opistorchoza cronică;
- gastrita și esofagita de reflux biliar;
- profilaxia afecțiunilor hepatice în utilizarea contraceptivelor hormonale și citostaticelor (în transplant);
- diskineziile biliare;
- profilaxia formării concremenților biliari la pacienții cu obezitate în timpul reducerii rapide a masei corporale.

*Doze:*

- în ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primară, hepatita acută și cronică, ciroza hepatică, afectările toxice ale ficatului: 10 mg/kg/24 ore;
- în litiaza biliară se administrează *per os* 10-15 mg/kg/24 ore timp de 12 luni;
- în afecțiunea hepatică din fibroza chistică 20 mg/kg/24 ore.

**Ademetionina** (S-adenozil-L-metionină) este un remediu sintetizat din metionină și adenzină cu efect antioxidant și detoxifiant. Sporește regenerarea țesutului hepatic și încetinește dezvoltarea fibrozei.

*Indicații:*

- colestaza intrahepatică în hepatopatiile de diverse cauze: toxice (inclusiv alcoolice), virale, medicamentoase;
- boala alcoolică a ficatului (inclusiv și în stadiul de ciroză);
- sindromul de abțință.

*Doze:*

- în terapia intensivă ademetionina i.m. sau în perfuzie câte 400-800 mg/24 ore pe o durată de 2-3 săptămâni;
- în terapia de susținere *per os* câte 0,8-1,6 g/24 ore 2-4 săptămâni.

## XIX. ANTISPASTICELE

### ***Blocantele canalelor de calciu***

**Otiloniul** este un blocant al canalelor de calciu, care acțiunează selectiv pe musculatura netedă gastrointestinală, dereglând eliberarea ionilor de  $Ca^{2+}$ . Prin aceasta realizează un efect antispastic puternic la nivelul TGI.

#### *Indicații:*

- spasmele și diskineziile funcționale ale tractusului gastrointestinal;
- colica intestinală și biliară;
- diskinezia biliară;
- sindromul postcolecistectomic;
- sindromul colonului iritat;
- pregătirea pentru examinări endoscopice (esofagogastroduodenoscopia, colonoscopia, rectoromanoscopia).

#### *Doze:*

- *per os* câte 40 mg de 2-3 ori/zi;
- rectal câte 20 mg de 3 ori/zi.

### ***Blocantele canalelor de sodiu***

**Mebeverina** reduce permeabilitatea membranelor celulare în mușchii netezi pentru  $Na^+$  extracelular și, ca rezultat, stopează pătrunderea ionilor de  $Ca^{2+}$  în celulă prin canalele de calciu.

#### *Indicații:*

- sindromul colonului iritabil;
- diverticulita sau diverticuloza colonului;
- enterite;
- colecistite și colangite;
- ulcerul peptic;
- dizenteria.

*Doze:* 200 mg de 2 ori/zi.

### ***Inhibitori ai fosfodiesterazei***

**Drotaverina** spasmolitic miotrop de tip papaverinic, însă cu acțiune mai puternică și mai prelungită.

#### *Indicații:*

- colicile renale, hepatice și intestinale;
- diskinezia hipermotorie a veziculei biliare și ductelor biliare;
- colecistita;
- pilorospasmul;
- constipații spastice, colită spastică, proctită, tenesme;

- ulcerul gastric și duodenal cu sindrom algic pronunțat (adjuvant în sistarea durerilor cu caracter spastic).

*Doze:* adulți 40-80 mg de 1-3 ori/zi *per os*, s.c., i.m. sau i.v.

### ***M-colinoblocantele***

***Butilscolamina*** blocant al M-colinoreceptorilor cu efect antispastic pe mușchii netezi ai organelor interne.

#### *Indicații:*

- colici renale, hepatice și intestinale;
- colecistita;
- pilorospasmul;
- diskinezia hipermotorie a veziculei biliare și ductelor biliare;
- ulcerul gastric și duodenal cu sindrom algic pronunțat (adjuvant în sistarea durerilor cu caracter spastic).

*Doze:* 10-20 mg de 3-5 ori/zi.

***Trimebutina*** reglează peristaltismul intestinal prin blocarea receptorilor colinergici și prin intermediul receptorilor opioizi ai tractului gastrointestinal.

#### *Indicații:*

- tratamentul simptomatic al durerilor cauzate de dereglările funcționale ale tractului gastrointestinal și căilor biliare;
- pregătirea pentru examene radiologice și endoscopice.

#### *Doze:*

- *per os* 100 mg de 3 ori/24 ore;
- rectal 100-200 mg/24 ore;
- i.v. 50 mg de 3 ori/24 ore.

## **XX. COLERETICE**

Colereticele sporesc cantitatea de bilă formată în ficat.

Acizii biliari și bila stimulează funcția secretorie a ficatului și a pancreasului, sporesc sinteza acizilor biliari, majorează coeficientul colatocolesterinic.

***Acidul dehidrocolic*** stimulează în ficat sinteza acizilor biliari primari și crește secreția bilei și eliminarea colesterolului. Manifestă efect laxativ.

#### *Indicații:*

- colangite;
- colecistite cronice;
- hepatite,
- stare după intervenții chirurgicale pe căile biliare și veziculă.

*Doze:* la adulți *per os* câte 0,2-0,4 g de 3 ori/zi după mese. Doza maximă în 24 ore 3 g. Durata tratamentului de la câteva zile până la 4-6 săptămâni.

## XXI. COLAGOGE

**Colagogele** (colekineticele) sporesc evacuarea bilei din vezicula biliară și căile biliare și eliminarea ei în intestin.

**Sulfatul de magneziu** în administrarea orală are efect colagog și laxativ.

**Indicații:** în cazurile când este necesar un efect colagog sau laxativ, în intoxicații, pregătirea intestinului pentru investigații, pentru efectuarea sondajului duodenal.

**Doze:**

- în calitatea de colagog: *per os* câte 15 ml soluție  $MgSO_4$  25%;
- pentru tubaj: 50 ml soluție  $MgSO_4$  25%.

**Turmericul** (*Curcuma longa*) plantă din familia *Ginger* cu răspândire în Asia, folosită pe larg în bucătăria indiană (denumită și "șofranul de India"). Turmericul conține fenipentol (fenilbutilcarbinol), cu acțiune coleretică, colekinetică, hipolipemiantă, hepatoprotectoare, antibacteriană.

**Indicații:**

- colecistite și colangite cronice;
- diskineziile căilor biliare de tip hipokinetice;
- hepatite cronice.

**Doze:** 100-200 mg de 3 ori/zi înainte de mese.

**Anghinarea** (*Cynara scolymus*) prin ingredientul activ (*cynarin*) contribuie la protecția ficatului de acțiunea toxicelor, la eliminarea lor din organism. Cynarinul stimulează regenerarea celulelor hepatice, realizează efect colecistokinetic.

**Indicații:**

- diskinezia căilor biliare de tip hipokinetice;
- colecistita cronică alitiazică;
- hepatita cronică;
- steatoza hepatică (inclusiv etanolică);
- ciroza hepatică compensată;
- intoxicațiile cronice (substanțe hepatotoxice, alcaloizi, metale grele).

**Doze:** 400-500 mg de 3 ori/zi înainte de mese timp de 2-3 săptămâni.

*Tema IV*

# **M**ETODE COMPLEMENTARE DE EXPLORARE A APARATULUI DIGESTIV

## I. EXAMENUL RADIOLOGIC

### 1 Examenul radiologic al abdomenului pe gol

*Indicații:* ocluzie intestinală, calcificări, suspiciune la ischemie, evaluarea tranzitului intestinal, bolile inflamatorii intestinale. Contraindicat la gravide.

Pozițiile de efectuare (verticală, orizontală și laterală).

Semnificația în stările de urgență (perforații, ocluzii, stenoze).

### 2 Examenul radiologic al esofagului

*Indicații:* dificultăți de deglutiție (malformații congenitale la sugari), disfagie, hematemeză, durere toracică, fistulă esofago-bronșică, corp străin, suspiciune la stenoză esofagiană.

*Examenul radiologic cu substanță de contrast.*

*Avantaje:* vizualizarea clară a membranelor, diverticulilor, formațiunilor intraluminală și infiltrative, a compresiei esofagiene din exterior și stricturilor esofagului, diferențierea herniilor prin alunecare și a celor paraesofagiene, studierea motilității esofagului.

### 3 Examenul radiologic al stomacului și duodenului

Mijloacele de contrast utilizate: produse radioopace (sulfat de bariu), gaze (insuflație gastrică sau duodenală prin sondă sau medicamente efervescente).

*Dublul contrast:* studierea formațiunilor exofite din lumenul organului și vizualizarea conturului intern.

*Tripla contrastare:* cercetarea leziunilor parietale, vizualizarea conturului intern și extern.

*Indicații:* ulcer peptic, suspiciune la tumori, anemie de origine necunoscută, hemoragie gastrointestinală, polipi gastrici.

Semnele radiologice directe ("nișa") și indirecte ale ulcerului peptic (persistența masei baritate în locul ulcerului, evacuarea rapidă sau reținerea sulfatului de bariu în stomac, pilorospasm în ulcerul de bulb duodenal, convergența pliurilor în locul ulcerăției, "semnul indicelui" pe partea controlaterală nișei).

### 4 Examenul radiologic al intestinului subțire

*Indicații:* ocluzie intestinală mecanică pe intestinul subțire (bariul nu agravează ocluzia pe intestinul subțire spre deosebire de ocluzia pe colon), tromboembolism de vase mezenterice, malformații, anemie de origine necunoscută, sindroame de malabsorbție, tumori, inflamații cronice, hemoragii digestive oculte.

*Radiografia abdominală.* Utilă în caz de ocluzie intestinală (evidențiază niveluri hidroaerice), perforație intestinală (prezența pneumoperitoneului) și depistează opacitățile sau transparențele abdominale.

*Examenul baritat al intestinului subțire*

Contraindicat la suspiciunea de perforație intestinală și ocluzia pe intestinul gros.

Mijloacele de contrast folosite: radioopace (sulfat de bariu, substanțe iodate hidrosolubile) și radiotransparente (aer, dioxid de carbon, soluție de metilceluloză 0,5%).

*Examenul baritat peroral al intestinului subțire.* Monocontrast și în dublu contrast.

*Examinarea retrogradă, prin reflux, a intestinului subțire.* Valoare istorică, se folosea pentru determinarea sediului ocluziei ileonului.

### 5 Examenul radiologic al colonului

*Radiografia abdominală simplă.* Indicații: afecțiuni acute ale colonului (perforația, ocluzia, megacolonul toxic).

*Irigoscopia clasică în monocontrast.* Pregătirea pacientului. Utilizarea metodei: suspiciune la ocluzie colică sau fistule colice (pentru urmărirea progresiei bariului în colon) și necooperarea pacientului la examinarea în dublu contrast. Defectografia.



*Irigoscopia în dublu contrast.* Indicații: rectoragii, hemoragie digestivă inferioară, polipi vizualizați rectoscopic, anamneză de polipi sau cancer colic, modificări recente de tranzit intestinal, scădere ponderală sau anemie, bolnavi în vârstă de peste 40 ani cu suferințe colice, colite ce evoluează de peste 10 ani, după intervenții chirurgicale pe colon - la 2 luni. Contraindicații: perforații colice, ocluzie intestinală mecanică pe colon, puseu acut de diverticulită, primele 6 zile după o biopsie de colon sau polipectomie, lipsa cooperării la examinare. Irigoscopia în dublu contrast prin metoda Welin. Pneumocolonul peroral.

## **6 Examinarea radiologică a căilor biliare**

Colecistografia perorală și colangiocolecistografia intravenoasă.

Colangiografia transhepatică percutană.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CRPE). Avantaje ale CPRE: imagini de o foarte bună calitate ale căilor biliare, veziculei și pancreasului, vizualizarea segmentului superior al TGI și a spațiului peripapilar, posibilitatea biopsierii, posibilitatea unor intervenții chirurgicale.

## **II. EXAMENUL CU ULTRASUNETE**

*Ultrasonografia convențională* a organelor abdominale. Avantajele metodei.

*Indicații:* diferențierea naturii chistice sau solide a unei formațiuni, metoda principală de vizualizare a căilor biliare, observarea evoluției în timp a leziunilor, ghidarea puncției-biopsie și procedeele de amplasare a minicaterelor.

*Contraindicații* nu sunt.

Doppler-ecografia (doppler pulsant, regim codificat color, *power* doppler). Evaluarea proceselor vasculare și tumorale hepatice. Explorarea cu agenți de contrast (microbule gazoase stabilizate).

*Ecografia endoscopică (ecoendoscopia).* Depistarea tumorilor intramurale de esofag, stomac, colon, tumorilor hepatice și pancreatice. Depistarea mai exactă a metastazelor în ganglionii limfatici.

Tehnici noi de reprezentare a informației ultrasonore.

*Ecografia tridimensională.*

*Elastografia ultrasonoră.*

*Evaluarea imagistică armonică.*

*Imagistica armonică în banda largă (ultrasonografia armonică cu inversia pulsului).*

*Ultrasonografia panoramică.*

### III. TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ ȘI REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ

*Tomografia computerizată.* Avantaje, indicații, contraindicații.

*Tomografia computerizată spiralată,* avantaje.

*Colonoscopia virtuală.*

*Rezonanța magnetică nucleară.* Avantaje, indicații, contraindicații.

Explorarea cu agenți de contrast (gadolinium).

Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică nucleară. Avantaje, indicații.

### IV ENDOSCOPIA

Semiologia endoscopică generală. Descrierea obligatorie a următoarelor compartimente: lumen, conținut, perete, motilitate (peristaltism), mucoasa, hemoragie, eventualele leziuni plate, supradenivelate sau subdenivelate.

#### 1 Endoscopia digestivă superioară

Pregătirea pacientului.

*Indicații diagnostice:* suferințe digestive cu examen radiologic și clinic negative (70%), suferințe digestive pentru a confirma examenul radiologic (20-30%), programe de *screening* (polipoza, stomac operat, anemie) pentru cancer, afecțiunile inflamatorii.

*Indicații terapeutice:* aplicarea tehnicilor de hemostază endoscopică în HDS, extragerea de corpi străini, colangiopancreatografie endoscopică, sclerozarea (sau ligaturarea elastică) varicelor esofagieni, dilatarea stricturilor benigne.

*Indicații chirurgicale:* biopsierea pentru confirmarea morfologică, polipectomie endoscopică, papilosfincterotomie endoscopică.

*Contraindicații absolute* (perforație, diagnosticată sau suspectată radiologic, la nivelul tubului digestiv, refuzul pacientului, accidente cardiovasculare la bolnavi cu HDS) și relative: infarctul miocardic acut, afecțiuni cardiopulmonare decompensate, sarcina, perioada postoperatorie după intervenții la nivelul TGI (primele 3-5 zile), coagulopatii.

*Complicații:* aritmii cardiace, stop respirator, aspirația, perforație, hemoragia, în special în timpul manevrei terapeutice, bacteriemia, reacții alergice după anestezia locală.

#### 2 Enteroscopia

Enteroscopia cu enteroscop (aspect istoric).

Enteroscopia cu capsula video.

### **3 Colonoscopia**

Pregătirea.

*Indicații:* hemoragia digestivă inferioară, tumori palpabile în abdomen, tablou clinic de cancer colorectal, afecțiuni inflamatorii ale intestinului de etiologii diverse.

*Contraindicații absolute* (accidente vasculare recente) și relative (diverticuli intestinali, colite severe în BC, în RCUH).

*Complicații:* perforația, cauzată de un teren alterat sau manopera brutală, hemoragia în urma biopsiei, manoperelor terapeutice sau chirurgicale.

### **4 Rectoromanoscopia. Anuscopia.**

## **V. LAPAROSCOPIA**

Utilizarea metodei: evaluarea pacienților cu ascită fără hipertensiune portală sau cu ascite mixte, vizualizarea directă și biopsia peritoneului, ficatului și a unor ganglioni limfatici intraabdominali.

# BOLILE ESOFAGULUI

*Tema V*

## I. ACALAZIA

### 1 Definiție

Acalazia reprezintă insuficiența de relaxare a sfincterului esofagian inferior în timpul deglutiției și absența undelor peristaltice propulsive ale corpului esofagian.

### 2 Epidemiologie

Incidența este de 1 caz la 100 000 populație, iar prevalența de 10 cazuri la 100 000 populație.

### 3 Etiopatogenie

Etiologia nu este cunoscută.

Reducerea numărului celulelor ganglionare în plexul mienteric (Auerbach), leziuni degenerative ale nervului vag, modificări ale nucleului dorsal al vagului. Prezența autoanticorpilor contra proteinelor transportatoare de dopamină de pe suprafața neuronilor.

## 4 Tablou clinic

Disfagia (90% bolnavi) cu apariție precoce, atât pentru lichide, cât și pentru solide; "disfagia paradoxală". Durerea retrosternală. Regurgitația cu apariție tardivă. Pneumonia prin aspirație.

Pirozisul care nu se ameliorează după administrarea de antiacide sau antagoniști  $H_2$ .

## 5 Investigații paraclinice

Examenul radiologic baritat: esofagul dilatat; aspect de "cioc de pasăre" al esofagului distal; pierderea peristalticii corpului esofagian; golire esofagiană întârziată.

Radiografia toracelui în stadiile avansate: esofagul dilatat (umbra mediastinală lărgită), alungit, cu evidența retenției alimentelor (nivel hidroaeric în mediastinul posterior), lipsește punga cu aer a stomacului.

Manometria esofagiană: creșterea presiunii intraluminale și lipsa peristalticii la nivelul corpului, relaxarea incompletă a sfincterului esofagian inferior.

Esofagoscopia: sfincterul esofagian inferior sub formă de rozetă, care se relaxează insuficient. Excluderea pseudoacalaziei.

Biopsia.

## 6 Tratament

Obiectivele terapeutice: ameliorarea simptomatologiei și îmbunătățirea golirii esofagiene.

Tratamentul medicamentos. Nitrați și/sau blocați de calciu înainte de mese. Indicații, posologie. Injectarea de toxină botulinică în SEI. Mecanismul de acțiune, indicații.

Dilatația sfincteriană cu balonașe pneumatice - metodă de elecție. Complicațiile.

Tratamentul chirurgical. Cardiomiectomia, operația Heller. Indicații absolute (suspiciunea de malignitate, complicațiile la dilatațiile anterioare), și relative (vârsta tânără, riscul crescut pentru perforații la manevra dilatatoare).

# II. BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

## 1 Definiții

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) se definește prin prezența simptomelor produse de refluxul conținutului gastric în esofag sau prin existența modificărilor endoscopice (și histologice) datorate refluxului esofagian.

*Esofagita de reflux* reprezintă leziunea esofagiană indusă de RGE și care nu se produce în mod obligatoriu în toate cazurile de reflux patologic. Astfel că, deosebim BRGE *endoscopic negativă* și BRGE *endoscopic pozitivă* (esofagita de reflux, esofagita peptică).

## 2 Etiopatogenie

RGE fiziologic și RGE patologic. Mecanismele fiziologice antireflux (SEI, unghiul His ascuțit și rozeta formată din pliurile mucoasei esofagului distal, contracția piciorușelor diafragmului - "pensa diafragmatică", contracții peristaltice secundare).

Mecanismele implicate în BRGE: debit salivar redus, scăderea presiunii (tonusului) joncțiunii esogastrice, incapacitatea majorării tonusului SEI în decubit și la presiunea intraabdominală crescută, hipoperistaltism esofagian, golirea gastrică întârziată, pensa diafragmatică relaxată (emfizem pulmonar, obezitate, hernie hiatală).

## 3 Tablou clinic

Pirozitul. Condițiile apariției (anteflexia, decubit) și jugularea (cu antiacide). Factori de agravare a pirozitelor: alimentari (mese abundente, mese înainte de culcare, alcoolul, ciocolata, citricele și sucurile de citrice, cafeaua, alimentele cu conținut sporit de grăsime, alimentele prăjite, ceapa, roșiile), medicamente (anticolinergice, AINS, antagoniștii canalelor de calciu, nitrații, progesteronul *etc.*).

Regurgitația (acidă sau cu alimente).

Durerea retrosternală. Diagnosticul diferențial cu angina pectorală.

Disfagia (peste 1/3 cazuri) prin stenoză peptică sau malignă, ori prin dismotilitate esofagiană.

Tusea nocturnă. *Weezing*-ul. Pneumonia prin aspirație. Vocea răgușită și faringita cronică.

Hematemiza, odinofagia pot apărea în caz de esofagită severă.

Anemie sideropenică secundară hemoragiei cronice din mucoasa esofagului inflamată.

## 4 Investigații paraclinice

Testul terapeutic.

Examenul radiologic baritat. Valoare diagnostică redusă: demonstrează doar RGE care se produce în timpul examinării.

Esofagoscopia. BRGE endoscopic negativă (40-60%). Rolul cromoendoscopiei, endoscopiei cu magnificare.

Indicațiile endoscopiei digestive superioare cu biopsie: simptomele de alarmă; ineficiența tratamentului empiric; simptomatologie cronică de reflux (> 3 ani) la pacienți cu vârsta > 50 ani; pacienți care necesită terapie cronică continuă.

Leziunile histologice clasice ale BRGE: hiperplazia stratului bazal epitelial și alungirea papilelor.

Examenul scintigrafic (după ingestia unui prânz marcat cu  $^{99m}\text{Tc}$  pentru lichide și cu  $^{131}\text{I}$  pentru solide), crieriile refluxului patologic.

Monitorizarea pH-ului esofagian. Tehnica efectuării, evaluare.

Testul de provocare Berstein (evaluează sensibilitatea mucoasei esofagului la instilarea soluției de acid). Valoare limitată.

## 5 Diagnostic diferențial

Litiaza biliară. Gastrita cronică. Ulcerul peptic. Angina pectorală. Afecțiuni motorii ale esofagului. Esofagita infecțioasă. Esofagita de iradiere *etc.*

## 6 Complicații

Stenoza peptică localizată în esofagul distal, manifestată clinic prin disfagie progresivă, evoluție îndelungată.

Sindromul Barrett (10-20% din pacienții cu RGE îndelungat).

Perforația și hemoragia digestivă superioară (complicații rare).

## 7 Tratament

*Măsuri generale:* scăderea în greutate; oprirea fumatului, oprirea consumului excesiv de alcool; recomandări posturale, ridicarea capului patului; regimul alimentar; evitarea substanțelor ce scad presiunea SEI, sporesc aciditatea sau prelungesc golirea gastrică; evitarea medicamentelor ce scad presiunea SEI (nitrați, anticolinergice, eufilina, diazepam, agoniști beta-adrenergici, antagoniști alfa-adrenergici, blocații canalelor de calciu, dopamina ș.a.).

*Tratamentul medicamentos*

Medicația prokinetică (metoclopramidă, domperidonă). Indicații, posologie, reacții adverse. Medicația antiacidă. Indicații, posologie, reacții adverse.

Medicația antisecretorie (blocații receptorilor histaminici  $\text{H}_2$ , inhibitorii pompei de protoni). Indicații, posologie, reacții adverse.

Strategia terapeutică: tratamentul de atac (8-12 săptămâni) și tratamentul de întreținere.

Tratamentul de atac antisecretor "în trepte": progresiv (*step-up*) sau regresiv (*step-down*).

*Tratamentul chirurgical.* Indicații: lipsa de răspuns la tratamentul medicamentos, complicații esofagiene (stenoză, ulcer), complicații respiratorii, forme speciale (RGE din sclerodermie sau după cardiectomie pentru acalazie). Fundoplicatura completă (Nissen) sau parțială (Toupet).

### III. SINDROMUL BARRET

#### 1 Definiție

Sindromul Barrett reprezintă înlocuirea (metaplazia) în esofagul distal a mucoasei malpighiene normale cu o mucoasă de tip intestinal, cu potențial pentru apariția adenocarcinomului.

#### 2 Epidemiologie

Afectează preponderent bărbații (B : F = 2 : 1) între vârstele 55-65 ani.

#### 3 Etiopatogenie

Reprezintă o complicație a BRGE, fiind întâlnit la circa 15% dintre bolnavii cu RGE îndelungat.

#### 4 Tablou clinic

În 20-30% cazuri bolnavii sunt asimptomatici.

Clinică asemănătoare cu cea din RGE sau esofagită: disfagie și odinofagie, pirozismul mai rar întâlnit. Complicații locale (disfagie, hematemă, melenă, anemie) și extraesofagiene (anorexie, scădere ponderală, disfonie, tuse cronică).

#### 5 Investigații paraclinice

Esofagoscopia: modificarea colorației (de la roz-pal în roșie) și texturii esofagului distal. Prelevarea de biopsii cu confirmarea histopatologică (metaplazia de tip intestinal). Rolul cromoendoscopiei (aplicarea unor coloranți intravitale cu soluție Luogol, albastru de metilen, indigocarmin *etc.*).

#### 6 Complicații

Displazia și malignizarea (adenocarcinomul).



## 7 Tratament

Nu există tratament specific pentru esofagul Barrett.

Tratamentul bolii de reflux cu IPP cu doze mai mari și timp mai îndelungat față de alți bolnavi cu BRGE. Chirurgia antireflux.

Rezeția esofagiană. Indicații: displazie de grad înalt sau adenocarcinom precoce la bolnavii tineri, fără boli asociate, având ca scop îndepărtarea completă a esofagului Barrett.

Ablația endoscopică: electrocoagulare multipolară, coagularea în plasmă de argon, crioterapie, terapia fotodinamică, rezeția mucosală endoscopică.

## IV. HERNIA HIATALĂ

### 1 Definiție

Hernia hiatală reprezintă protruzia anormală, intermitentă sau permanentă, a unei porțiuni din stomac prin hiatusul diafragmatic în torace.

### 2 Clasificare

Anatomic 3 tipuri:

- tipul I - prin alunecare (sinonim: hernii axiale): o parte din stomac este angajată în torace și joncțiunea esogastrică se află deasupra diafragmului;
- tipul II - prin rostogolire (sinonime: hernii paraesofagiene, hernii prin rulare): protruzia mării tuberozități gastrice prin hiatusul diafragmatic, paralel cu esofagul, joncțiunea esogastrică fiind situată normal;
- tipul III - hernii hiatale cu esofag scurt.

### 3 Etiopatogenic

Mecanisme favorizante pentru apariția herniilor gastrice transhiatale:

- slăbirea sistemelor de fixare a segmentului esocardiotuberozitar (senescență, obezitatea, boli de collagen, intervenții chirurgicale în zona cardiotuberozitară);
- lărgirea hiatusului diafragmatic (defecte congenitale, traumatisme diafragmatice, iatrogen);
- creșterea presiunii intraabdominale (tumori, sarcină, ascită, constipație, tuse, cifoscolioză, spondilită anchilopoietică).

### 4 Tablou clinic

Frecvent asimptomatice. Rar dureri sau regurgitații, declanșate de modificări posturale. Simptome ale încălțării (dureri violente, vome, tulburări cardiorespiratorii) în cazul herniei prin rulare.

## 5 Complicații

Hemoragii (oculte sau manifeste), esofagită peptică, ulcer esofagian, gastrita erozivă a pungii herniare, cancerul pungii herniare, obstrucție esofagiană, încarcerarea supradiafragmatică a stomacului, volvulus gastric.

## 6 Investigații paraclinice

La radiografia toracică de față absența camerei de aer a stomacului și prezența imaginii aerice supradiafragmatice.

Examenul baritat în incidență oblic anterioară stângă, în decubit dorsal, în poziția Trendelenburg. Manifestările radiologice caracteristice herniei hiatale tip I și tip II.

Examenul endoscopic. Depistarea herniei hiatale prin alunecare și a celei paraesofagiane.

## 7 Tratament

Herniile gastrice prin alunecare asimptomatice nu necesită tratament.

Tratamentul medicamentos antireflux.

Indicațiile tratamentului chirurgical.

## V. DEIVERTICULI ESOFAGIENI

### 1 Definiții

Diverticuli esofagieni reprezintă dilatarea circumscrișă, sacciformă, care interesează toate straturile anatomice ale esofagului (diverticul "adevărat") sau numai mucoasa și submucoasa (diverticul "fals" sau pseudodiverticul).

### 2 Epidemiologie

Mai frecvenți între 30-50 ani, ceea ce pledează împotriva originii lor congenitale.

### 3 Etiopatogenie

Diverticuli faringoesofagieni și cei epifrenici sunt pseudodiverticuli de pulsione, cei parabronșici sunt produși prin tracțiunea leziunilor inflamatorii ganglionare asupra peretelui esofagian.

#### *Diverticuli prin pulsione*

Un diverticul de importanță clinică este diverticulul Zenker, situat pe fața posterioară a joncțiunii faringoesofagiene, caracterizat prin protruzia mucoasei între fibrele mușchiului cricoesofagian și constrictorul inferior al faringelui. În varianta Killian protruzia mucoasei este laterală.

### ***Diverticuli de tracțiune***

Localizați în 1/3 medie a esofagului, în dreptul vertebrelor Th<sub>4</sub>-Th<sub>5</sub>, în regiunea bifurcației traheii și a bronhiei primitive stânga.

#### **4 Clasificare**

După nivelul la care se dezvoltă:

- faringoesofagieni;
- parabronșici;
- epifrenici.

După mecanismul de producere:

- diverticuli de pulsione;
- diverticuli de tracțiune.

#### **5 Tablou clinic**

Manifestările clinice apar când diverticulul este suficient de mare ca să retenționeze alimente. Pot apărea regurgitații, disfagie, hipersalivație, voce bitonală, accese nocturne de tuse.

În diverticuli epifrenici cel mai frecvent simptom îl reprezintă disfagia, dar adeseori sunt asimptomatici.

Diverticuli de tracțiune au coletul larg și nu rețin alimentele, fiind de obicei asimptomatici.

#### **6 Explorări paraclinice**

Examenul radiologic, Imagine sacciformă, care depășește în afară lumenul esofagului.

Examenul endoscopic. Aspectul mucoasei (în diverticulul Zenker există riscul de perforație a peretelui diverticulului).

#### **7 Diagnostic diferențial**

- spasm difuz esofagian;
- hernie hiatală;
- cancerul esofagian.

#### **8 Evoluție și prognostic**

Evoluția lentă, fără progresare considerabilă. Prognosticul favorabil.

#### **9 Complicații**

- infecția, perforarea, ulcerația pungii diverticulului;

- fistule (esobronșice);
- hemoragie digestivă superioară (rarisim);
- neoplasm în punca diverticulului (excepțional).

## **10 Tratament**

Bolnavii asimptomatici nu necesită tratament. Odată cu apariția simptomelor sau a complicațiilor este necesară intervenția chirurgicală.

## **VI. TUMORI ESOFAGIENE**

### **1 Generalități**

Majoritatea tumorilor esofagului reprezintă tumori maligne (peste 80%). Peste 95% dintre tumorile maligne ale esofagului sunt scuamoase, peste 60% sunt localizate în 1/3 medie și peste 30% în 1/3 distală.

### **2 Epidemiologie**

Sunt mai frecvente la bărbații după 50 ani.

### **3 Etiologia cancerului esofagian**

- abuzul de alcool;
- fumatul;
- alimente cu produsele potence hipocalorice;
- cicatricile de după arsură;
- acalazia;
- boala de reflux gastroesofagian;
- sindromul Barrett.

### **4 Clasificare**

A. Tumori primitive

- epiteliale (cele mai frecvente sunt carcinomul scuamos și adenocarcinomul)
  - carcinomul scuamos;
  - adenocarcinomul;
  - melanocarcinomul;
  - APUD-omul;
  - alte tumori;

- neepiteliale
    - sarcomul;
    - alte tumori;
  - mixte
    - carcinosarcomul;
- B. Tumori secundare.

## 5 Tablou clinic

În stadiile inițiale tumoarea este asimptomatică.

Simptomul major de debut este disfagia (85-95%). Alte simptome: durere (20-45%), voce răgușită, tuse (10-25%), vomă, regurgitație (30-45%), scădere ponderală (40-75%).

## 6 Explorări paraclinice

Examenul radiologic baritat permite determinarea cancerului esofagian la majoritatea pacienților. Modificări caracteristice afectării maligne: aspectul granular al mucoasei, prezența ulcerățiilor asociate cu mici defecte de umplere, aspectul polipoid sau infiltrativ, stenoze asimetrice ale lumenului.

Endoscopia. Principala metodă de diagnostic, în combinație cu cromodiagnosticul, citologia dirijată, biopsia țintită.

## 7 Diagnostic diferențial

- cardiospasm;
- acalazia;
- tumori benigne;
- ulcer peptic esofagian;
- stenoza postcombustională.

## 8 Evoluție și prognostic

Cancerul esofagian este considerat cancerul digestiv cu prognosticul cel mai dezastruos, din cauza descoperirii tardive și malignității înalte.

## 9 Complicații

Complicațiile cele mai frecvente sunt răspândirea la organele adiacente:

- cancerul treimii distale se răspândește la ficat, splină, pancreas, diafragm;
- cancerul treimei medii se răspândește la pleură, mediastin, bronhii, plămâni, vasele mari mediastinale;
- cancerul treimii inferioare se răspândește la țesuturile moi al gâtului, trahee.

## **10 Tratament**

Cazurile de cancer esofagian precoce (stadiile 0, I, IIA) pot fi tratate exclusiv chirurgical sau prin metode endoscopice (rezeecție, ablație) în asociere cu radioterapie și/sau chimioterapie.

În cazurile de cancer esofagian avansat (stadiile IIB, III) se aplică tripla terapie combinată chirurgicală, radio- și chimioterapică (cu o rată curativă redusă).

Pacienții cu cancer esofagian metastatic (stadiul IV) sunt tratați paliativ prin radioterapie și chimioterapie.

# GASTRITELE CRONICE

Tema VI

## 1 Definiții

Gastritele cronice sunt afecțiuni gastrice cronice caracterizate prin leziuni inflamatorii induse de factori etiologici și patogenetici multipli, clinic asimptomatice sau însoțite de simptome nespecifice.

Gastropatia - leziune a mucoasei gastrice epitelială sau vasculară, cu componentă inflamatorie minimă sau absentă.

Dispepsia gastrică - noțiune clinică pentru definirea unui grup de simptome ce se referă la tubul digestiv superior (disconfort sau dureri în etajul abdominal superior, balonări, regurgitații, disfagii, grețuri *etc.*) și pot avea cauze variate.

## 2 Epidemiologia gastritelor cronice

## 3 Etiologie

Agenții microbieni. *Helicobacter pylori*. Alți agenți infecțioși.

Factorii nemicrobieni. Mecanisme autoimune. Consumul cronic de medicamente antiinflamatoare, alcool, iritante gastrice alimentare. Refluxul duodenogastriac. Gastritele specifice.

## 4 Morfopatologie

Gastrita neerozivă, gastrita erozivă (deosebirea de ulcer).

Inflamația (infiltrația inflamatorie), activitatea, atrofia, metaplazia intestinală, gradul de colonizare a mucoasei stomacale cu *Helicobacter pylori*.

Infiltrat inflamator rotundocelular (de tip cronic), infiltrat inflamator cu neutrofile (de tip acut) și mixt (în pusee de activitate a gastritei cronice).

Infiltrația cu neutrofile ca criteriu de activitate.

Atrofia glandelor. Atrofia parțială, atrofia totală, lipsa atrofiei. Semnificația atrofiei fundice (corporeale) și atrofiei antrale. Atrofia ca criteriu de gravitate a gastritei și ca manifestare a involuției.

Metaplazia. Metaplazia mucoasei fundice (mucoasa capătă caracterele mucoasei antrale). Metaplazia intestinală.

Gradul de colonizare cu *Helicobacter pylori* determinat de densitatea HP în epiteliul de suprafață.

## 5 Clasificare

Sistemul Sydney de clasificare (1990).

*Tipul*

Gastrite acute (eroziv-hemoragică; flegmonoasă; indusă de HP).

Gastrite cronice: tip A, tip B, tip AB, gastritele chimice (reactive, tip C).

Gastrite specifice:

- gastrita granulomatoasă (în boala Crohn, vasculite, tbc, sarcoidoză);
- gastrita eozinofilică;
- gastrita limfocitară;
- gastrita hiperplastică Menetrier.

*Topografia.* Gastrita corpului (tipul A), gastrita antrului (tipul B), pangastrita (tipul AB).

*Morfologia.* Inflamația, activitatea, atrofia, metaplazia, prezența *Helicobacter pylori* (toate cu gradare: ușoară, moderată, severă).

*Etiologia.* Agenți microbieni: *Helicobacter pylori*, alți agenți infecțioși. Factori nemicrobieni. Mecanisme autoimune. Consumul cronic de medicamente antiinflamatoare, alcool, iritante gastrice alimentare. Refluxul duodenogastric. Agenți necunoscuți. Gastritele specifice.

*Categoria endoscopică.* Eritematos-exsudativă, erozivă (maculo-erozivă, papulo-erozivă), atrofică, hemoragică, de reflux, hipertrofică (termenii descriptivi: edem, eritem, friabilitate, exsudat, eroziuni, granulații, hipertrofia pliurilor, vizibilitatea vaselor, pete hemoragice).



## 6 Explorări paraclinice

pH-metria. Faza bazală, faza stimulată. Indicații, interpretare.

Titrul gastrinei serice.

Explorarea radiologică.

Testul respirator al ureazei (determinarea debitului respirator de  $^{13}\text{C}$  sau  $^{14}\text{C}$  provenit din degradarea ureei marcate administrate oral).

Examenul endoscopic. Biopsia endoscopică. Testul ureazei.

Explorări microbiologice (bacteriologice, de cultivare) și serologice.

Testele imunologice.

## 7 Gastrita cronică bacteriană

Gastrita cronică produsă de *Helicobacter pylori* (gastrita bacteriană, gastrita tip B, gastrita antrală).

Definiția. Etiopatogenia. Tabloul morfopatologic.

Particularitățile tabloului clinic. Vârsta, dispepsia pseudoulceroasă (dureri periodice, inclusiv foame dureroasă, pirozis, eructații, constipații), durere și încordare musculară la palparea în zona piloroduodenală.

Diagnosticul pozitiv. Examenul endoscopic: evidențierea gastritei, topografia (antrală), extinderea, categoria endoscopică, biopsia (gastrita activă - infiltrație polimorfonucleară marcată, metaplazie intestinală în focare, colonizare masivă cu *Helicobacter pylori*). Documentarea infecției cu *Helicobacter pylori* (colorațiile pe secțiuni histologice și pe amprenta de mucoasă gastrică; cultura pe medii speciale, testul ureazei pe bioptat și testul respirator, examenul serologic prin tehnica ELISA, testele moleculare de detectare a ADN-ului HP prin PCR).

Evoluția.

Gastrita superficială. Gastrita atrofică predominant antrală (tipul AB) ca sechelă a infecției cu *Helicobacter pylori*. Modificarea tabloului clinic (dispepsie nespecifică sau diskinetică), endoscopic (leziuni extinse pe toată aria stomacală: paloarea și transparența mucoasei cu vizibilitatea vaselor, friabilitate, eroziuni, pete hemoragice, hipotonie, hipokinezie, reflux biliar) și histologic (atrofia epiteliului glandular, metaplazia intestinală marcată și extinsă, grad minimal de activitate a procesului inflamator, colonizare minimă cu *Helicobacter pylori*). Metaplazia intestinală ca factor de eliminare a infecției cu *Helicobacter pylori* și de risc de dezvoltare a cancerului. Limfomul gastric primar non-Hodgkin.

Complicațiile (eroziuni multiple, hemoragii). Prognosticul în cazurile tratate și netratate.

Principiile de tratament. Eradicarea infecției. Tripla terapie. Cvadrupla terapie.

## 8 Gastrita cronică corporeală atrofică

Gastrita cronică corporeală (gastrita cronică atrofică autoimună, gastrita cronică tip A). Definiția. Etiopatogenia. Tabloul morfopatologic. Tabloul clinic (dispepsie nespecifică asociată cu elementele semiologice de tip hematologic și neurologic din anemia Biermer). Asocierea cu alte boli autoimune (tireoidita Hashimoto, sindromul Sjogren, boala Addison *etc*).

Diagnosticul pozitiv.

Examenul endoscopic: evidențierea gastritei, topografia (corpul și/sau fundul gastric), extinderea, categoria endoscopică (mucoasă atrofică: pliuri șterse, mucoasa palidă, desenul venos vizibil, prezența rară a eroziunilor), biopsia (gastrita cu activitate minimă a inflamației, metaplazie intestinală completă sau incompletă).

Testele infecției cu *Helicobacter pylori* negative.

Hipoaciditatea marcată până la aclorhidrie. Gastrinemia marcată. Testele imunologice (anticorpi anticelulă parietală, anticorpi antifactor intrinsec).

Prognosticul.

Tratamentul substitutiv (suc gastric natural, acido-peps, pepsidil, cianocobalamină).

## 9 Gastritele chimice (gastrite tip C, gastrite reactive, gastropatii chimice)

Gastritele chimice. Definiția. Etiopatogenia: reflux duodenogastric (gastrita tip C, gastrita reactivă), medicamente, alcool. Tabloul morfopatologic (hiperplazie foveolară și infiltrat inflamaor minim). Tabloul clinic. Diagnosticul pozitiv. Particularitățile tratamentului.

## 10 Forme speciale de gastrită cronică

Gastrita granulomatoasă. Gastrita eozinofilică. Gastrita hiperplastică Menetrier (boala Menetrier). Gastrita limfocitară.

## 11 Diagnostic diferențial

Tulburările funcționale (nevroza gastrică, ahilie funcțională la bătrâni). Ulcerul gastric și duodenal. Cancerul gastric. Afecțiunile pancreatice cronice.

## 12 Principii de tratament

Indicațiile pentru spitalizare: iminența complicațiilor, dificultăți în diagnosticul diferențial, acutizare marcată (sindrom algic pronunțat, scădere ponderală, dispepsie progresivă).

Regim igienico-dietetic. Corecția greșelilor de igienă alimentară: evitarea agresiunilor alimentare (termice, mecanice, chimice, osmolare etc). Alimentația fracționată (5-6 ori/zi) la ore fixe. Suprimarea fumatului și alcoolului. Psihoterapia (la necesitate asociată cu sedative).

Evitarea medicației iritante (antiinflamatoarele nesteroidiene).

Tratament medicamentos.

Medicația antibacteriană: amoxicilina, metronidazolul, macrolidele, tetraciclinele, preparatele de bismut. Indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse.

Medicația antisecretorie (anticolinergicele, antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub>-histaminici, inhibitorii pompei protonice). Indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse.

Medicația antiacidă. Reprezentanți (hidroxidul de magneziu, hidroxidul de aluminiu, bicarbonatul de calciu, bicarbonatul de natriu), indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse.

Medicația citoprotectoare. Reprezentanți: sucralfat, misoprostol. Indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse.

Medicamentele prokinetice (metoclopramida, domperidona). Indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse.

Tratamentul substitutiv (suc gastric natural, acido-peps, pepsidil, cianocobalamină). Indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse.

Tratamentul gastritei cronice bacteriene. Tripla terapie (omeprazol + claritromicină + amoxicilină; omeprazol + claritromicină + metronidazol). Cvadru-pla terapie (citrata coloidală de bismut + metronidazol + tetraciclină + IPP). Doze, efecte adverse.

Tratamentul gastritei cronice atrofice. Corecția deficitului clorhidroptic (suc gastric natural, acido-peps, pepsidil) și deficitelor nutritive (cianocobalamină).

Tratament balneofizioterapeutic.

# U Tema VII LCERUL GASTRIC ȘI DUODENAL

## 1 Definiție

Leziunea mucoasei stomacului/duodenului (de obicei cu diametru peste 5 mm), ce se extinde în profunzime dincolo de stratul muscular al mucoasei, fiind înconjurat de un infiltrat inflamator de tip acut sau cronic, iar în ulcerele vechi, și de procese de fibroză.

Ulcerul gastric și duodenal ca și complex heterogen de leziuni. "Boala ulceroasă". "Ulcerul peptic".

## 2 Epidemiologie

Morbiditatea globală (5-10%), incidența maximă după vârstă, raportul ulcer gastric : ulcer duodenal (1 : 5).

## 3 Etiopatogenie

Factori de agresiune (acidul clorhidric, pepsina, refluxul duodenogastric, *Helicobacter pylori*, antiinflamatoarele nesteroidiene, fumatul, staza gastrică, corticoterapia) și de protecție (mucusul, joncțiunea celulară, bariera epitelială, bicarbonatul, prostaglandinele, debitul sanguin, refacerea țesuturilor) în ulcerul gastric și duodenal. Semnificația predispoziției ereditare și a factorilor de mediu.

## 4 Clasificare

Criteriile de clasificare. Formele clinice (ulcer gastric; ulcer duodenal; ulcer peptic gastrojejunal al stomacului operat; ulcer cu localizare neprecizată).

Factorul etiologic: ulcer HP-pozitiv și ulcer HP-negativ (asociat cu consum de AINS, status hipersecretor).

Evoluția: acută (primar depistat), și cronică. Faza: acutizare, remisie incompletă, remisie completă.

Substratul morfologic:

1. Ulcer acut sau cronic;
2. Dimensiunile ulcerului: mici (sub 0,5 cm), medii (0,5-1,0 cm), mari (1,1-3,0 cm), gigantice (peste 3,0 cm);
3. Stadiul evolutiv: activ, de cicatrizare (cicatrice "roșie" sau "albă").

Funcția: secretorie (normală, hiper- sau hiposecreție, achilie), motorie (normală, crescută, micșorată). Gravitatea: ușoară (recidive o dată în 2-3 ani și mai rar), medie (1-2 recidive pe an), severă (3 și mai mult recidive pe an).

Localizare: stomac (cardie, subcardie, corp, antrum, pilor, peretele anterior sau posterior, curbura mică sau mare), duoden (bulb, porțiunea postbulbară, peretele anterior sau posterior, curbura mică sau mare).

Complicații: hemoragie, perforație, penetrație, stenoză piloroduodenală (compensată, subcompensată, decompensată).

## 5 Tablou clinic

Ulcer asimptomatic. Ulcer relevat prin complicații. Ulcer tipic.

Simptomatologia în ulcerul tipic. Dispepsia de tip ulceros. Durerea ca simptom cardinal. Caracteristica durerii în ulcerul gastric și în ulcerul duodenal. Pirozsisul, eructațiile, grețurile, voma, constipațiile, diareea.

Examenul fizic.

## 6 Explorări paraclinice

Hemograma în hemoragii.

Esofagogastroduodenoscopia. Indicații, avantaje (mult mai frecvent decât examenul radiologic identifică ulcerul - în 90-95% cazuri, determină dimensiunile ulcerului și dinamica lor sub tratament, depistează sursa de hemoragie, permite prelevarea de țesut pentru examenul citologic și microbiologic), dezavantaje (risc de infectare, omiterea ulcerului).

Examenul radiologic. Semnul direct - craterul ulceros ("nișa", plus de substanță de contrast) - se atestă în aproximativ 50% cazuri de ulcer duodenal și mult mai frecvent în ulcerul gastric. Semnele indirecte: convergența pliurilor, hipersecreția

gastrică, hipermotilitatea, spasmul local, deformarea cicatriceală a stomacului sau duodenului, incizură sau pliu contralateral. Diagnosticul complicațiilor. Contrastarea dublă.

Diagnosticul infecției cu *Helicobacter pylori*, metode directe și indirecte (colorațiile pe secțiuni histologice și pe amprenta de mucoasă gastrică, cultura pe medii speciale, testul ureazei pe biopat și testul respirator, examenul serologic prin tehnica ELISA, testele moleculare de detectare a ADN-ului HP prin PCR).

Testele de explorare a funcției secretorii a stomacului: indicațiile (recidive frecvente, nu cedează la tratament, preoperator), mod de efectuare, interpretarea rezultatelor.

## 7 Diagnostic diferențial

Dispepsia funcțională. Esofagita de reflux. Gastritele cronice. Duodenita cronică. Forma ulcerativă a cancerului gastric. Afecțiunile căilor biliare. Pancreatita cronică. Hernia gastrică transhiatală. Apendicita acută. Formele atipice de infarct miocardic acut. Ulcerele secundare.

Sindromul Zollinger-Ellison. Definiție. Patogenie. Tabloul clinic. Particularitățile tabloului endoscopic. Particularitățile tratamentului.

## 8 Evoluție și prognostic

Evoluția îndelungată. Ulcer refractar (vindecarea nu este evidentă după 8 săptămâni pentru ulcerul duodenal și după 12 săptămâni pentru ulcerul gastric).

## 9 Complicațiile ulcerului gastric și duodenal

Hemoragia digestivă superioară, perforația, penetrația, stenoza (pilorică, duodenală, antrală).

## 10 Tratament

Regimul igienodietetic.

Renunțarea la fumat. Sistarea utilizării aspirinei și a antiinflamatoarelor nesteroidiene (la necesitatea absolută - se asociază cu prostaglandine). Excluderea alimentelor, care provoacă dureri sau intoleranță individuală.

Indicațiile pentru spitalizare (refracteritatea la tratament, cazurile cu complicații).

### ***Tratamentul medicamentos***

Reducerea acidității sucului gastric ca bază a tratamentului antiulceros. Protecția epiteliului mucos și stimularea refacerii lui, eradicarea *Helicobacter pylori*.

Medicația de bază antisecretorie și antiacidă.

Antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub>-histaminici: cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina. Indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse.

Inhibitorii pompei protonice (omeprazol, rabeprazol, lansoprazol, pantoprazol, ezomeprazol). Indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse.

Etaple terapiei antisecretorii: tratamentul de atac și tratamentul de întreținere.

Medicația suplimentară antisecretorie și antiacidă.

Anticolinergicele neselective (atropina) și selective (pirenzepina). Indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse.

Antiacidele. Hidroxidul de magneziu, hidroxidul de aluminiu, carbonatul de calciu, hidrocarbonatul de natriu. Medicamente (Almagel, Fosfalugel, Maalox), indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse.

Medicația citoprotectivă. Reprezentanți: sucralfatul, preparatele bismutului coloidal, misoprostolul. Medicamente, indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse.

Medicația antibacteriană (eradicarea *Helicobacter pylori*).

Amoxicilina, metronidazolul, macrolidicele, tetraciclinele, preparatele de bismut. Indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse.

Tripla terapie în Consensusul de la Maastricht (omeprazol + claritromicină + amoxicilină; omeprazol + claritromicină + metronidazol). Cvadrupla terapie (citrata coloidală de bismut + metronidazol + tetraciclină + IPP).

Preparate cu acțiune preponderent asupra motilității gastrice și duodenale. Reprezentanți, indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse.

### ***Tratamentul chirurgical***

Indicații. Tehnici chirurgicale.

# C *Tema VIII* ANCERUL GASTRIC

## 1 Epidemiologie

Adenocarcinomul gastric - cea mai frecventă tumoră gastrică. Cancerul gastric apare între 50-70 ani, raportul bărbați/femei este de 2 : 1. Circa 50% din cancere se situează în antru, iar 20-30% în corpul stomacului, deseori pe curbura mare, 20% apar în zona cardiei.

## 2 Etiopatogenie

Factorii de risc de mediu și genetici. Afecțiuni precursoare. Rolul infecției cu *H. pylori*.



### 3 Tabloul morfopatologic

Tumori polipoide, ulcerante, fungiforme, difuze (*linitis plastica*) și cu răspândire superficială (cancere precoce).

Tipurile histologice de adenocarcinom gastric: intestinal și difuz. Trăsăturile caracteristice.

### 4 Manifestări clinice

Cancerul gastric incipient, este asimptomatic în peste 80% dintre cazuri.

Manifestările cancerelor avansate: scădere ponderală (2/3 pacienți) și durere de tipul celei ulceroase (50% pacienți), anorexie și greață (1/3 pacienți), anemie, senzație de sațietate precoce, hematemză și melenă. Tumorile cardiei se pot prezenta cu disfație din cauza obstruării joncțiunii esofago-gastrice.

Nodulul Virchow; nodulul maicii Mary Joseph; tumoarea Krukenberg.

Fenomenele paraneoplastice: *acanthosis nigricans* (leziuni supradenivelate și hiperpigmentate în regiunile flexoare ale pielii), tromboflebita superficială migratoare (semnul Trousseau), dermatomiozita. Metastazele mai des în ficat, plămâni, peritoneu și măduva osoasă.

### 5 Diagnostic și stadializare

Nu există markeri de laborator de precizie suficientă pentru diagnosticarea cancerului gastric. Antigenul carcinoembrionic, marker folosit pentru monitorizarea pacienților după intervenția chirurgicală.

Endoscopia superioară cu biopsie - metoda de elecție pentru stabilirea diagnosticului.

Examenul cu bariu este o metodă alternativă nesatisfăcătoare și poate să nu depisteze tumorile mici sau superficiale.

CT evidențiază bine răspândirea intraabdominală a procesului sau metastazele hepatice.

Ultrasonografia endoscopică este superioară CT-ului pentru determinarea adâncimii penetrării tumorii în peretele gastric și a metastazelor în nodulii limfatici.

Laparoscopia necesară pentru a determina dacă tumoarea este rezecabilă și pentru a detecta răspândirea pe peritoneu.

### 6 Tratament

Intervenția chirurgicală, care este curativă în 90% de cazuri precoce, posibilă în doar 25-30% cazuri. Tipurile de operații.

Chimioterapia neoadjuvantă (în baza 5-fluorouracilului) poate crește rata de supraviețuire.

## **7 Prognostic**

Prognosticul este foarte rezervat datorită stadiului avansat la momentul depistării (supraviețuirea pe termen lung sub 15%).

Supraviețuirea depinde de stadiul tumorii, localizarea și de tipul histologic: tumori stadiile I-II și rezecate cu intenție curativă - supraviețuirea pe termen lung atinge 50%, tumori stadiul III - sub 20%. Cancerele distale au un prognostic mai favorabil față de cele proximale.

Linita plastică și leziunile infiltrative au un prognostic mult mai rezervat față de tumorile exofite.

Unica speranță de îmbunătățire a supraviețuirii este detectarea tumorii la un stadiu precoce.

# **S**UFERINȚELE STOMACULUI

*Tema IX*

## OPERAT

### **1 Definiție**

Suferințele stomacului operat reprezintă totalitatea tulburărilor funcționale și leziunilor organice apărute în urma intervențiilor chirurgicale pentru ulcerul gastric și duodenal.

### **2 Fiziopatologia stomacului operat**

Scăderea secreției acide gastrice (consecințe: poluarea bacteriană gastrică și intestinală, maldigestia proteinelor, malabsorbția fierului și a calciului).

Tulburările de motilitate gastrică: pierderea funcțiilor de rezervor, de măcinare/mărunțire și de evacuare progresivă și regulată a alimentelor.

### 3 Clasificare

Suferințe *precoce* (în primele patru săptămâni de la intervenția chirurgicală): hemoragia postoperatorie; supurații, fistule; pancreatita acută; stenoza gurii de anastomoză; invaginația retrogradă jejunogastrică;

Suferințe *tardive* (apar după 6-8 săptămâni de la operație): ulcerul peptic postoperator; tulburări fiziopatologice secundare tehnicii operatorii (sindromul postprandial precoce - sindromul *dumping*, sindromul postprandial tardiv, diareea); tulburări de tip mecanic (gastrita de reflux, refluxul gastroesofagian, hernia gastrică transhiatală, sindromul de ansă aferentă, cancerul primitiv de bont gastric); tulburări metabolice carentiale (denutriția, steatoreea, anemia carentială, osteopatia postgastrectomie).

### 4 Ulcerul peptic postoperator

Recurența ulcerului peptic apare cel mai frecvent (95%) după chirurgia ulcerului duodenal, urmată de cea pentru ulcerul gastric (3%) și pentru cel mixt (2%).

*Cauzele recurenței:*

1) procedee chirurgicale necorespunzătoare (gastroenteroanastomoza simplă; rezecția gastrică insuficientă - antrul exclus sau antrului restant; drenajul antral insuficient; vagotomia incompletă);

2) cauze endocrine (sindrom Zollinger-Ellison; hiperplazia celulelor G secretoare de gastrină; adenomatoza endocrină multiplă tip I (sindrom MEN tip I); afecțiuni care evoluează cu hipercalemiilor);

3) medicamente ulcerogene (AINS, cortizonice *etc.*).

*Tabloul clinic:* durere, mai adesea continuă, cu iradiere dorsală; cedează mai greu la antiacide; hemoragia manifestată sub formă de melenă, mai rar hematemeză.

*Tratamentul:* inhibitorii pompei de protoni (omeprazol 40 mg, pantoprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg) timp de 6-8 săptămâni. În situațiile în care antrul este păstrat (vagotomie) se indică eradicarea HP. Intervenția chirurgicală este indicată în caz de eșec al tratamentului medical.

### 5 Sindromul postprandial precoce (sindromul *dumping*)

Un complex de simptome digestive și extradigestive, care apar postprandial ca rezultat al golirii rapide a stomacului și al unui tranzit intestinal accelerat. Factorul etiologic principal - lipsa pilorului.

*Tabloul clinic*

Simptome digestive și generale ce apar în prima oră postprandial, agravate de inestia lichidelor în cantitate mare sau a dulciurilor concentrate.

Simptomele generale: slăbiciune, palpitații, tahicardie, transpirații profuze, vertij, somnolență, uneori lipotimie, hiperemia tegumentelor faciale.

*Diagnosticul* este în majoritatea cazurilor clinic, deoarece examenul radiologic și măsurarea timpului de tranzit prin metode izotopice nu sunt totdeauna concludente.

*Tratamentul*: măsuri igieno-dietetice (evitarea glucidelor concentrate, ingestia unor cantități mici de lichide la 45-60 min după masă; mese reduse cantitativ; clinostatism imediat postprandial pentru cel puțin 20-30 min); medicamentos (somatostatina, mai ales analogul său sintetic octreotid); chirurgical.

## **6 Sindromul postprandial tardiv**

Se manifestă prin simptome de hipoglicemie, care apar la 2-3 ore postprandial. Factorul etiologic - lipsa pilorului, consecutivă rezeceției sau piloroplastiei.

*Tabloul clinic*: simptome de hipoglicemie (senzație de slăbiciune, amețeli, transpirații, tremurături, vertij), care apar la 2-3 ore după o alimentație bogată în hidrocarbonate; ameliorate după ingestia de glucoză.

*Tratamentul*: reducerea ingestiei de hidrocarbonate; administrarea analogilor de somatostatina (octreotid).

## **7 Diareea**

Apare în special după vagotomie - diaree postvagotomie.

Mecanismele patogenetice: golirea rapidă a stomacului; tranzitul intestinal accelerat cu hipersecreție intestinală; malabsorbția ileală de acizi biliari; poluarea bacteriană a intestinului subțire.

*Tabloul clinic*: diareea apare la 2-3 ore postprandial; scaune abundente și imperioase.

*Tratamentul*: evitarea laptelui, dulciurilor concentrate; antidiareice (opioace sau anticolinergice); colestiramina.

## **8 Gastrita de reflux**

Leziunea inflamatorie a bontului gastric, care se produce ca urmare a refluxului duodenogastric.

Leziunile inflamatorii se datorează acțiunii detergente a sărurilor biliare asupra mucusului și ulterior a tripsinei, care rămâne activă datorită pH-ului alcalin din bontul gastric.

*Clinic*: jenă epigastrică postprandială, greață, vărsături bilioase, dar majoritatea pacienților rămân asimptomatici.

Evaluarea refluxului duodenal: determinarea concentrației intragastrice a acizilor biliari (*fasting bile reflux* - FBR - semnificativă fiind valoarea peste 120 mmol/oră) și măsurarea indexului de reflux enterogastric, utilizând un coloid marcat cu <sup>99m</sup>Tc.

*Tratament:* prokinetice; tratament chirurgical - intervenții care să permită de-versarea bilei.

## **9 Sindromul de ansă aferentă**

Reprezintă o manifestare a rezeckiei gastrice cu anastomoză terminolaterală. Se datorează stagnării conținutului alimentar cu secrețiile biliopancreatice în ansa aferentă, distensiei acesteia și evacuării intempestive.

*Clinic:* apariția postprandială precoce, în 20-60 min, a senzației de distensie și balonare, durerilor în hipocondrul drept, a căror intensitate crește treptat. După 1-2 ore apar vărsături abundente, bilioase, care ameliorează brusc simptomatologia.

*Tratamentul:* chirurgical - reconversia anastomozei.

## **10 Cancerul primitiv de bont gastric**

Mecanismele patogenetice: hipoclorhidria instalată postoperator, care permite colonizarea bacteriană gastro-intestinală; refluxul de acizi biliari; ingestia de nitrați.

*Manifestările clinice* sunt puțin evidente: plenitudine postprandială, durere, anemie, pierdere în pondere.

*Diagnostic.* Triada reprezentată de: istoric de intervenție chirurgicală pe stomac sau duoden; interval liber asimptomatic de minimum 12 ani; apariția simptomatologiei.

Supravegherea bolnavilor cu stomac rezecat, pentru diagnosticul precoce de cancer gastric, trebuie să înceapă la 10 ani după intervenție.

*Tratamentul* este numai chirurgical.

## **11 Tulburările metabolice carentiale**

Denutriția - apare prin reducerea aportului caloric, în scopul evitării tulburărilor postprandiale;

Steatoarea - apărută prin micelizarea inadecvată a lipidelor ingerate sau secundară dezvoltării sindromului de ansă oarbă;

Anemia feriprivă - legată de malabsorbția fierului, în prezența aclohidriei și anastomozelor gastrojejunale;

Anemia megaloblastică B<sub>12</sub>-deficitară - produsă prin scăderea secreției de factor intrinsec în gastrectomiile extinse și prin colonizarea bacteriană;

Osteopatia postgastrectomie - osteomalacie și/sau osteoporoză prin deficitul vitaminei D, atribuit malabsorbției lipidelor și a calciului.

# HEMORAGIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ

*Tema X*

## 1 Definiții

HDS - hemoragia din segmentele digestive situate între jonctiunea faringo-esofagiană și cea duodenojejunală delimitată de ligamentul Treitz.

HDS activă - sângerare acuta exteriorizată prin hematemeza și/sau melenă și/sau hematochezie.

Recidiva hemoragică - hematemeza și/sau melena proaspătă după o perioadă de 24 ore sau mai mult de stabilitate a semnelor vitale, cu scăderea semnificativă a tensiunii arteriale, hemoglobinei, hematocritului și creșterea pulsului.

Hemoragia acută autolimitată - încetarea sângerării active cu stabilitate hemodinamică fără nici o evidență de continuare a pierderii de sânge.

HDS cronică - apare după saptamâni și/sau luni sub forma unei sângerări oculte sau recurente sau ca o anemie feriprivă.

HDS obscură - sângerare de origine necunoscută care persistă sau re apare după o evaluare endoscopică negativă. HDS obscură poate fi evidentă clinic (hematemeză ori melenă) sau poate avea manifestare ocultă (anemie feriprivă sau prezența hemoragiilor oculte).

## 2 Epidemiologie

Hemoragia digestivă superioară rămâne una dintre cele mai mari, frecvente și importante urgențe ale gastroenterologiei, din punct de vedere diagnostic, terapeutic și, nu în ultimul rând, din punct de vedere al costurilor economice. În SUA sunt anual 300.000-350.000 de internări pentru hemoragie digestivă. Sângerarea digestivă superioară este de 5 ori mai frecventă comparativ cu cea inferioară. HDS are o incidență de aproximativ 100 cazuri la 100.000 locuitori și costuri estimate la 2,5 miliarde dolari anual.

## 3 Etiologie

Peste 90% din HDS sunt produse de ulcerul peptic, gastrita erozivă, sindromul Mallory-Weiss și de varicele esofagiene.

Alte cauze de hemoragie digestivă superioară:

- varicele gastrice;
- esofagita;
- duodenita;
- angiodisplaziile;
- sindromul Dieulafoy.

## 4 Patogenie

HGI cronică duce la pierderea eritrocitelor bogate în fier și dezvoltare a anemiilor feriprive.

HGI acută provoacă scăderea bruscă a volumului sanguin circulant cu dezvoltarea dereglărilor hemodinamice (până la șoc hemoragic).

## 5 Clasificare

Clasificarea endoscopică (Forrest):

IA - sângerare în jet, pulsatilă, arterială;

IB - prelingere continuă nepulsatilă a sângelui dintr-o leziune;

II - stigmat de sângerare recentă;

IIA - vas vizibil nesângerând;

IIB - cheag aderent;

IIC - baza de culoare neagră a leziunii;

III - nici un stigmat de sângerare.



## 6 Tablou clinic

HGI cronică nediagnosticată se poate prezenta cu simptome și semne de anemie: paloarea tegumentelor, vertij, angină pectorală, stări sincopale.

HDS acută deseori se prezintă cu hematemeză: sângele vărsat poate fi roșu, roșu-brun cu cheaguri sau în "zaț de cafea", în funcție de timpul aflării sângelui în stomac și de prezența acidului clorhidric.

Melena reprezintă eliminarea de scaun negru ("ca păcura"), determinat de sângele digerat provenit dintr-o hemoragie digestivă superioară. În general, melena indică hemoragia gastrointestinală superioară (sursa aflată proximal de ligamentul Treitz), deși se întâlnește și în hemoragiile mai distale (până și din colonul ascendent).

Paloarea, agitația, transpirațiile reci, hipotensiunea arterială și tahicardia pot mărturisi șocul hipovolemic, care necesită intervenție imediată. De regulă, șocul apare când se pierd peste 40% din volumul sanguin, însă la vârstnici și tarați el se poate instala și la pierderi mult mai mici - sub 500 ml. Deplețiile volemice mai mici, care nu produc hipotensiune arterială și tahicardie importantă, pot fi evidențiate la proba clinooortostatică: hipotensiunea posturală ce depășește 10 mm Hg, de regulă, mărturisește o pierdere de peste 20% din volumul sanguin.

## 7 Explorări paraclinice

Explorări paraclinice urgente: hemograma, protombina, timpul tromboplastinei parțial activate, ionograma sanguină, ureea, creatinina, echilibrul acido-bazic, ECG, probele hepatice, grupa sangvină și factorul Rhesus.

Hemograma - semne de anemie feriprivă în cazul HGI cronice.

Proba Gregghersen - testarea la hemoragie ocultă din tractul digestiv, depistează hemoragiile oculte atunci când se pierd zilnic 15-20 ml de sânge.

Endoscopia digestivă superioară în depistarea semnelor hemoragiei (vezi clasificarea Forrest), sediului și volumului hemoragiei. Trebuie efectuată în primele 24 ore de la hemoragie.

Examenul radiologic. Depistarea semnelor afecțiunilor porțiunii superioare a tractului gastrointestinal, care pot provoca HDS (ulcerul peptic, varicele esofagiene etc.). Rareori utilizat în diagnosticul HDS.

Examenul arteriografic pentru cazurile când endoscopic nu se evidențiază leziunra hemoragică.

Scintigrafia cu  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfocoloid sau cu hematii marcate cu  $^{99m}\text{Tc}$ .

## 8 Diagnostic diferențial

Consumul de alimente sau medicamente ce modifică colorația scaunelor.

Hemoptizia.

Hemoragia digestivă inferioară.

## 9 Evoluție și prognostic

Aproximativ 80% din hemoragiile gastrointestinale acute se opresc fără intervenție, iar 8-10% au un sfârșit nefast.

Factori de gravitate:

- ciroza hepatică (sângerarea din varice);
- severitatea hemoragiei inițiale (necesitatea hemotransfuziei, colorația roșu-aprins a aspiratului gastric);
- vârsta peste 60 ani;
- comorbidități severe (insuficiența cardiacă, insuficiența respiratorie, insuficiența renală);
- repetarea sângerării în primele 48 ore de la internare;
- "stigmathe endoscopice": vase vizibile în craterul ulceros, sângerarea pulsatilă, în jet (arterială), cheagul în crater sau membrana hematică, care acoperă leziunea.

## 10 Complicații

Anemia feriprivă. Șocul hipovolemic.

## 11 Tratament

1. Repaus alimentar și lichidian, sonda gastrică cu aspirație.
2. Medicamente antisecretorii: inhibitorii pompei de protoni.
3. Substanțe vasoactive: somatostatina și omologul ei sintetic octreotidul diminuează fluxul portal venos și pe cel arterial în stomac și duoden.
4. Restabilirea volumului sanguin: terapie de infuzie.
5. Sonda Sengstaken Blakemore: tamponada mecanică rezolvă HDS prin efracție variceala, sindromul Mallory-Weiss.
6. Tratamentul endoscopic în leziunile cu sângerare activă, cu un risc crescut de resângerare. Tehnicile de tratament endoscopic hemostatic (prin injectare, coagulare sau tehnici mecanice).
7. Șuntul portosistemic transjugular (TIPS) indicat în hemoragiile prin efracție variceală în care tratamentul hemostatic farmacologic și endoscopic (încercat de cel puțin 2 ori) a eșuat.
8. Tratamentul chirurgical. Intervenția chirurgicală de urgență indicată în HDS severă, în care tratamentul endoscopic nu se poate efectua sau hemostaza endoscopică eșuează.

# HEMORAGIA DIGESTIVĂ INFERIOARĂ

*Tema XI*

## **1 Definiție**

Hemoragia din segmentele digestive situate mai jos de ligamentul Treitz.

## **2 Etiologie**

HDI acute sunt datorate în special diverticulilor colonici și leziunilor angio-displazice.

Cele mai frecvente cauze ale HDI cronice sunt hemoroizii și neoplasmul de colon.

Alte cauze de hemoragie digestivă inferioară.

Ischemia intestinală se poate manifesta prin diaree sanguinolentă precedată de dureri abdominale la vârstnici. Însă aceiași manifestare o poate avea și ruptura unui anevrism aortic, de obicei în duoden.

Diverticulul Meckel este cea mai frecventă anomalie a tractului intestinal și poate produce sângerare (mai des la copii, dar și la adultul tânăr).

La originea HDI pot sta tulburările de coagulare (trombocitopenie, leucemie, sindromul CID), malformațiile vasculare (boala Rendu-Osler-Weber), vasculitele (purpura Henoch-Schönlein).

### 3 Patogenie

HGI cronică conduce la anemie feriprivă.

HGI acută provoacă scăderea bruscă a volumului sanguin circulant cu dezvoltarea dereglărilor hemodinamice (până la șoc hemoragic).

### 4 Clasificare

Acută, cronică, masivă, ocultă.

### 5 Tablou clinic

HGI cronică nediagnosticată se poate prezenta cu simptome și semne de anemie: paloarea tegumentelor, vertij, angină pectorală, stări sincopale.

Melena rezultă din acțiunea florei microbiene asupra hemoglobinei și în HDI este mai frecventă în cele având sediul la nivelul intestinului subțire sau în cele colonice, dacă se respectă câteva condiții: sângerare suficient de mare ca să poată colora întreg scaunul, sângerarea să nu fie rapidă și motilitatea intestinală redusă.

Hematochezia (rectoragia) relevă o hemoragie produsă în segmentul terminal al tubului digestiv (rect, colon, ileonul terminal).

Stabilirea locului sângerării:

- sânge amestecat cu materiile fecale - sediul sângerării în ileon sau colon, (deasupra sigmoidului);

- sângele deșus deasupra bolului fecal - sângerarea produsă în sigmoid sau rect, după ce s-a format bolul fecal;

- sângele curge prin anus izolat, fără materii fecale - sângerare anorectală.

Paloarea, agitația, transpirațiile reci, hipotensiunea arterială și tahicardia în șocul hipovolemic, care necesită intervenție imediată. De regulă, șocul apare când se pierde peste 40% din volumul sanguin, însă la vârstnici și tarați el se poate instala și la pierderi mult mai mici - sub 500 ml. Deplețiile volemice mai mici, care nu produc hipotensiune arterială și tahicardie importantă, pot fi evidențiate la proba clinoortostatică: hipotensiunea posturală ce depășește 10 mm Hg, de regulă, mărturisește o pierdere de peste 20% din volumul sanguin.

### 6 Explorări paraclinice

Explorări paraclinice urgente: hemograma, timp de protrombină, coagulograma, electroliții serului, probele hepatice, grupă sanguină și factorul Rhesus, ECG, ureea, creatinina.

Hemograma - în cazul HGI cronice semne de anemie feriprivă.

Proba Greghersen - testul la hemoragia ocultă din tractul digestiv, depistează pierderile zilnice peste 15-20 ml de sânge.

Scintigrafia cu  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfo-coloid sau cu hematii marcate cu  $^{99m}\text{Tc}$  (extravazarea radiotrasorului în lumenul digestiv).

Anuscopia, rectoromanoscopia, colonoscopia în depistarea semnelor hemoragiei, sediului și volumului hemoragiei. Colonoscopia - metodă optimă de diagnostic la pacienții cu HDI.

Angiografia selectivă prin cateterizarea ramurilor aortei abdominale în depistarea sursei hemoragiei la pacienții cu hemoragie severă.

Enteroscopia pentru vizualizarea endoscopică a intestinului subțire

## **7 Diagnostic diferențial**

Consumul alimentelor sau medicamentelor ce modifică colorația scaunelor.  
Hemoragia digestivă superioară.

## **8 Evoluție și prognostic**

Similar hemoragiilor digestive superioare 80% se opresc fără nici o intervenție, însă în unul din patru cazuri hemoragia se repetă ulterior. Spre deosebire de hemoragiile digestive superioare, în majoritatea cazurilor de HDI sângerarea este lentă și intermitentă, doar foarte rar fiind necesară spitalizarea de urgență.

## **9 Complicații**

Anemia feriprivă. Șocul hipovolemic.

## **10 Tratament**

Repaus alimentar și lichidian.

Restabilirea volumului sanguin circulant: terapie de infuzie.

Infuzie de vasopresină (cateterism).

Embolizarea arterei (cateterism).

Tratament endoscopic: scleroterapie, laserocoagulare, electrocoagulare.

Tratament chirurgical: rezecție intestinală, hemicolectomie.

# **E** *Tema XII* ENTEROPATIA GLUTENICĂ

## **1 Definiție**

Enteropatia glutenică (sinonime: boala celiacă, boala celiacă a adultului, celiachie, sprue celiac, sprue non-tropical, steatoree idiopatică) este o afecțiune cronică intestinală care evoluează cu atrofie vilozitară și sindrom de malabsorbție, apărute ca urmare a interacțiunii dintre mucoasa intestinală și glutenul din alimente (conținut în grâu, secară, orz și ovăz).

## **2 Epidemiologie**

Mai frecventă la nord-europeni, dar prevalența reală nu este cunoscută (variind de la 1 caz la 2000 populație la 1 : 300 populație). Multe cazuri moderate rămân nediate diagnosticate.

## **3 Etiopatogenie**

Rolul glutenului.  $\alpha$ -gliadina. Predispoziția genetică.

Mecanismul imunologic de dezvoltare a enteropatiei glutenice. Răspunsul imun mediat celular și umoral.

## 4 Morfopatologie

Enteropatia glutenică interesează numai mucoasa intestinală; severitatea maximă a leziunilor este la nivelul intestinului proximal (duoden și jejunul proximal).

Modificările histologice: atrofia vilozitară totală/subtotală, hiperplazia glandulară și infiltratul inflamator cronic din *lamina propria*.

## 5 Tablou clinic

Manifestările digestive și carentiale.

Diaree (scaune moi sau apoase, de volum mare, flotante, grăsoase și cu miros respingător), flatulență, scădere ponderală și astenie.

Dureri de tip neuropatie periferică, echimoze prin traumatisme minime (datorită deficitului de vitamină K), crampe musculare, dureri osoase datorită osteomalaciei (malabsorbția calciului).

Clinic, semne de malabsorbție: pierderea masei musculare sau stratului adipos subcutanat, paloare (datorită anemiei), hiperkeratoză (datorită deficitului de vitamină A), stomatită angulară, glosită, ulceratii aftoase bucale, edeme/ascită (din hipoproteinemie).

Dermatita herpetiformă (la mai puțin de 10% dintre pacienții).

Afecțiuni autoimune asociate (tiroidita autoimună, DZ insulinodependent, ciroza biliară primitivă, polimiozita, sindromul Sjögren).

## 6 Explorările paraclinice

Biopsia de mucoasă din duoden și jejunul proximal - standardul de aur. Modificările histologice: atrofia vilozitară totală/subtotală, hiperplazia glandulară și infiltratul inflamator cronic din *lamina propria*.

Teste serologice. Anticorpții (IgA și IgG) anti-gliadină și anticorpții anti-endomisiali (în peste 90%); dispar în cazul tratamentului eficient. Constituie o metodă *screening* importantă.

Teste de rutină. Hemoleucograma: anemie (microcitară, macrocitară sau normocitară), manifestări de hiposplenism (30% cazuri) - trombocitoză, corpusculi Howell-Jolly.

Hipoproteinemie, hipocalciemie și hipomagneziemie sunt frecvente, fosfataza alcalină elevată (în cazurile cu osteomalacie).

Tulburări hidroelectrolitice.

Examenul radiologic al intestinului subțire (enteroclima, pasajul bariului administrat *per os*) are o semnificație limitată. Poate determina dilatarea anselor intestinale, fragmentarea, precipitarea și diluția coloanei baritate, timpul de tranzit prelungit, falduri de mucoasă îngroșate, distorsionate.

Teste specifice pentru malabsorbție. Steatoreea prezentă în analiza calitativă a scaunului (colorație Sudan) sau cantitativă (colectarea materiilor fecale pe 72 ore; rar practică).

## **7 Tratament**

Eliminarea totală a glutenului (produse de grâu, secară, orz) din alimentație.

Suplimentarea cu minerale și vitamine.

Corticoterapie în cazurile refractare.



*Tema XIII*

**B**OLILE INFLAMATORII  
INTESTINALE IDIOPATICE:  
COLITA ULCERO-HEMORAGICĂ  
ȘI BOALA CROHN

## 1 Definiții

Boala inflamatorie intestinală (BII) este termenul general pentru un grup de boli inflamatorii cronice de cauză necunoscută ale tractului gastrointestinal, diagnosticate în baza unor criterii clinicobiologice, endoscopice și histologice. BII poate fi divizată în două entități majore: colita ulcero-hemoragică și boala Crohn.

*Colita ulceroasă* (sinonime: rectocolita ulcero-hemoragică, colita nespecifică, colita ulceroasă idiopatică) este o boală inflamatorie ce interesează exclusiv colonul (în principal rectul și colonul "stâng") și strict la mucoasă, caracterizată prin rectoragie cu emisii frecvente de scaun, evoluție cronică, de cele mai multe ori intermitentă, alternând pusee cu remisuni.

*Boala Crohn* (sinonime: ileita regională, ileita terminală, colita regională, enterocolita granulomatoasă) este o inflamație nespecifică, granulomatoasă, transmurală (se poate extinde la țesuturile periintestinale și la ganglionii limfatici sateliți) și segmentară (discontinuuă), care afectează diferite părți ale tractului gastrointestinal, dar preponderent intestinul subțire și gros.

## 2 Epidemiologie

Incidența anuală a BC în America și în Europa de Nord este cuprinsă între 1-6/100 000 locuitori, iar cea a CU - între 2-10/100 000 locuitori. Prevalența celor două afecțiuni variază între 10-100/100 000 locuitori pentru boala Crohn și 35-100/100 000 locuitori pentru colita ulceroasă.

BII are 2 vârfuri de incidență: primul între 15 și 25 ani și al doilea, mai mic, între 55 și 65 ani. BII la copii este rară, cu predominarea CU.

## 3 Etiologie

Etiologia necunoscută.

Predispoziția genetică. Mecanismul imunologic. Deficitul local de IgA. Funcția citolitică exagerată a limfocitelor citotoxice. Stresul psihologic.

## 4 Colita ulceroasă

### *Tabloul morfopatologic*

Inflamația continuă și uniformă, fără intercalarea unor arii de mucoasă normală.

Două modificări majore histologice: 1) alterarea arhitectonicii criptelor glandulare, ele devenind distorsionate, ramificate, neregulate; 2) prezența infiltratului inflamator difuz cu predominanța neutrofilelor.

Pseudopolipii, "abcesele criptice".

### *Clasificarea CU*

În funcție de răspândirea procesului: proctite, proctosigmoidite, colite stângi (limita de demarcație a inflamației colonice este situată la unghiul splenic), colite stângi extinse (limita respectivă - în 1/3 proximală a colonului transvers), pancolite.

În funcție de evoluția bolii: forma acută (fulminantă), forma cronică recurentă, forma cronică continuă.

În funcție de activitate: puseu ușor, puseu moderat, puseu sever.

În funcție de complicații: sistemice, locale.

### *Manifestări clinice*

Diareea reprezentată prin scaune frecvente (4-20 /24 ore), de volum mic. Rectorația de caracter diferit. Durerea abdominală cu caracter de crampă sau disconfort abdominal. Tenesme rectale, senzație de defecație imperioasă, proctalgiei.

Scădere ponderală și febră/subfebrilitate în pusee.

Manifestările extraintestinale sistemice.

Complicații locale: megacolonul toxic, perforația intestinală, hemoragia digestivă inferioară severă, stenozele, cancerul de colon.

Complicații sistemice (pentru CU și BC): nutriționale și metabolice (scădere ponderală, scăderea masei musculare, deficit electrolitic, hipoalbuminemie, anemie carențială), musculoscheletice (artralgiile periferice, poliartrite, monoartrite, spondilită anchilozantă, sacroileită, miozită granulomatoasă), boli hepatobiliare (steatoză hepatică, colelitiază, pericolangită, ciroză biliară, colangită sclerozantă, carcinom al canalelor biliare, hepatită autoimună și ciroză), cutanate și mucoase (eritem nodos, *pyoderma gangrenosum*, stomatită aftoasă, boală Crohn a mucoasei bucale, gingivale sau vaginale), oftalmologice (iridociclită, uveită, episclerită), hematologice (anemie hemolitică autoimună, predispunere la tromboze venoase și tromboembolism), pulmonare (alveolită fibrozantă), renale (amiloidoză), cardiace (pericardite, miocardite).

### ***Explorările paraclinice***

Datele de laborator: majorarea VSH, leucocitoză sau leucopenie, anemie, scăderea albuminelor cu majorarea  $\gamma$ -globulinelor și  $\alpha_2$ -globulinelor, fibrinogenului, proteinei C-reactive, tulburări hidroelectrolitice (hipocalciemie, hipomagneziemie).

Colonoscopia. Se poate efectua doar în stadiul de rezoluție, pentru aprecierea extinderii leziunilor. Contraindicații: megacolonul toxic și perforația. Biopsia definitivă pentru diagnostic.

Examenul radiologic. Examenul radiologic simplu și cu dublu contrast.

Scintigrafia cu leucocite marcate cu  $^{111}\text{In}$  sau cu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

### ***Tratament***

#### ***Tratamentul medicamentos***

Preparatele de acid 5-aminosalicilic (salazopirina, mesalazina). Tratamentul de atac și de întreținere. Indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse. Terapia topică.

Glucocorticoizii. Indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse. Terapia topică cu corticosteroidieni inabsorbabili în intestin (budesonidă).

Rolul imunosupresoarelor. Azatioprina. Ciclosporina.

Tratamentul imunomodulator cu anticorpi anti-TNF.

Tratamentul simptomatic.

#### ***Tratamentul chirurgical***

Indicații: lipsa de răspuns la tratamentul medicamentos intensiv, cortico-dependență, profilaxia malignizării (pancolite cu evoluție de peste 10 ani), megacolon toxic, perforație, colită fulminantă, hemoragie digestivă severă, complicații septice.

## 5 Boala Crohn

### *Morfopatologie*

Macroscopic: 1) ulceratii aftoide, discrete, superficiale; 2) ulceratii întinse și profunde, adesea longitudinale cu fisuri transversale, care delimitează insule de mucoasă aproape indemnă, realizând aspectul unor "pietre de pavaj", considerat caracteristic; 3) fisuri profunde transversale, care favorizează formarea de fistule spre mezenter; 4) cicatrice și stenoze, aproape constant la nivelul intestinului subțire;

Microscopic: caracterul transmural al inflamației intestinale și granulomul de tip sarcoid.

### *Manifestări clinice*

Febra, astenia, scăderea ponderală.

Diareea (aproape 100% pacienți) frecvent fără sânge.

Durerea abdominală corelată cu localizarea anatomică a procesului, frecvent în fosa iliacă dreaptă, caracterul durerii.

Disfagie, odinofagie, scădere ponderală, dureri epigastrice, grețuri, vome la afectarea tractului digestiv superior.

Complicații intestinale: abcese și fistule, stenoze, manifestări perianale, cancerul tubului digestiv superior și inferior, perforația în cavitatea peritoneală, dilatarea toxică a colonului, ocluzie intestinală acută.

Complicațiile extraintestinale identice cu cele din CU.

### *Explorări paraclinice*

Datele de laborator se aseamănă cu cele din CU.

Radiografia pe gol indicată la suspiciunea de ileus.

Radiografia cu bariu. Enteroclima.

Anuscopia. Rectosigmoidoscopia. Colonoscopia. Criteriu endoscopic este aspectul "pietrelor de pavaj". Biopsia intestinală.

### *Tratament*

Preparatele de acid 5-aminosalicilic (salazopirina, mesalazina). Indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse.

Glucocorticoizii. Indicații, contraindicații, posologie, efecte adverse.

Metronidazolul. Indicații (afectarea perianală și predominant a colonului stâng).

Imunosupresoarele (6-mercaptopurina, azotioprina). Indicațiile.

Indicații pentru tratament chirurgical: ocluziile intestinale și stenozele persistente/ fixe, formarea de fistule simptomatice la nivelul vezicii urinare, vaginului sau peretelui abdominal, fistulele anale persistente și abcesele perianale, abcesele intraabdominale, dilatația toxică a colonului sau perforația.

## **6 Diagnosticul diferențial al BII**

Colite infecțioase.

Tuberculoza intestinală.

Colita postiradiere.

Diverticuli, polipii.

Colita pseudomembranoasă.

Colita ischemică.

Sindromul de colon iritabil.

# CANCERUL COLORECTAL

*Tema XIV*

## **1 Definiție**

Termenul de cancer colorectal (CCR) reunește procesele neoplazice maligne cu punct de plecare din mucoasă și care se dezvoltă la nivelul cecului, colonului ascendent, transvers, descendent, sigmoid și pe intestinul rect.

## **2 Epidemiologie**

CCR este cel mai frecvent dintre cancerurile digestive. În unele țări dezvoltate CCR constituie a doua cauză de deces prin cancer la bărbați (după cancerul pulmonar) și a treia la femei (după cancerul de sân și cel genital), riscul îmbolnăvirii constituind 5% pe parcursul vieții. CCR este rar la cei sub 45 ani (aproximativ 3% din toate cazurile); apoi incidența crește rapid, dublându-se cu fiecare deceniu.

## **3 Stări precanceroase**

Adenoamele (polipii). Riscul de cancerizare mare pentru adenoamele cu diametrul peste 1 *cm*.

3/4 din CCR provin din transformarea malignă a unui adenom.

Colitele. Riscul de CCR foarte elevat în rectocolita ulcerohemoragică (în pancolite; după 15 ani de evoluție în cazurile diagnosticate la vârsta < 40 ani; după 5 ani de boală în formele diagnosticate mai tardiv). Sporire a riscului în boala Crohn.

## 4 Factorii de risc

Anomaliile genetice moștenite, determinând CCR ereditar (25% din totalitatea CCR).  
Anomaliile genetice dobândite, determinând CCR izolat (75% din totalitatea CCR).

Subiecții cu risc mediu: persoanele de ambele sexe de peste 45 ani.

Subiecții cu risc sporit: persoanele cu antecedente familiale de CCR (cazuri familiale sporadice); subiecții deja tratați pentru un adenom colonic sau un CCR; femeile tratate pentru un cancer genital ori un cancer mamar apărut înainte de 45 ani.

Subiecții cu risc foarte înalt: în polipoza rectocolonică familială; în sindromul Gardner; în formele familiale ereditare fără polipoză (sindromul Lynch).

Factori de mediu. Semnificația macronutrimențelor și micronutrimențelor. Rolul protector al legumelor, fibrelor vegetale, calciului și al vitaminei D. Factorii favorizanți: grăsimile animale, proteinele, carnea, aportul caloric și alcoolul.

## 5 Tabloul morfopatologic

Cancer multiplu în 5% din cazuri și asociat cu polipi în 1/3 cazuri.

Macroscopic:

- forme vegetante;
- forme ulcerovegetante;
- forme ulcerative;
- forme infiltrative.

Forme histopatologice: predomină carcinoamele (97% cazuri), tumorile mezenchimale (limfoame, sarcoame) fiind foarte rare. Dintre tumorile epiteliale: adenocarcinoame bine diferențiate (35%), adenocarcinoame moderat sau puțin diferențiate (60%), adenocarcinoame mucinoase (5%).

## 6 Extensia

Clasificarea Dukes pentru gradarea extensiei locoregionale:

- stadiul Dukes A - cancer limitat la mucoasă (fără adenopatie);
- stadiul Dukes B implică seroasa (fără adenopatie);
  - Dukes B1 invadează muscularis propria, dar nu o depășește;
  - Dukes B2 penetrează prin muscularis propria și seroasă (tot peretele), inclusiv și țesutul adipos pericolic/perirectal;
- stadiul Dukes C include cazurile cu metastaze ganglionare;
  - Dukes C1 implică 1-4 ganglioni;
  - Dukes C2 implică > 4 ganglioni;
- stadiul Dukes D definește cancerul cu metastaze la distanță.

Clasificarea TNM: extensia parietală, importanța afectării ganglionare și eventuala atingere viscerală la distanță.

## 7 Manifestări clinice

### *Cancerul de colon drept*

Sângerările cronice (50% cazuri) produc anemie feriprivă, manifestată prin fatigabilitate și astenie. Rectoragia (15% cazuri), melena (7% cazuri).

Durerile abdominale (în peste jumătate cazuri) asemănătoare cu colica, evoluție în crize repetate la 2-3 zile,acompaniate de garguiment, ușurate la emisia de gaze sau de scaune.

Tulburări ale tranzitului (30% cazuri).

Palpator masă abdominală (20% cazuri).

### *Cancerul de colon stâng*

Simptomele obstructive mai frecvente: dureri, tulburări de tranzit. Ocluzia intestinală acută (în 15% cazuri). Rectoragie. Alterarea stării generale, anemie. Palpator masă abdominală (5% cazuri).

### *Cancerale rectale*

Rectoragie (2/3 din cazuri) și tulburări ale tranzitului (diaree și/sau constipații în 1/2 cazuri), manifestările sindromului rectal (în 1/3 cazuri): tenesme, senzație de eliberare incompletă a intestinului, scaun sub formă de panglică (semn de stenoză), pioragie. Dureri, alterarea stării generale, anemie, complicații acute.

## 8 Explorările paraclinice

Hemoleucograma: anemie.

Colonoscopia - examenul de elecție. Avantajele metodei.

Examenul baritat. Utilizarea.

Radiografia toracelui. Evidențierea metastazelor.

CT abdominală. Stadializarea preoperatorie.

Ultrasonografia abdominală. Avantajele metodei.

Tomografia prin RMN.

Antigenul carcinoembrionar (nivel sporit în 70% cazuri).

## 9 Principii de tratament

### *Tratamentul chirurgical*

#### *Tratament radical*

- hemicolectomie dreaptă și anastomoză ileotransversă în cancerale situate pe cec, pe colonul ascendent și pe jumătatea dreaptă a colonului transvers;

- colectomie segmentară cu refacerea continuității în cancerale de colon stâng;

- rezecție cu anastomoză colorectală în cancerale sigmoidului și ale părții superioare a rectului;

- extirpația abdominoperineală în cancerale părții inferioare a rectului, cu sediul imediat suprasfincterian;



- în cancerele rectului mijlociu, indicațiile de păstrare a sfincterului cât se poate de largi, dar respectând regulile oncologice;

- anastomoza colorectală cu stepler automat și anastomoza coloanală permit lărgirea indicațiilor de păstrare a sfincterului.

*Tratamentul paliativ:* rezecții parțiale; intervenții de derivare internă sau externă; tratament cu laser în cazul tumorilor obstruative.

#### ***Tratamente adjuvante***

Chimioterapie adjuvantă după rezecție în stadiul Dukes C al tumorii (cu metastaze ganglionare).

Radioterapia aplicată pre- și postoperator reduce riscul de recidivă locală a cancerului colorectal (de obicei, constituie 45-50%) în stadiile Dukes B<sub>2</sub> și C.

#### ***Tratamente paliative***

Tratamentul de referință este actualmente asocierea 5-FU + acid folinic.

În cazul eșecului chimioterapiei, tratament de linia a doua pentru pacienții, care progresează sub 5-FU, cu irinotecan, raltitrexed sau oxaliplatin.

Metastazele: rezecții de fiecare dată când accesibile chirurgical.

Tratamentul durerii primează în formele avansate.

# DIVERTICULOZA COLONICĂ

Tema XV

## 1 Generalități

Prevalența afecțiunii crește cu vârsta de la 5% la persoanele sub 40 ani la peste 50% dintre persoanele peste 80 ani.

Diverticuli colonici - diverticuli de presiune (dezechilibrul dintre presiunea intraluminală crescută și rezistența scăzută a peretelui muscular colonic).

*Creșterea presiunii intraluminale:*

- tulburările de motilitate (constricțiile excesive, inele de contracție interhaus-trale, ce îngustează lumenul și determină o hipersegmentare colonică; forțele de pulsiune maxime la nivelul sigmoidului, formarea herniilor mucoase în punctele slabe ale peretelui (punctele de penetrare a vaselor în perete).

- regimul alimentar sărac în fibre.

*Anomalii de perete colonic:* modificările musculare, alterările de vârstă în fibrele elastice și în fibrele de colagen, anomalii ale țesutului conjunctiv (sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Marfan, sclerodermie).

## 2 Morfopatologie

Structuri sacciforme. Structura sacului herniar: mucoasă și seroasă. Localizare: locul penetrării arterelor în submucoasă pe marginea mezenterică, de o parte și de alta a teniilor. Repartiție: sigmoid (95%), colonul descendent (40%), colonul transvers și ascendent (10%), cecul (5%).

### 3 Diverticuloza colonică necomplicată

Asimptomatică. Rar (10-15% cazuri) simptome nespecifice (dureri abdominale, tulburări de tranzit). Uneori se palpează colonul sigmoid spasmă, sensibil.

Diagnostic. Examenul baritat. Precizează numărul, dimensiunile și repartitia diverticulilor. Incidența de față: imagine opacă, rotundă, suprapusă pe lumenul colonic. În profil: imagini de adăiune, rotunjite, cu contur regulat și legate cu lumenul colonic printr-un pedicul.

Colonoscopia arată orificiile coletelor diverticulare, permite excluderea leziunilor tumorale.

*Tratament.* Tratamentul constipației. Dieta cu suplimentarea de fibre alimentare.

### 4 Complicațiile infecțioase și inflamatorii

Riscul real estimat la 5%, deoarece multe cazuri sunt asimptomatice și rămân nediate diagnosticate. Dintre diverticulozele cunoscute circa 20% evoluează cu complicații: în 95% cazuri - complicații infecțioase (diverticulite, abcese perisigmoidiene, peritonite, fistule, ocluzii) și în 5% - hemoragie digestivă inferioară.

#### *Diverticulita*

Fiziopatologie. Formarea coprolitului, eroziunea și edemul mucoasei, care obstruează coletul; poluarea microbiană cu infectarea și inflamarea peretelui diverticular și grăsimii pericolonice (necroze, microperforări de perete).

Epidemiologie. Complicația cea mai frecventă a diverticulozei colonice (10-20%), deseori favorizată de AINS.

Simptome. Dureri în fosa iliacă stângă, acute, paroxistice; febră 38,5-39°C, frisoane; tulburări de tranzit: constipații sau diaree; grețuri și vomă.

Obiectiv. Durere și uneori contractură musculară în fosa iliacă stângă; rareori, o formațiune. Tușeul rectal dureros în cazul localizărilor pelviene.

Examine complementare. Hemoleucograma: leucocitoză cu polinucleare neutrofile, VSH și proteina C reactivă elevate.

Radiografia abdomenului pe gol de cele mai multe ori normală.

Colonoscopia și irigografia contraindicate în stadiul acut. Irigografia: prezența diverticulilor; atingere segmentară la nivelul colonului sigmoid, prezentând o mucoasă edemațiată și neregulată ("în spiculi") și îngustarea lumenului colonic. Rectosigmoidoscopia este de o importanță limitată.

CT abdominală. Îngroșare localizată a peretelui colonic și o creștere a densității țesutului adipos pericolonic. Permite depistarea semnelor de diverticulită severă (abces, gaz sau substanță de contrast aflate extraluminal).

Diagnostic diferențial. Cancerul de colon, boala Crohn și rectocolita hemoragică; apendicita, colita ischemică, afecțiuni ginecologice.

*Tratament.* Bolnavul se spitalizează. Alimentația orală suspendată pe 5-6 zile, aportul caloric pe cale intravenoasă; sondă gastrică în caz de vomă; gheață pe abdomen. Antibiotice active pe bacili Gram negativi și pe anaerobi (amoxicilină/acid clavulanic + metronidazol; sau cefalosporine de generația a III + aminoglicozid + metronidazol) timp de 15 zile. Antispastice i.v. Tratament chirurgical în caz de recidivă a puseului de diverticulită, sau evoluție nefavorabilă.

### ***Abcesul peridiverticular***

Perforarea unui diverticul infectat conduce la formarea abcesului peridiverticular.

*Simptome.* Dureri pulsatile în fosa iliacă stângă, febră 39-40°C, frisoane.

*Obiectiv:* masă dureroasă în fosa iliacă stângă, perceptibilă la tușeul rectal; contractură localizată în fosa iliacă stângă.

*Examenе complementare.* Hemoleucograma: hiperleucocitoză (peste 20 000 elemente pe  $mm^3$ ). Irigografia: refluxare a colonului de către abces, rareori extravazarea produsului de contrast în interiorul unei cavități abcedate. CT abdominală - cel mai bun examen pentru confirmarea diagnosticului (colecție lichidiană pericolonică, uneori conținând gaz).

*Tratament.* Tratamentul medical identic cu cel al diverticulitei. Drenajul. Pe cale chirurgicală: rezecția imediată a focarului septic fără restabilirea imediată a continuității (operația Hartmann sau anastomoza colorectală protejată de o colostomie de amonte). Pe cale transparietală (sub ghidaj CT sau ecografic). Rezecția chirurgicală după câteva săptămâni pe un colon bine pregătit, permițând restabilirea imediată a continuității.

### ***Peritonite***

Peritonita este o complicație rară, mai frecventă la femei.

*Mecanisme:* perforarea unui diverticul; deschiderea în cavitatea peritoneală a unui abces perisigmoidian; difuziunea dintr-o diverticulită acută.

*Simptome:* durere, deseori brutală și violentă, continuă, în hipogastru sau sub-ombilical, în bară, extinzându-se pe tot abdomenul; vomă; oprirea tranzitului (uneori diaree); febră (38,5-40°C), frisoane, tahicardie; semne de șoc septic.

*Obiectiv:* apărare musculară, apoi o contractură generalizată maximă în fosa iliacă stângă.

*Examenе complementare.* Hemoleucograma: hiperleucocitoză. Radiografia abdomenului pe gol: pneumoperitoneu (semn inconstant, apărând doar în 40-50% cazuri); ileus reactiv.

*Tratament.* Restabilirea și menținerea parametrilor hemodinamici prin măsuri de reanimare adaptate. Antibioterapie cât mai rapid posibil. Intervenția chirurgicală de urgență, în doi timpi. Lavaj peritoneal.

### ***Fistule***

O fistulă poate să se instaleze între colonul inflammat (cu sau fără abces) și un organ de vecinătate; fistula colo-vezicală este cea mai frecventă (65% cazuri).

Simptome. Fistulele colo-vezicale: pneumaturie, fecalurie, piurie, infecții urinare repetate sau febră. Examenul citologic și bacteriologic al urinei - infecție urinară cu mai mulți germeni de tip fecal.

Diagnosticul se poate confirma prin: opacifierea colonului, CT, cistografie, cistoscopie sau colonoscopie, proba cu albastru de metilen.

*Tratamentul chirurgical*: rezecarea anastomozei colovezicale și suturarea breșei vezicale.

### ***Ocluzia intestinală***

Mecanisme: faza acută a unei diverticulite sigmoidiene; compresia de către masa inflamatorie; ileus sau perforare blocată; ocluzia prin stenoză inflamatorie a colonului în cadrul unei evoluții îndelungate cu multiple pusee de diverticulită.

Tabloul clinic: tulburări de tranzit și febră. Obiectiv: masă dureroasă în fosa iliacă stângă.

Diagnosticul: examenul baritat arată diverticuli, o stenoză lungă axială, fără ulcerare, cu racordare progresivă la colonul sănătos. Colonoscopia cu biopsie.

*Tratament*. Rehidratarea, alimentarea parenterală, aspirația digestivă și antibioterapia. Intervenția chirurgicală în doi timpi: colostomie transversă; operația Hartmann.

### ***Complicații hemoragice***

Diverticuloza colonică - cauza cea mai frecventă a hemoragiei digestive inferioare; se localizează mai des pe colonul drept.

Fiziopatologie. Hemoragie de origine arteriolară, favorizată de anticoagulante și AINS.

Simptome: rectoragii, melenă; semne de toleranță hemodinamică redusă.

Tușeul rectal: prezența sângelui roșu, uneori cu cheaguri, sau a melenei.

Examene complementare. Rectosigmoidoscopia - de primă intenție. Colonoscopia totală - după pregătirea colonică. Arteriografia mezenterică superioară și inferioară - examenul de elecție, ce permite evidențierea sursei sângerării în 60-90%, evaluarea proceselor angioplastice și tumorilor. Scintigrafia cu hematii marcate - evidențiază locul hemoragiei.

*Tratament*. Restabilirea stării hemodinamice și corecția eventualelor tulburări de hemostază. Perfuzia selectivă intraarterială de vasopresoare (contraindicată în cardiopatia ischemică și în arteriopatia obliterantă).

Tratamentul chirurgical: colectomia segmentară pe partea hemoragiei cu restabilirea continuității (dacă sediul sângerării este cunoscut).

# **S**INDROMUL DE INTESTIN IRTABIL

*Tema XVI*

## **1 Definiție**

Sindromul de intestin iritabil (SII) - afecțiune intestinală funcțională definită în exclusivitate prin criterii clinice: modificarea tranzitului intestinal și durere/disconfort intestinal în absența unor leziuni morfologice sau biochimice detectabile. Manifestările clinice pot fi permanente sau recurente.

## **2 Epidemiologie**

SII este o afecțiune extrem de frecventă - circa 20-25% din populația adultă cu predominantă feminină (raportul B : F = 1 : 3).

## **3 Fiziopatologie**

Tulburările de motilitate digestivă: anomalii ale motilității colonice și ale motilității intestinului subțire sunt nespecifice și lipsesc în 30% cazuri de SII; întârziere a evacuării gastrice.

Tulburările de sensibilitate nociceptivă digestivă: hipersensibilitatea viscerală nociceptivă atât la nivelul colonului, cât și intestinului subțire; sensibilitate crescută la evenimente fiziologice intestinale - complexul motor migrator intestinal.

Factori psihosociale. Anxietate (predominant în cazurile cu diaree), ipohondrie și depresie (predominant în cazurile cu constipație). Exacerbare a simptomelor în situație de stres.

Rolul inflamației digestive. Sporirea numărului de mastocite în mucoasa ileală, în special în formele diareice.

## 4 Tablou clinic

Durerea abdominală - simptomul cel mai frecvent. Mai des în hipogastru, dar și pe tot traiectul colonului sau difuz abdominal. Caracter colicativ, exacerbată la 1-2 ore postprandial, cedează după emisia de gaze sau scaun. Prezentă exclusiv în perioada de veghe.

Tulburările de tranzit: diaree, constipății sau alternanța diaree/constipății. Emisia de mucus, nu există alte elemente patologice în scaun.

Alte simptome. Balonarea și senzația de distensie abdominală, borborismele, necesitatea imperioasă de a avea scaun. Tulburări funcționale digestive înalte (dispepsie, erucțații) mai rar.

Simptome extradigestive: dismenoree, dispareunie, polakiurie cu tenesme vezicale și senzație de micțiune incompletă, cefalee, insomnie, fatigabilitate nejustificată, irascibilitate, depresie, anxietate.

## 5 Diagnostic

Predominarea anumitor simptome definește mai multe subseturi de pacienți cu: dureri abdominale fără tulburări de tranzit; dureri abdominale și diaree; dureri abdominale și constipății; dureri abdominale și alternanță diaree/constipății.

Criteriile Roma II de diagnostic al SII: prezența continuă/recurențială, minimum 12 săptămâni neconsecutive din ultimele 12 luni, a simptomelor:

- durere/disconfort abdominal, ce prezintă minimum două dintre următoarele caracteristice: 1) ameliorate de defecație; 2) asociate cu modificări ale frecvenței scaunelor; 3) asociate cu modificări ale consistenței scaunelor.

Examenle complementare au ca scop principal excluderea unei afecțiuni organice: testele biologice, colonoscopia, endoscopia digestivă superioară, ecografia abdominală, CT.

## 6 Diagnostic diferențial

Pentru cazurile cu dureri subombilicale: colica renală; afecțiuni ginecologice (anexite, chist ovarian); sigmoidite; cancer colorectal; apendicita; obstacol pe intestinul subțire (boala Crohn, carcinoid, tumoră); ocluzie intestinală; constipație organică (inerție colică, boala Hirschsprung).

Pentru cazurile cu dureri supraombilicale: colică biliară; afecțiuni gastroduodenale; pancreatita; diaree acută sau cronică; deficit de lactază (dureri abdominale și diaree declanșate de consumarea alimentelor lactate); alergie alimentară; tumori pancreatice; tumori renale.

## 7 Tratament

Încurajarea pacientului și explicarea clară a naturii funcționale a simptomelor. Tratamentul este simptomatic.

Fibre vegetale. Agenți antispastici: anticolinergice (tinctură de *Belladonna*, butilscolamină); antispastice musculotrope (mebeverina, trimebutina); blocații canalelor de calciu: uleiul de mentă, verapamil, diltiazem, nifedipină *etc.*

În cazurile cu balonare: măsuri igienodietetice (evitarea alimentelor extrem de flatulogene, a se mânca lent, diminuarea consumului de băuturi gazoase, de gumă de mestecat), cărbunele activat, antispasticele și agenții prokinetici (domperidona).

În caz de constipații: aportul sporit de fibre vegetale (crudități, fructe, legume verzi, tărațe), consumul abundent de băuturi, activitatea fizică regulată; agenți, care măresc volumul bolului fecal și laxativele non-iritante.

În caz de diaree: se reduce aportul de reziduuri alimentare. Consumul de alcool, de cafea și fumatul este descurajat (stimulanți ai motilității digestive); agenții antidiareice - loperamida.

Tratament psihotrop medicamentos (anxiolitice, antidepresante) sau prin diverse tehnici psihoterapeutice (hipnoză, *biofeedback etc.*).



## 1 Definiție

Sindrom caracterizat prin colorația galbenă a tegumentelor și mucoaselor datorită excesului de pigmenți biliari în ser (hiperbilirubinemie peste  $40 \mu\text{mol/l}$ ).

## 2 Fiziopatologie

### *Metabolismul bilirubinei*

Formarea bilirubinei prin degradarea enzimatică a hemului.

Sursele principale de bilirubină: degradarea hemoglobinei eritrocitelor mature în splină - 75% din producția zilnică; catabolismul altor proteine ce conțin hemul (citocromi, catalază) - 22%; eritropoieza ineficientă - 3%.

Metabolismul hepatic al bilirubinei. Etapele: preluarea bilirubinei libere de către hepatocit, conjugarea bilirubinei cu acidul glucuronic în microzomii hepatocitului, excreția bilirubinei conjugate la polul biliar al hepatocitului.

Bilirubina conjugată și cea liberă. Urobilinogenul și stercobilinogenul. Ciclul enterohepatic.

### 3 Etiologie

#### 1. *Ictere prehepatocitare (exces de producere a bilirubinei)*

Apar în anemiile hemolitice și în sindromul de eritropoieză inefficientă (distrugearea eritrocitelor imature la nivel medular).

Hiperbilirubinemie predominant conjugată, prezența reticulocitelor în asociere cu creșterea urobilinogenului fecal și urinar.

#### 2. *Ictere hepatocitare (alterarea preluării, conjugării și excreției bilirubinei)*

*Preluare hepatică deficitară.* Boala Gilbert (deficit de preluare a bilirubinei din ser asociată cu hipoactivitatea glucuroniltransferazei hepatocitare); administrarea unor medicamente (novobiocină, acid flavaspidic) și substanțe de contrast; afecțiunile hepatice virale și toxice.

*Conjugare defectuoasă.* Activitatea insuficientă a glucuroniltransferazei. Icterele congenitale: sindromul Gilbert, sindromul Crigler-Najjar (absența congenitală a glucuroniltransferazei), sindromul Lucey-Driscoll; icterul fiziologic al nou-născutului.

*Excreția deficitară a bilirubinei conjugate.* Forme congenitale: sindromul Dubin-Johnson și sindromul Rotor. Afecțiuni hepatocelulare dobândite.

#### 3. *Ictere posthepatocitare (obstructive, colestatice)*

Obstrucția arborelui biliar intra- și extrahepatică. Litiataz biliară, neoplasme ale capului de pancreas, neoplasme primitive ale arborelui biliar. Colestaza intrahepatică în ciroza biliară primară și colangita sclerozantă primitivă.

Hiperbilirubinemie mixtă predominant conjugată și o creștere a altor substanțe cu eliminare biliară (colesterol, lipide, săruri biliare).

### 4 Diagnosticul sindromului icteric

#### *Etapa clinică*

Anamneza. Simptome importante: febră și frisoane (caracteristice angicolitei); durerea - sub formă de colică în hipocondrul drept (litiataz biliară), durerea epigastrică, în bară (suferință pancreatică); pruritul - caracteristic colestazei.

Antecedente: eredocolaterale (litiataz veziculară, icter familial, hemoliză); personale (colecistectomie sau intervenție chirurgicală pentru o afecțiune neoplazică, transfuzii de sânge și plasmă, tratamente injectabile ultimele 6 luni, hepatită virală acută, etilism cronic, expunerea la toxice sau droguri hepatotrope); vârsta (la tineri - hepatita colestatică, la vârstnici - litiataz biliară); sexul: afecțiunile biliare mai frecvente la femei.

Examenul obiectiv. Culoarea tegumentelor și mucoaselor, colorația urinei și a scaunului. Nuanțele icterului: flavinic în hemoliză, rubiniu în hepatită, verdinic în obstrucții biliare mecanice și icter negru în colestază. Modificările cutanate: steluțele vasculare, eritemul palmar, circulația colaterală, colorația particulară (hemocromatoză).

Hepatomegalie cu caracter determinant pentru icterul hepatocitar sau colestatic. Semnul Courvoisier-Terrier - vezicula biliară palpabilă, destinsă și nedureroasă (obstrucție neoplazică coledociană). Splenomegalia: ciroză sau anemie hemolitică.

### ***Etapa de laborator***

Dozarea bilirubinei serice. Clasificarea în ictere cu bilirubină neconjugată (hemoliză, deficit de conjugare) și conjugată (afecțiuni hepatocelulare și obstructive).

Icterele hemolitice - creșterea bilirubinei neconjugate, scaunul pleiocrom, urina hiperchromă. Modificările biologice caracteristice: anemia, fierul seric crescut și reticulocitoza. Testele specifice: testul Coombs, electroforeza Hb, dozarea glucozo-6-P-dehidrogenazei, aglutinine la rece și la cald *etc.* Evaluarea duratei de viață a eritrocitelor marcate cu crom.

Sindromul de eritropoieză inefficientă. Marcarea glicinei cu  $^{14}\text{C}$  și urmărirea apariției în bilirubină (N 90-120 zile, pozitiv  $\leq 10$  zile).

Afecțiunile hepatocelulare dobândite (hepatite cronice, ciroze hepatice), modificările biologice comune: sindromul de citoliză (hipertransaminazemie), sindromul de inflamație mezenchimală (creșterea gamaglobulinelor serice), sindromul de insuficiență hepatocelulară (scăderea concentrației albuminelor serice, colesterolului, hipoprotrombinemia).

Sindromul de colestază, caracteristicile: hiperbilirubinemie conjugată și acizi biliari crescuți în ser, fosfataza alcalină serică, 5-nucleotidaza și  $\gamma$ -glutamyltranspeptidaza crescute, hipercolesterolemie, fosfolipide și lipoproteine crescute.

Markerii virali B, C, D confirmă etiologia afecțiunilor hepatice.

Anticorpii antimitocondriali - în 95% din cazurile de ciroză biliară primitivă.

### ***Etapa de investigare a căilor biliare***

#### ***Metode noninvazive***

Ultrasonografia abdominală: morfologia hepatică modificată (ciroză, metastaze, hepatom); prezența sau lipsa dilatării căilor biliare; sistemul venos portal: hipertensiune portală în ciroza biliară; litiaza veziculei biliare; ascită, splenomegalie; morfologia pancreasului; specificitate joasă în determinarea litiazei coledociene.

Tomografia computerizată și RMN: anatomia regiunii hepatobiliare, starea arborelui biliar, modificările patologice ale ficatului și organelor vecine.

Scintigrafia hepatică - valoare diagnostică limitată.

Colangiocolecistografia izotopică: vizualizarea colecistului și integrității căilor biliare, a chisturilor coledociene.

#### ***Metode invazive***

Colangiografia directă intraoperatorie: depistarea litiazei coledociene.

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă: de elecție pentru diagnosticul obstrucțiilor biliare distale; vizualizarea ampulei Vater, ductului pancreatic, afecțiunilor pancreatice depistate ecografic; efectuarea de biopsii și a unor manevre terapeutice (sfincterotomie, extracție de calculi).

Colangiografia transhepatică percutană: vizualizarea excelentă a căilor biliare intrahepatice și extrahepatice, efectuarea procedurilor diagnostice și terapeutice: prelevarea citologiei prin aspirație, dilatație și drenaj pentru stricturile evidențiate.

Biopsia hepatică: diagnosticul diferențial în cazurile de coleastăz intrahepatică.

# HEPATITELE CRONICE

*Tema XVIII*

## **1 Definiție**

Afecțiuni inflamatorii cronice (peste 6 luni) de etiologie variată, însumând leziuni alterative (necroză, distrofie) ale hepatocitelor și proces inflamator mezenchimal cu fibroză sechelară (fără regenerare nodulară și fără dezorganizarea citoarhitectonicii hepatice).

## **2 Epidemiologie**

## **3 Etiologie**

Factorii virali (virusurile B, C, D). Alcoolul. Factorii autoimuni. Factorii genetici (deficiența de  $\alpha_1$ -antitripsină, boala Wilson). Medicamentele și noxele chimice profesionale. Forma criptogenetică.

## 4 Patogenie

### *Patogenia hepatitelor cronice virale*

Etapele patogenezei. Infectarea. Pătrunderea virusului în hepatocit, exprimarea antigenelor pe membrană. Replicarea virusului. Reacții imune din partea gazdei pentru eliminarea virusului. Eliminarea virusului, formarea imunității sau cronicizarea procesului. Factorii, care determină persistența și replicarea virusului: factori virali (mutantele virale), factori ai gazdei (deficitul de interferon; anticorpi, care blochează Anti-HBc; anomalii de funcție limfocitară, genul masculin, vârsta).

Polimorfismul răspunsului antiviral. Reacția de apărare nulă (purtător cronic inactiv). Răspunsul imun adecvat (necroza hepatocitelor infectate cu eradicarea ulterioară a virusului) - hepatita acută cu vindecare. Forma fulminantă a hepatitei virale acute (necroză masivă) ca expresie a agresivității masive sau a unui răspuns imun excesiv.

Hepatita cronică virală ca expresie a unui răspuns imun slab, inadecvat (toleranță parțială față de virus). Schema cronicizării hepatitei virale.

Portajul viral cu replicare prelungită și distrugere lentă a hepatocitelor. Faza de replicare a virusului și faza de integrare.

Faza replicativă (permisivă): precoce în evoluția bolii; replicare activă a virusului situat extracromozomial; producerea de proteine virale; leziuni necroinflamatorii importante.

Faza de integrare (nereplicativă, nonpermisivă, cu replicare ocultă): mai tardiv în evoluția bolii; integrarea ADN HBV în genomul hepatocitului gazdă; replicare virală minimă; activitate inflamatorie hepatică redusă.

Markerii fazei de replicare (HBeAg pozitiv, HBcAg pozitiv, HBsAg pozitiv, Anti-HBc IgM, ADN HBV, DNA polimeraza) și ai fazei de integrare (HBeAg negativ, HBsAg pozitiv).

Mecanismele autoimune de întreținere a hepatitei cronice virale. Anticorpii antihepatocitari, antifibră musculară netedă, antinucleari, antitiroidieni.

### *Patogenia hepatitelor cronice autoimune.*

## 5 Morfologie

Necroza hepatocitară poate fi: focală (*spotty necrosis*), *piecemeal necrosis* (parcellară, necroza în gaură de molie, necroza ce înaintază bucată cu bucată), necroza în punte (*bridging necrosis*), multilobulară.

Caracterul infiltratului inflamator (limfocite - în HVC, macrofage și histiocite - în HVB, leucocite neutrofile - în hepatita alcoolică, eozinofile - în hepatita medicamentoasă).

În funcție de localizarea infiltratului inflamator:

- hepatită cronică portală (infiltrat inflamator cu mononucleare în spațiile porte cu respectarea plăcii limitante; absența fibrozei; arhitectonica lobulară păstrată);

- periportală (infiltratul inflamator limfocitar/plasmocitar pătrunde în placa limitantă cu distrugerea ei și formare de *piecemeal necrosis*);

- lobulară (infiltrat limfomacrofagal în interiorul lobulilor, spațiile porte intacte);

- septală (septe neinflamatorii, dar fără restructurarea arhitectonicii lobulare).

Scorul Knodell de cuantificare a activității histologice a hepatitei. Necroza periportală cu sau fără necroză în punte; modificări degenerative intralobulare și necroză focală; inflamație portală; fibroză.

## 6 Manifestări clinice

Sunt variate și puțin specifice. Sistematizate în 3 grupuri:

1. *generale* (anorexie, astenie, somnolență postprandială, nervozitate, subfebrilități nemotivate);

2. *digestive* (dureri abdominale, hepatalgii de efort, sindrom dispeptic, meteorism, intoleranțe digestive selective, icter, hepatomegalie);

3. *sistemice extrahepatice*: osteoarticulare (artralgii, arite, osteoporoză), musculare (mialgii, miozite, hipotonie musculară), renale (urini hipercrome, glomerulonefrite), cutanate (xantelasme, eritem palmar, steluțe vasculare, urticarie, vitiligo, vasculite), oculare (uveită, iridociclită), hematologice (anemii hemolitice, trombocitopenii, leucopenii), endocrine (ginecomastie, tireoidită, dismenoree) *etc.*

## 7 Diagnostic

Proces complex. Examen clinic și investigații paraclinice (uneori foarte sofisticate) pentru evidențierea hepatopatiei, confirmarea hepatitei și caracterului ei cronic, stabilirea diagnosticului etiologic, de gravitate și stadializare și, neapărat, pentru diferențierea de ciroza hepatică.

## 8 Examenul paraclinic în afecțiunile hepatice

### *Testele funcționale hepatice*

Bilirubina serică. Transaminazele: creșterea ASAT și ALAT. Raportul ASAT/ALAT subunitar în hepatitele virale sau autoimune și  $> 2$  în hepatitele alcoolice. Fosfataza alcalină, semnificația clinică. Gamaglutamiltransferaza ( $\gamma$ -GT). Semnificația clinică a valorilor ridicate de  $\gamma$ -GT asociate cu majorarea de fosfatază alcalină (colestază) sau cu valori normale de fosfatază alcalină (consum sporit de alcool).

Proteinele serului. Albuminemia ca indice al funcției de sinteză a proteinelor; semnificația prognostică a hipoalbuminemiei. Patogenia hiperglobulinemiei.

5-Nucleotidaza; diferențierea provenienței fosfatazei alcaline (hepatică, din țesut osos). Pseudocolinesteraza serică. Alfa-fetoproteina.

### *Teste imunologice*

Anticorpii antinucleari (ANA), anticorpii anti fibră musculară netedă (SMA), anticorpii antimitocondriali (AMA).

### *Tehnici imagistice*

Examenul radiologic pe gol: 10% din calculii biliari sunt radioopaci; conturul aeric al căilor biliare (fistulă biliodigestivă), veziculă calcară, "de porțelan" (foarte rar), calcificări intrahepatice (chist hidatic, tuberculom).

Examenul ecografic. Aprecierea dimensiunilor ficatului, venei porte și venei lienale, dimensiunile căilor biliare intra- și extrahepatice. Detectarea calculilor în căile biliare intra- și extrahepatice. Modificări majore de structură a ficatului: leziunile înlocuitoare de spațiu, ciroza hepatică. Ghidajul metodelor invazive (puncție bioptică, cateterism).

Tomografia computerizată. Aprecierea dimensiunilor ficatului (în aprecierea căilor biliare este inferioară ecografiei), detectarea modificărilor majore de structură. Detectarea ascitei (îndeosebi la obezi). Ghidajul metodelor invazive (puncție bioptică, cateterism).

Examenul cu radionuclizi. Scintigrafia cu  $^{99m}\text{Tc}$  coloidal. Prin captarea coloidului în celulele reticuloendoteliale hepatice și splenice se apreciază dimensiunile ficatului, se vizualizează leziunile înlocuitoare de spațiu. Reducerea difuză a captării hepatice în afecțiunile cronice, mai ales în boala hepatică alcoolică. În ciroză reducerea marcată a captării hepatice este însoțită de captarea intensă în splină.

Angiografia hepatică. Angiografia arterială (selectivă sau a trunchiului celiac) în leziunile vasculare (vasculite, malformații) și înlocuitoare de spațiu. Splenoportografia (de retur: în faza a doua a arteriografiei; prin puncție splenică) în ciroza hepatică. Angiografia prin canularea venelor hepatice (sindromul Budd-Chiari).

RMN în detectarea leziunilor înlocuitoare de spațiu.

### *Biopsia hepatică*

Tehnica. Indicații: hepatomegalie inexplicabilă; icterul cu stază biliară când ecografic nu se decelează dilatări ale căilor biliare intra- sau extrahepatice; ciroza biliară primară; diagnosticul complet și observarea evoluției în hepatita cronică; granulomatoze hepatice; *screening*-ul unor boli familiale (hemocromatoza, boala Wilson). Contraindicații: pacient necooperant; tulburări de hemostază (hemofilie, indicele protrombinic scăzut), trombocitopenie, anemie, icter obstructiv, chist hidatic, ficat de stază. Complicații.

### *Alte teste (hematologice etc).*

Anemiile. Anemia posthemoragică (hipocromă). Pancitopenia din hipersplenism. Hemoliza în insuficiența hepatică acută. Alcoolul poate produce macrocitoză (uneori cu leucopenie și trombocitopenie). Colestaza poate cauza anizocitoză și deficiență de vitamină K.

### *Sindroamele biologice*

Sindromul de hepatocitoliză (ASAT, ALAT).



Sindromul de coleastă (hiperbilirubinemie conjugată, fosfataza alcalină, gamaglutamiltransferaza, 5-nucleotidaza).

Sindromul de hiperactivitate mezenchimală (VSH accelerată, hipergamaglobulinemie, hiperimunoglobulinemie G).

Sindromul hepatopriv (hipoalbuminemia, timpul de coagulare, indicele protrombinic, fibrinogenul seric, colesterol, lipide serice, scăderea toleranței la glucide).

## **9 Hepatita cronică virală B**

Frecvența cronicizării infecției cu HBV (5-10%).

În faza replicativă (HBeAg+), precoce în evoluția bolii continuă simptomele și semnele hepatitei acute, care variază în funcție de activitatea procesului, la fel ca și manifestările biologice (sindromul de hepatocitoliză, sindromul de coleastă, sindromul de hiperactivitate mezenchimală, sindromul hepatopriv).

Faza de integrare (HBeAg-, apariția anticorpilor anti-HBe în ser) se asociază cu ameliorarea clinică și biochimică. Biopsia în această fază (infiltrat portal; grad divers de fibroză portală și lobulară; absența necrozei hepatocitelor - deosebește de faza replicativă).

Diagnosticul pozitiv:

- confirmarea hepatitei cronice (clinic, biologic, morfologic);
- diagnosticul virusologic complet: markerii de diagnostic (HBsAg) și de infectivitate (HBeAg pozitiv, DNA polimeraza, ADN HBV).

Tratamentul

Indicațiile pentru tratamentul cu alfa-interferon (HBeAg pozitiv, ADN HBV pozitiv, simptomatici, transaminazele mărite peste 3 ori, confirmarea bioptică a hepatitei cronice active). Medicamente, doze. Criteriile de ameliorare: virusologice (conversia HBeAg - anti-HBe), clinice, biochimice, histologice. Efectele adverse (reacții gripale, deprimare a măduvei osoase, agravarea bolilor autoimune, anorexie, tulburări de somn, alte simptome ale afectării SNC).

Analogi ai nucleotidelor. Ribavirina, lamivudina, famciclovir.

## **10 Hepatita cronică virală C**

Frecvența cronicizării infecției cu HCV (70-80%).

Evoluția cu fluctuații de manifestări biologice de hepatocitoliză, din sindromul hepatopriv, de coleastă (mai rar), hemoragice și de hiperactivitate mezenchimală, cu trecerea în ciroză în peste 20% cazuri.

Diagnosticul pozitiv:

- confirmarea hepatitei cronice (clinic, biologic, morfologic);
- diagnosticul virusologic complet: Anti-HCV.

Tratamentul cu alfa-interferon, peg-interferon și ribavirină.

## 11 Hepatita cronică autoimună

Criteriile de diagnostic:

- hepatită cronică activă bioptic;
- lipsa markerilor hepatitei virale B și C;
- fenomen LE pozitiv, prezența autoanticorpilor;
- haplotip B8, DR3, DR4;
- manifestări clinice caracteristice;
- eficiența corticoterapiei.

Clasificare.

*Tipul I* (hepatita cronică autoimună clasică) - anticorpi antinucleari (ANA) și/sau anticorpi anti fibră musculară netedă (SMA) .

*Tipul II* - anticorpi anti-microzom de ficat și rinichi (anti-LKM<sub>1</sub>), direcționați împotriva citocromului P<sub>450</sub>. Subtipul IIa - adolescente; boli autoimune propriu-zise; răspunde la corticoterapie. Subtipul IIb - bărbați mai vârstnici cu hepatită cronică C, titru mic anti-LKM<sub>1</sub>; răspunde la interferon.

*Tipul III* - asociat cu anticorpi pentru diferite alte antigene (antigenul hepatic și pancreatic - anti-LP, antigenul hepatic solubil - anti-SLA), imperfect definit.

Tabloul clinic: debut brusc (1/3 cazuri) și insidios (2/3). Anorexie, icter progresiv, epistaxis, febră, dureri abdominale, amenoree. Manifestările extrahepatice (erupții cutanate, artralгии, keratoconjunctivită *sicca*, tireoidită, anemie hemolitică, glomerulonefrită).

Examenul de laborator. Hipergamaglobulinemie (> 18 g/l, sau 30%), anticorpi ANA, anti-LKM<sub>1</sub>, anti-SMA, răspuns falspozitiv la testul imunoenzimatic HCV (dar nu la tehnica recombinantă de imunocolorație - RIBA). Particularitățile evoluției: netratată spre ciroză cu mortalitatea la 5 ani peste 50%.

Tratamentul. Indicațiile pentru corticoterapie: forme simptomatice, cu confirmarea bioptică a hepatitei cronice active (cu necroză în punte) și elevări marcate (de 5-10 ori) ale aminotransferazelor. Posologie. Asocierea azatioprinei. Criteriile clinice, biochimice, histologice de remisie.

## 12 Diagnosticul diferențial în hepatitele cronice

Hepatita virală acută. Icterul suprahepatic. Icterul mecanic. Sindromul Gilbert.   
Ciroza hepatică. Chistul hidatic. Tumori hepatice.

# HEPATITA AUTOIMUNĂ

*Tema XIX*

## **1 Definiție**

Hepatita autoimună definește un grup de afecțiuni inflamatorii cronice progresive ale ficatului de etiologie necunoscută, caracterizate prin prezența în titru semnificativ a autoanticorpilor de anumit tip, hipergamaglobulinemie, manifestări clinice hepatice și extrahepatice și răspuns favorabil la terapia imunosupresivă.

## **2 Epidemiologie**

Predomină sexul feminin (70-80%). Prevalență maximă între 15-24 ani și între 45-64 ani.

### 3 Etiopatogenie

Factori *endogeni*: defect antigenic specific, care implică sensibilizarea limfocitului și apariția de autoanticorpi contra receptorului asialoglicoproteinic (ASGPR), citocromului P<sub>450</sub> IID6, UDG-T-azei; haplotipul HLA B8, DR3, DR4.

Factori *exogeni*: virusuri, bacterii, toxine, medicamente.

Mecanismele de distrugere a hepatocitelor: acțiunea directă a limfocitelor T citotoxice, care reacționează cu autoantigenul; citokinele produse de T helperei și macrofage recrutate; limfocitele T *killer*.

*Markerii procesului autoimun*

Autoanticorpi *nespecifici de organ*: ANA (Ac antinucleari); SMA (Ac anti-fibră musculară netedă); AMA (Ac anti-mitocondriali); p-ANCA (Ac perinucleari anticitoplasmă neutrofilică); anti-GOR (direcționați asupra unui epitop dintr-o secvență a genomului celulei gazdă).

Autoanticorpi *specifci de organ*: anti-LKM (Ac anti-microzom de ficat și rinichi); anti-SLA (Ac anti-antigen hepatic solubil); anti-LP (Ac anti-antigen hepatic și pancreatic); anti-ASGPR; anti-LC (Ac anti-citozol hepatic).

### 4 Clasificare

*Tipul I*. Incidența 70-80%, preponderent la persoanele cu HLA DR3, DR4, B8 și sex feminin (80%). Prezența anticorpilor antinucleari (ANA) și/sau anticorpi anti-fibră musculară netedă (SMA), uneori și anti-ASGPR. Receptiv la terapia imunosupresivă.

*Tipul II*. Incidența 5-10%, preponderent la persoanele tinere de sex feminin (90%); progresează rapid spre ciroză. Prezența anticorpilor anti-microzom de ficat și rinichi (anti-LKM<sub>1</sub>), direcționați împotriva citocromului P<sub>450</sub>. Subtipul IIa - adolescente; boli autoimune propriu-zise; răspunde la corticoterapie. Subtipul IIb - bărbați mai vârstnici cu hepatită cronică C, titru mic anti-LKM<sub>1</sub>; răspunde la interferon.

*Tipul III*. Incidența 25%, predominant sexul feminin (90%). Asociat cu anticorpi pentru diferite alte antigene (antigenul hepatic și pancreatic - anti-LP, antigenul hepatic solubil - anti-SLA), imperfect definit.

### 5 Manifestări clinice

Debut brusc (1/3 cazuri) sau insidios (2/3). Fatigabilitate, anorexie, grețuri, icter, febră, dureri abdominale, prurit cutanat, mialgii, artralгии. Examenul obiectiv: icter (80%), hepatomegalie (50%), splenomegalie, adenopatie adesea generalizată, steluțe vasculare, acnee, hirsutism, ginecomastie.

Manifestările extrahepatice (erupții cutanate, artralгии/artrite, sindrom Raynaud, anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie, glomerulonefrită, colită ulceroasă, diabet zaharat, tiroidită, polimiozite, colangită sclerozantă, colecții pleurale, alveolită fibrozantă, *myastenia gravis*, sindrom Sjögren).

## 6 Diagnostic

*Diagnosticul de laborator:* transaminazele crescute de 5-10 ori și mai mult; hiperbilirubinemie moderată; majorarea moderată a fosfatazei alcaline și GGT; hipalbuminemie; anemie normocromă, leucopenie, trombocitopenie; majorarea VSH; hipergamaglobulinemie (IgG și IgA); autoanticorpi specifici și nespecifici de organ; tipuri HLA; markeri virali negativi.

*Tabloul histologic* este nespecific; mai agresiv decât în hepatitele virale: *piecemeal necrosis* și *bridging necrosis* au un grad mare de severitate, formarea de rozete de hepatocite, fibroza precoce. Lipsesc distrușiunile canaliculelor biliare, depozitele de Fe și Cu.

Scorul standardizat pentru diagnosticul hepatitei autoimune.

## 7 Tratament

Tratamentul imunosupresiv. Indicațiile: forme simptomatice, cu confirmarea bioptică a necrozei în punte și necrozei multilobulare, și elevări marcate (de 5-10 ori) ale aminotransferazelor.

Monoterapia cu prednisolon sau terapia combinată cu azatioprină. Posologie. Criteriile clinice, biochimice, histologice de remisie.

# C *Tema XX* IROZA HEPATICĂ

## **1 Definiție**

Ciroza hepatică definește stadiul final și ireversibil al diverselor leziuni hepatice cronice și progresive (inflamatorii, toxice, metabolice și congestive) caracterizat morfologic prin dezorganizarea arhitectonicii hepatice normale din fibroză intralobulară masivă, regenerare nodulară și necroză hepatocitară, manifestat clinic prin insuficiență hepatocelulară progresivă și hipertensiune portală.

## **2 Epidemiologie**

Prevalența în diferite țări: în țările în curs de dezvoltare morbiditatea prin ciroză se datorează incidenței sporite a hepatitelor virale B și C, în țările dezvoltate predomină factorul toxic, în special alcoolic.

### 3 Etiologie

Virusurile hepatice (ciroză postnecrotică, ciroză posthepatită virală). Alcoolul (ciroză etanolică, ciroză carențial-toxică, ciroză portală, ciroză Laennec). Hepatite autoimune (ciroză posthepatită autoimună). Medicamente și toxine. Colestaza intrahepatică (ciroză biliară primară) și extrahepatică (ciroză biliară secundară). Congestia hepatică cronică: sindromul Budd-Chiari, pericardita constrictivă, insuficiența cardiacă dreaptă (ciroza cardiacă). Boli metabolice: hemocromatoza, boala Wilson, deficiența de  $\alpha_1$ -antitripsină, galactozemia. Denuțrie, *by-pass* jejunoileal și jejuno-colic (ciroză nutrițională). Cauze necunoscute (ciroză criptogenică).

### 4 Patogenie

Distrucția progresivă a parenchimului (necroză prin agresiunea directă a agenților patogeni sau în urma mecanismelor imune; apoptoza). Regenerarea nodulară anarhică. Fibrogeneza. Dereglarea circulației hepatice conduce la hipertensiune portală și la hipoxie, care, la rândul său, cauzează moartea celulară (cercul vicios).

### 5 Morfopatologie

Ciroza micronodulară (noduli sub 3 mm). Giroza macronodulară (noduli peste 3 mm, inegali). Giroza mixtă.

### 6 Clasificare

Clasificarea morfologică (micronodulară, macronodulară, mixtă).

Clasificarea etiopatogenică: ciroză postnecrotică (după hepatită virală, toxică, autoimună, parazitară); alcoolică; carențială (malnutriție, malabsorbție severă); biliară primară (colestază intrahepatică) și biliară secundară (colestază extrahepatică); metabolică (hemocromatoza, boala Wilson, deficiența de  $\alpha_1$ -antitripsină, galactozemia); cardiacă (pericardita constrictivă, insuficiența cardiacă dreaptă).

Clasificarea conform gradului de compensare a funcției: compensată, subcompensată, decompensată.

Clasificarea conform activității procesului inflamator hepatic: faza activă, faza neactivă, hepatită acută pe fundal de ciroză hepatică.

Clasificarea evolutivă: stabilă, lent progresivă, rapid progresivă.

Clasificarea în funcție de severitate (Child-Pugh). Clasa A (5-6 puncte), clasa B (7-9 puncte), clasa C (10-15 puncte).

## 7 Manifestări clinice

Pot lipsi.

Patogenia simptomelor (balonări și flatulență, fatigabilitate, astenie, anorexie, greață, vărsături, diaree, febră, icter, amenoree, impotență sexuală, infertilitate, hepatalgia de efort, prurit, epistaxis și gingivoragii *etc.*) și semnelor (teleangiectazii, eritem palmar, mărirea de volum a glandelor parotide și lacrimale, hipocratism digital, contractură Dupuytren, ginecomastie, circulație colaterală pe abdomen, atrofie testiculară, hepatosplenomegalie, ascită, icter, encefalopatie hepatică, atrofie musculară).

Sindromul astenovegetativ.

Sindromul dispeptic.

Sindromul algic.

Sindromul icteric.

Sindromul hepatosplenomegalic.

Sindromul hipersplenismului.

Sindromul hemoragic.

Sindromul hipertensiunii portale.

Sindromul hepatopriv.

## 8 Particularitățile clinice ale cirozei hepatice postnecrotice, cirozei hepatice portale și ale cirozei hepatice biliare

*Ciroza hepatică postnecrotică.* Hepatită virală în antecedente; hipertensiune portală severă, hemoragii digestive superioare; sindrom astenovegetativ, dispeptic, hepatosplenomegalie, markeri virali prezenți; macroscopic - ficat redus în volum, aspect macronodular; microscopic - fibroză neînsemnată cu *piece-meal necrosis*; hepatomul este frecvent.

*Ciroza hepatică portală.* Consum etanolic în anamneză; predominant bărbați; stigmathe etanolice (polinevrita, rețracția aponevrotică Dupuytren, hipertrofia glandelor parotide, pancreatita cronică); sindrom dispeptic pronunțat; anemie hemolitică, megaloblastică, trombocitopenie; macroscopic - aspect micronodular; microscopic - fibroză în spațiile porte asociată cu steatoză, corpusculi Mallory.

*Ciroza hepatică biliară.* Sindrom colestatic important (icter, hiperbilirubinemie predominant directă, hiperlipidemie, hipercolesterolemie, fosfataza alcalină serică majorată); xantoame, xantelasme; sindrom diareic cronic cu steatoree; malabsorbția vitaminelor A, D, E, K.

## 9 Explorări paraclinice în cirozele hepatice

Hemograma: anemie (microcitară datorită hemoragiilor sau macrocitară datorită deficitului de folați), pancitopenie (hipersplenism), VSH accelerată.



Teste hematologice: timpul protrombinei prelungit, manifestări de CID (rareori).  
Hipoalbuminemie, hiponatriemie, hipokaliemie, alcaloză hipokalemică.  
Hiperbilirubinemie. Disenzimemii. Hipercolesterolemie.  
Hiperгамaglobulinemie. Hiperimunoglobulinemie. Anticorpii antitulari (ANA, SMA, AMA).

Testarea markerilor virali: anti-HBsAg, anticorpi anti-HBc, anti-HBe, anti-HCV, anti-HDV.

Ecografia abdominală cu test Doppler (ecostructura hepatică; dimensiunile ficatului, splinei, venei porte și venei lienale; semne dopplerografice de hipertensiune portală).

Scintigrafia hepatică (dimensiunile ficatului și splinei, captare heterogenă).

Computer tomografia (modificări de structură și formă hepatice).

Rezonanța magnetică nucleară (examinarea căilor biliare, depistarea trombozelor și compresiunilor extrinseci).

Endoscopia digestivă superioară (varicele esofagiene, gastrice).

Examenul radiologic baritat.

Paracenteza, examinarea lichidului ascitic. Indicații: infectarea lichidului ascitic, suspiciune de tumoare malignă, ascita primar depistată, ascita refractară).

Biopsia hepatică (percutană sau deschisă).

Laparoscopia.

Angiografia hepatică și splenoportografia.

## **10 Diagnostic diferențial**

Diagnosticul diferențial în hepatomegalie (hepatita cronică, cancerul hepatic, abcesul hepatic, chistul hidatic hepatic, metastazele hepatice, tumori benigne hepatice, amiloidoza hepatică, insuficiența cardiacă dreaptă).

Diagnosticul diferențial în ascită (insuficiență cardiacă, sindrom nefrotic, cancerul ovarian).

Diagnosticul diferențial în hemoragia digestivă superioară (ulcer gastric sau duodenal, cancer gastric).

Diagnosticul diferențial în icter (neoplasmul de cap de pancreas, angiocolita, hepatita virală, hepatita medicamentoasă, litiaza coledociană, ampulom vaterian, sindromul hemolitic).

## **11 Complicații**

Hemoragia digestivă superioară.

Encefalopatia hepatică (stadiile I-IV).

Peritonita bacteriană spontană.

Complicațiile renale. Sindromul hepatorenal. Necroza tubulară acută.

Sindromul hepatopulmonar.  
Carcinomul hepatic.

## **12 Evoluție și prognostic**

Scorul Child-Pugh. Supraviețuirea pentru clasa A în mediu 6-7 ani, pentru clasa C - 2-3 luni.

## **13 Tratament**

Repaus la pat în cirozele decompensate și cu complicații.

Alimentația. Restricțiile de alcool, proteine, lichide, sare de bucătărie.

Tratamentul medicamentos.

Tratamentul cu  $\alpha_2$ -interferon în cirozele virale compensate.

Corticoterapia în cirozele autoimune. Tratamentul cu acizi biliari (acid ursodeoxicolic) în cirozele colestatice (în special, cirozele biliare primitive). Tratamentul antifibrotic (colchicina). Suplimentările vitaminice.

Tratamentul complicațiilor cirozei hepatice.

Tratamentul hipertensiunii portale. Beta-blocantele, nitrații, spironolactona, inhibitorii enzimei de conversie. Scleroterapia endoscopică. Indicațiile pentru tratamentul chirurgical.

Tratamentul ascitei. Condiție necesară: monitorizarea masei corporale și a electroliților serici. Strategia: a) diuretice economizatoare de potasiu; b) diuretice de ansă; c) expandarea plasmatică (albumină umană desodată); d) paracenteza evacuatorie.

Tratamentul peritonitei bacteriene spontane: cefalosporine generația a III-a, fluorochinolone.

Tratamentul hemoragiei digestive superioare: repaus la pat, infuzii, micșorarea hipertensiunii portale, medicația hemostatică, compresiunea varicelor esofagiene cu sonda Blackmore, scleroterapie endoscopică, măsuri de prevenire a encefalopatiei portale (evacuarea sângelui prin aspirație gastrică și clisme înalte).

Tratamentul encefalopatiei și comei hepatice: reducerea aportului proteic, tratarea energetică a hemoragiei digestive superioare, tratarea energetică a infecțiilor acute febrile, combaterea constipației, antibiotice (metronidazol, neomicină) pentru combaterea florei proteolitice intestinale.

Tratamentul sindromului de hipersplenism: nucleinat de sodiu, pentoxil, eritropoietină, trombopoietină, masă eritrocitară, masă trombocitară, corticoizi.

Tratamentul sindromului colestatic. Acidul ursodeoxicolic.

Tratamentul chirurgical: indicații.

# C *Tema XXI* CARCINOMUL HEPATOCELULAR

## **1 Definiție**

Tumoare hepatică primitivă de origine epitelială, ce apare din cauza proliferării maligne a hepatocitelor.

## **2 Epidemiologie**

Locul 7 la bărbați și locul 9 la femei după incidență. În Europa 3-5 cazuri/10000/an. Vârsta medie de apariție 40-70 ani.

## **3 Etiologie**

Factorii de risc: ciroza hepatică de orice etiologie, hepatita cronică B și C, boli metabolice (deficitul de  $\alpha_1$ -antitripsină, hemocromatoza, tirozinemia congenitală), carcinogeni cunoscuți (aflatoxină, torotrast).

## 4 Morfopatologie

Forme macroscopice: nodulară (cea mai frecventă), masivă (la tineri cu ficat necrotic), difuză (asociată cirozei hepatice)

Aspectul microscopic variabil: structural (tumori trabeculare, solide, pseudo-glandulare, sclerozante), gradul de diferențiere a celulelor neoplazice (bine, moderat, slab diferențiat, nediferențiat) și după variantele citologice (producerea de bilă, hialin citoplasmatic, încărcare grasă *etc.*)

## 5 Tablou clinic

Debut brusc în zonele cu prevalență ridicată a bolii sau insidios în zonele cu prevalență redusă.

Dureri în hipocondrul drept, difuze, surde cu creștere în intensitate în fazele avansate.

Obiectiv. Hepatomegalie dură, neregulată, uneori sensibilă. Icter (ciroză avansată sau tumoare mare care comprimă/invadează căile biliare). Ascită, eventual hemoragică (invazia peritoneului).

Manifestări clinice generale: pierderea în greutate, anorexia, febra (necroza tumorii, secreția unor citokine - TNF, IL-2) și astenia.

Manifestări cauzate de extinderea regională a tumorii (compresia/invazia coledocului și venei porte, pleurei, suprarenalei și peritoneului), de metastazarea la distanță. Sindroame paraneoplazice (eritrocitoză, hipoglicemie, hipercalcemie).

## 6 Diagnostic

Testele funcționale hepatice - stadiul evolutiv al hepatopatiei cronice.

Alfa-fetoproteina: peste 400 *ng/ml* - diagnostic cert, 200-400 *ng/ml* - foarte probabil.

Antigenul carcinoembrionar.

Des-gama-carboxiprotrombina (DGCP) - cea mai specifică (> 100 *ng/ml* specificitatea > 0,95), dar puțin sensibilă. DGCP este produsă de celulele maligne hepatice datorată unei anomalii a sistemului carboxilazelor dependente de vitamina K.

Ultrasonografia. Depistarea în stadiul timpuriu - leziune nodulară, predominant hipoecogenă, dar nu poate detecta nodulii mici (< 1 *cm*) și pe cei izocogeni. Ecografia Doppler color: aprecierea caracterului hipervascular (80-85%) și invaziei vasculare. Ecografia - examinare *screening* la persoanele cu risc de a dezvolta hepatocarcinom.

Tomografia computerizată și RMN - superioare în detectarea și caracterizarea nodulilor pe ficatul cirotic.

Scintigrafia hepatică. Depistează tumori de peste 2 *cm*: zone de hipocaptare sau lipsă de captare a coloidului injectat; valoare limitată.

Angiografia hepatică: precizează relațiile anatomice vasculare ale tumorii.  
Puncția biopsie hepatică. Diagnosticul de certitudine este cel histologic.

## **7 Diagnostic diferențial**

Ciroza și hepatita cronică, cancerul hepatic metastatic, hemangiom, abces hepatic, colangiocarcinom.

## **8 Tratament**

### *Mijloace curative*

Tratamentul chirurgical rezultat bun în tumori solitare, sub 5 cm, la pacienți fără ciroză sau cu ciroză Child A. Transplant hepatic: în ciroză decompensată și tumoare unică sub 5 cm.

Metodele de ablație tumorală percutană: injectarea percutană de alcool absolut; termoablația cu ajutorul curenților de radiofrecvență.

### *Mijloace paliative*

Chemoembolizarea - injectarea unui agent chimioterapeutic într-o ramură a arterei hepatice, care este embolizată.

Chimioterapie intraarterială - în cazurile inoperabile.

Radioterapie - doar în scop antalgic.

Administrarea de antiestrogeni.

### *Mijloace profilactice*

Vaccinarea împotriva virusului hepatitei B; tratamentul antiviral al hepatitelor cronice.

# **S**INDROMUL DE HIPERTENSIUNE PORTALĂ

*Tema XXII*

## **1 Definiție**

Sindrom clinic caracterizat prin creșterea cronică a presiunii sângelui din vena portă și afluenții săi peste valoarea normală de 5-10 mm Hg. Hipertensiune portală clinic manifestă - creșterea presiunii portale peste 10 mm Hg și prezența varicelor, hemoragiei prin ruptura varicelor și a encefalopatiei portosistemice.

## **2 Etiopatogenie**

Trunchiul venos portal, ramurile constitutive: vena splenică, vena mezenterică inferioară și vena mezenterică superioară. Fluxul sanguin hepatic (normal-1500 ml/min): 70-75% asigurat de vena portă, 25-30% - de artera hepatică.

Factori determinanți ai presiunii portale: rezistența intrahepatică și debitul portal. Nivelele blocajului portal: pre-, intra- sau posthepatic. Deschiderea colateralelor și circulația hiperdinamică.

### 3 Clasificare

*Prehepatică:* malformații ale trunchiului port; pileflebita și piletromboza; cavernomul portal; compresii ale venei porte sau invazii tumorale; tromboza venei splenice; creșterea fluxului splenic (splenomegalia); creșterea fluxului hepatic (fistule arteriovenoase hepatoportale).

*Intrahepatică:*

a) presinusoidală: schistosomiaza; hepatita cronică activă; fibroza hepatică congenitală; hipertensiunea portală idiopatică; boli mielo- și limfoproliferative; ciroza biliară primitivă; sarcoidoza; factori toxici; sindromul Felty;

b) sinusoidală: ciroza hepatică; fibroza perisinusoidală; hiperplazia nodulară regenerativă; hepatita acută fulminantă; hepatita cronică activă;

c) postsinusoidală: boala venoocluzivă; hepatita alcoolică.

*Posthepatică:* sindromul Budd-Chiari; malformații congenitale și tromboza venei cave inferioare; pericardita constrictivă; afecțiunile valvei tricuspide. Obstrucția arborelui biliar intra- și extrahepatic (obstructive, colestatice). Litiaza biliară; neoplasme ale capului de pancreas; neoplasme primitive ale arborelui biliar. Colestaza intrahepatică - cauza cirozei biliare primare și colangitei sclerozante primitive.

### 4 Consecințele și complicațiile hipertensiunii portale

Dezvoltarea colateralelor portosistemice - la valori ale presiunii în vena portă de peste 10-12 mm Hg și gradient portocav de peste 5 mm Hg.

La nivelul cardiei - anastomoza venei coronare gastrice cu v. *azygos* și vena diafragmatică - se formează varicele esofagiene și cele ale porțiunii fundice a stomacului. Complicație - hemoragia prin ruptura varicelor esofagiene.

La nivelul ampulei rectale - anastomoza venelor hemoroidale superioare cu venele hemoroidale medii și inferioare - se formează varicele rectale.

Gastropatia portalhipertensivă: gastropatie congestivă, apărută datorită comunicărilor arteriovenoase submucoase și din musculara mucoasei.

Hipertensiunea arterială pulmonară (consecința șunturilor portosistemice) cu tulburarea difuziunii oxigenului și hipoxie.

Splenomegalia, asociată sau nu cu hipersplenism.

Ascita - în HTP intra- și posthepatică.

Encefalopatia portosistemică.

Sindromul hepatorenal.

Sindromul hepatopulmonar.

### 5 Diagnostic

1. Măsurarea directă și indirectă a presiunii portale.

2. Evidențierea modificărilor date de prezența HTP și evidențierea obstacolului.

Metode invazive: angiografia, splenoportografia, portografia transhepatică. Determinarea debitelor sanguine.

Metode neinvazive: radiografia abdominală pe gol, examinarea radiologică baritată, explorări imagistice (ecografia, CT, RMN), endoscopia, rectoportoscintigrafia.

Semnele ecografice ale HTP: dilatarea venei porte  $> 12-14 \text{ mm}$  și a venei splenice  $> 9 \text{ mm}$ , inversarea fluxului portal, evidențierea colateralelor portosistemice, splenomegalia, ascita.

## **6 Tratament**

Hemoragia digestivă superioară. Principii de tratament: internare obligatorie; repaos la pat; stabilizarea hemodinamică (masă eritocitară, plasmă proaspăt congelată); medicație hemostatică; administrarea substanțelor vasoconstrictive.

Măsurile speciale: tamponarea cu balon a varicelor esofagiene cu sonda Sengstaken-Blackmore, scleroterapia endoscopică, ligaturarea endoscopică, șuntul portosistemic transjugular intrahepatic (TIPS).

Tratamentul hipotensor portal îndreptat spre prevenirea hemoragiei; beta-blocantele, nitrații, spironolactona, inhibitorii enzimei de conversie.



# **I** *Tema XXIII* NSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ

## **1 Definiție**

Insuficiența hepatică acută este un sindrom clinico-biologic complex, caracterizat prin debutul acut al icterului și al tulburărilor neurologice la un pacient fără o boală hepatică preexistentă, urmat de tulburări metabolice, de coagulare, respiratorii, hemodinamice și susceptibilitate crescută la infecție.

Edemul cerebral prezent în mod constant.

Importanța succesiunii icter - tulburări neurologice.

*Tipurile* insuficienței hepatice acute în raport cu durata intervalului dintre apariția icterului și a tulburărilor neurologice:

- supraacută: până la 7 zile;
- acută: 1-4 săptămâni;
- subacută: 5-12 săptămâni.

## 2 Epidemiologie

Mortalitatea în insuficiența hepatică acută între 40 și 95%. Mortalitatea mai scăzută se înregistrează la tineri, în cea determinată de paracetamol, cea cu debut supraacut și edem cerebral important.

## 3 Etiologie

Cauze virale (virusuri hepatice A, B, C, D, E, *Herpes simplex*, virusul Epstein-Barr).

Medicamente (paracetamol, halotan *etc.*).

Cauze toxice (ciuperci *Amanita Phalloides*, solvenți organici, compuși fosforici).

Cauze vasculare (sindromul Budd-Chiari, boala venoocluzivă, ischemice).

Sindromul Reye.

Boala Wilson.

Sarcina.

## 4 Patogenie

Principalele modificări histologice hepatice sunt necroza și steatoza extinsă și severă. Pierderea masei hepatocitare funcțional active provoacă prăbușirea funcțiilor hepatice. Funcțiile ficatului cedează în următoarea succesiune: excreția biliară, detoxifierea, metabolică proteică, glucidică, lipidică și de sinteză. Tulburările funcționale hepatice generează modificări grave hidroelectrolitice (hiponatriemia, hiperpotasiemia, hipocalciemia), acido-bazice (în stadiile inițiale - alcaloză respiratorie, în stadiile avansate - acidoză metabolică), de hemostază (CID și/sau fibrinoliză), microcirculatorii (hipoxemie), suprainfecții bacteriene și/sau fungice.

Tulburările neurologice sunt cauzate de edemul cerebral (inițial modificări osmotice importante, determinate de prezența amoniului în exces, urmate de creșterea fluxului sanguin cerebral), hipertensiunea intracraniană și alterarea transmiterii semnalului nervos la nivel central (principalele căi neurotransmițătoare afectate sunt cea GABA-dependentă și cea glutamatergică).

## 5 Tablou clinic

Debutul bolii acut. Precedat de simptome nespecifice: grețuri, vărsături, anorexie, hipertermie, indispoziție și fatigabilitate.

Icterul - simptomul inițial și major al bolii, se instalează progresiv, în timp scurt (ore - zile).

Sindromul hemoragipar se instalează relativ rapid, manifestat prin hemoragii cutanate, gingivale, digestive și cerebrale.

Encefalopatia hepatică manifestată prin agitație, confuzie, delir și comă. Asterixusul prezent pentru o scurtă perioadă de timp. Halitoza (miros de scatol și indol, ficat crud, transpirație sau mucegai) prezentă în mod constant.

Manifestările clinice de edem cerebral: creșterea tonusului muscular, apariția miocloniilor, extensia și pronația brațelor, extensia picioarelor, strabismul și mișcările necoordonate ale brațelor.

Infecțiile - complicație redutabilă a insuficienței hepatice acute: bacteriemii (25% cazuri), infecții urinare și respiratorii (75-80% cazuri).

Insuficiența renală acută (sindromul hepatorenal), insuficiența respiratorie. Insuficiența multiplă de organe: hipotensiune, edem pulmonar, necroza tubulară acută și CID.

## 6 Explorări paraclinice

Hemoleucograma. Leucocitoză neutrofilă cu deviere spre stânga, trombocitopenie, VSH crescut, în sindromul hemoragic - anemie.

Biochimic: hiperbilirubinemie (preponderent indirectă), activitatea transferazelor crescută, hipoalbuminemie, hipocolesterolemie, scăderea protrombinei și altor factori de coagulare. Hipoglicemie. Hiperamoniemie. Modificări hidroelectrolitice: hiponatriemie, hipopotasiemia sau hiperpotasiemia. Retenția azotată (creșterea ureei, creatininei, acidului uric).

Explorări imagistice. Ecografia, CT și RMN.

Alte metode paraclinice (ECG, radiografia pulmonară, EEG) permit monitorizarea complicațiilor.

Puncția-biopsie hepatică în evaluarea necesității transplantului hepatic.

## 7 Diagnostic diferențial

Bolile cronice hepatice.

Stările septic.

Leptospiroza.

Alte cauze de comă: uremică, diabetică, hipercapnică, endocrină.

## 8 Tratament

Terapia nutrițională și reechilibrarea hidroelectrolitică.

Tratamentul antiamoniu: restricția proteinelor alimentare, inhibarea florei bacteriene amoniogene (antibiotice non-absorbabile: neomicină 4-6 g/zi, metronidazol 750 mg/zi 5-7 zile), administrarea de dizaharide non-absorbabile (lactuloză *per os* 30-120 ml/24 ore), clisme evacuatorii și purgative.

În insuficiența hepatică acută indusă de paracetamol se utilizează antidotul specific N-acetilcisteină.

Tratamentul complicațiilor.

Insuficiența hepatică acută este o indicație pentru transplantul hepatic ortotopic.

*Tema XXIV*

# **B** OALA ALCOOLICĂ A FICATULUI

## **1 Definiție**

Boala alcolică a ficatului include modificările structurale și funcționale ale ficatului, cauzate de consumul excesiv de alcool.

## **2 Factori de risc**

Cantitatea și durata consumului de alcool (doza periculoasă este de peste 80 g alcool/zi pentru bărbați și 60 g/zi pentru femei).

Sexul feminin.

Factorii genetici (tipul de alcooldehidrogenază).

Factorii nutriționali (malnutriția protein-calorică).

Infecțiile cu virusuri hepatice.

### 3 Fiziopatologie

Căile de metabolizare a alcoolului în hepatocite:

- calea alcooldehidrogenazei, situată în citozol; calea sistemului oxidant microzomal (situat în reticulul endoplasmatic); calea catalazei, situată în peroxizomi.

### 4 Morfologie

Leziunile morfologice clasice:

- steatoză hepatică (prezența vacuolelor grase în citoplasma hepatocitelor) de 2 tipuri: macroveziculară și microveziculară; lipogranulomul (ruperea unor hepatocite încărcate cu grăsimi);

- hepatita alcoolică: balonizarea hepatocitelor, necroze hepatocitare, corpi hialini Mallory, infiltrate cu polimorfonucleate; necroză hialină sclerogenă (necroza perivenulară extinsă cu invadarea lobului hepatic cu țesut fibros);

- fibroza perivenulară (fibroza care cuprinde cel puțin 2/3 din circumferința venei hepatice terminale);

- ciroza alcoolică: micronodulară, prezența frecventă a leziunilor de hepatită alcoolică (prezentă simultan cu nodulii de regenerare, semnifică continuarea consumului de alcool).

### 5 Formele clinicomorfologice

#### *Steatoza hepatică*

*Tablou clinic* nespecific (manifestări dispeptice), deseori asimptomatici. Hepatomegalie: ficat moale, cu suprafața netedă, consistență moderat crescută, marginea rotunjită, nedureros sau ușor sensibil.

Nu există un sindrom biologic propriu steatozei hepatice. Eventual creșterea transaminazelor, fosfatazei alcaline, IgA.

#### *Diagnostic*

Ecografia abdominală: ficat mărit în volum cu ecogenitate crescută.

Scintigrafia hepatică: ficat mare cu captare mai redusă și mai puțin omogenă, fără captare extrahepatică.

Laparoscopic: hepatomegalie difuză, suprafața regulată, culoare galbenă.

PBH confirmă diagnosticul.

Formele clinice: a) colestatică (colestază intensă, după consum exagerat de alcool; hiperbilirubinemie, hipercolesterolemie, fosfataza alcalină crescută); b) sindromul Zieve (steatoză alcoolică cu hiperlipidemie și anemie hemolitică, cu icter constant).

*Tratament*: abținerea de alcool, corecția deficiențelor nutriționale (suplimentarea de proteine, vitamine B, C, K, acid folic), anabolizante.

### ***Hepatita alcoolică***

Apare la aproximativ 20% dintre consumatorii cronici de alcool.

*Simptomatologie* nespecifică.

Obiectiv: icter, hepatomegalie de consistență fermă, cu suprafața regulată, sensibilă. Steluțe vasculare ce apar în mod constant, uneori splenomegalie.

*Diagnostic*

De laborator: sindromul de citoliză hepatică (transaminaze crescute cu raportul ASAT/ALAT peste 2) și sindromul de colestază (crește fosfataza alcalină, GGT, hiperbilirubinemie directă). Anemie macrocitară, hipoalbuminemie serică, hipergamaglobulinemie.

Scintigrafia hepatică: ficatul fixează slab și neomogen radiotrasorul.

Laparoscopic: ficat mare, de culoare galbenă, pe alocuri cu zone de colestază, suprafață granulară, fără noduli.

PBH confirmă diagnosticul.

*Tratament*: oprirea consumului de alcool; aport de vitamine; corecția malnutriției proteice (regim hiperproteic, suplimente de aminoacizi); suplimente de potasiu și zinc; corticosteroizi în formele severe cu encefalopatie (30 mg/zi timp de o lună cu scăderea treptată a dozei).

### ***Ciroza alcoolică***

Apare ca urmare a hepatitei alcoolice sau prin progresia fibrozei perivenulare.

Clinic - sindroamele caracteristice cirozei hepatice. Splenomegalia nu este obligatorie.

*Tratamentul*. *Ciroza* este ireversibilă și tratamentul este axat pe complicațiile bolii.

# **S**TEATOHEPATITA NONALCOOLICĂ

*Tema XXV*

## **1 Definiție**

Afectarea ficatului prin degenerescență grasă a ficatului de cauză nonalcoolică; cuprinde steatoza simplă, steatohepatita nonalcoolică, fibroza extinsă și ciroza hepatică.

## **2 Etiologie**

Obezitatea (cu indicele masei corporale  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , obezitatea abdominală).

Diabetul zaharat tip 2 (peste 60% cazuri).

Cauze nutriționale (malnutriția protein-calorică, nutriție parenterală totală, inaniție).

Cauze metabolice (hiperlipoproteinemiile: hipertrigliceridemia, mai rar hipercolesterolemia).

Medicamente.

Alte cauze (congenitale, infecții, toxice hepatice, sindromul imunodeficienței dobândite).



### **3 Patogenie**

Ficatul - organul principal în metabolizarea lipidelor. Creșterea cantității de acizi grași liberi (absorbția din intestin și din țesutul adipos, sinteza endogenă) mai mult decât capacitatea de oxidare mitocondrială hepatică. Depozitarea lipidelor (trigliceride) în hepatocite. Rezistența la insulină, mecanismele care conduc la acumularea lipidelor: lipoliză și hiperinsulinemie.

Rolul endotoxinelor și citokinelor (TNF- $\alpha$ ) în fibrogenază. Deficitul enzimelor de beta-oxidare peroxizmală - steatoză microveziculară și steatohepatită.

### **4 Morfologie**

Steatoză, infiltrate cu celule inflamatorii mixte (mono- și polimorfonucleate), balonizare a hepatocitelor și necroză, corpusculi Mallory, fibroză.

Tipuri histopatologice. Tipul 1 (steatoza) și tipul 2 (steatoza asociată cu inflamație nespecifică) au evoluție benignă. Tipurile 3 (steatoza asociată cu balonizarea hepatocitelor) și 4 (steatoza asociată cu balonizare, corpi Mallory sau fibroză) pot evolua la 20% din cazuri spre ciroză și la 5-13% determină chiar deces legat de boala de ficat.

### **5 Tablou clinic**

Astenie, senzație de plenitudine, disconfort în hipocondrul drept.  
Hepatomegalie. Obezitate.

### **6 Diagnostic**

Lipsa consumului de alcool, a markerilor virali B și C, a markerilor hepatitei autoimune.

Creșterea ușoară a transaminazelor, raport ALAT/ASAT < 1.

Fosfataza alcalină și GTP majorate, dar nu la nivelul din hepatita alcoolică.

Ecografia: ecogenitate sporită a ficatului, de regulă difuz.

CT: parenchim hepatic cu densitate diminuată. RMN diferențiază leziunile tumorale de infiltrarea grasă.

Puncția-biopsie hepatică confirmă diagnosticul și severitatea bolii.

### **7 Tratament**

Controlul metabolic corect al glucozei și lipidelor serice (statine, fibrați). Reducerea masei corporeale. Agenți antioxidanți (vitamina E). Agenți citoprotectori (acidul ursodeoxicolic). Transplant hepatic în ciroza hepatică.

*Tema XXVI*

**P**ATOLOGIA CĂILOR ȘI A  
VEZICULEI BILIARE

## I. DISKINEZIILE BILIARE

### 1 Definiție

Diskineziile biliare reprezintă tulburări funcționale de tonus și motilitate ale căilor biliare extrahepatice.

Semnificația excluderii afecțiunilor organice (hepatice, ale colecistului, pancreatice *etc*).

## 2 Clasificare

*Diskineziile veziculei biliare:* hipotonia veziculară; hipertonia veziculară; hiperkinezia veziculară.

*Diskineziile sfincterului Oddi:* disfuncție a sfincterului Oddi (stenoza papilară, diskinezia sfincterului Oddi), hipertonia oddiană, insuficiența oddiană.

## 3 Investigații paraclinice

Ecografia. Permite utilizarea testelor dinamice (prânz standard, colecistokinina). Scintigrafia biliară (cuantificarea fracției de ejecție a colecistului și a tranzitului biliar în duoden).

Manometria oddiană - standardul de aur în diskineziile oddiene.

CPRE în explorarea diskineziilor oddiene.

## 4 Diagnostic diferențial

Afecțiuni inflamatorii. Afecțiuni extraveziculare. Microlitiaza. Obstacol organic al căilor biliare.

## 5 Tratament

*Hipotonia veziculară.* Regimul igienico-dietetic. Tratamentul medicamentos: agenți colagog-coleretici, săruri biliare. Preparatele spasmolitice contraindicate. Sondaje oarbe.

*Diskineziile hipertone.* Regimul igienico-dietetic. Tratamentul medicamentos: preparate sedative, colespasmolitice (spasmoliticele miotrope de tip papaverinic și cele vegetale; antispasticele neurotrope).

*Hiperkinezia veziculară.* Restrângerea consumului de alimente colecistokinetică. Tratamentul medicamentos: miorelaxante, anticolinergice, tranchilizante.

## II. COLECISTITELE

### 1 Colecistita acută

Inflamație acută a peretelui veziculei biliare, care se manifestă printr-un tablou clinic variat ce constă din simptome veziculare (dureri, hiperestezie cutanată și apărare musculară în hipocondrul drept) și generale (sindrom toxico-septic).

Clasificarea în funcție de prezența litiazei; formele clinicomorfologice.

Etiologie și patogenie.

Tabloul clinic funcție de forma clinicomorfologică (catarală, purulentă, gangrenoasă).

Diagnosticul paraclinic. Hemograma. Biochimia serului. Examenul radiologic. Ecografia. Colecistoscintigrafia. TC și RMN.

Diagnosticul diferențial. Ulcerul gastroduodenal perforat, pancreatita acută, cancer colonic perforat, diverticuloza flexurii colonice drepte, abces hepatic, pneumonie bazală dreaptă *etc.*

Complicațiile colecistitei acute (hidropsul vezicular, pericolecistul, perforația colecistului, colangita acută, septicemia, fistule biliare).

Tratamentul medicamentos: analgezice (morfină), antispastice, antibiotice.

Tratament chirurgical.

## **2 Colecistita cronică alitiazică**

Boală cu evoluție recidivantă, care are la bază inflamația cronică a peretelui colecistului cu dereglarea secundară a funcțiilor secretorii și motorii. Durata bolii peste șase luni.

Etiopatogenie.

Clasificare în funcție de evoluție (recidivantă, permanentă fără acutizări, permanentă cu acutizări periodice), gravitate (forma ușoară, medie, gravă), fazele bolii (acutizare, remisiune, remisiune incompletă), complicații (pericolecistită, colangită, tiflită, coledocolitiază).

Simptomatologie. Sindromul dureros, sindromul dispeptic. Semnele Ortner, Murphy, Murssy.

Investigații paraclinice. Hemograma. Analize biochimice. Sondajul duodenal. Colecistografia. Ecografia.

Diagnosticul diferențial. Colelitiaza, diskinezia căilor biliare, colangita cronică, boala ulceroasă, hepatita, pancreatita cronică, tumori maligne ale tubului digestiv, bolile aparatului uroexcretor.

Tratament. Dieta. Jugularea sindromului dureros (antispastice neurotrope și miotrope, analgezice). Antibioterapie (ampicilină, oxacilină, metronidazol, aminoglicozide). Substanțele colagoge. Sondaje oarbe.

## **3 Litiaza biliară**

Maladie caracterizată prin formarea de calculi în căile biliare, preponderent în sistemul extrahepatic: veziculă (colecistită), coledoc (coledocolitiază) și intrahepatic (litiază biliară intrahepatică), boala fiind frecvent asimptomatică și diagnosticată întâmplător la examenul radiologic, în timpul intervențiilor chirurgicale sau cu ocazia unor complicații.

Prezumția clinică: forma asimptomatică, forma latentă, forma dispeptică, forma colicativă. Litiaza biliară coledociană. Litiaza biliară intrahepatică.

Confirmarea diagnosticului. Radiografia abdominală pe gol. Colecistografia orală. Colangiografia intravenoasă. Colangiografia percutană transhepatică și colangiografia endoscopică retrogradă. Ecografia. Scanarea radioizotopică. Tubajul duodenal. Tomografia computerizată.

Complicațiile: infecțioase (colecistita acută, angiocolita, abces subfrenic, abces hepatic); hidropsul vezicular, perforația veziculei; litiaza coledociană; pancreatita.

Tratament

Tratamentul colicii biliare (repausul la pat, dieta, antalgice-antispastice, antiemetice, antibacteriene).

Tratamentul între colici. Dieta. Drenajul biliar. Tratamentul antiinfecțios. Disoluția medicamentoasă a calculilor veziculari (acid chenodeoxicolic, acidul ursodeoxicolic). Litotripsia extracorporeală (mecanică, cu laser, cu ultrasunete).

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical.

# **P**ANCREATITA ACUTĂ

*Tema XXVII*

## **1 Definiție**

Pancreatita acută este inflamația acută a pancreasului de numeroase cauze și care poate îmbrăca o multitudine de forme clinice - de la cele ușoare până la formele grave cu disfuncții severe multiple.

## **2 Epidemiologie**

Incidența bolii este greu de apreciat, cazurile ușoare fiind mai rar spitalizate. Conform datelor disponibile incidența variază între 10-30/100 000 locuitori/an.

### 3 Etiologie

În 80% cazuri boala este determinată de litiaza biliară sau de abuzul de alcool. Alte cauze sunt excepționale:

- hiperparatiroidismul;
- hipertrigliceridemia;
- medicamente;
- virusuri (parotidita, virusul Coxsackie);
- pancreatite de origine mecanică: obstrucție de canal Wirsung prin tumoare sau parazit (*Ascaris lumbricoides*), *pancreas divisum*;
- iatrogenii (postcolangiopancreatografie retrogradă);
- excepțional de rar, forme familiale de pancreatită acută.

Numărul de pancreatite idiopatice s-a restrâns mult de când se face căutarea sistematică a microcristalelor veziculare.

De menționat, că 3% din cancerele de pancreas se manifestă ca o PA.

### 4 Patogenie

În pancreatita acută enzimele sunt activate prematur și antrenează autodigestia țesutului pancreatic și peripancreatic, cu eliberarea altor enzime activate, peptide bradikininice, substanțe vasoactive (histamina), ceea ce conduce la hiperpermeabilitate vasculară, inflamație, edem, hemoragii interstițiale, necroză de coagulare.

Enzimele pancreatice ar putea fi activate chiar în celula acinară pancreatică de către hidrolazele lizozomale, realizând fuziunea dintre hidrolaze și granulele de zimogen. Depășirea de către enzimele active a sistemului de inhibiție antiproteazică și activarea mediatorilor inflamației vor determina cascada enzimatică a autodigestiei în țesutul pancreatic și în țesuturile extrapancreatice.

Enzimele activate difuzează sistemic pe cale sanguină, pe căi limfatice și prin spațiile lacunare peripancreatice, de-a lungul mezourilor în spațiul peritoneal și retroperitoneal. Difuziunea sistemică a fosfolipazei și lipazei produce necroză cutanată și ascită. Activarea sistemului kalikreină/kinină de către tripsină, cu producerea de bradikinină/kalidină este responsabilă de producerea vasodilatației și creșterea permeabilității vasculare, apariția edemului local și instalarea durerii.

Alterări tisulare determină activarea macrofagelor cu hiperproducție de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-6, TNF), care, la rândul lor, vor induce activarea celulelor endoteliale, cu eliberarea consecutivă de IL-8 și PAF. PAF are un rol major în producerea inflamației și a edemului, având în plus un efect bronhoconstrictor, hipertensiv pulmonar și hipotensiv sistemic.

## 5 Morfopatologie

Pancreatita acută *interstițială, edematoasă* (forma ușoară):

- microscopic: aspect edemațiat, fără hemoragii;

- microscopic:

-- optic: edem interstițial, infiltrat inflamator, focare microscopice de necroză parenchimatoasă;

-- electronic: alterări ale organitelor, dispersarea granulelor de zimogen.

Pancreatita *necrotico-hemoragică, necrotizantă, necrotică* (forma severă):

- microscopic: arii focale sau difuze (confluente) necrotice, steato-necrotice, hemoragice;

- microscopic: necroză celulară și grăsoasă, vasculită și tromboză vasculară.

## 6 Tablou clinic

Durerea abdominală - simptomul major al PA. Caractere distinctive: debut brutal, rapid; intensitate variată; localizare inițial în epigastru și periombilical, cu iradiere "în bară", ulterior difuz spre spate, în flancuri, torace, abdomenul inferior; accentuată în decubit dorsal, ameliorată la flexia trunchiului sau în decubit ventral. Persistența durerii peste 72 ore precum și lipsa ei sunt semne de gravitate.

Greața și vărsăturile, prezente la 80% pacienți, sunt persistente (timp de cel puțin 24 ore), nu ameliorează durerea, nu sunt niciodată fecaloide și sunt influențate numai prin aspirație nazogastrică.

Examenul obiectiv evidențiază un bolnav cu stare generală profund alterată, anxios, transpirat, tahipneic, tahicardic, hipotensiune arterială, afebril sau subfebril în primele ore. Abdomenul mărit în volum, datorat ileusului dinamic, este însoțit de atenuarea zgomotelor intestinale. Apariția echimozelor periombilical (semnul Cullen) traduce hemoperitoneul și în flancuri (semnul Grey-Turner) traduce hemoragia retroperitoneală; sunt semne de pancreatită severă, dar apar rar.

Ascita pancreatică reprezintă un exsudat serocitrin, ușor tulbure, cu peste 3 g proteine/100 ml.

Pleurezia pancreatică mai frecvent pe stânga, rareori bilaterală, este datorată transportului enzimelor pancreatice la nivelul pleurei prin sânge, vasele limfatice și prin canalele transdiafragmatice.

Icterul de tip obstructiv este expresia clinică a obstrucției coledocului de capul pancreatic edemat sau de prezența unui calcul.

## 7 Explorări paraclinice

Analiza generală a sângelui: leucocitoza ( $15-20\ 000/mm^3$ ), hematocritul crescut în urma hemoconcentrației prin trecerea plasmei intraperitoneal și retroperitoneal.



Analiza biochimică a sângelui.

Sindromul enzimatic - hiperamilazemie, hiperlipazemie.

Sindromul metabolic - hiperglicemie, hipercalcemie, hipertrigliceridemie, hiperbilirubinemie, hipoalbuminemie. Aminotransferazele pot fi crescute în pancreatita de origine biliară sau alcoolică. Proteina C reactivă, deși considerată nespecifică, se corelează bine cu prognosticul pancreatitei acute. În contextul clinic sugestiv, valoarea peste 10 mg/dl sugerează pancreatita acută.

Analiza urinei: hiperamilazurie.

Explorări imagistice.

Radiografia abdominală pe gol normală în mai puțin de 50% cazuri. Poate evidenția: ileus localizat ("ansă santinelă") sau generalizat; distensia colonului transvers; semnul colonului transvers "amputat" (retezat); calcificări pancreatice (pancreatită cronică preexistentă); calculi biliari.

Radiografia toracelui poate evidenția prezența lichidului pleural, atelectazie discoidă, infiltrat pulmonar interstițial.

Examenul radiologic cu substanță de contrast al tubului digestiv: mărirea spațiului retrogastric; colonul transvers deplasat în jos; lărgirea potcoavei duodenale; pliuri duodenale îngroșate.

Ecografia abdominală: edemul pancreatic; exsudația extrapancreatică; pseudochisturi; măsoară diametrul căilor biliare.

Tomografia computerizată. Indicații: pancreatita acută severă, deteriorarea stării bolnavului cu PA sub tratament, suspiciune de apariție a complicațiilor. În pancreatita acută la CT: lărgirea limitelor pancreasului; distorsiunea și ștergerea conturilor; ductul pancreatic dilatat; prezența pseudochisturilor sau colecțiilor lichidiene. Examenul cu substanță de contrast permite aprecierea zonelor de necroză, în ariile unde perfuzia este scăzută.

Colangiopancreatografia prin RMN furnizează detalii superioare CT.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică permite vizualizarea: unui calcul inclavat în ampula Vater; stricturilor ductale; coledococelului; micilor tumori pancreatice.

Biopsia pancreatică percutană, ghidată ecografic sau prin CT, este rezervată doar pentru diferențierea unei mase tumorale.

Laparoscopia indicată în caz de incertitudine diagnostică și în lipsa ameliorării după 48 ore de tratament adecvat.

## 8 Evoluție și prognostic

Pancreatita acută ușoară (corespunde formei interstițiale) are evoluție autolimitantă, fără complicații, insuficiențe de organ, cu normalizarea tabloului clinic și biologic timp de 48 ore.

Pancreatita acută severă (corespunde formei necrotico-hemoragice) evoluează cu complicații locale (flegmon pancreatic, abces pancreatic, pseudochist acut, fistulizare, ascită pancreatică) și sistemice (extrapancreatice).

## 9 Complicații

### *Locale*

Flegmonul pancreatic, abcesul pancreatic, pseudochistul acut, fistulizarea, ascita pancreatică.

### *Sistemice*

Pleuropulmonare: pleurezie, atelectazie, SDRA.

Cardiovasculare: șoc, pericardită, tromboze arteriale, insuficiență cardiacă.

Digestive: ulcerații, hemoragii digestive.

Renale: insuficiență renală cu necroză tubulară acută.

Hematologice: CID.

Neuropsihice: encefalopatie.

Complicații metabolice: hiperglicemie, hipertrigliceridemie, hipomagneziemie, hipocalciemie, acidoză.

## 10 Tratament

Nu există un tratament specific pentru pancreatita acută, care să întrerupă procesul de autodigestie a glandei.

Întreruperea alimentației orale și aspirația continuă pe sondă nazo-gastrică.

Medicația analgică: meperidină (75-100 mg i.m. la 2-6 ore) sau pentazocin (40 mg/3-4 ore).

Susținerea funcțiilor vitale: repleție fluidică, medicație inotropă (dopamină, dobutamină), oxigenoterapie.

Susținerea nutrițională: soluție de glucoză 10% în perfuzie. Alimentația orală se reia peste 3-7 zile după dispariția durerii și normalizarea amilazemiei.

Repausul pancreasului exocrin prin mijloace directe și indirecte.

Mijloace indirecte: suprimarea alimentației orale; aspirație nazogastrică continuă; realizarea unui pH gastric neutru (alcaline pe sondă nazo-gastrică, blocați H<sub>2</sub>, anti-colinergice).

Mijloace directe: glucagon, calcitonină, somatostatină, octreotid, antagoniști ai receptorilor de colecistokinină.

Prevenirea și combaterea infecției prin administrarea antibioticelor profilactic (ciprofloxacina sau cefuroxim), curativ (imipenem + vancomicina sau conform antibioticogramei).

Inactivarea enzimelor pancreatice se face cu inhibitori de proteaze și/sau fosfolipaze (aprotinina, EDTA, camostat, plasmă proaspătă) și inhibitori elastazici.

Tratamentul chirurgical are câteva indicații clasice: prezența infecției, evoluția nefavorabilă după tratament terapeutic timp de 3 zile, PA litiazică, apariția complicațiilor.

Indicațiile de urgență imediată - în caz de abdomen acut chirurgical: peritonită, ocluzie, hemoragie, diagnostic incert.

Indicații de urgență amânată (la 48-72 ore de la debut) - perforație-peritonită, ocluzie prin stenoză, infarct mezenteric, obstrucție papilară persistentă.

Operații în urgență întârziată: necrosectomie, sechestrectomie.

Indicații operatorii tardive (la 3-6 săptămâni): drenajul pseudochisturilor mature prin anastomoză cu segmentul digestiv vecin, drenajul pseudochisturilor imature, dar complicate cu supurație, hemoragie, compresiuni, debridarea colecțiilor purulente cu drenaj.

# **P**ANCREATITA CRONICĂ

*Tema XXVIII*

## **1 Definiție**

Pancreatita cronică - boală inflamatorie evolutivă, de etiologie variată, caracterizată prin fibroză și atrofie continuă și progresivă a parenchimului pancreatic, însoțită uneori de calcificări, asociată sau nu cu manifestări de insuficiență pancreatică.

## **2 Epidemiologie**

Prevalența bolii 0,05-5%.

### 3 Etiologie

Consumul de alcool (70% cazuri). Obstacol pe canalul Wirsung (cancer de pancreas, litiază coledociană, stenoze de sfincter Oddi, ampulom vaterian, stricturi postchirurgicale). Pancreatita idiopatică (10-20%). Pancreatita tropicală.

Cauze rare: hipercalcemia (adenom paratiroidian), pancreatita ereditară, fibroza chistică a adultului, radioterapia.

### 4 Patogenie

Modificările biochimice ale sucului pancreatic. Rolul alcoolului. Formarea precipitatelor proteice. Formarea calculilor. Rolul proteinei calculilor pancreatici. Mecanismul formării chisturilor și pseudochisturilor. Dereglările autoimune. Patogenia pancreatitelor secundare.

### 5 Clasificare

Clasificarea etiologică (alcoolică, obstructivă, idiopatică, tropicală), clinică, funcțională (insuficiența pancreatică exocrină și endocrină).

Clasificarea patogenetică:

- pancreatita cronică calcifiantă (litogenă): cuprinde pancreatitele de origine alcoolică, ereditară, tropicală și idiopatică;
- pancreatita cronică obstructivă;
- pancreatita cronică autoimună.

### 6 Sindroamele clinice principale

Caracteristica și patogenia sindromului dolo, sindromului dispeptic, sindromului de malabsorbție, sindromului de insuficiență incretorie.

Durerea caracterizată prin: sediu epigastric, mai rar în hipocondrul stâng sau drept, "în centură", declanșare de mese bogate în grăsimi și alcoolizarea acută, caracter continuu de peste 24 ore, intensitate mare, atenuare de restricția alimentară.

Scăderea ponderală. Inițial consecința sitofobiei, ulterior a malabsorbției.

Sindromul dispeptic (70%). Inapetență, eructații, meteorism, garguiment, dereglări de scaun.

Icter (20%) - colestază tranzitorie.

Sindrom de malabsorbție - steatoree, azotoree, cratoree, amiloree, hipovitaminose, pierdere ponderală.

Diabetul zaharat apare tardiv, este insulinonecesitant.

## **7 Manifestări paraclinice**

Aprecierea funcției exocrine prin metode directe (testul de stimulare cu secretină sau colecistokinină, testul Lundt) și indirecte (testul cu benzoil-tirozil-PABA, testul cu pancreolauril, testul Shilling). Aprecierea digestiei intraluminale prin examenul materiilor fecale.

Aprecierea funcției endocrine (nivelul hemoglobinei glicate, testul de toleranță la glucoză, glicemie și glucozurie, insulinemie).

Examenul radiologic (clișeu panoramic abdominal, radiografia gastrointestinală cu substanță de contrast).

Examenul ultrasonografic. În stadiile avansate: neomogenitatea texturii pancreasului, contur neregulat, calcificări, chisturi, dilatarea canalului Wirsung.

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă. Vizualizarea arborelui ductal, pseudochisturilor și a malformațiilor.

Tomografia computerizată (calcificări mici, pseudochisturi pancreatice).

Rezonanță magnetică nucleară.

## **8 Diagnostic diferențial**

Pancreatita acută. Cancerul pancreatic. Alte cancere abdominale. Ulcerul duodenal. Colecistita cronică.

## **9 Evoluție**

Semnificația factorilor etiologici.

## **10 Complicații**

Complicațiile pancreatice. Pseudochisturile (necrotice, retenționale). Pseudochisturile infectate. Fistulele pancreatice. Ascita pancreatică.

Fenomene de compresie și stenoze ale organelor adiacente. Icterul mecanic. Angiocolita. Ciroza biliară secundară.

Complicații vasculare. Hemoragiile gastrointestinale. Hipertensiunea portală segmentară (compresie sau tromboză de venă splenică).

Serozite. Sindromul de malabsorbție. Complicațiile episodului acut. Diabetul zaharat. Steatonecroza subcutană sau osteoarticulară. Cancer de pancreas.

## **11 Tratament**

Combaterea factorului cauzal.

Tratamentul patogenetic:

- combaterea durerii: analgezice, inhibiția secreției pancreatice (inhibiția secreției acide gastrice, substituția enzimatică, administrarea de octreotid), reducerea stresului oxidativ pancreatic;

- tratamentul insuficienței exocrine (preparatele enzimatice, antiacidele și H<sub>2</sub>-blocantele, reducerea grăsimilor din dietă);

- tratamentul insuficienței endocrine;

- tratamentul chirurgical decompresiv.

## **12 Profilaxia**

Primară, secundară, terțiară.

# C *Tema XXIX* ANCERUL PANCREATIC

## **1 Definiție**

Termenul generic de cancer de pancreas este atribuit adenocarcinomului pancreatic, ce reprezintă 90% dintre tumorile maligne pancreatice. Tumoarea este localizată cefalic în 80% cazuri și la nivel corp-coadă în 20% cazuri.

## **2 Epidemiologie**

În țările dezvoltate constituie a 5-a cauză de deces prin neoplasm. Sexul masculin se asociază cu o incidență sporită. Vârsta 65-70 ani. Factori de risc: fumatul, pancreatita cronică, dieta bogată în grăsimi și dulciuri, expuneri profesionale la toxice chimice.



### 3 Tablou clinic

Evoluție insidioasă, manifestări nespecifice.

Durerea: surdă, profundă, localizată în regiunea epigastrică, cu iradiere în hipocondrul stâng, drept și în spațiile intercostovertebrale; se intensifică nocturn, în decubit dorsal, postprandial.

Icterul: cu apariție precoce (în localizările cefalice - compresia coledocului) sau tardivă (în localizările corp-coadă - compresia arborelui biliar prin adenopatiile hilului hepatic, peripancreatice sau metastaze hepatice). Icter colestatic, cu urină hipercromă, scaun hipocrom, prurit cutanat. Semnul Courvoisier-Terrier - vezicula biliară palpabilă, destinsă și nedureroasă (obstrucție neoplazică).

Scăderea ponderală (cu peste 10% din greutatea corporală), inapetență selectivă pentru carne. Malabsorbția pentru grăsimi și proteine. Tulburări de tranzit (diaree cu steatoree sau constipație) apar tardiv. Greață intensă și vărsături incoercibile.

Intoleranță la glucoză sau un debut de diabet zaharat (7-13%).

Obiectiv. Hepatomegalie. Splenomegalie. Ascită. Tumoră palpabilă. Tromboflebita superficială migratorie (semnul Trousseau) în stadiile tardive. Hemoragia digestivă. Sindromul anemic. Manifestările metastazelor (hepatice, pulmonare, peritoneale).

### 4 Diagnostic

Sindroame biologice: sindromul anemic, sindromul colestatic, sindromul insuficienței pancreatice exocrine, scăderea toleranței la glucoză sau sindrom hiperglicemic, sindromul insuficienței hepatorenale cu icter intens.

Markerii tumorali: antigenul carcinoembrionar, CA 19-9, CA 50, alfa-fetoproteina.

Explorări imagistice.

Examenul radiologic al cavității abdominale cu substanță de contrast: semnul derulării potcoavei duodenale; mărirea spațiului retrogastric; aspectul "treiului întors" pe conturul intern duodenal.

Ultrasonografia - test *screening* la pacienți cu obstrucție biliară presupusă. Semne directe: masă focală cu structură semisolidă, hipocogenă, cu plaje transsonice, contururi policiclice, neregulate. Semne auxiliare: tumefacții segmentare, semnul dublului canal, invadarea sau dislocuirea viscerelor din jur, carcinomatoza peritoneală.

Tomografia computerizată - în stadializarea preoperatorie: evidențierea metastazelor hepatice, adenopatiilor peripancreatice, carcinomatozei peritoneale. Tumoarea pancreatică: leziune hipodensă, cu arii chistice de necroză, excentrice, cu margini neregulate.

RMN și colangiopancreatografia prin RMN.

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (sensibilitate 95%) stenoze neregulate ale ductului pancreatic cu lungime peste 1 *cm*, semnul dublului canal. Indicațiile: amplasarea protezei endobiliare în tratamentul paliativ al icterului; suspiciune clinică neconfirmată prin alte metode.

Puncția biopsie cu ac fin, ghidată imagistic.

Stadializarea TNM - 4 stadii.

## **5 Diagnostic diferențial**

Pancreatita cronică, litiiza biliară, colangita sclerozantă, colecistita, hepatite toxice, abcesul hepatic, ulcer penetrant în pancreas, limfom retroperitoneal, colangiocarcinom, neoplazii intestinale, ginecologice.

## **6 Tratament**

Tumoare rezecabilă doar în 5% cazuri.

Tratamentul chirurgical curativ. Indicații: absența de metastaze hepatice, a extensiei vasculare sau a carcinomatozei peritoneale. Duodenopancreatectomie cefalică în localizările de cap de pancreas; splenopancreatectomie stângă în localizările corporeocaudale; pancreatectomie totală.

Tratamentul chirurgical paliativ: derivații biliodigestive în localizările cefalice cu icter; infiltrația nervilor splanhnici și a ganglionilor celiaci.

Radioterapia asociată cu chimioterapia.

Tratamentul paliativ nechirurgical: amplasarea protezei endobiliare pe cale endoscopică; drenaj biliar pe cale transcutană.

Tratamentul durerii.

# TUBERCULOZA ABDOMINALĂ

*Tema XXX*

## 1 Generalități

Tuberculoza abdominală mai des: 1. peritoneală; 2. ileocecală; 3. anorectală; 4. infecție ganglionară mezenterică; deoarece celelalte determinări (esofagiene, gastrice, duodenale, alte porțiuni ale intestinului) sunt extrem de rare.

## 2 Epidemiologie

Tuberculoza nonperitoneală abdominală primară este mai frecvent întâlnită decât tuberculoza gastrointestinală secundară tuberculozei pulmonare. Incidența are un vârf la tineri și unul la vârstnici.

Tuberculoza peritoneală ocupă locul șase după frecvența apariției tuberculozei extrapulmonare, boala poate fi întâlnită la orice vârstă, dar este mai frecventă la 25-45 ani.

### 3 Etiopatogenie

Mecanismele patogenetice: înghițirea sputei infectate cu BK (în formele deschise de tuberculoză pulmonară); răspândirea hematogenă în tbc diseminată sau miliară; ingestia laptelui sau alimentelor infectate cu bacilul Koch; prin continuitate din organele adiacente lezate.

### 4 Tuberculoza gastrointestinală

#### *Tabloul morfopatologic*

Forme macroscopice ale leziunilor intestinale: ulcerativă (în 60% cazuri); ulcerohipertrofică (în 30% cazuri); hipertrofică (10% cazuri).

#### *Manifestări clinice*

Manifestări nespecifice (inapetență, slăbiciune generală, febră, scădere ponderală, diaree sau constipație, sânge în scaun).

Durere abdominală cronică (prezentă la 80-90% pacienți).

Palpator masă abdominală densă în cadranul drept inferior (la 2/3 pacienți).

Tuberculoza anorectală se manifestă prin ulcerații, abcese sau fistule anale.

#### *Explorări paraclinice*

Testele de laborator: anemie ușoară și majorarea VSH (la 50-80% pacienți).

Testul cutanat la tuberculină este pozitiv la majoritatea pacienților cu tuberculoză intestinală, dar are valoare diagnostică redusă.

Examenul baritat poate determina ulcerații și stricturi, deformarea cecului și incompetența valvei ileocecale. Semnul lui Stierlin (lipsa de umplere a segmentului ileocecal bolnav).

Tomografia (prin RMN sau CT): îngroșarea murală concentrică a regiunii ileocecale cu sau fără dilatare intestinală proximală, limfadenopatia caracteristică în mezenterul adiacent, cu centre hipodense (necroza cazeoasă).

Colonoscopia cu biopsie ghidată - metodă de elecție. În 45% biopsiile relevă granulom cazeificat sau BAAR.

Culturi din fecale: dacă sunt pozitive pentru *M. tuberculosis* sugerează foarte posibil o etiologie micobacteriană.

#### *Diagnosticul diferențial*

Boala Crohn; limfomul și adenocarcinomul; infecție cu *Yersinia enterocolitica*; actinomicoza; amebiaza.

### 5 Tuberculoza peritoneului

#### *Manifestări clinice*

Peritonita bacilară ascitică, nedureroasă. Manifestări nespecifice: inapetență, balonări postprandiale, dureri difuze în abdomen, subfebrilitate, rareori constipație sau diaree. Obiectiv un abdomen meteorizat și mărit în volum, cu aspect "batracian".

Triada febră, ascită, testul la tuberculină pozitiv.

Peritonita cronică adezivă. Durere abdominală subcolică și constipații, manifestări nespecifice (subfebrilități, astenie, transpirații, inapetență, scădere ponderală). Palpator mase tumorale abdominale (conglomerate ganglionare), împăstare dureroasă, rețacția abdomenului.

#### *Explorări paraclinice*

Testul la tuberculină pozitiv (circa 70% pacienți).

Paracenteza diagnostică evidențiază un exsudat gălbui, cu nivelul proteinelor peste 3 g/dl, numărul leucocitelor 50-10 000 /mm<sup>3</sup>, cu predominarea limfocitelor.

Microscopia directă pentru BAAR este negativă, dar culturile sunt pozitive în aproximativ 15-20%, însă de utilitate redusă.

Modificările ecografice și ale CT sunt nespecifice (ascită închistată, adenopatie și îngroșare omentală sau mezenterică).

Laparoscopia cu biopsie ghidată - metodă excelentă de diagnostic. Aspectul laparoscopic al cavității peritoneale: noduli gălbui-albicioși < 5 mm răspândiți pe peritoneul visceral și parietal; aderențele peritoneului cu organele abdominale, uneori peritoneu îngroșat, cu exsudat vizibil. Biopsiile depistează granuloame cazeificate în circa 90% cazuri.

## **6 Management**

Regimul standard de tratament inițiat cât mai curând în cazurile dovedite sau cu suspiciune crescută. Tratamentul este, în general, similar cu cel al tuberculozei pulmonare.

Tratamentul chirurgical rezervat complicațiilor: perforații, abcese, fistule, hemoragii masive, obstrucție intestinală completă sau obstrucție ce nu răspunde managementului medical (chimioterapiei).

*Tema XXXI*  
**S**INDROMUL DE  
MALABSORBȚIE

### **1 Definiție**

Termenul definește prezența tulburărilor de utilizare digestivă a produșilor alimentari, având consecințe asupra economiei generale a organismului.

Maldigestia constă în tulburarea proceselor enzimo-digestive intraluminale sau parietale. Malabsorbția constă în tulburarea mecanismelor de transport al produșilor finiți ai digestiei prin mucoasa intestinală și căile de transport limfatice și sanguine.

## 2 Fiziopatologie

*Maldigestia.* Mecanisme: insuficiența de secreție (aclorhidrie, boli pancreatice, carența dizaharidazică); deficit de stimulare a secreției enzimatice; modificarea coordonatelor optime de activitate enzimatică; lipsa unor factori de activare enzimatică (deficit de săruri biliare); asincronismul dintre prezența bolului alimentar și secrețiile enzimatice (stomacul operat); accelerarea tranzitului intestinal.

*Malabsorbția.* Mecanisme: reducerea suprafeței absorbitive; leziuni ale mucoasei intestinale; tulburarea metabolismului intracelular (abetalipoproteinemia); blocarea transportului intracelular și a procesului de eliberare. Malabsorbții globale și selective.

Exsudația endointestinală. Procesul de exsudație a proteinelor, lipidelor și electroliților.

Popularea bacteriană intestinală. Disbioza.

Tulburările metabolice generale (metabolismul proteic și sintezele hormonale).

Carența de aport alimentar.

## 3 Clasificare

I. Sindroame de malabsorbție prin tulburări de digestie intraluminală și parietale: insuficiența pancreatică exocrină; deficit de formare micelară; cauze enterogene (carența dizaharidazică); realizate prin intervenții chirurgicale;

II. Sindroame de malabsorbție prin tulburări de absorbție;

III. Sindroame de malabsorbție în afecțiuni extradigestive: boli generatoare de stază sau ischemie; boli metabolice.

## 4 Tablou clinic

Manifestările intestinale - expresia bolii de bază. Diareea de tip cronic, tip secretor, uneori aspect steatoreic. Simptome dispeptice nespecifice. Disconfort sau durere abdominală.

Manifestările extraintestinale - expresia deficiențelor nutriționale - sindromul carențial. Deficit ponderal (cașexie). Astenie, depresie psihică, hipotensiune arterială. Semne de carență vitaminică (B, PP, K, D, A). Anemia. Tulburări hidrominerale. Deficite hormonale.

Sindromul coprologic.

## 5 Diagnostic

Explorări funcționale digestive: explorarea utilizării lipidice: teste care utilizează lipidele alimentare ca substanțe-test; teste care utilizează lipidele marcate

ca substanțe-test; explorarea utilizării hidraților de carbon: capacitatea de digestie; capacitatea de absorbție; explorarea utilizării proteinelor; explorarea absorbției vitaminice; explorarea metabolismului acizilor biliari; explorarea exsudației proteinice intestinale; explorări funcționale gastrice, hepatobiliare și pancreatice.

Examenul radiologic al tractului digestiv.

Explorări bacteriologice.

Examenul mucoasei intestinale (endobiopsia).

Explorarea motilității intestinale.

Explorări biologice.

## **6 Tratament**

Măsuri terapeutice cu caracter etiologic.

Măsuri terapeutice cu caracter patogenetic: corectarea deficitului clorhidrosecretor și enzimatic; tratamentul antibacterian (antibiotice cu spectru larg *per os* sau chimioterapice 5-7 zile) și de restabilire a eubiozei intestinale (administrarea orală de tulpini bacteriene - *B. bifidus*, *B. lactis*, *B. subtilus*); tratament antiinflamator și imunodepresiv; combaterea hiperperistaltismului; combaterea hiperexcitabilității și hiperreflectivității intestinale; modificarea mediului intestinal și medicația topică; corectarea deficitului imun.

Măsuri terapeutice cu caracter simptomatic.



## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANDREOLI T., BENNETT C., CARPENTER C., PLUM F. - Cecil esențialul în medicină, București, 1999
2. BATES B. - A guide to physical examination and history taking, Lippincott, 1991, 714 p.
3. BEGG J. D. - Abdominal X-RAYS made easy, Churchill Livingstone, 1999, 192 p.
4. BEURAN M., GRIGORESCU M., PASCU O. - Actualități în patologia pancreatică, Editura medicală universitară Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, 2005, 344 p.
5. Bolile aparatului digestiv (sub red. CIUREA P., CIUREA T.), Editura didactică și pedagogică, 1999, 436 p.
6. BOTNARU V. - Compendiu de gastroenterologie, Chișinău, 2006
7. BOTNARU V. - Examenul clinic în afecțiunile aparatului digestiv, Chișinău, 2005
8. BULIGESCU L. - Tratat de hepatogastroenterologie, AMALTEA, București, 1999, 990 p.
9. Cecil essentials of medicine (Eds ANDREOLI T. et al.), Saunders, Fifth edition, 2001, 1070 p.
10. CHIȘLEAG Gh. - Radiologie medicală, Editura Literară, București, 1986, Vol. I, 410 p.
11. CIUREA T., PASCU O., STANCIU C. - Gastroenterologie și hepatologie, Editura Medicală, București, 2003, 968 p.
12. Colegiul Medicilor din România - Ghiduri de practică medicală, vol. I, București, 2001, 496 p.
13. Colegiul Medicilor din România - Ghiduri de Practică Medicală vol.II, București, Editura Info Medica 2001, 592 p.
14. Clinical medicine (Eds. KUMAR P., CLARK M.), Saunders, 2001, 1326 p.
15. Clinical gastroenterology (KUMAR D., CHRISTENSEN J.), Saunders, 1996, 468 p.
16. Current medical diagnosis & treatment (Eds LAWRENCE M. TIERNEY, JR., STEPHEN J. et al.), McGraw-Hill, 2002, 1858 p.
17. DANIIL C. - Metode și tehnici uzuale în röntgendiagnostic, Polirom, Iași, 1999, 264 p.
18. Davidson's principles and practice of medicine, (Eds. HASLETT C., CHILVERS E., HUNTER J., BOON N.), Churchill Livingstone, 1999, 1176 p.
19. DICULESCU M., LUPU A.R. - Algoritm de diagnostic și tratament în bolile tubului digestiv, Editura Universitară "Carol Davila", Bucuresti, 1997, 150 p.
20. DIDULESCU C. - Tuberculoza trecut, prezent, viitor, Ed. Universitară "Carol Davila", Bucuresti, 2004, 590 p.

21. DUMBRAVA V. T. - Bolile ficatului, Chisinau, 2003, vol. I, 330 p.
22. Fiziopatologie medicală, Centrul Editorial-Poligrafic Medicina, Chişinău, 2002, 508 p.
23. Gastrointestinal diseases. *In*: Cecil textbook of medicine (Eds: GOLDMAN L., AUSIELLO D.), Saunders, 2004, pp. 782-892
24. Gastroenterology and Hepatology (PORRO G., GREMER M., KREJS G., RAMADORI G. et al.), McGraw-Hill, 1999, 738 p.
25. GEORGESCU D. - Semeologie medicală, Ed. Național, 1999, 1290 p.
26. GHERASIM L. - Medicină internă, Vol. III, Bolile aparatului digestiv, Editura medicală, Bucureşti, 1997
27. Ghid practic de gastroenterologie, Editura didactică și pedagogică, Bucureşti, 1996, 346 p.
28. GOVAN A., MACFARLANE P., CALLANDER R. - Pathology Illustrated, Churchill Livingstone, 1981, 866 p.
29. GUYTON A.C., CÎRMACIU R. - Fiziologia umană și mecanismele bolilor, Amaltea - W. B. Saunders, 588 p.
30. GRANCEA V. - Bazele radiologiei și imagisticii medicale, Editura Medicală, Bucureşti, 1996, 330 p.
31. GRIGORESCU M. - Tratat de gastroenterologie, Editura Medicală Națională, Bucuresti, 2001, vol. I, 820 p. și vol. II, 760 p.
32. GRIGORESCU M., PASCU O. - Tratat de gastroenterologie clinică vol. I, Editura Tehnică, Bucureşti, 1996, 814 p.
33. GRIGORESCU M. - Tratat de hepatologie, Editura Medicală Națională, Bucuresti, 2004, 1258 p.
34. Harrison Principiile medicinei interne, Teora, Bucureşti, 2001, 2838 p.
35. KEMBER P. - Imaging for junior doctors, W.B. Saunders Company, London, 2000, 146 p.
36. KUMARD., CHRISTENSEN J. - Clinical gastroenterology, Churchill Livingstone, 1996, 468 p.
37. LAM E., LOMBARD A. - Gastroenterology, Ed. Mosby, 1999, 232 p.
38. MARSCHALL S. R., GREGANTIA. M. - Netter's Internal Medicine, Ed. Icon Learning Systems, 2003, 1112 p.
39. Medicină internă, (sub red. GHERASIM L.), vol. III: Bolile digestive, hepatice și pancreatice, Editura medicală, Bucureşti 1999, 1210 p.
40. NEGOIȚĂ C. - Clinică medicală, Bucureşti, 1996, Vol. II
41. ORDEANU A. - Tratat de radiologia tubului digestiv, în 2 volume, Dacia, Cluj-Napoca, 1983
42. PANDELE GH. - Semiologie Medicală vol. II, USMF "Gr. T. Popa", Iasi, 1994
43. PASCU O. - Esențialul in gastroenterologie și hepatologie, Editura Național, Bucureşti, 2003, 546 p.
44. ROSENBAUM H. - Basic clinical diagnostic radiology, University Park Press, Baltimore, 1984, 408 p.

45. SANFORD J.P., GILBERT D.N., MOELLERING R.C., SANDE M.A. – Ghide to antimicrobial therapy, Vienna, VA (USA): Antimicrobial therapy, Inc., 1997, 134 p.
46. SOARE I. - Nume proprii în medicină, dicționar, București, 2003, 320 p.
47. STROESCU V. - Bazele farmacologice ale practicii medicale, Editura Medicală, București, 1997, 1322 p.
48. ȘERBAN V. - Medicină internă, Timișoara, 1997, Vol. IV
49. TĂNĂSESCU C. - Boli ale ficatului și pancreasului, Mondocart, București, 1999, 270 p.
50. TIERNEY L., PAPADAKIS M., MCPHEE S. - Diagnostic și tratament în practica medicală, Editura științelor medicale, București, 2001, 1474 p.
51. ȚÎBÎRNĂ GH. - Ghid de oncologie, Chișinău, 2003, 822 p.
52. ULMEANU V. - Semeologie medicală, Constanța, 1996, 602 p.
53. UNGUREANU G., COVIC M. - Terapeutică medicală, Polirom, Iași, 2000, 588 p.
54. WALLACH J. - Interpretarea testelor de diagnostic, Editura științelor medicale, 2003, 1323 p.
55. WEIR J., MURRAY A. - Clinical Imaging, Mosby-Wolfe, London, 1998, 246 pp.
56. ГРИГОРИЕВ П.Я., Яковенко А.В. - Клиническая гастроэнтерология, Медицинское информационное агентство, Москва, 1998, 646 с.
57. КАЦ Д., МАС К., ГРОСКИН С. - Секреты рентгенологии, БИНОМ, Москва, Диалект, Санкт-Петербург, 2003, 704 с.
58. ЛИНДЕНБРАТЕН Л. Д. - Медицинская рентгенология, Медицина, Москва, 1984, 382 с.
59. МАКНЕЛЛИ П. - Секреты гастроэнтерологии, БИНОМ, Москва, 1999, 1022 стр.
60. МАРШАЛЛ В. Дж. - Клиническая биохимия, Москва, 2002, 253-274 стр.
61. РОЗЕНШТРАУХ Л. С. - Рентгенодиагностика, Медицина, Москва, 1987, 640 с.
62. Руководство по медицине, Мерк, Шарп и Доум, том I, Москва, "Мир", 1997, 1046 стр.
63. Руководство по ультразвуковой диагностике, (под ред. ПАЛМЕРА П.), Всемирная Организация Здравоохранения, Женева, 2000, 334 стр.
64. Терапевтический справочник Вашингтонского университета, (под ред. Ч. КЭРИ, Х. ЛИ, К. ВЕЛТЪЕ), Москва, 2000, 880 стр.
65. ХАЗАНОВ А.И. - Диагностика и лечение внутренних болезней, Медицина, Москва, 1992, 526 с.
66. Заболевания печени и желчных путей, (под ред. АПРОСИНА З, МИХИН Н.), Москва, 2002, 860 стр.
67. ЗАТУРОФФ М. - Симптомы внутренних болезней, Практика, Москва, 1997, 436 с.

## Alte cărți ale autorului

- **Hipertensiunea arterială: aspecte clinice** Chișinău, 1996, 192 p.
- **Bolile cardiovasculare: aspecte de diagnostic** Chișinău, 1997, 350 p.
- **Examenul clinic în afecțiunile aparatului respirator** (cu A.Gavriliuc și Raisa Hotineanu) Chișinău, 1998, 96 p.
- **Medicină internă. Lucrări practice** (colectiv) Chișinău, 1999, 156 p.
- **Pnemoniile: ghid de practică medicală** Chișinău, 1999, 100 p.
- **Astmul bronșic: ghid de practică medicală** (cu Sofia Cojocar și Ludmila Panfil) Chișinău, 2000, 95 p.
- **Bolile aparatului respirator** (colectiv) Chișinău, 2001, 638 p.
- *Lucrare distinsă cu Premiul Academiei de științe din Moldova în 2003*
- **Elemente de nefrologie** (colectiv) Chișinău, 2002, 228 p.
- **Atelectazia pulmonară** (cu Oxana Bărbieru, A.Cebotari, A.Gavriliuc) Chișinău, 2003, 38 p.
- **Pnemoniile: ghid de practică medicală** (cu A.Gavriliuc, Doina Rusu) Chișinău, 2004, 68 p.
- **Boli cardiovasculare** (colectiv) Chișinău, 2004, 492 p.
- **Dislipidemiile: ghid de practică medicală** (cu Alexandru Corlăteanu) Chișinău, 2004, 102 p.
- **Semiologia radiologică a toracelui** (colectiv) Chișinău, 2005, 384 p.
- **Examenul clinic în afecțiunile aparatului digestiv** (cu A.Gavriliuc) Chișinău, 2005, 118 p.
- **Compendiu de gastroenterologie** (colectiv) Chișinău, 2006, 512 p.
- **Elemente de nefrologie ediție revizuită** (colectiv) Chișinău, 2007, 214 p.
- **Evaluarea funcțională respiratorie** (cu Alexandru Corlăteanu) Chișinău, 2007, 100 p.
- **Pneumonitele interstițiale idiopatice** (colectiv) Chișinău, 2007, 222 p.
- **Medicina internă: breviar. Modulul pneumologie** (colectiv) Chișinău, 2008, 210 p.
- **Профилактика артериальной гипертензии** (în limba rusă) (cu A.Izvorean) Chișinău, 1992, 192 p.
- **Очерки клинической кардиологии** (în limba rusă) (colectiv) Chișinău, 2003, 492 p.
- **Обследование при болезнях дыхательной системы** (în limba rusă) (cu A.Gavriliuc, A.Corlăteanu) Chișinău, 2005, 144 p.
- **Обследование при болезнях органов пищеварения** (în limba rusă) (cu A.Gavriliuc) Chișinău, 2006, 182 p.