



Victor BOTNARU

**COMPENDIU
DE GASTROENTEROLOGIE**

Chişinău 2006

Victor BOTNARU

**COMPENDIU
DE GASTROENTEROLOGIE**

Chişinău 2006

CZU
B

ISBN

©

V.Botnaru

*Dedicată memoriei
decanului Andrei Banaru*

Victor BOTNARU doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră medicină internă nr.2, Universitatea de medicină și farmacie N.Testemițanu, Chișinău; Internist principal netitular la Ministerul sănătății și protecției sociale; Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova

AU COLABORAT:

Tatiana BELEUȚĂ doctor în medicină, conferențiar universitar, catedra medicină internă nr.2, Universitatea de medicină și farmacie N.Testemițanu, Chișinău

Nicodim BELEV doctor habilitat în medicină, Institutul oncologic, Chișinău

Evelina BORȘOȘ medic rezident, catedra medicină internă nr.2, Universitatea de medicină și farmacie N.Testemițanu, Chișinău

Alexandru GAVRILIUC asistent universitar, catedra medicină internă nr.2; director, Centrul de testare a manoperelor, Universitatea de medicină și farmacie N.Testemițanu, Chișinău

Viorel ISTRATE șef serviciu chirurgie, Spitalul clinic al Ministerului sănătății și protecției sociale, Chișinău

Daniela MARGINE medic rezident, catedra medicină internă nr.2, Universitatea de medicină și farmacie N.Testemițanu, Chișinău

Oxana MUNTEANU secundar clinic, catedra medicină internă nr.2, Universitatea de medicină și farmacie N.Testemițanu, Chișinău

Stela PETRAȘIȘIN secundar clinic, catedra medicină internă nr.2, Universitatea de medicină și farmacie N.Testemițanu, Chișinău

Angela SELIVANOV medic internist, Spitalul municipal Sf. Arhanghel Mihail, Chișinău

Eugen TCACIUC doctor în medicină, conferențiar universitar, catedra medicină internă nr.5, Universitatea de medicină și farmacie N.Testemițanu, Chișinău

Vladimir VATAMAN doctor în medicină, profesor universitar; catedra morfopatologie, Universitatea de medicină și farmacie N.Testemițanu, Chișinău

AU CONTRIBUIT LA ICONOGRAFIE

Ion BALICA	- doctor în medicină, șef secție chirurgie toracică, Spitalul clinic republican, Chișinău
Vasile BAIRAC	- profesor universitar, Institutul oncologic, Chișinău
Anatolie CEBOTARI	- doctor în medicină, Spitalul municipal Sfântul Arhanghel Mihail, Chișinău
Mihai Canariov	- Centrul medicină de urgență, Chișinău
Alexandru CORLĂTEANU	- asistent universitar, catedra medicină internă nr.2, Universitatea de medicină și farmacie N.Testemițanu, Chișinău
Veronica DAMIAN	- medic rezident, catedra medicină internă nr.2, Universitatea de medicină și farmacie N.Testemițanu, Chișinău
Mihai EFTODI	- doctor în medicină, Centrul de diagnosticare medicală, Chișinău
Romeo GAIDĂU	- specialist imagistică, Spitalul municipal Sfântul Arhanghel Mihail, Chișinău
Gheorghe LISNIC	- specialist imagistică, Spitalul municipal Sfântul Arhanghel Mihail, Chișinău
Semion MARGA	- doctor în medicină, Spitalul clinic republican, Chișinău
Ruslan PRETULA	- morfopatolog, Spitalul municipal Sfântul Arhanghel Mihail, Chișinău
Valeriu PRIPA	- specialist imagistică, Spitalul clinic republican, Chișinău
Doina RUSU	- asistent universitar, catedra medicină internă nr.2, Universitatea de medicină și farmacie N.Testemițanu, Chișinău
Serghei RUSU	- doctor în medicină, conferențiar universitar, catedra morfopatologie, Universitatea de medicină și farmacie N.Testemițanu, Chișinău
Sergiu RUSU	- specialist chirurgie toracică, Spitalul clinic republican, Chișinău
Rodica STAVER	- medic rezident, catedra medicină internă nr.2, Universitatea de medicină și farmacie N.Testemițanu, Chișinău
Ina TATAR	- medic rezident, catedra medicină internă nr.2, Universitatea de medicină și farmacie N.Testemițanu, Chișinău
Elena VOLCOVSKI	- specialist radiolog, Spitalul clinic republican, Chișinău

Alte monografii ale autorului

- **Hipertensiunea arterială: aspecte clinice** Chișinău, 1996, 192 p.
- **Bolile cardiovasculare: aspecte de diagnostic** Chișinău, 1997, 349 p.
- **Examenul clinic în afecțiunile aparatului respirator** (cu A.Gavriliuc și Raisa Hotineanu)
Chișinău, 1998, 96 p.
- **Pnemoniile: ghid de practică medicală** Chișinău, 1999, 100 p.
- **Astmul bronșic: ghid de practică medicală** (cu Sofia Cojocaru 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, 37 p.
- **Pnemoniile: ghid de practică medicală** (cu A.Gavriliuc, Doina Rusu) Chișinău, 2004, 68 p.
- **Boli cardiovasculare: aspecte de diagnostic** (colectiv) Chișinău, 2004, 492 p.
- **Dislipemiile: 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.
- **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.

CUPRINS

ABREVIERI	19
Capitolul I. RAPEL ANATOMOFIZIOLOGIC <i>V.Botnaru</i>	23
Esofagul.....	23
Stomacul.....	25
Duodenul.....	29
Intestinul subțire.....	29
Digestia și absorbția proteinelor.....	31
Digestia și absorbția glucidelor.....	32
Digestia și absorbția lipidelor.....	34
Absorbția în ileonul terminal.....	36
Peptidele gastrointestinale.....	38
Rolul protectiv al intestinului subțire.....	38
Intestinul gros.....	39
Pancreasul.....	39
Ficatul.....	42
Căile biliare și vezicula.....	46
Capitolul II. SIMPTOME FUNCȚIONALE ÎN AFECȚIUNI DIGESTIVE <i>V.Botnaru</i>	51
Durerea abdominală.....	51
Originea.....	51
Caracterele durerii.....	53
Sediul.....	53
Iradieră.....	55
Modul în care durerea este percepută de către bolnav.....	56
Evoluția în timp.....	56
Factori de agravare și factori de alinare.....	57
Manifestările asociate.....	58
Hemoragia gastrointestinală.....	58
Hemoragia digestivă superioară.....	60
Hemoragia digestivă inferioară.....	62
Malabsorbția.....	64
Patogenic și clasificare patogenetică	64
Diareea.....	68
Mecanisme patogenetice.....	68
Diareea secretorie.....	68
Diareea osmotică.....	69
Diareile inflamatorii.....	70
Diareea prin tulburări de motilitate.....	71
Constipația.....	73
Disfagia.....	73
Vărsătura.....	77

Capitolul III. EXAMENUL OBIECTIV ÎN AFECȚIUNILE APARATULUI DIGESTIV	
<i>A.Gavriliuc, V.Botnaru</i>	81
Inspecția specială.....	83
Mirosul aerului expirat.....	83
Suprafața externă a obrazilor.....	84
Limba.....	85
Dinții.....	86
Gingiile.....	87
Planșeul bucal.....	87
Bolta palatină.....	87
Vălul palatin și lueta.....	88
Faringele și amigdalele.....	88
Esofagul.....	89
Inspecția abdomenului.....	90
Poziția și aspectul ombilicului.....	93
Aspectul suprafeței abdominale.....	93
Auscultația abdomenului.....	95
Percuția abdomenului.....	97
Palparea abdomenului.....	100
Capitolul IV. METODE COMPLEMENTARE DE EXPLORARE A APARATULUI DIGESTIV	
<i>V.Botnaru</i>	119
Examenul radiologic.....	119
Examenul radiologic al abdomenului pe gol.....	120
Examenul radiologic al esofagului.....	122
Examenul radiologic al stomacului și duodenului.....	124
Examenul radiologic al intestinului.....	127
Examenul radiologic al intestinului subțire.....	127
Radioscopia și/sau radiografia abdominală.....	128
Examenul peroral baritat al intestinului subțire.....	129
Enterocлизма.....	129
Examinarea retrogradă, prin reflux a intestinului subțire.....	130
Examenul radiologic al colonului.....	131
Metode radiologice de examinare monocontrast.....	131
Irigoscopia în dublu contrast.....	132
Tomografia computerizată.....	138
Examenul cu ultrasunete.....	138
Rezonanța magnetică nucleară.....	139
Endoscopia.....	141
Endoscopia digestivă superioară.....	141
Enteroscopia.....	142
Anuscopia.....	142
Rectoromanoscopia.....	143
Colonoscopia.....	143
Semiologia endoscopică generală.....	146
Examinarea radiologică a căilor biliare.....	148
Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică.....	150
Laparoscopia.....	151

Capitolul V. MEDICAȚIA DE BAZĂ ÎN AFECȚIUNILE DIGESTIVE	
<i>E. Teaciu, V. Botnaru</i>	153
Aminosalicilații.....	153
Antiacidele.....	154
Antibiotice.....	155
Amoxicilina.....	156
Claritromicina.....	157
Doxiciclina.....	157
Ciprofloxacina.....	157
Metronidazolul.....	158
Medicația antidiareică.....	158
Loperamida.....	158
Colestiramin.....	159
Medicația antimuscarinică.....	160
Medicația antisecretorie.....	160
Blocantele receptorilor H ₂ -histaminergici.....	160
Inhibitorii pompei de protoni.....	162
Compușii de bismut.....	163
Corticosteroizii.....	163
Corticosteroizii cu efect local.....	164
Ciclosporina.....	165
Azatioprina și 6-mercaptopurina.....	165
Medicația citoprotectoare.....	166
Sucralfat.....	166
Analogii prostaglandinelor.....	167
Enzimele pancreatice.....	167
Prochineticee.....	167
Metoclopramida.....	167
Cisaprida.....	168
Domperidona.....	168
Medicația antivirală.....	169
Interferonii.....	169
Interferonii pegilați.....	172
Analogii de nucleotide.....	172
Ribavirina.....	172
Lamivudina.....	173
Famciclovir.....	173
Chelatoarele metalelor grele.....	174
D-penicilamina.....	174
Laxativele.....	175
Laxativele ce măresc volumul scaunelor.....	175
Laxativele saline.....	175
Laxativele stimulante.....	176
Bisacodil.....	176
Picosulfatul de sodiu.....	177
Laxativele hiperosmotice.....	177
Lactuloza.....	177
Hepatoprotectoarele.....	178

Silimarina.....	178
Fosfolipide esențiale.....	179
Acidul ursodeoxicolic.....	180
Ademetionina.....	181
Antispasticele.....	181
Blocantele canalelor de calciu.....	181
Blocantele canalelor de sodiu.....	182
Inhibitorii fosfodiesterazei.....	183
M-colinoblocantele.....	184
Coleretice.....	185
Colagoge.....	186
Capitolul VI. SINDROAME ESOFAGIENE	
<i>V.Botmaru, Stela Petrașișin, Daniela Margine.....</i>	189
Acalazia.....	189
Etiopatogenie.....	189
Tablou clinic.....	190
Diagnostic.....	191
Complicații.....	192
Tratament.....	192
Boala de reflux gastroesofagian.....	193
Etiopatogenie.....	193
Tablou clinic.....	194
Diagnostic.....	195
Diagnosticul diferențial.....	196
Complicații.....	197
Tratament.....	198
Sindromul Barrett.....	201
Tablou clinic.....	201
Diagnostic.....	201
Complicații.....	201
Tratament.....	202
Hernia hiatală.....	203
Patogenie.....	203
Tablou clinic.....	204
Complicații.....	204
Diagnostic.....	204
Tratament.....	205
Diverticuli esofagieni (<i>împreună cu Oxana Munteanu</i>).....	207
Etiopatogenie.....	207
Diagnostic.....	208
Complicații.....	208
Tratament.....	210
Tumori esofagiene.....	211
Clasificare.....	213
Tablou clinic.....	213
Diagnostic.....	213
Tratament.....	213

Capitolul VII. SINDROAME GASTRICE <i>V.Botnaru, A.Gavriliuc</i>	215
Gastritele cronice (<i>împreună cu Stela Petrașișin</i>).....	215
Clasificare.....	216
Gastrita cronică bacteriană (tip B).....	221
Gastrita cronică atrofică.....	224
Gastrita cronică atrofică autoimună (tip A).....	225
Gastrita cronică atrofică predominant antrală.....	227
Gastritele chimice.....	228
Gastrita cronică de reflux.....	228
Gastrita medicamentoasă.....	229
Gastrita alcoolică.....	230
Forme speciale de gastrită cronică.....	230
Gastrita granulomatoasă.....	230
Gastrita eozinofilică.....	231
Gastrita hiperplastică Menetrier.....	232
Gastrita limfocitară.....	233
Gastropatia portal-hipertensivă.....	234
Ulcerul gastric și duodenal.....	235
Incidență, prevalență și risc relativ.....	235
Etiologie.....	238
Fiziopatologie.....	240
Manifestări clinice.....	242
Investigații.....	242
Diagnostic diferențial.....	246
Tratament medicamentos.....	247
Tratament chirurgical.....	251
Complicațiile ulcerului peptic.....	252
Neoplasmele stomacului.....	255
Adenocarcinomul stomacului.....	255
Limfomul gastric.....	265
Alte tumori ale stomacului.....	265
Suferințele stomacului operat (<i>împreună cu Stela Petrașișin</i>).....	267
Clasificare.....	267
Fiziopatologia stomacului operat.....	267
Ulcerul peptic postoperator.....	268
Sindromul postprandial precoce.....	270
Sindromul postprandial tardiv.....	271
Diareea.....	272
Sindromul de ansă aferentă.....	272
Gastrita de reflux.....	273
Refluxul gastro-esofagian.....	274
Cancerul primitiv de bont gastric.....	274
Tulburările metabolice carentiale.....	275
Capitolul VIII. AFECȚIUNILE INTESTINULUI <i>V.Botnaru</i>	277
Enteropatia glutenică.....	277
Etiologie.....	278
Morfofpatologie.....	278

Manifestări clinice.....	279
Examenele paraclinice.....	279
Management.....	280
Prognostic și complicații.....	281
Bolile intestinale inflamatorii idiopatice: colita ulcetro-hemoragică și boala Crohn (împreună cu <i>Evelina Borșoș</i>).....	282
Epidemiologie.....	282
Etiologie și patogenie.....	282
Colita ulcerosă.....	283
Morfopatologie.....	283
Clasificare.....	284
Manifestări clinice.....	285
Complicații locale și sistemice.....	286
Diagnostic.....	290
Tratament.....	291
Prognostic.....	292
Boala Crohn.....	293
Morfopatologie.....	293
Manifestări clinice.....	294
Diagnostic.....	295
Diagnostic diferențial.....	296
Tratament.....	297
Prognostic.....	298
Cancerul colorectal (<i>împreună cu N.Belev</i>).....	299
Incidență.....	299
Stări precanceroase.....	299
Factori de risc.....	300
Morfopatologie.....	302
Diagnostic.....	305
Diagnostic diferențial.....	310
Extinderea.....	311
Prognostic.....	311
Principii de tratament.....	312
Metode de depistare în rândul populației.....	313
Diverticuloza colonică.....	316
Fiziopatologie.....	316
Morfopatologie.....	317
Diverticuloza colonică necomplicată.....	319
Complicațiile infecțioase și inflamatorii.....	319
Diverticulitele.....	320
Abcesul peridiverticular.....	322
Peritonite.....	323
Fistule.....	324
Ocluzia intestinală.....	325
Complicații hemoragice.....	325
Sindromul de intestin iritabil.....	328
Epidemiologie.....	328
Fiziopatologie.....	328

Diagnostic.....	330
Simptomatologia funcțională.....	330
Importanța anamnezei.....	331
Examenul obiectiv.....	331
Exame complementare.....	332
Diagnostic diferențial.....	333
Evoluție și prognostic.....	333
Tratament.....	334
Capitolul IX. SINDROAMELE DIN AFECȚIUNI PANCREATICE	
<i>V.Botnaru, Oxana Munteanu.....</i>	335
Pancreatita cronică.....	335
Epidemiologie.....	335
Etiologie.....	336
Patogenie.....	336
Manifestări clinice.....	339
Examenul obiectiv.....	340
Examenul paraclinic.....	341
Diagnostic diferențial.....	346
Evoluție.....	347
Complicații.....	349
Tratament.....	351
Profilaxie.....	354
Pancreatita acută.....	355
Epidemiologie.....	355
Etiologie.....	355
Patogenie.....	356
Manifestări clinice.....	357
Explorări paraclinice.....	358
Evoluție.....	363
Complicații.....	363
Tratament.....	363
Cancerul pancreatic.....	366
Epidemiologie.....	366
Tabloul clinic.....	366
Examenul biologic.....	368
Explorări imagistice.....	369
Diagnostic diferențial.....	372
Tratament.....	372
Prognostic.....	373
Capitolul X. SINDROAMELE DIN AFECȚIUNI HEPATICE	
<i>V.Botnaru.....</i>	375
Icterul (<i>împreună cu Stela Petrașișin</i>).....	375
Fiziopatologia sindromului icteric.....	375
Metabolismul bilirubinei.....	375
Etiologie.....	376
Diagnosticul sindromului icteric.....	379

Etapa clinică.....	379
Etapa de laborator.....	380
Etapa de investigare a căilor biliare.....	381
Hepatitele cronice.....	382
Definiție.....	382
Etiologie.....	382
Morfopatologie.....	383
Manifestări clinice.....	387
Diagnostic.....	387
Tratament.....	389
Hepatita cronică virală B.....	389
Epidemiologie.....	389
Evoluția naturală a infecției cu VHB.....	390
Structura virusului hepatic B.....	391
Patogeneza infecției cu virus hepatic B.....	393
Mecanismele persistenței virusului și cronicizării infecției cu VHB.....	394
Tabloul clinic.....	395
Diagnostic.....	396
Starea de purtător cronic inactiv.....	398
Tratamentul HVB.....	398
Profilaxia HVB.....	399
Hepatita cronică virală D.....	400
Epidemiologie.....	400
Structura virusului hepatic D.....	400
Patogenie.....	401
Tabloul clinic.....	401
Diagnostic.....	402
Morfopatologie.....	402
Tratamentul HVD.....	402
Profilaxia HVD.....	402
Hepatita cronică virală C.....	403
Epidemiologie.....	403
Structura virusului hepatic C.....	403
Evoluția naturală a infecției cu VHC.....	404
Patogenie.....	405
Morfopatologie.....	406
Tablou clinic.....	406
Diagnostic.....	407
Tratamentul HVC.....	407
Hepatita autoimună (<i>împreună cu Angela Selivanov</i>).....	409
Epidemiologie.....	409
Patogeneie.....	409
Manifestări clinice.....	411
Diagnostic.....	412
Tratament.....	413
Ciroza hepatică (<i>împreună cu Tatiana Beleuță și E.Tcaciuc</i>).....	415
Definiție.....	415
Epidemiologie.....	415

Etiologie.....	415
Patogenie.....	416
Morfopatologie.....	417
Clasificare.....	419
Manifestări clinice.....	419
Particularitățile clinicodiagnostice în funcție de factorii etiologici.....	423
Explorări paraclinice în ciroza hepatică.....	424
Teste de laborator.....	424
Probe de laborator sugestive pentru diagnosticul etiologic.....	425
Diagnostic histologic.....	426
Explorări instrumentale.....	426
Diagnosticul pozitiv.....	428
Diagnostic diferențial.....	428
Evoluție și prognostic.....	430
Complicațiile cirozei hepatice.....	431
Tratamentul cirozelor hepatice.....	434
Capitolul XI. AFECȚIUNILE DE CĂI BILIARE	
<i>V.Botnaru, Tatiana Beleuță, Oxana Munteanu, V.Istrate.....</i>	443
Diskineziile biliare.....	443
Etiopatogenie.....	444
Diskineziile veziculei biliare.....	444
Diskineziile sfincterului Oddi.....	445
Investigații paraclinice.....	446
Diagnosticul diferențial în diskineziile biliare.....	447
Tratament.....	447
Profilaxia.....	448
Colecistita acută.....	448
Etiopatogenie.....	448
Morfopatologie.....	449
Tabloul clinic.....	449
Explorări paraclinice.....	451
Diagnostic diferențial.....	451
Complicații.....	452
Tratament.....	452
Colecistita cronică.....	453
Etiopatogenie.....	453
Morfopatologie.....	453
Clasificarea colecistitei cronice.....	453
Tablou clinic.....	454
Explorări paraclinice.....	455
Diagnostic diferențial.....	456
Tratament.....	456
Litiază biliară.....	457
Etiopatogenie.....	457
Tablou clinic.....	459
Forme clinice speciale ale litiazei biliare.....	460
Explorări paraclinice.....	461

Diagnostic diferențial	463
Complicații.....	464
Tratament.....	465
Capitolul XII. TUBERCULOZA ABDOMINALĂ	
<i>V.Botnaru, Stela Petrașișin, A.Gavriliuc</i>	469
Tuberculoza gastrointestinală.....	471
Tuberculoza peritoneului.....	475
Management.....	477
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	478
GLOSAR	481
ANEXE	493
INDEX	501

R APEL ANATOMOFIZIOLOGIC

Esofagul

Esofagul reprezintă un tub musculo-membranos cu lungimea de aproximativ 25 cm cu funcția principală de transportare a alimentelor din faringe spre stomac. Capătul inferior se află la aproximativ 40 cm de la arcadele dentare (util de reținut în efectuarea examenului endoscopic).

Contractia mușchiului *cricofaringean* (numit *sfincterul esofagian superior* sau *sfincterul faringoesofagian*) asigură închiderea capătului proximal al esofagului. Doar în timpul deglutiției acest mușchi se relaxează.

Cele două straturi musculare ale esofagului (unul intern - circular, și cel extern - longitudinal) se contractă și se relaxează, asigurând peristaltismul. În treimea superioară a esofagului mușchii sunt striați, în treimea inferioară - mușchi netezi, iar în treimea medie sunt prezenți mușchi de ambele tipuri.

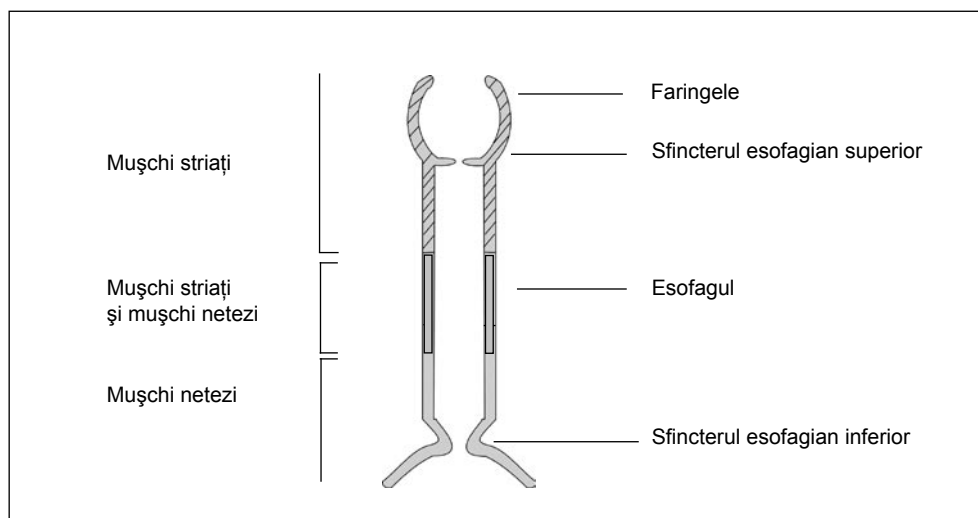


Fig. 1.1

Aspecte anatomice ale tractului gastrointestinal superior.

Faringele, sfincterul esofagian superior și treimea superioară a esofagului sunt constituite din mușchi striati. Treimea inferioară a esofagului și sfincterul esofagian inferior sunt constituite din mușchi netezi. În treimea medie sunt prezenți atât mușchii striati, cât și mușchii netezi.

Între straturile musculare este situat plexul nervos mienteric, care realizează coordonarea activității de deglutiție și activității peristaltice.

Mucoasa este acoperită cu un epiteliu pluristratificat pavimentos, care trece în epiteliu cilindric gastric în apropierea sfincterului gastroesofagian, separația fiind bruscă. Cu ochiul liber locul de modificare a epiteliului are aspectul unei linii festonate (linia Z), utilizată ca reper endoscopic precis.

Spre deosebire de sfincterul esofagian superior, la capătul distal al esofagului nu există o structură musculară distinctă, astfel că *sfincterul esofagian inferior* este mai curând o entitate fiziologică, care asigură tonusul muscular sporit în repaus la capătul distal esofagian în vederea prevenirii sau reducerii refluxului gastroesofagian.

Etapa voluntară a *deglutiției* este urmată de procese involuntare (reflexe complexe și bine coordonate la nivelul centrului deglutiției din bulbul rahidian) ce implică faringele, laringele, mușchii gâtului și esofagul. Sfincterul esofagian superior se relaxează, permițând astfel alimentelor să treacă liber din faringe în esofagul superior. Con tracția mușchilor faringelui se transmite spre esofag, în care apare o undă peristaltică rapidă (*con tracția peristaltică primară*), ce propulsează alimentele prin esofag.

Urmează relaxarea sfincterului esofagian inferior pentru a permite trecerea bolului alimentar în stomac. Deschiderea sfincterului esofagian inferior este reglată de către nervul vag prin fibre peptidergice (VIP în calitate de mediator).

În cazul în care contracția peristaltică primară nu reușește să elibereze esofagul de bolul alimentar, apare *contracția peristaltică secundară*, care este mediată de plexul nervos mienteric. Unda contractilă începe în locul distensiei esofagului și se propagă spre stomac, asigurând golirea esofagului de alimente.

Stomacul

Funcțiile stomacului sunt multiple (*tabelul 1.1*).

Din punct de vedere anatomic în stomac se disting cardia, regiunea fundică, corpul și regiunea antrală (*antrum*) (*figura 1.2*).

Stomacul are trei straturi musculare: unul intern cu dispoziție oblică a fibrelor, cel mijlociu - circular și extern - longitudinal.

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

La intrarea în stomac se află sfincterul gastroesofagian, iar la ieșire - sfincterul piloric, format prin îngroșarea stratului muscular circular.

Pe lângă miliardele de celule singulare secretoare de mucus (*celule caliciforme, celule mucoase*) ce se află răspândite pe toată suprafața stomacului, mucoasa gastrică mai posedă două tipuri importante de glande tubulare: glandele *oxintice* (sau *fundice, corporeale*) și glandele *pilorice*.

Glandele oxintice sunt în număr de câteva milioane repartizate preponderent în corpul stomacal și doar în număr mic în regiunea fundică. Ele secretă (*figura 1.3*) acid clorhidric (*celulele parietale* sau *oxintice*), pepsinogen (*celulele principale* sau *celulele peptice*) și mucus (*celulele mucoase*). Celulele parietale, odată cu secreția acidului clorhidric, secretă și *factorul intrinsec* (glicoproteina necesară pentru absorbția vitaminei B₁₂) și *gastroferina* (facilitează absorbția fierului).

Tabelul 1.1

FUNȚIILE STOMACULUI

Motorie	Rezervor pentru alimente în vederea reglării deplasării chimului alimentar
Exocrină (intraluminal)	Amestecarea alimentelor cu secretul gastric
	Reglarea pătrunderii alimentelor în intestinul subțire
	Acid clorhidric
	Pepsinogen
	Mucus
	Bicarbonat
	Factor intrinsec
Endocrină	Gastroferină
	Apă
	Gastrină
	Somatostatină

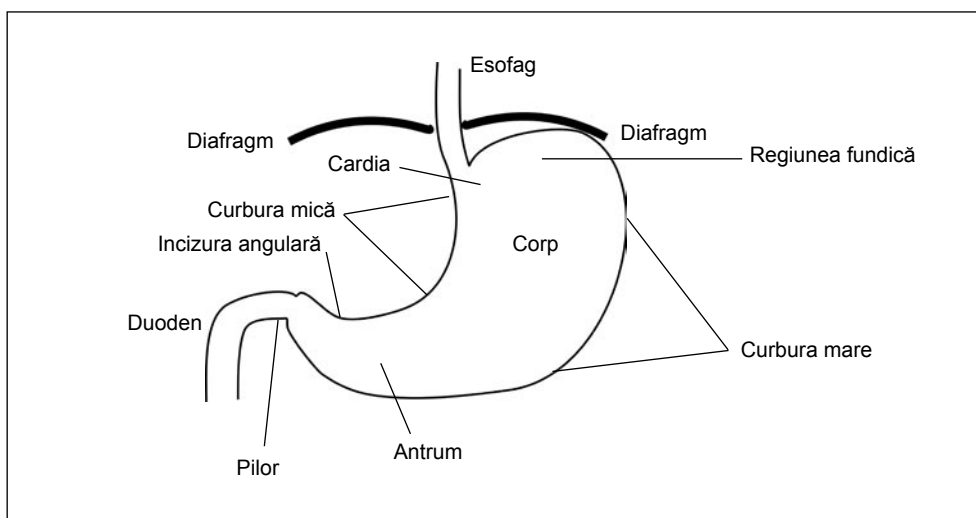


Fig. 1.2
Aspecte anatomice ale stomacului.

Glandele pilorice (localizate în porțiunea antrală a stomacului) secretă în special mucus, dar și cantități reduse de pepsinogen; ele mai produc și hormoni: *gastrină* (celulele G), *somatostatină* (celulele D).

Ionii de hidrogen acompaniați de ionii de clor sunt secretați datorită activității ATP-azei hidrogen/potasice din membrana apicală a celulelor parietale (*pompa de hidrogen, pompa protonică*). Mediul acid sterilizează conținutul stomacal și duce la transformarea pepsinogenului (precursorul proteazei) în pepsină, care este enzima activă.

Celulele parietale conțin (*figura 1.4*) receptori pentru acetilcolină (receptori muscarinici M_3), pentru gastrină (asupra receptorilor de gastrină mai poate acționa și colecistokinina datorită similitudinii structurale) și pentru histamină (H_2 -receptori). Fiecare dintre aceste substanțe stimulează secreția acidă. Ele majorează nivelul Ca^{2+} intraplasmatic prin generarea de inositol trifosfat. Histamina mai produce o creștere a AMP ciclic, efect care poate fi contracarat prin acțiunea prostaglandinei E_2 . Atât ionii de Ca^{2+} , cât și AMPc stimulează pompa de protoni apicală cu creșterea eliberării ionilor de hidrogen în lumen.

Hormonii *gastrina* (secretată de celulele G aflate în antrum) și *somatostatina* (secretată de celulele D aflate în toate zonele stomacului) participă la modularea secreției și motilității gastrice (*figura 1.5*): gastrina stimulează, iar somatostatina conduce la supresia secreției acide. Celulele G secretă gastrina ca răspuns la prezența alimentelor

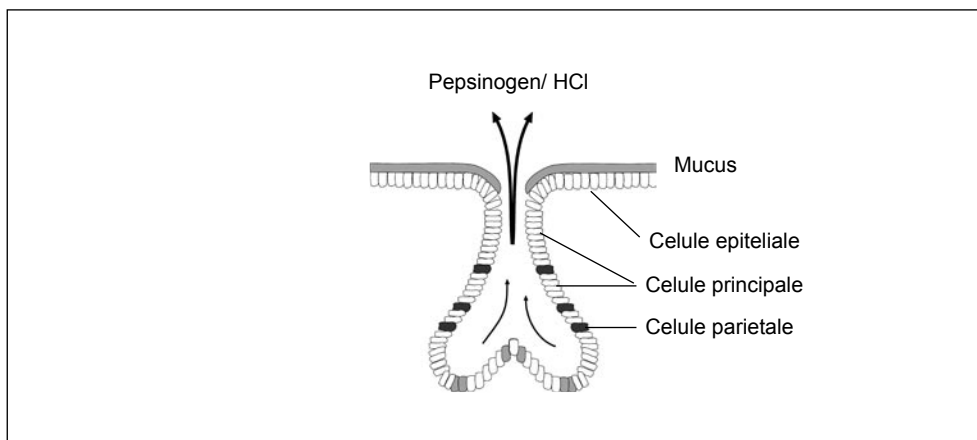


Fig. 1.3

Glandele corpului stomacal (glandele oxintice). Diverse celule glandulare au funcții specifice. Celulele parietale (oxintice) secretă acidul clorhidric și factorul intrinsec. Celelalte sunt celulele secretoare de mucus, celulele enterocromafine și celulele principale. Celulele principale produc pepsinogenul - precursorul pepsinei.

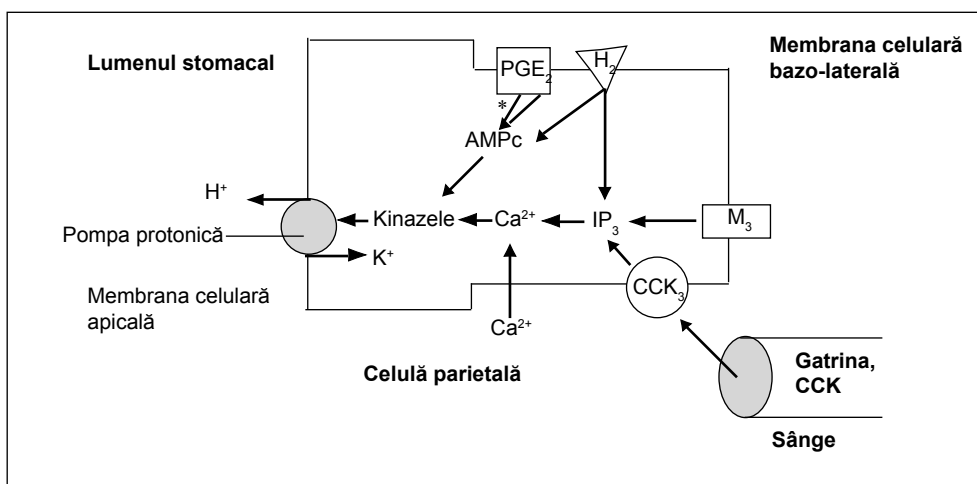


Fig. 1.4

Reglarea secreției acide în celulele parietale ale stomacului. Celulele conțin receptori pentru acetilcolină (receptori muscarinici M_3), gastrină (asupra receptorilor de gastrină mai poate acționa și colecistokina CCK_3 datorită similitudinii structurale) și histamină (H_2 -receptori). Fiecare dintre aceste substanțe stimulează secreția acidă. Ele majorează nivelul Ca^{2+} intraplasmatic prin generarea de inositol trifosfat (IP_3). Histamina mai produce suplimentar o creștere a acidului monofosfat ciclic (AMPc), efect care poate fi contracarat prin acțiunea prostaglandinei E_2 (PGE_2). Atât ionii de Ca^{2+} , cât și AMPc stimulează pompa de protoni apicală cu creșterea eliberării ionilor de hidrogen în lumen. * - efect inhibitor.

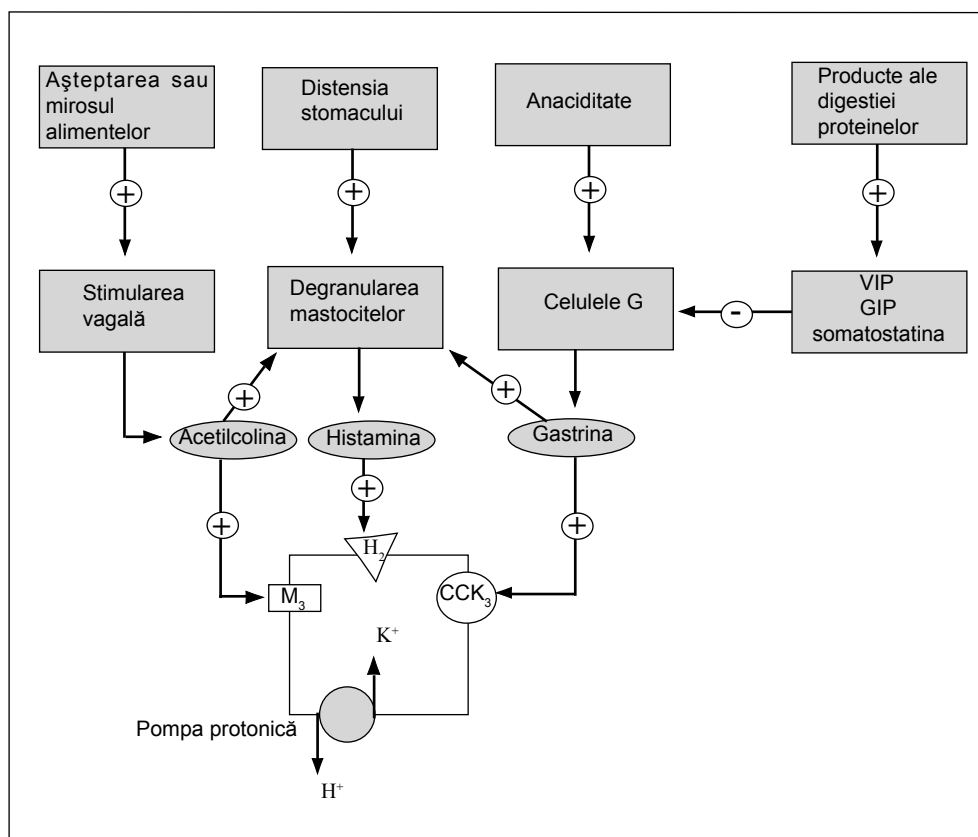


Fig. 1.5

Mecanismele de reglare a secreției acide.

Celulele G - celulele secretoare de gastrină; M₃ - receptori muscarinici M₃; CCK₃ - receptori de gastrină și colecistokinină; H₂-receptori de histamină H₂; VIP - peptidul intestinal vasoactiv; GIP - polipeptidul gastric inhibitor sau peptidul insulinotrop glucozdependent (*gastric inhibitory polypeptide* sau *glucose-dependent insulinotropic peptide*).

în lumenul stomacal și la eliberarea neuronală a unui polipeptid - GRP (*gastrin releasing peptide*) sau altfel zis *bombezină*.

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

În regiunea fundică și corpul stomacal în vecinătatea celulelor parietale sunt situate celulele enterocromafine, care produc histamina, ce realizează acțiune paracrină asupra celulelor parietale. Eliberarea histaminei de către celulele enterocromafine este stimulată prin acetilcolină sau gastrină.

Duodenul

Duodenul este partea cea mai proximală a intestinului subțire. Are forma literei C, capul pancreasului fiind situat în concavitate. Căile biliare și pancreatice se revarsă în porțiunea medie a duodenului la nivelul papilei Vater (*figura 1.6*).

Glandele Brunner din mucoasa duodenală secretă un mucus alcalin menit să neutralizeze aciditatea conținutului gastric. Acțiune similară au bila și sucul pancreatic.

Intestinul subțire

Intestinul subțire are lungimea de aproximativ 6 m la măsurătoare *postmortem* și semnificativ mai mică *in vivo* datorită tonusului muscular și undelor peristaltice, care modifică în permanență conformația anselor jejunului și ileonului. Plecând de la duoden, primele 2/3 ale intestinului subțire reprezintă *jejunul*, iar cealaltă treime - *ileonul*. Nu există o limită strictă anatomică între jejun și ileon.

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

Mucoasa formează niște falduri (*plicile mucoasei, valvulele conivente*), care măresc suprafața de absorbție de 3 ori (*figura 1.7*).

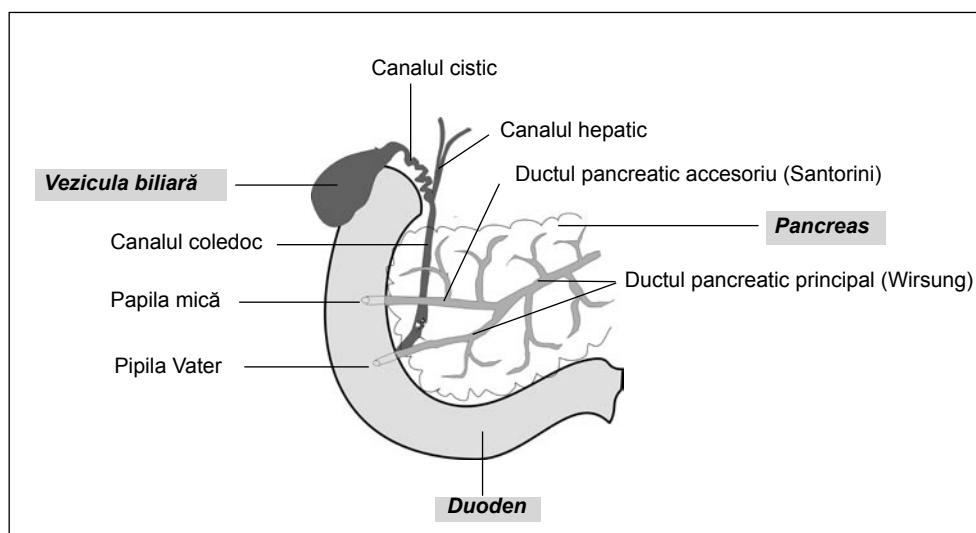


Fig. 1.6
Schema relațiilor anatomice dintre duoden, pancreas și sistemul biliar.

Pe mucoasa intestinului subțire sunt, de asemenea, niște prelungiri de aproximativ 1 mm denumite *vilozități intestinale* (*vilii intestinali*) și criptele intestinale (*criptele lui Lieberkuhn*), care sporesc de încă 10 ori suprafața de absorbție a substanțelor nutritive (figura 1.7).

Vilozitățile sunt acoperite de celulele epitelului cilindric intestinal (*enterocite*), iar axul lor este constituit din vase sanguine și limfatice în interiorul *lamina propria*.

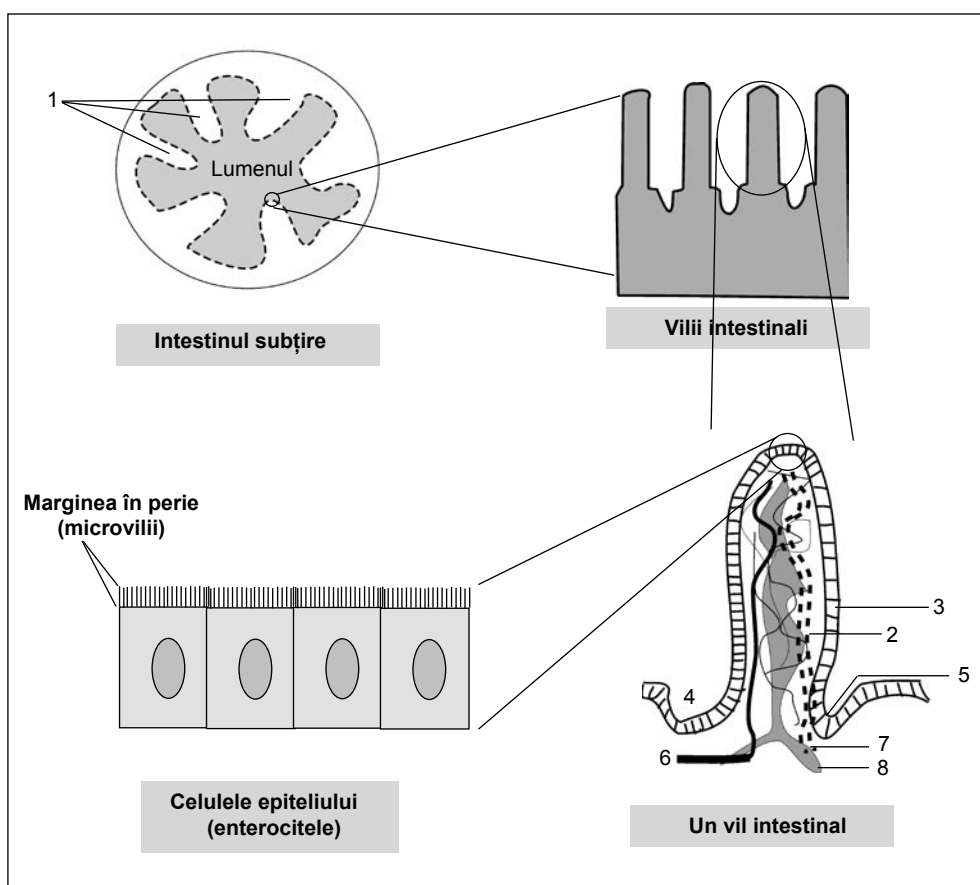


Fig. 1.7

Structura mucoasei intestinului subțire.

1 - valvule conivente; 2 - *lamina propria* a vilozității (conține: vase sanguine, vas limfatic central, fibre nervoase, celule musculare netede, țesut conjunctiv, limfocite, plasmocite, eozinofile); 3 - epitelul vilozității (celule absorbtive, celule caliceale); 4 - lumenul criptei intestinale (Lieberkuhn); 5 - epitelul criptei (celule nediferențiate, celule enterocromafine, celule caliceale); 6 - arteriolă; 7 - venulă; 8 - vas limfatic central (cheliferul central).

De-a lungul intestinului subțire se observă agregate de țesut limfatic, care devin deosebit de pregnante în ileon (*plăcile Peyer*).

Diversi constituenți nutritivi sunt absorbiți predominant în diferite porțiuni ale intestinului subțire (*tabelul 1.2*), datorită prezenței proteinelor transportatoare specializate (pentru majoritatea substanțelor nutritive) pe membrana enterocitelor porțiunilor respective.

Absorbția activă a glucozei și electroliților (*fig. 1.8*) este urmată de trecerea pasivă transepitelială a apei din lumen. Co-transportul glucozei și sodiului este relevant în tratamentul de rehidratare: eficiența maximă în corecția enterală a depleției volemice o au soluțiile bazate pe sodiu și glucoză.

Digestia și absorbția proteinelor

Debutează în mediul acid al stomacului, unde pepsina începe hidroliza proteinelor în polipeptide. Continuă în porțiunea proximală a intestinului subțire, în special datorită enzimelor proteolitice pancreatice (endo-peptidaze și exo-peptidaze) (*fig. 1.9*), care sunt eliberate în lumenul duodenal sub forma de proenzime. Transformarea proenzimelor în enzime active (*figura 1.10*) este reglată de *enterokinază* (altfel denumită *enteropeptidază*), secreția căreia de către enterocite este reglată de colecistokinină.

Tabelul 1.2

DISTRIBUȚIA ABSORBȚIEI MAXIME A DIVERSELOR SUBSTANȚE NUTRITIVE

SUBSTANȚA	INTESTINUL SUBȚIRE			COLONUL
	proximal	mediu	distal	
Glucidele (glucoza, galactoza etc)	++	+++	++	0
Aminoacizii	++	+++	++	0
Vitaminele hidrosolubile și liposolubile (cu excepția B ₁₂)	+++	++	0	0
Anticorpii la nou-născut	+	++	+++	?
Acizii grași cu molecula lungă (absorbția și conversia în trigliceride)	+++	++	+	0
Acizii biliari	+	+	+++	
Vitamina B ₁₂	0	+	+++	0
Ca ²⁺	+++	++	+	?
Cl ⁻	+++	++	+	+
Fe ²⁺	+++	++	+	?
K ⁺	+	+	+	Sec.
Na ⁺	+++	++	+++	+++
SO ₄ ²⁻	++	+	0	?

Sec. - rezultatul net este de secreție potasică atunci când concentrația kaliului în lumenul colonic este sub 25 mmol/l.

Intestinul subțire este capabil să absoarbă produsele digestiei proteice fie sub formă de aminoacizi, ori de dipeptide sau tripeptide. Oligopeptidele mai mari sunt hidrolizate în aminoacizi de către enzimele marginii în perie a enterocitelor înainte de a pătrunde în celulă. Aici aminoacizii fie că sunt utilizați pentru necesitățile celulare sau, în mare parte, părăsesc celula prin membrana bazo-laterală și trec în sânge.

Digestia și absorbția glucidelor

Cele mai importante surse de glucide din alimente sunt *zaharoza* (*sucroza*, sau popular zahărul rafinat), *lactoza* (un dizaharid din lapte), *amidonul* (polizaharid cu moleculă mare prezent în toate alimentele) și *glicogenul* (amidonul animalier).

Amidonul este hidrolizat inițial până la maltoză (un dizaharid) sau până la alți polimeri mici de glucoză (*figura 1.11*). Apoi aceștia împreună cu alte dizaharide importante, lactoza și zaharoza, sunt hidrolizați până la monozaharidele *glucoză*, *galactoză* și *fructoză*.

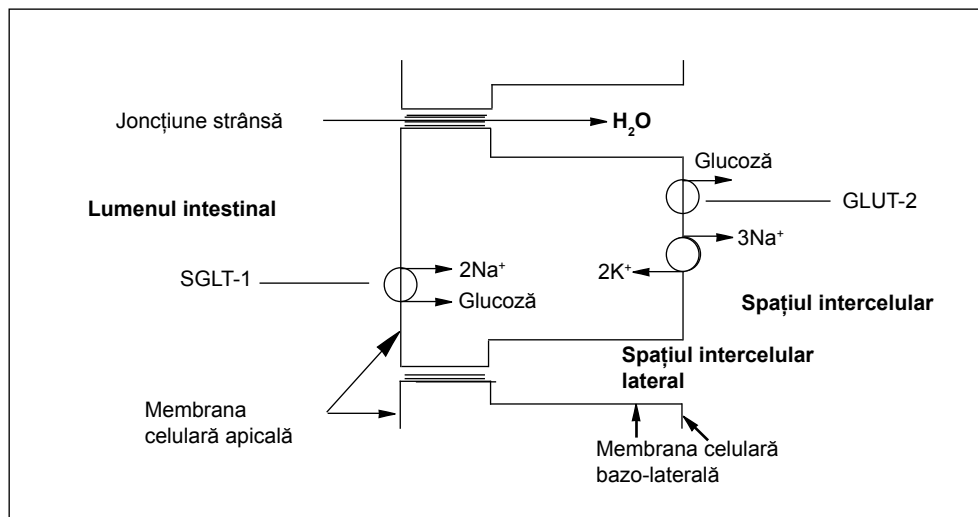


Fig. 1.8

Absorbția sodiului și glucozei în celulele epitelului intestinului subțire.

Sodiul este eliminat din enterocit în spațiul intercelular prin funcționarea ATP-azei Na^+/K^+ prezentă în membrana bazo-laterală a celulelor epiteliale. Concentrația sa intracelulară scade dramatic. Sodiul intraluminal în exces difuzează în celulă. Datorită prezenței unei proteine specializate (*carrier*) în membrana apicală (*sodium dependent glucose transporter - SGLT-1*) are loc co-transportul glucozei cu sodiul (doi ioni de sodiu la o moleculă de glucoză). Ulterior glucoza părăsește enterocitul prin difuziune facilitată datorită prezenței proteinei transportatoare denumite GLUT-2. Deci, absorbția glucozei se face prin transport activ secundar, energia fiind asigurată de gradientul de concentrație a sodiului.

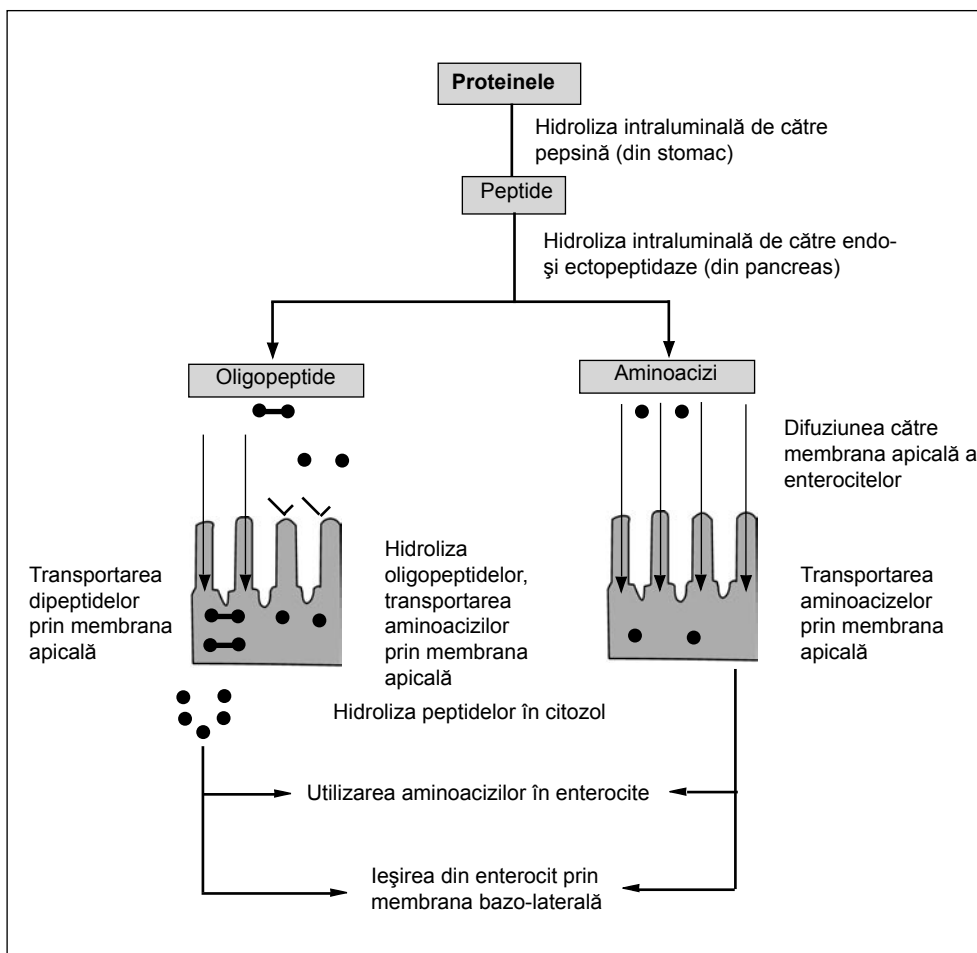


Fig. 1.9
Digestia și absorbția proteinelor.

Hidroliza amidonului începe în cavitatea bucală sub influența *amilazei salivare* (cunoscută și sub denumirea de *ptialină*), secretată în principal de glanda parotidă. Acidul clorhidric din stomac asigură într-o mică măsură hidroliza suplimentară a amidonului. În fine, cea mai mare parte a procesului de hidroliză a amidonului se produce în porțiunile superioare ale intestinului subțire sub influența *amilazei pancreatice*.

Cele patru enzime *lactaza*, *zaharaza*, *maltaza* și *alfa-dextrinaza*, care sunt localizate în microviliile marginii în perie a enterocitelor (tabelul 1.3), scindează dizaharidele și polimerii mici de glucoză în monozaharide absorbabile: *glucoză*, *galactoză* și *fructoză*. Glucoza și galactoză sunt absorbite prin transport activ secundar (figura 1.8), pe când fructoză trece în enterocit prin difuzie facilitată.

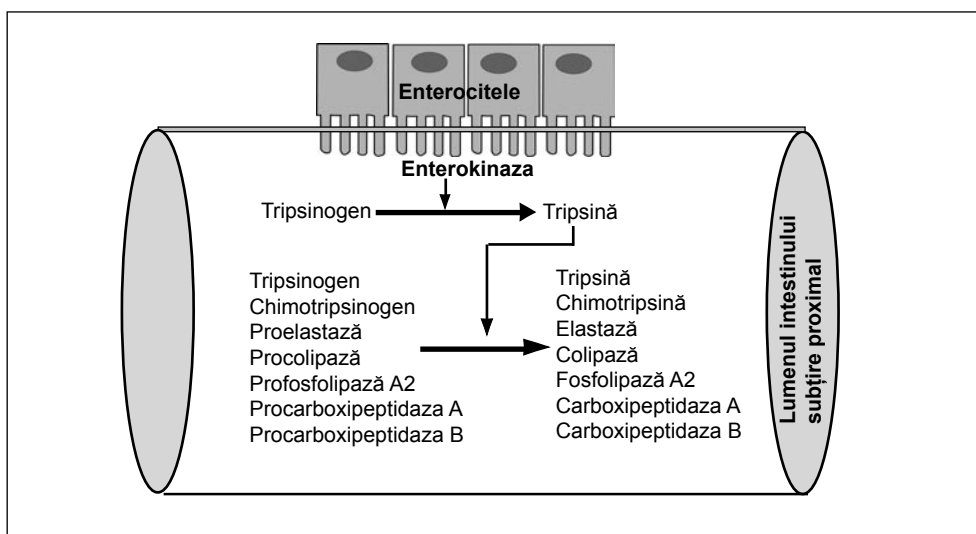


Fig. 1.10
Activarea intraluminală a enzimelor pancreatice.

Eficacitatea proceselor de digestie și absorbție glucidică nu este absolută: până la 20% din glucidele alimentare potențial digerabile ajung în colon, unde sunt supuse metabolismului bacterian. Rezultă în special acizii grași, care sunt absorbiți, dar se mai formează și cantități importante de metan și hidrogen (meteorism).

Cea mai frecventă cauză a malabsorbției glucidice este insuficiența de lactază.

Digestia și absorbția lipidelor

Doar cantități minime de lipide pot fi digerate în stomac sub influența lipazei gastrice. În proporție de 95-99% digestia lipidelor se desfășoară în intestinul subțire, în principal sub influența *lipazei pancreatice*.

Tabelul 1.3

DIGESTIA GLUCIDELOR DE CĂTRE ENZIMELE MARGINII ÎN PERIE A ENTEROCITELOR

<u>Enzima</u>	<u>Substratul</u>	<u>Produsele</u>
Zaharaza	Zaharoza	Glucoză, fructoză
Lactaza	Lactoza	Glucoză, galactoză
Maltaza	Maltoza,	Glucoză
	alți polimeri ce conțin	
	3-9 resturi glucidice	
<i>Alfa</i> -dextrinaza	Dextrani	Glucoză

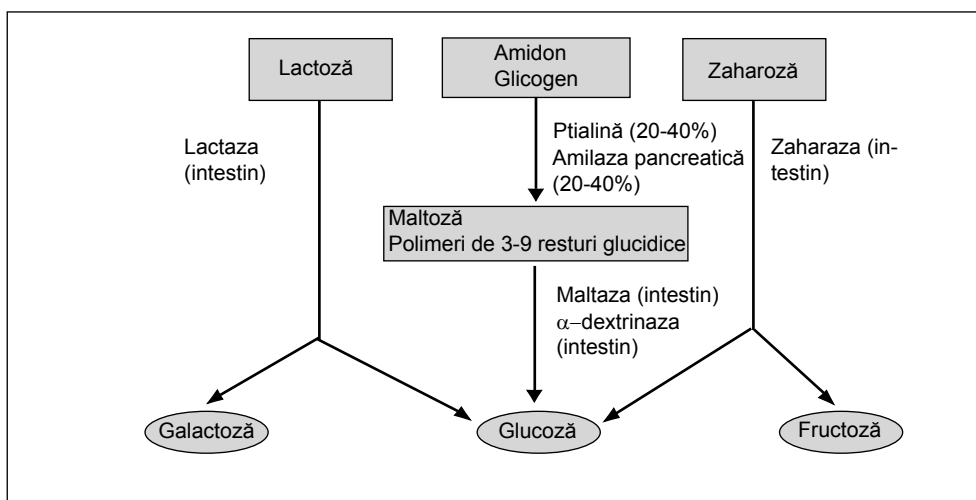


Fig. 1.11
Digestia glucidelor.

Primul pas în digestia intestinală a lipidelor îl constituie *emulsionarea* lor (fragmentarea globulelor de grăsime în picături mai mici) sub acțiunea în special a sărurilor biliare, dar și a lecitinei.

Apoi, sub acțiunea lipazei pancreatice, cea mai mare parte a lipidelor este scindată în *beta*-monogliceride și acizi grași, care sunt absorbiți în mod pasiv datorită formării de *miceli* cu sărurile biliare.

Date fiind dimensiunile mici ale acestor miceli și încărcătura electrică mare 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. În prezența unei cantități suficiente de acizi biliari se absorb aproximativ 97% din lipide, în absența acizilor biliari - doar 50-60%.

Esterii de colesterol sunt hidrolizați de *esteraza pancreatică*.

În mod normal se absorb peste 95% din lipidele alimentare. 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 (în special chilomicroni). Din *chelișerul central* al vilozităților intestinale chilomicronii sunt propulsați împreună cu limfa către ductul toracic pentru a se vărsa în vene.

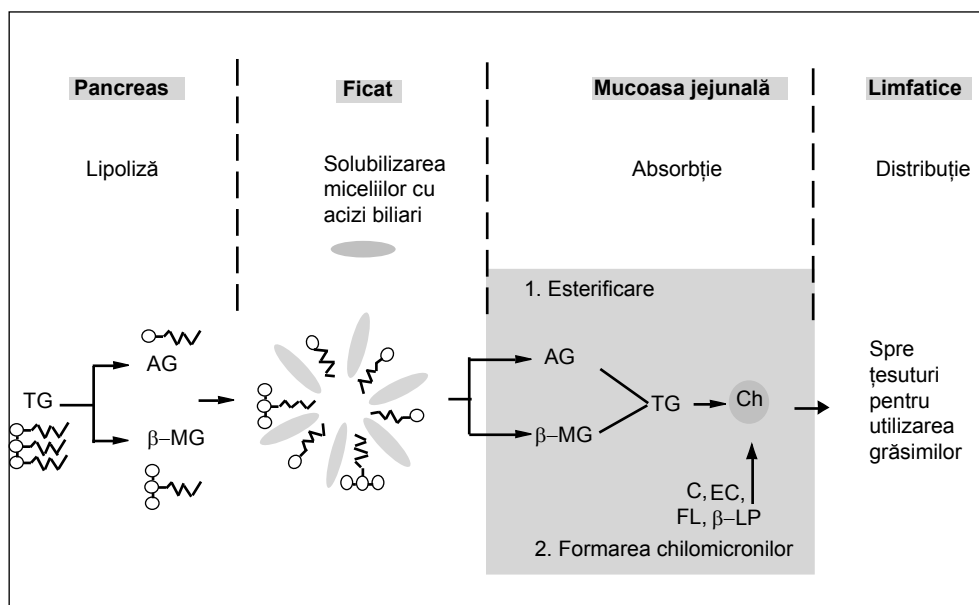


Fig. 1.12

Digestia și absorbția grăsimilor.

Schema arată rolul pancreasului, ficatului, mucoasei intestinale și căilor limfatice în aceste procese. TG - trigliceride; AG - acizi grași; β-MG - beta-monogliceride; Ch - chilomicroni; C - colesterol; EC - esterii de colesterol; FL - fosfolipide; β-LP - beta-lipoproteine.

Absorbția în ileonul terminal

Ileonul terminal este specializat în reabsorbția acizilor biliari, realizând reciclarea entero-hepatică.

În această porțiune a intestinului subțire mai are loc reabsorbția vitaminei B₁₂ împreună, într-un singur complex, cu *factorul intrinsec gastric* (o glicoproteină secretată de celulele parietale gastrice). Se consideră că factorul intrinsec stimulează endocitoza vitaminei B₁₂ de către enterocitele ileonului terminal.

Pentru absorbția vitaminei B₁₂ este necesară păstrarea funcției exocrine a pancreasului. Saliva umană conține o proteină (denumită *proteina R*), capabilă să se lege cu vitamina B₁₂ într-un complex cu o afinitate mai mare față de cea a factorului intrinsec. Proteina R rămâne legată de vitamină până când acest complex ajunge în duoden, unde prin acțiunea hidrolitică a enzimelor pancreatice vitamina este eliberată, devenind posibilă legătura cu factorul intrinsec și absorbția ulterioară. Astfel, pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină gravă pot prezenta carență de vitamină B₁₂.

Tabelul 1.4

PRINCIPALELE PEPTIDE GASTROINTESTINALE

PEPTIDUL	LOCUL PREDOMINANT DE FORMARE	ROL FIZIOLOGIC DE BAZĂ
Gastrina	Antrumul stomacal (celulele G)	Stimularea secreției acide în stomac Rol trofic pentru mucoasa gastrică
Colecistokinina	Mucoasa părții proximale a intestinului subțire (celulele I)	Stimularea secreției pancreatice Stimularea contracției veziculei biliare
Secretina	Mucoasa părții proximale a intestinului subțire (celulele S)	Stimularea secreției pancreatice
Motilina	Mucoasa duodenală și a porțiunilor mai distale (celulele M)	Reglarea complexului motor interdigestiv al motilității intestinale
GIP (<i>gastric inhibitory polypeptide</i> sau <i>glucose-dependent insulinotropic peptide</i>)	Mucoasa părții proximale a intestinului subțire (celulele K)	Stimularea secreției de insulină Inhibarea secreției acide în stomac
VIP (<i>vasoactive intestinal peptide</i>)	Fibrele nervoase ale tractului gastrointestinal	Reglarea circulației sangvine și a secreției
Nerotensina	Mucoasa părții distale a intestinului subțire și a colonului (celulele N)	? "Frâna ileală"
Somatostatina	Celulele D ale mucoasei și fibrele nervoase din întreg tractul gastrointestinal	Inhibarea secreției și motilității în tractul gastrointestinal
Peptidul Y	Mucoasa părții distale a intestinului subțire și a colonului (celulele L)	? "Frâna ileală" Inhibarea golirii stomacului, a secreției pancreatice și tranzitului intestinal
Peptidul pancreatic	Pancreasul	? <i>Feedback</i> -ul de inhibare pancreatică și a secreției biliare
Bombesina GRP (<i>gastrin releasing peptide</i>)	Mucoasa tractului intestinal și pancreasul	Stimularea secreției exocrine pancreatice Stimularea secreției acide gastrice
Enteroglucagon	Mucoasa părții distale a intestinului subțire și a colonului (celulele L)	? Troficitatea intestinală

Peptidele gastrointestinale

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

Mucoasa tractului gastrointestinal conține celule endocrine (repartizate pe arii largi, celule solitare sau în grup, dar care nu formează glande endocrine) ce secretă substanțe capabile să acționeze local (efect *paracrin*) sau la distanță (acțiune *endocrină*, iar substanța reprezintă un *hormon*).

Pentru a fi considerată hormon gastrointestinal substanța trebuie să corespundă anumitor criterii:

(1) secretată ca răspuns la un stimul fiziologic și transportată cu sângele la celulele-țintă, unde realizează un efect fiziologic;

(2) acțiune independentă de oricare activitate nervoasă;

(3) posibilitatea de izolare, purificare, identificare chimică și sinteză.

Doar 4 substanțe corespund acestor exigențe și sunt considerate hormoni gastrointestinali: gastrina, colecistokina, secretina și peptidul gastric inhibitor (GIP).

Doar un singur peptid gastrointestinal are efect paracrin (efect la o mică distanță de locul secreției) - somatostatina, care realizează efecte inhibitorii pe tot tractul GI. O altă substanță cu efect paracrin demonstrat - histamina - nu este un peptid.

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

În afară de coordonarea proceselor digestive substanțele endocrine, paracrine și neurocrine intervin în reglarea creșterii și dezvoltării epiteliului, în apariția senzației de sațietate, în formarea răspunsului inflamator (*tabelul 1.4*).

Rolul protectiv al intestinului subțire

Imunologia intestinului subțire

Zone de țesut limfatic pot fi găsite în structurile aparatului respirator, ale tractului urogenital, în conjunctivă, dar preponderent în tractul digestiv, și în special, în intestinul subțire. Acest țesut limfatic asociat mucoaselor (*MALT - mucosa-associated lymphoid tissue*) constituie 25% din țesutul limfatic al organismului.

Plăcile Peyer reprezintă agregate de țesut limfatic (*MALT*) și se întâlnesc pretutindeni în intestinul subțire și, cu o incidență semnificativ mai joasă, prin tot tractul gastrointestinal.

În tractul digestiv structurile sistemului imun au menirea de:

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

Bariera mecanică a mucoasei

Este formată de stratul de mucus, secretat de către celulele caliciforme ale mucoasei, membranele enterocitelor și joncțiunile strânse dintre celulele epiteliale.

Celulele epitelului digestiv se află într-o permanentă renovare, iar cele din intestinul subțire - la fiecare 48 ore.

Intestinul gros

Intestinul gros începe cu cecul, posterior de care se află apendicele. Se mai disting porțiunea ascendentă, transversă, descendentă și sigmoidă ale colonului, după care urmează 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.

Mișcările contractile sunt de două tipuri.

Primul tip este segmentarea (contractia circulară), care provoacă amestecarea (nu însă și propulsarea conținutului luminal); se facilitează absorbția electroliților și a apei.

Mișcările propulsive ("mișcările în masă") apar de câteva ori pe zi și deplasează bolul fecal spre rect. Apariția lor este facilitată postprandial (prin reflexul gastrocolic și prin acțiunea CCK și a motilinei) și de iritația colonului (spre exemplu, în colita ulcerosă mișcările în masă persistă aproape tot timpul).

Pancreasul

Pancreasul este o glandă anexă a tubului digestiv cu funcție exocrină, cât și endocrină.

Este situat retroperitoneal în abdomenul superior: capul se află în curbura duodenului, iar corpul și coada se extind retroperitoneal spre hilul splenic, pe o porțiune de 12-15 cm. Capul pancreasului este în strânsă legătură anatomică cu o serie de 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 este reprezentat de *insulele Langerhans* (pachete de celule endocrine răspândite în tot țesutul pancreatic), ale căror celule beta secretă insulină, celulele alfa secretă glucagon, celulele PP secretă polipeptidul pancreatic (PP), iar celulele D secretă gastrină și somatostatina.

Pancreasul exocrin constituie cea mai mare parte a glandei - 90% din masă, 2% revenindu-i pancreasului endocrin și 8% structurilor stromale. Are o structură tubuloacinoasă: celulele secretoare formează acini, care mai departe se grupează în lobuli (*figura 1.13*).

Celulele acinare secretă enzime digestive și cloruri (Cl⁻). Enzimele eliberate sub forma activă sunt lipaza, amilaza și ribonucleaza, celelalte fiind eliberate sub formă inactivă (proenzima) și activate în duoden în cascadă enterokinaza-tripsină (*fig. 1.10*).

Acinii drenează prin canalicule (ducturi) care 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. La o parte din subiecți capul pancreasului este străbătut de *canalul pancreatic mic (accesor, suplimentar sau 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 (pH se ridică la 3,5-4,0 - nivel la care enzimele pancreatice devin catalitic active). Debitul secreției este stimulat de secretină.

Secreția pancreatică este de aproximativ 1-2 l/24 ore, dar poate crește prin stimulare până la 4-6 l/24 ore.

Reglarea secreției pancreatice

Au fost stabilite trei faze ale secreției pancreatice: *cefalică, gastrică și intestinală*, care reglează respectiv 10%, 25% și 50-75% din volumul secreției.

Faza cefalică este declanșată la imaginarea sau vederea alimentelor, de către gustul și mirosul acestora. Secreția pancreatică este stimulată prin fibrele vagale colinergice direct, dar mai ales indirect (prin eliberarea secretinei și colecistokininei). Uneori, în vagotomiile tronculare ce interesează și ramurile intestinale ale nervului vag, eliberarea acestor substanțe de către mucoasa duodenală este extrem de redusă și se dezvoltă maldigestia.

Faza gastrică este declanșată de destinderea stomacului și se realizează prin reflexe vagovagale.

Faza intestinală este cea principală și se realizează în special prin enterohormonii *secretina* și *colecistokinina*, substanțe secretate în enterocite.

Secretina (polipeptid din 27 aminoacizi) este sintetizată în mucoasa duodenală și eliberată ca răspuns la pH-ul acid și la prezența de aminoacizi în lumenul duodenal. Secretina stimulează secreția H₂O și a bicarbonatului din celulele epitelului ducturilor pancreatice.

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

Deoarece secretina și CCK sunt sintetizate în mucoasa duodenală, unele afecțiuni cu lezarea mucoasei la acest nivel (sprue, duodenite parazitare) se pot solda cu o insuficiență pancreatică exocrină relativă (sinteză scăzută a acestor două substanțe stimulative pentru funcția pancreatică).

În leziunile gastrice cu carență de HCl (rezeccii gastrice, gastrite cronice anacide) apare o reducere a eliberării de secretină (care este dependentă de pH-ul acid duodenal) cu dezvoltarea insuficienței pancreatice exocrine relative și maldigestie parțială.

Actualmente este dovedită prezența unei anse de *feedback* în reglarea secreției pancreatice: activitatea proteazelor intraduodenale suprimă nivelele circulante de CCK, deci, și secreția pancreatică. Pe aceasta se bazează administrarea enzimelor pancreatice (proteaze) cu scopul de reducere a secreției pancreatice mediate prin CCK și, implicit, a durerilor la pacienții cu pancreatite cronice.

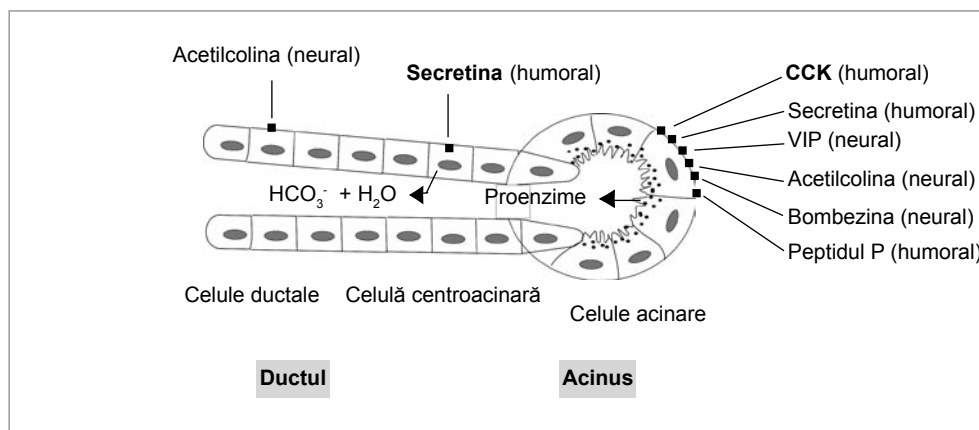


Fig. 1.13

Structura și funcția acinusului pancreatic - unitate morfofuncțională a pancreasului exocrin. Celulele epitelului ductal secretă apă și radicali alcalini (bicarbonat) ca răspuns la stimularea secretinei. Celulele acinare eliberează enzimele/proenzimele digestive din granulele zimogene. Acest proces este stimulat de către hormonul colecistokinina (CCK), precum și de eliberarea în neuroni a acetilcolinei, a peptidului intestinal vasoactiv (VIP) și a bombesinei (*gastrine releasing peptide* - GRP). Secreția pancreatică este inhibată de către tripsina din lumenul duodenal, care micșorează nivelul circulant de CCK (nu este prezentat în schemă) și de către hormonul insular PP (peptidul P).

În reglarea secreției pancreatice exocrine un rol modulator le revine și produșilor activității pancreatice endocrine - hormonilor pancreatici. *Insulina* crește secreția pancreatică exocrină, activând astfel digestia, ameliorând absorbția și, prin acest efect, își potențiază efectul anabolizant. *Glucagonul*, *somatostatina*, *peptidul pancreatic* au un efect de inhibiție asupra secreției exocrine. În pancreatita acută glucagonul crește mult în ser; această secreție excesivă inhibă secreția enzimatică a pancreasului și constituie un veritabil mecanism ce se opune autoperpetuării bolii.

Ficatul

Ficatul este cel mai mare dintre viscere (masa între 1,2-1,8 kg) și deține multiple funcții indispensabile pentru menținerea homeostaziei.

De către planul ligamentului falciform ficatul este divizat în *lobul stâng* și *lobul drept* (aproximativ de două ori mai mare decât cel stâng), fapt ce nu are nici o semnificație funcțională. O divizare mai utilă (în special, pentru efectuarea rezecțiilor hepatice) este cea în funcție de distribuția vaselor și căilor biliare în interiorul ficatului, în care se delimitează opt segmente.

În componența ficatului se disting mai multe tipuri de celule: peste 60% sunt *hepatocitele*, iar celelalte sunt celulele epiteliului biliar, celulele endoteliale, *celulele Kupffer* (15% din masa ficatului) și *celulele stelate* (cunoscute și ca celule Ito, lipocite, pericite).

Aranjamentul elementelor celulare este esențial pentru realizarea funcțiilor hepatice.

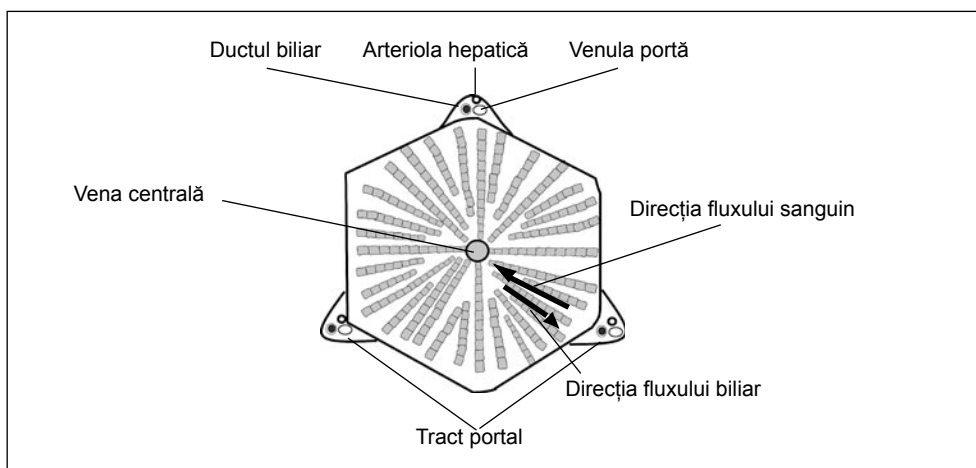


Fig. 1.14
Lobulul hepatic.

Descrierea convențională ("clasică") a microarhitectonicii hepatice este prezentată de **lobulul hepatic hexagonal** (figura 1.14): structură regulată, în care straturile monocelulare de hepatocite sunt separate de *sinusoidale* umplute cu sânge, care sunt aranjate în jurul *vene centrale*, iar 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 (figura 1.14). Fluxul bilei prin canaliculele biliare are direcția inversă - din centrul lobulului spre tractul port.

Drept unitate morfofuncțională hepatică actualmente este considerat **acinusul** (figura 1.15). Venula portă și arteriola hepatică își trimit ramificațiile terminale în acinus. Ele se unesc într-un trunchi comun, ce continuă cu capilarele sinusoidale tributare câtorva vene centrale.

Din punct de vedere al aportului de oxigen și nutrienți în acinus se pot distinge mai multe zone, deoarece cu deplasarea sângelui de la tractul portal spre vena "centrală" (care se află la periferia acinusului) oxigenarea și concentrația substanțelor nutritive se

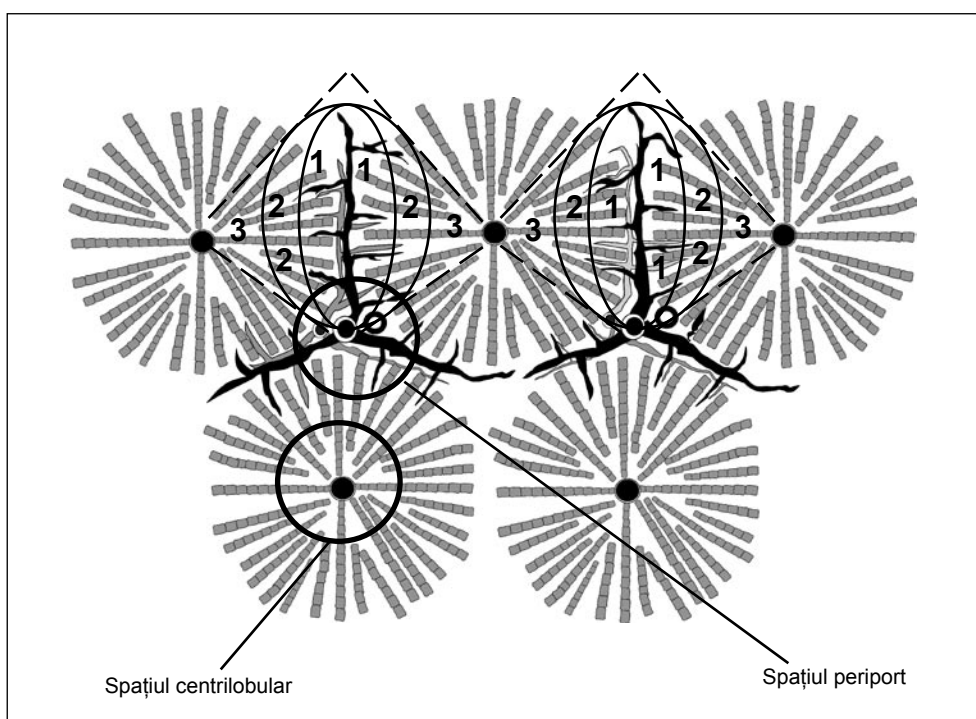


Fig. 1.15
Acinii hepatici.

Tabelul 1.5
FUNȚIILE FICATULUI

<p>Metabolică Metabolismul glucidelor Apolipoproteinele Metabolismul acizilor grași Transaminarea și dezaminarea aminoacizilor Depozitarea vitaminelor liposolubile Metabolismul și conjugarea medicamentelor</p> <p>Sintetică Ureea Albuminele Factorii de coagulare Complementul C₃ și C₄ Feritina Transferina Proteina C-reactivă Haptoglobina α₁-antitripsina α-fetoproteina α₂-macroglobulina Ceruloplasmina</p> <p>Excretorie Sinteza bilei Excreția metaboliților substanțelor medicamentoase</p> <p>Endocrină Degradarea hormonilor și citokinelor 25-hidroxilarea vitaminei D</p> <p>Imunologică Dezvoltarea fetală a limfocitelor B Înlăturarea complexelor imune circulante Înlăturarea limfocitelor T CD₈ activate Fagocitoza și prezentarea antigenelor Posibil rol în dezvoltarea toleranței orale Elaborarea proteinei fixatoare de polizaharide Eliberarea de citokine (TNFα, interferon) Transportarea imunoglobulinei A</p> <p>Altele Capacitatea de regenerare Reglarea angiogenezei</p>
--

micșorează. În *zona 1* aportul este cel mai bun, în *zona 2* el este rezonabil, iar în *zona 3* celulele sunt cele mai vulnerabile la hipoxie.

Zonele respective se deosebesc și pe plan funcțional. În *zona 1* au loc sinteza glicogenului și glicogenoliza. *Zona 1* este aria principală a metabolismului proteic și a sintezei proteinelor plasmatic; aici are loc conjugarea unor medicamente.

Zona 3 este aria depunerii glicogenului, metabolismului lipidic și a sintezei pigmentilor (formarea bilei aici este mai puțin dependentă de prezența sărurilor biliare); aici are loc metabolismul unor medicamente.

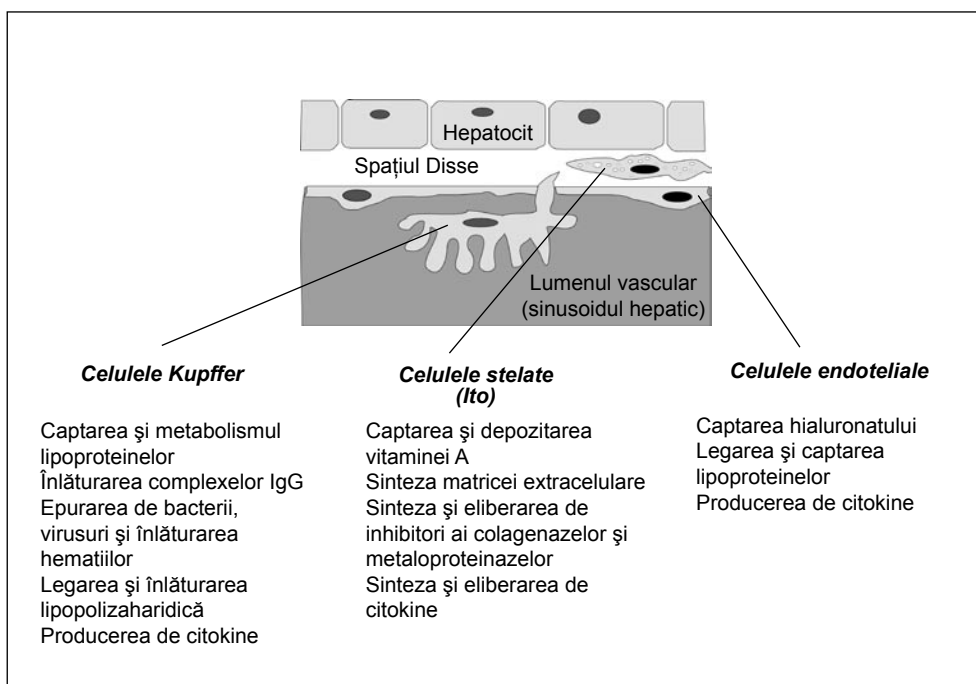


Fig. 1.16

Funcțiile celulelor hepatice neparenchimotoase.

Zona 2 are caracteristici comune pentru zonele 1 și 3.

Sinusoidale hepatice sunt tapetate (fig. 1.16, fig. 10.4A) cu celule endoteliale fenestrate, care sunt separate de hepatocite printr-un spațiu (zis Disse sau *spațiu peri-sinusoidal*) ce conține proteine ale matricei extracelulare. Alte celule prezente în peretele vascular sunt celulele fagocitare Kupffer și celulele hepatice stelate (celule Ito, lipocite, pericite).

Celulele stelate posedă un anumit grad de activitate miofibrilară, prin aceasta modificând fluxul sanguin sinusoidal. Celulele stelate au un rol mare în refacerea leziunii hepatice - se presupune că activarea sporită a acestor celule poate fi moment decisiv în dezvoltarea fibrozei hepatice (fig. 10.4B).

Hepatocitele demonstrează o polaritate importantă sub aspect structural și funcțional. Membrana *polului vascular* al hepatocitelor (îndreptat spre sinusoidale) formează numeroși vili (unii dintre care se extind prin fenestrele endoteliale), datorită prezenței la acest pol a multiplilor receptori și proteine transportatoare. Microviliile se observă și pe membrana *polului celular opus (polul biliar)* al hepatocitelor, care 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 epitelu cilindric.

Ficatul are un rol central în metabolismul glucidic, proteic și lipidic, fapt determinat de poziționarea sa în teritoriul port, care colectează sângele parvenit de la intestine și pancreas. Deasemenea acest sânge poate conține microorganisme patogene, substanțe antigene sau toxice, medicamente administrate oral, ceea ce determină funcțiile imunologică și de detoxificare ale ficatului.

De aceea 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.

Căile biliare și vezicula

Ducturile biliare intrahepatice confluează pentru a forma ducturi cu dimensiuni tot mai mari ce drenează cele opt segmente funcționale hepatice, care la rândul lor formează *ductul hepatic drept* (se extinde din ficat la aproximativ 1 cm) și *ductul hepatic stâng* (cu lungimea mai mare față de cel drept), ce se unesc în *ductul hepatic comun*. Prin joncțiunea ductului hepatic comun cu ductul cistic se formează *ductul biliar comun (ductul coledoc)* cu lungimea aproximativă de 7 cm, diametrul între 4 mm și 12 mm.

Vezicula biliară are forma saculară și lungimea de 8-10 cm; depozitează aproximativ 50 ml bilă. Se distinge corpul, fundul și regiunea cervicală, iar peretele conține un strat muscular. Mucoasa este tapetată cu epitelu cilindric; în regiunea cervicală formează un reces (punga Hartmann), care este locul impactării potențiale a calculilor.

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

Secreția bilei necesită participarea hepatocitelor (secreția bilei "*primare*") și a colangiocitelor (celulele epitelului ce tapetează căile biliare), care pe lângă funcția de barieră mecanică, contribuie substanțial la biliogeneză prin secreția apei și de bicarbonat (aproximativ 40% din volumul zilnic de 600 ml bilă sunt secretate în căile biliare).

Compoziția bilei este prezentată în *tabelul 1.6*.

Acizii biliari se formează în hepatocite din colesterol, în special prin hidroxilarea inelului sterolic, și apoi prin conjugare cu taurina, glicina sau ionul sulfat, devin mai hidrosolubili. Datorită proprietăților de detergent, acizii biliari emulsionează lipidele alimentare și formează micelii, care măresc suprafața de contact cu lipaza pancreatică

Tabelul 1.6

COMPOZIȚIA BILEI

Constituient	Comentarii
Acizi biliari	Conjugați cu taurină, glicină sau sulfat
Acidul colic	Circulație enterohepatică foarte eficientă
Acidul chenodeoxicolic	Sinteza echilibrează pierderile prin fecalii
Acidul deoxicolic	
Acidul ursodeoxicolic (urme)	
Bilirubina	În special conjugată cu glucuronid
Colesterol	1/3 se reabsoarbe intestinal
Microelemente	Fier, magneziu, zinc, cupru, plumb
Metaboliți ai medicamentelor	De regulă, au masa moleculară mai mare față de cele excretate renal
	Moleculele polare de regulă rămân nemodificate
	Metaboliții lipofili de obicei sunt conjugați

și cu enzimele marginii în perie a enterocitelor, 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.

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

Bilirubina se formează în rezultatul degradării hematiilor (75%), din catabolismul altor proteine ce conțin hemul (22%) și din eritropoieza medulară ineficientă (3%). Reprezintă un 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 (*figura. 1.17*).

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 cunoscut sub denumirea de *urobilinogen*. Aproximativ 20% din urobilinogen se reabsoarbe și se elimină cu urina; cealaltă cantitate apare în fecale sub forma de *stercobilinogen*.

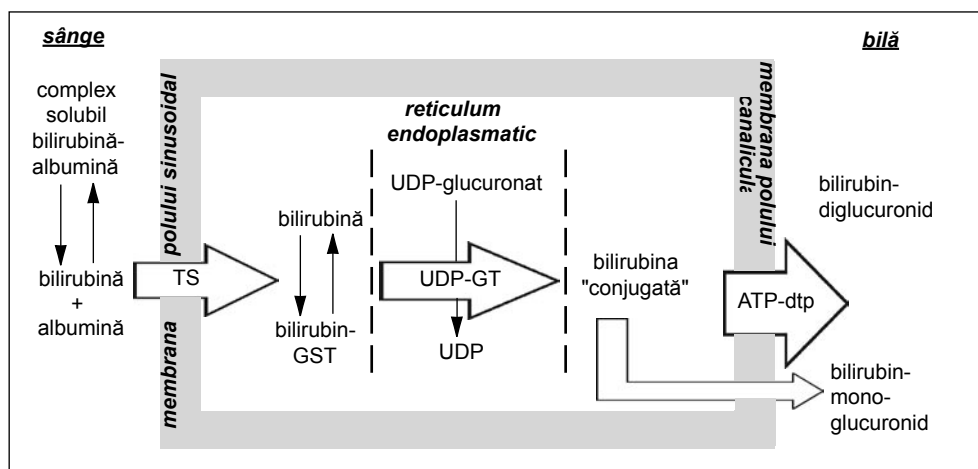


Fig. 1.17

Captarea, conjugarea și excreția bilirubinei la nivelul hepatocitului.

TS - transportor specific (o proteină), care facilitează trecerea bilirubinei prin membrana hepatocitului fără consum de energie (difuzie facilitată);

bilirubin-GST - bilirubina legată cu enzima glutation-S-transferaza; această formă a bilirubinei se depozitează în hepatocit și participă la susținerea gradientului de concentrație a bilirubinei între citoplasmă și sinusoid;

UDP-glucuronat - donator de acid glucuronic;

UDP-GT - enzima UDP-glucuronil-transferaza; catalizează reacția de conjugare a bilirubinei cu radicalul glucoronil;

ATP-dtp - transportor proteic dependent de ATP.

Rolul căilor biliare și veziculei. Bila secretată de către hepatocite este supusă unor modificări considerabile la trecerea prin căile biliare. Apa trece în bilă paracelular datorită osmozei. Glutathionul este scindat în aminoacizii constituenți, care sunt reabsorbiți de rând cu glucoza intraluminală și unii acizi organici. Bicarbonatul și ionii de clor sunt 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 digestia normală.

Între mese aproximativ 50% din bila ce se scurge prin ductul hepatic este direcționată spre veziculă pentru depozitare (prin modificarea presiunii relative din interiorul ducturilor biliare). Aici ea se concentrează în rezultatul reabsorbției nete a sodiului, calciului, ionilor de clor și a ionilor bicarbonat (pH-ul intracistic scade), cu deplasarea pasivă a apei. Vezicula biliară este 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 gradienti presionali necesari pentru menținerea fluxului normal al bilei.

Cel mai potent stimul fiziologic pentru contracția veziculei biliare este colecistokinina (CCK); sistemul vegetativ își aduce și el contribuția: prin fibrele parasimpatice cauzează contracția, iar cele simpatice produc 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.

Capitolul II

SIMPTOME FUNCȚIONALE ÎN AFECȚIUNI DIGESTIVE

Afecțiunile aparatului digestiv pot avea *manifestări generale* (febră, scădere ponderală, alterarea stării generale, deshidratare *etc.*), precum și manifestări funcționale: tulburări ale apetitului, disfagie, eructații, vărsături, dureri abdominale, hematemeză, diaree sau constipații.

Durerea abdominală

Este unul din cele mai frecvente simptome și, deseori, constituie motivul adresării.

Originea

Durerea este o senzație subiectivă neplăcută, care apare la excitarea terminațiilor fibrelor nervoase specifice, nociceptive.

Receptorii ce produc durerea abdominală pot fi *stimulați mecanic* prin distinderea unui organ cavităar sau a capsulei unui organ parenchimos (spre exemplu, ficatul), datorită contracțiilor musculare violente (spasme musculare), distensiei sau tracțiunii.

Receptorii de durere mai pot fi stimulați *direct de către diverse substanțe chimice* sau prin eliberarea de substanțe endogene, capabile să excite acești receptori (bradikina, histamina, serotonina, substanța P sau prostaglandinele) în urma proceselor de *inflamație* sau de *ischemie*.

De la receptorii durerii impulsul este condus spre sistemul nervos central prin două tipuri de fibre:

- *fibrele A* - cu o viteză de conducere mare, câmpuri de recepție mici și care aduc impulsuri puternice și bine localizate; repartiția lor este predominant cutanată și în mușchi;

- *fibrele C* - au o viteză de conducere mică și produc o senzație de durere estompată, surdă, neplăcută și greu de localizat; se întâlnesc în mușchi, viscerale abdominale și în peritoneul parietal.

Majoritatea fibrelor nociceptive de la organele abdominale sunt de tipul C, astfel că durerea provenită din aceste organe ("**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). Rămâne neclar dacă durerea din ulcerul peptic sau din esofagită apare prin stimularea chimică a terminațiilor nervoase sau prin spasm muscular.

Durerea viscerală este greu de localizat și se percepe predominant spre linia mediană indiferent de organul responsabil; deseori este însoțită de manifestări vegetative neplăcute ca grețurile și transpirația.

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

În organele abdominale parenchimotoase (rinichi, ficat) receptorii nociceptivi se află doar în capsulă, de aceea leziunile parenchimotoase extinse deseori rămân indolore, disconfortul visceral apărând doar la extinderea capsulei (sau la invadarea ei) ori atunci când organul mărit exercită tensiune asupra structurilor peritoneale adiacente.

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 **durerei 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 repartiție 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.

Durerea din peritoneul parietal se agravează la *deplasarea sau întinderea membranei peritoneale*. Iată de ce durere viscerală necomplicată nu jenează mișcările ac-

tive, în timp ce bolnavul cu afecțiunea de peritoneu parietal tinde să rămână nemișcat, deoarece încordarea mușchilor la deplasare, tuse *etc.* agravează durerea. Presiunea pe suprafața peritoneului inflammat este extrem de dureroasă și mușchii abdominali din zona implicată se contractă în răspuns la apăsare pentru a "apăra" peritoneul parietal inflammat.

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

Oricare afecțiune a *organelor cavitate intraabdominale* (stomac, intestin, căi biliare, căi uroexcretorii) este capabilă să producă durere prin obstrucție, ulceratie, inflamație, perforare sau ischemie.

Organele solide (ficat, rinichi, splină) pot produce durere prin extinderea capsulei la mărirea lor din inflamație, prin obstrucție a căilor de drenare sau în urma stazei venoase. La femei diversele afecțiuni ale organelor pelvine constituie o sursă suplimentară de dureri abdominale.

Dureri abdominale apar în multiple leziuni *extraabdominale*.

Dureri iradiate pot apărea în afecțiuni pulmonare și cardiace (pleurezie diafragmatică, infarct miocardic, pneumonie bazală sau infarct pulmonar). În unele afecțiuni metabolice (cetoacidoza diabetică, porfirie, tetania) pot apărea dureri abdominale difuze sau localizate. Dintre afecțiunile neurologice dureri abdominale apar în radiculite, *tabes dorsalis*, zona zoster *etc.*

CARACTERELE DURERII

Ca și în cazul altor tipuri de durere este important să apreciem atributele (caracteristica) durerilor abdominale:

1. sediul;
2. iradierea;
3. caracterul ("calitatea", modul în care este percepută de către bolnav);
4. intensitatea (severitatea, "cantitatea");
5. comportarea în timp (durata, frecvența și periodicitatea);
6. factorii de agravare;
7. factorii de ameliorare;
8. manifestările asociate.

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, însă uneori obstrucția porțiunii inferioare a esofagului se manifestă prin dureri iradiate

Tabelul 2.1

PRINCIPALELE CAUZE DE DURERE ABDOMINALĂ

Durere cronică	
Inflamatorie	Ulcer gastric sau duodenal Esofagită Colite Pancreatită cronică
Vasculară	Ischemie cronică
Metabolică	Diabet zaharat Porfirie
Funcțională	Dispepsie Sindromul colonului iritabil
Parietale	Neurogene (radiculite, tabes <i>etc.</i>) Musculoscheletale (traumatisme <i>etc.</i>)
Durere acută	
Inflamatorie	Apendicită Colecistită Pancreatită Diverticulită
Perforație	
Obstrucție	
Vasculară	Ischemie acută Ruptură de anevrism

în gât. Durerea esofagală puternică deseori se percepe în spate, interscapular. Spasmul esofagian difuz poate produce senzația de apăsare sau constrângere în toracele anterior, care este foarte asemănătoare cu disconfortul provenit din ischemia miocardului. Rareori durerea esofagiană poate iradia similar durerilor coronariene: umărul stâng, membrul superior stâng, mandibulă, gât, spate.

Durerea din afecțiunile stomacului, duodenului sau pancreasului este 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 din ulcerul gastric sau duodenal poate fi difuză, însă uneori este bine limitată pe o arie de 2-3 cm^2 (durerea epigastrică pe o arie mică este mai frecventă în ulcerul duodenal). Durerea din ulcer poate iradia în spate, nu neapărat în legătură cu penetrația.

Durerea viscerală provenită din duodenul distal sau din jejun, de regulă, este percepută în regiunea periombilicală. Durerea provenită 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 are o localizare 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 inflammat.

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

Durerea din extensia capsulei hepatice, de regulă, 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, de asemenea, poate iradia spre scapula, în special pe dreapta.

Prin stimularea electrică a pancreasului a fost demonstrat că excitarea receptorilor din partea cefalică, corp și din partea caudală produce durere epigastrică respectiv pe dreapta, pe mijloc și pe stânga.

Prezența durerilor în hipocondrul stâng sugerează afecțiunea pancreatică; alte afecțiuni cu dureri în această zonă pot fi ulcerul gastric de curbură mare, afecțiuni ale splinei sau perinefrice și, mai rar, afecțiuni ale unghiului splenic al colonului.

Dureri în spate pot apărea în multiple afecțiuni intraabdominale și de obicei ele sunt mai puțin intense, sâcâitoare; pe când durerile pancreatice pot fi extrem de violente.

Colica renală din obstrucția la nivelul joncțiunii pieloureterale sau din pielonefrita acută produce dureri lombare, care iradiază de aceeași parte spre hipocondru, flancul și fosa iliacă. Uneori această durere dă impresia de a fi generată inițial în hipocondru cu iradiere lombară și pe zonele menționate mai sus.

Durerea ureterală este simțită în flanc cu iradiere în organele genitale (testicul, labia mare), la rădăcina coapsei și pe fața anterioară-internă a acesteia; uneori iradierea este atât de puternică, încât îl face pe pacient să creadă că durerea provine din fosa iliacă respectivă.

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

Iradierea

Cât privește iradierea durerii în suferințele digestive, sunt cunoscute iradieri destul de tipice pentru afecțiunile fiecărui organ în parte, care deja au fost menționate.

Modul în care durerea este percepută de către bolnav

Caracterul durerii descris de pacient poate fi important pentru stabilirea originii.

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

Durerea intestinală (fie din obstrucție sau din inflamație) are un caracter de colică: 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). Colica intestinală nu are un sediu exact, dar coincide cu peristaltismul, datorându-se distensiei peretelui intestinal de către gaze, liniștindu-se după evacuarea conținutului intestinal și a gazelor.

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 este acută, severă și bine localizată inițial (contribuie la identificarea organului lezat); impune pacienții să stea liniștiți pentru a evita agravarea durerii; este 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") este caracteristică pentru perforația ulcerului gastric sau a ulcerului duodenal.

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

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

Evoluția în timp

Evoluția durerilor (durata, frecvența și periodicitatea) poate avea semnificație diagnostică.

Durerea poate fi permanentă sau intermitentă (mai des) cu o periodicitate legată de anumiți factori ca ingestia hranei, actul defecației *etc.* sau variații sezoniere (de exemplu, primăvara și toamna pentru durerile din ulcer); 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.

Este sugestiv timpul de la apariția durerilor până la momentul când ele capătă intensitatea maximă. Durerea cu debut brusc (devine maximă într-un timp scurt de la apariție - secunde, minute) se observă în perforarea de ulcer gastroduodenal, în disecția de aortă, calculii renali, ruptura de esofag și în sarcina ectopică ruptă. Durerea devenită maximă în 10-60 minute de la apariție este caracteristică pentru pancreatita acută, colecistită, ocluzia intestinală, tromboza (embolia) arterială mezenterică. Mai des durerea atinge maximul 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

Pirozizul ușor cedează la administrarea de antiacide; lipsa răspunsului la antiacide pledează contra durerilor dintr-o esofagită simplă. Pirozizul este agravat în decubit dorsal și prin încordarea presei abdominale (sporește refluxul gastro-esofagian).

Durerea ulceroasă este calmată prin ingestia de lapte sau alcaline, însă răspunsul este și mai spectaculos la administrarea de H₂-blocante sau de inhibitori ai pompei protonice. Durerea ulceroasă 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 și pot prezenta scădere ponderală.

O anumită legătură cu mesele este semnalată și în durerile din colecistite, din pancreatite, din colonul iritabil (probabil, în urma reflexului gastrocolic) și din ischemia mezenterică cronică (probabil, prin creșterea metabolică a necesităților intestinului în oxigen).

Printre pozițiile antalgice sau, din contra, provocatoare de durere menționăm:

- 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 fac pacienții cu sindrom de colon 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 (de exemplu, gastroenterita).

Diareea asociată durerilor abdominale pledează contra unei afecțiuni chirurgicale (excepția rară fiind apendicita), leziunea mai probabilă fiind gastroenterita.

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 (deși, unii pacienți cu colonul iritabil pot pierde în greutate din cauza depresiei).

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.

Febra este observată în multiple leziuni cauzatoare de durere abdominală. 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 (diverticulita, apendicita sau colecistita).

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. Astfel că, o boală provocatoare de vomă sau anorexie va face ca icterul ușor, abia perceptibil din sindromul Gilbert să devină manifest. Deoarece în boala Gilbert este majorată bilirubina neconjugată (care nu se excretă în urină) la diagnosticul corect în acest caz contribuie lipsa bilirubinuriei.

Hemoragia gastrointestinală

Hemoragiile digestive (HD) constituie un element deosebit de important și grav, atât pentru bolnav, cât și pentru medic, deoarece: reprezintă o urgență; au întotdeauna un substrat organic; pot pune în pericol viața bolnavului.

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. Cazurile mai severe

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

HGI *acută* de obicei este mai pregnantă.

Hemoragia digestivă *superioară* (HDS) deseori se prezintă cu hematemeză; sângele vărsat poate fi roșu, roșu-brun cu chiaguri 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 lui Treitz), deși se întâlnește și în hemoragiile mai distale (până și din colonul ascendent). Trebuie exclus consumul de medicamente, care pot duce la colorarea în negru a scaunelor sau alte hemoragii (bucofaringiene, epistaxis *etc.*).

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 (excluderea alimentelor sau medicamentelor ce modifică colorația scaunelor, excluderea hemoptiziei *etc.*) și localizarea orientativă a **sedului** (hemoragie digestivă superioară sau inferioară), pasul cel mai important este în determinarea **gravității hemoragiei**.

Paloarea, agitația, transpirațiile reci, hipotensiunea arterială și tahicardia pot mărturisi **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 volemeice 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.

În HDS volumul sângerării se poate aprecia după cantitatea de sânge extrasă prin sonda de aspirație. Însă se va ține cont de faptul, că uneori ulcerele duodenale pot sângera masiv fără să existe un reflux duodeno-gastric, și astfel 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. Factori de gravitate sunt:

- 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;
- "stigmat endoscopice": vase vizibile în craterul ulceros, sângerarea pulsatilă, în jet (arterială), chiagul în crater sau membrana hematică care acoperă leziunea.

Etiologia hemoragiilor digestive

Multiple leziuni ale tractului gastrointestinal pot produce hemoragii, însă majoritatea episoadelor de sângerare sunt produse de un număr restrâns de afecțiuni.

De menționat, că în toate statisticile endoscopice până la 10-15% cazuri nu se reușește determinarea sursei sângerării, iar în 20-30% cazuri se determină mai mult de o afecțiune cauzatoare de sângerare.

HEMORAGIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ

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

Ulcerul peptic

Ulcerul gastric și duodenal reprezintă împreună peste 50% din cazurile de HDS, iar ulcerul peptic postoperator produce 1-2% din hemoragii. Sângerarea poate fi simptomul de prezentare al bolii ulcerose fără a avea un istoric de durere.

Gastrita

Gastrita erozivă este cauza a 15-20% din HDS. Factorul etiologic cel mai important este medicația antiinflamatorie nesteroidiană. Leziunile mucoasei sunt mai des localizate antral, iar hemoragiile sunt în general autolimitante. Hemoragiile gastrice medicamentoase mai sunt produse de steroidieni, anticoagulante *etc.*

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 sunt frecvent întâlnite la pacienții grav bolnavi, cu traumatisme majore sau afecțiuni sistemice, cu arsuri sau leziuni cerebrale ("leziunile de stres"). Mortalitatea pacienților cu HDS ajunge la 50-80%, față de 10-25% la cei cu leziuni de stres, dar fără hemoragie.

Sindromul Mallory-Weiss

Se caracterizează prin prezența unei lacerării-rupturi a mucoasei la nivelul joncțiunii esogastrice cu o lungime de 3-5 cm și o lățime de 2-3 mm (*figura 4.31*). Apare în urma efortului de greață, vărsăturilor repetate sau sughitului rebel; este mai frecvent la bărbați și la cei cu hernie hiatală. Au fost descrise cazuri apărute în urma endoscopiei, a masajului cardiac, tusei, *status astmatics*.

Diagnosticul definitiv este pus prin endoscopie și numai rareori prin examen radiologic (examinarea în dublu contrast).

În majoritatea cazurilor sângerarea se oprește la tratamentul cu H₂-blocante.

Varicele esofagiene

Hemoragiile din varicele esofagiene deseori sunt masive și au o mortalitate înaltă. Tratamentul foarte specializat, care este necesar în hemoragia din varicele esofagiene, necesită o depistare precoce. Prezența cirozei nu indică neapărat varicele în calitate de sursă a hemoragiei: de la 30% la 60% din 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 (somatostatină), scleroterapie sau ligaturarea varicelor, iar uneori și compresie cu balon. Pacienții nerespunzivi la scleroterapie sau ligaturare pot, eventual, necesita șuntare portosistemică. În mod tradițional era nevoie de intervenția chirurgicală (cu risc înalt la pacienții cu ciroză avansată), însă recent a fost elaborată tehnica angiografică a șuntului portosistemic transjugular intrahepatic (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt - TIPS*). Se reușește decompresia portală cel puțin parțial (în 60% cazuri șunturile se colimatează după primul an).

Alte cauze de hemoragie digestivă superioară

Alte leziuni ale tractului gastrointestinal superior pot cauza sângerare, printre care cele mai frecvente sunt tumorile maligne (cancer esofagian, cancer gastric), esofagita, duodenita, iar mai rar - varicele gastrice sau duodenale, gastropatia congestivă, boala Crohn, tumorile metastatice (de sân, pancreas, plămân, rinichi), vasculitele, fistulele aortoenterice.

Varicele gastrice, de obicei, însoțesc varicele esofagiene. Însă în cazul când varicele esofagiene lipsesc sau sunt minimal exprimate, se va suspecta tromboza de venă splenică ca și cauză a varicelor gastrice. Tromboza de venă splenică poate fi o complicație a pancreatitei (extinderea inflamației de la corpul și coada pancreasului). Tratamentul de elecție la acești pacienți este splenectomia cu un prognostic excelent (lipsește afecțiunea hepatică).

Esofagita este cauza a 5-8% din HDS. Hemoragiile sunt prezente în formele avansate de esofagită severă, cu ulcerații extinse ba chiar și ulcere esofagiene. Cel mai adesea este secundară refluxului gastroesofagian. Mai poate apărea postactiv, la imunocompromiși (HIV/SIDA) - prin infecție cu *Candida* sau *Herpes simplex*, după scleroterapie pentru varicele esofagiene.

Duodenita erozivă reprezintă până la 5-9% dintre cazurile de HDS. Apare concomitent cu ulcerul duodenal sau în lipsa acestuia; hemoragia este mai puțin severă

decât în ulcerul duodenal datorită caracterului mai superficial al leziunii cu implicarea unor vase de calibru mai mic.

Angiodisplaziile congenitale sau dobândite sunt mult mai rare în stomac sau duoden decât în colon. Totuși, sunt cauza a 5-7% cazuri de HDS.

Sindromul Dieulafoy reprezintă o arteră cu ruptură, care penetrează mucoasa neschimbată în porțiunea proximală a stomacului.

HEMORAGIA DIGESTIVĂ INFERIOARĂ

Hemoragiile digestive inferioare au sursa distal de ligamentul Treitz. Mai poartă numele de hemoragie digestivă anală deoarece reprezintă expulzia de sânge prin anus - melenă și rectoragie.

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 să fie redusă.

Hematochezia (rectoragia) relevă o hemoragie produsă în segmentul terminal al tubului digestiv (rect, colon, ileonul terminal). Stabilirea locului sângerării se poate face astfel:

- când sângele este amestecat cu materiile fecale - sângerarea s-a produs în ileon sau colon, deasupra sigmoidului;
- când sângele este deșus deasupra bolului fecal - sângerarea s-a produs în sigmoid sau rect, după ce s-a format bolul fecal;
- când sângele curge prin anus izolat, fără materii fecale - sângerarea este anorectală.

Însă și unele cazuri de HDS (deci, la nivel gastro-eso-duodenal) se pot manifesta cu hematochezie: datorită abundenței hemoragiei și tranzitului intestinal sporit hemoglobina nu este transformată în hematină.

HDI *acute* sunt datorate în special diverticulilor colonici și leziunilor angiodisplazice. 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.

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

Diverticuli colonici

Se consideră că doar aproximativ 3% din diverticuli 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.

Diverticulita poate produce dureri abdominale, însă de obicei, nu produce sângerare. Se consideră că diverticuliile colonice nu produc sângerări oculte sau sângerări lente.

Leziunile angiодisplazice

Unii pacienți prezintă malformații submucoase ale sistemului arteriovenos, care pot fi congenitale (boala Rendu-Osler-Weber, boala von Willebrand) sau dobândite (angiодisplaziile propriu-zise - ectazii vasculare cauzate de leziunile degenerative de vârstă).

Angiодisplaziile dobândite reprezintă una din cauzele cele mai frecvente de HDI după vârsta de 60 ani. La o parte din pacienți ele sunt masive, manifestate prin melenă, iar la alții se manifestă prin anemii feriprive din hemoragii oculte. Sunt diagnosticate prin colonoscopie, angiografie și examen histopatologic. Recurența hemoragiei după tratament colonoscopic sau angiografic indică tratamentul chirurgical (hemicolonectomie sau colonectomie subtotală).

Neoplazii

Tumorile benigne și maligne de colon sunt destul de frecvente, predominant la vârstnici. Foarte rar se prezintă prin HDI acute, de regulă, manifestându-se prin hemoragii mici intermitente sau hemoragie ocultă. Diagnosticul se bazează pe colonoscopie sau irigoscopie.

Leziunile anorectale non-neoplazice

Cantitățile mici de sânge roșu pe suprafața materiilor fecale și pe toaletă sunt cauzate cel mai des de hemoroizi, fisuri anale sau fistule, ulcere rectale. Este caracteristică asocierea cu durerile rectale în timpul defecației.

Colita

Prezența diareei concomitent cu sângerarea sau anamnestic sugerează o boală inflamatorie a colonului (rectocolita hemoragică, boala Crohn) sau diareile infecțioase (produse de *Shigella*, *Campylobacter*, *Entamoeba histolytica* și uneori de *Salmonella*). Pentru o boală inflamatorie a colonului mai pledează stomatita aftoasă, artralgiile, febra, scăderea ponderală, anorexia. De regulă, sângele apare în cantități mici sau moderate și este amestecat cu materiile fecale. Este caracteristică asocierea cu durerile rectale și tenesme.

Alte cauze de hemoragie digestivă inferioară

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

Malabsorbția

Digestia și absorbția nutrimenților sunt rezultatul unor procese complexe, bine coordonate și foarte eficiente: sub 5% din cantitatea ingerată de carbohidrați, proteine și lipide sunt eliminate cu masele fecale. În condițiile unei alimentații normale prezența diareei sau pierderea ponderală dictează necesitatea excluderii malabsorbției.

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

Maldigestia definește 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 deficitare.

Patogenie și clasificare patogenetică

Procesele integrate ale digestiei și absorbției se desfășoară în trei faze.

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. **În faza intraluminală** tulburările pot apărea prin **hidroliză deficitară a nutrimenților**.

Simptomele unei **lipolize insuficiente** sunt steatoreea, diareea și manifestările carenței vitaminelor liposolubile (sindrom hemoragipar, tetanie *etc*). Cel mai frecvent

acestea sunt 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 stimulentului endogen pentru secreția pancreatică, asincronismul mixării chimului cu secreția pancreatică.

Hidroliza deficitară a proteinelor alimentare de asemenea apare 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 că, maldigestia glucidică se va traduce prin meteorism, borborisme, flatulență, diaree apoasă, explozivă.

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

În afecțiunile parenchimatose hepatice severe ocazional poate apărea malabsorbția lipidelor prin reducerea sintezei de săruri biliare în ficat.

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 poate fi 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).

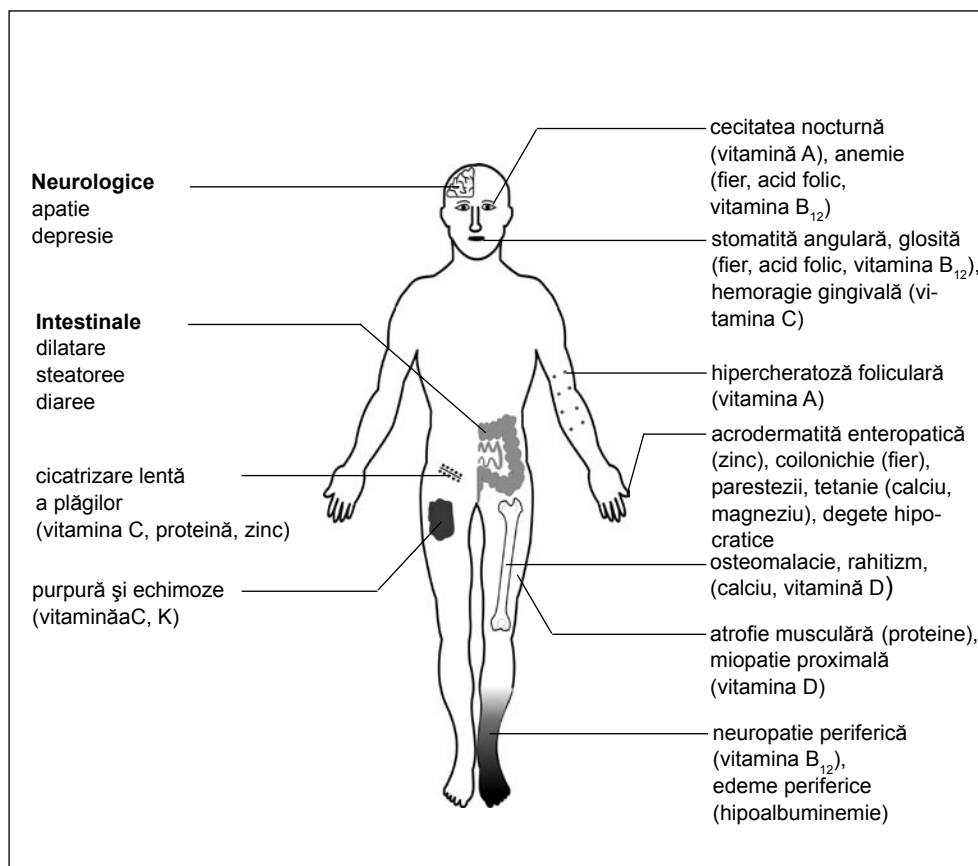


Fig. 2.1
 Consecințe ale malabsorbției.

Scăderea disponibilității pentru absorbție a nutrimenților și cofactorilor reprezintă o altă cauză de tulburare a fazei luminale.

Unii constituenți 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 *Diphylobotrium latum* diminuează absorbția unor micronutrimenți (în special vitaminei B₁₂) datorită consumului bacterian sau parazitar. Pentru absorbția vitaminei B₁₂ este 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. În **faza enterocitară** tulburările absorbției pot apărea prin afecțiuni difuze mucozale sau pierderea extinsă a mucoasei intestinale:

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

În aceste cazuri mecanismul malabsorbției este complex: alterarea tranziției intestinale, reducerea secreției pancreatice și biliare prin scăderea eliberării de colecistokinină și secretină, alterarea activității dizaharidazelor din "marginea în perie", alterarea procesării intraluminale 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), care poate fi congenital sau dobândit. În 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 este o afecțiune rară cu transmitere autozomal recisivă, caracterizată prin alterarea formării de chilomicroni. Ca urmare, trigliceridele resintetizate în enterocit nu mai pot fi exportate prin membrana bazo-laterală. Enterocitul capătă un aspect spumos caracteristic.

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

Limfangiectazia intestinală primară este o 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.

Diareea

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

Diareea poate fi *acută* sau *cronică* (cu durată peste 4 săptămâni). Diareea acută și diareea cronică, de regulă, se deosebesc etiopatogenetic și necesită tratament diferit.

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

În constipația cronică severă poate apărea *diareea falsă* - după expulzia unui bol fecal indurat se elimină un scaun de consistență lichidă - materiile fecale, care au stagnat în spatele bolului.

Mecanisme patogenetice

Suprafața intestinului este foarte mare (peste 200 m²) datorită prezenței multiplelor plici intestinale (*valvulae conniventes*), structurii vilozității/cripsei intestinale și prezenței microvilozităților ("marginii în perie") celulelor epiteliale (*figura 1.7.*). Mecanismele care controlează absorbția lichidelor și electroliților (diferite în diversele regiuni ale intestinului) asigură o capacitate absorbțivă foarte mare a mucoasei intestinale (în principal a intestinului subțire): din aproximativ 10 l de lichid ce trece zilnic de unghiul duodenojejunal (prin ingestie și din secrețiile digestive) în colon pătrund doar 0,5-1 litri. În timpul tranzitului colonic se mai absorb 300-700 ml, ducând la formarea bolului fecal solid. Variații mari ale ingestiei de lichide nu duc la perturbări ale digestiei.

Absorbția apei este legată de absorbția electroliților: electroliții sunt absorbiți prin mecanisme specifice, iar apa îi urmează printr-un mecanism pasiv. Atât intestinul subțire, cât și colonul sunt capabile de a secreta electroliți și apă.

Astfel, mai multe mecanisme pot conduce la apariția diareei:

- scăderea absorbției normale de electroliți și apă;
- creșterea secreției de electroliți (implicit și apă) în lumenul intestinal;
- prezența în lumenul intestinal a soluțiilor slab absorbabile, osmotice active;
- creșterea motilității intestinale;
- afecțiuni inflamatorii ale mucoasei.

Diareea secretorie

Dacă secreția de electroliți (implicit și apă) în intestin crește până când depășește reabsorbția lor, atunci crește fluiditatea și volumul scaunelor (diaree).

Exemplul prototip de diaree secretorie este holera. Vibriionul holeric prin toxina sa afectează ireversibil enterocitul, stimulându-l să secrete către lumenul de Cl⁻. Apa și Na⁺ urmează clorul pentru a menține electroneutralitatea și balanța osmotică. Apare diareea apoasă și extrem de voluminoasă, provocând deshidratare și exitus în câteva ore în cazurile netratate. Toate aceste modificări se produc fără lezarea fizică a celulei: enterocitul mai poate absorbi sodiul prin co-transport cu glucoza. Astfel că holera și toate celelalte diarei secretorii sunt cu succes tratate cu soluții orale, conținând sodiu și glucoză.

În diareea secretorie, osmolaritatea scaunului este foarte apropiată de suma electroliților scaunului (deci, practic se conțin doar electroliții și apa): poate fi calculată prin măsurarea Na⁺, K⁺, Cl⁻ și HCO₃⁻ (o apreciere facilă și relativ corectă a sumei anionilor și cationilor se face prin dublul sumei cationilor, Na⁺ și K⁺).

Diareea secretorie continuă în ciuda postului alimentar.

Stimuli pentru diareea secretorie pot fi și alte toxine/enterotoxine bacteriene (*Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* toxigenic, *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*), substanțe biologice active produse de către tumori (gastrinom; VIPom; hipersecreția de calcitonină și prostaglandine în carcinomul medular tiroidian; histamina în carcinoid; substanța secretagogă încă necunoscută din adenomul vilos de colon), unele laxative, acizii biliari dihidroxilați și acizii grași cu lanț lung (pot stimula secreția ionilor în colon, conducând la o diaree secretorie ce nu provine din intestinul subțire).

Diareea osmotică

În diareea osmotică în lumen se concentrează un număr mare de molecule, care 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).

Diareea osmotică se poate produce prin trei mecanisme:

- ingestia de substanțe solubile slab absorbabile (lactuloza, SO₄²⁻, PO₄³⁻, Mg²⁺);
- malabsorbție generalizată (malabsorbție secundară maldigestiei, celiachie, limfangiectazie intestinală *etc.*);
- imposibilitatea de a absorbi o anumită componentă a alimentelor (deficitul de dizaharidaze).

Diareea osmotică se caracterizează prin răspuns la postul alimentar.

O altă particularitate clinică a diareei osmotice o constituie hiatusul osmotic (*osmotic gap*): osmolaritatea scaunului este mult mai mare decât dublul sumei în concentrațiile cationilor, Na⁺ și K⁺.

Deficitul (congenital sau dobândit) de ferment lactază face imposibilă scind-

Tabelul 2.2

CAUZE ALE DIAREEI OSMOTICE

Ingestia în exces a produșilor organici sau anorganici osmotici activi

- a) laxative: hidroxid de magneziu, sulfat de magneziu, sulfat de sodiu, fosfat neutru de sodiu, polietilen glicol;
- b) produse conținând sorbitol, xilitol sau manitol: gumă de mestecat, produse dietetice fără zahăr;
- c) medicamente: lactuloză, antiacide ce conțin hidroxid de magneziu.

Deficite de absorbție

- a) deficit de dizaharidaze (congenital sau dobândit): lactaza, sucraza, trehelaza;
- b) malabsorbții congenitale de glucoză, fructoză, galactoză;
- c) insuficiență pancreatică exocrină (pancreatită cronică);
- d) deficit de enterokinază;
- e) diminuarea suprafeței de absorbție: intestin scurt, afecțiuni inflamatorii, sindromul de suprapopulare bacteriană.

area dizaharidului lactoza (în monozaharidele absorbabile glucoza și galactoză), care rămânând în lumenul intestinal, sporește osmolaritatea conținutului. Lactoza este metabolizată de către bacteriile colonice în acid gras cu lanț scurt (anion organic), ce determină retenția de cationi anorganici, crescând și mai mult concentrația particulelor osmotice active în colon.

Persoanele afectate prezintă, după consumul unei cantități suficiente de lapte (lactoza este principalul dizaharid din acest produs), greață, borborisme, balonări, flatulență cu diaree apoasă abundentă.

Malabsorbția altor produși intermediari sau finali de digestie de asemenea produce diaree, deși malabsorbția generalizată (de exemplu, malabsorbția din maldigestie în insuficiența pancreatică exocrină) cauzează predominant steatoree. Lipidele nedigerate duc la formarea unui scaun voluminos, mai ușor decât apa, deseori decolorat, grăsos, urât mirositor.

Diareile inflamatorii

Nu orice diaree poate fi ușor încadrată în malabsorbție sau secretorie: multe diaree se caracterizează prin afectarea enterocitelor cu inflamație severă sau minimă. Răspunsul histologic la lezarea/moartea enterocitelor în intestinul subțire este atrofia vilozităților și hiperplazia criptelor. Răspunsul histologic la lezarea/moartea celulelor epiteliului colonic constă în atenuarea celulelor de suprafață și răspuns hiperplastic în cripte. Fiziologic acest proces rezultă în prezența de celule imature, rău absorbante pe niște vilozități rudimentare în intestinul subțire și pe suprafața colonului, cu continuarea secreției din celulele criptice. În plus, *lamina propria* din colonul sau intestinul subțire afectat conține în proporție diferită celulele răspunsului inflamator cronic (limfocite

Tabelul 2.3

CAUZE ALE DIAREEI INFLAMATORII

- 1) infestări parazitare: helminți, amoeba, giardia *etc.*;
- 2) infecții
 - a) bacterii: salmonele, shigele, *E.coli*, micobacterii *etc.*;
 - b) virusuri.
- 3) inflamații de cauză neprecizată sau nespecifice
 - a) sprue tropical;
 - b) colita ulceroasă;
 - c) laxative iritante;
- 4) colita prin agenți fizici
 - a) toxice: mercur, arsen *etc.*;
 - b) iradiere;
- 5) colita prin leziuni vasculare
 - a) colita ischemică;
 - b) vasculite.

și celule plasmatic) sau acut (mastocite, macrofage, eozinofile și neutrofile) care secretă mediatori ai inflamației ca histamina, serotonina, adenzina, citokine, factorul activării plachetare și eicozanoide (prostaglandine și leucotriene), toate cu potențial de stimulare a secreției intestinale.

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.

Diareile inflamatorii pot fi însoțite de dureri și necesitatea imperioasă de defecație.

Diareea prin tulburări de motilitate

Hipermotilitatea și hipomotilitatea produc diaree prin mecanisme diferite.

Hipermotilitatea scurtează timpul de tranzit cu micșorarea timpului de absorbție (malabsorbție) - crește cantitatea de materii fecale. La fel hipermotilitatea contribuie la malabsorbție, care poate cauza diaree. Golirea rapidă a colonului împiedică uscarea scaunului, asociată de creșterea fluidității scaunului.

Hipomotilitatea are ca efect multiplicarea excesivă a bacteriilor în intestinul superior, ceea ce produce diaree.

Până la 25% dintre pacienții cu *sindromul intestinului iritabil* (SII) au ca manifestare predominantă diareea indoloră. Înainte de a atribui diareea la SII, trebuie excluse intoleranța ocultă la lactoză și colita microscopică (limfocitică). Unii dintre acești pacienți pot avea tulburări de motilitate, ce provoacă diareea prin maldigestie de carbohidrați sau chiar o malabsorbție primară de acizi biliari. Mai mult, la unii pacienți cu SII se observă malabsorbția fructozei sau a sorbitolului.

Sindromul carcinoid, datorat, de obicei, metastazării hepatice a tumorilor carcinoidice din TGI, include diareea apoasă, crampele abdominale cu borborisme, episoade de *flushing*, modificări cutanate de tip 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 substanță P în masa tumorală.

Deși 90% din pacienții cu *sindrom Zollinger-Ellison* au ulcere peptice pe parcursul evoluției bolii, diareea se atestă până la 30% din acești pacienți și poate precede manifestările ulcerului. În peste 10% cazuri diareea poate fi manifestarea de bază a bolii. Diareea se datorează, în parte volumului sporit de secreție de HCl. Gastrina însăși este un secretagog intestinal, astfel încât ar putea contribui, de rând cu maldigestia lipidelor datorită inactivării lipazei pancreatice și precipitări acizilor biliari în condițiile pH-ului scăzut, la apariția diareei.

VIPomul (sau sindromul diaree apoasă-hipokaliemie-aclorhidrie) apare atunci, când adenoamele din celulele pancreatice non-beta secretă o mulțime de peptide, inclusiv și VIP. Nivelul peptidului (VIP) este elevat practic la toți pacienții cu acest sindrom și pare a fi principalul mediator al acestei boli. Dintre pacienții cu această tumoră 70% au diaree secretorie peste 3 l/zi scaun; au fost comunicări și cu diaree de 10-20 l/24 ore. La acești pacienți se observă *flushing*-ul (20%) și hiper calciemia fără hiperparatiroidism (70%), probabil deoarece tumora eliberează substanțe neuroendocrine.

La copii VIPomele se prezintă ca tumori ale cristei nervoase (lanțului simpatic) - ganglioneurome, neuroblastome, neurofibrome.

Carcinomul medular de tiroidă poate fi ca formă sporadică sau (în 25-50% cazuri) ca parte a sindromului MEN IIa (*Multiple Endocrine Neoplasia*) de rând cu feocromocitomul și hiperparatiroidismul. Diareea apoasă (secretorie) este marcată și

Tabelul 2.4

CAUZE ALE DIAREEI PRIN TULBURĂRI DE MOTILITATE

Hipermotilitate

- sindromul intestinului iritabil;
- sindrom carcinoid (principala substanță stimuloare: serotonină);
- hipertiroidism (substanța stimuloare: tiroxina);
- carcinom medular de tiroidă (substanța stimuloare: calcitonina);
- sindrom dumping post-gastrectomie;

Hipomotilitate

- diabet zaharat;
- hipotiroidism;
- sclerodermie;
- amiloidoză.

este atribuită secreției tumorale de calcitonină, prostaglandine, VIP, substanță P și, mai rar, serotonină ori caliceină.

Glucagonomul este o 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).

Mastocitoza sistemică implică oasele, ficatul, splina, ganglionii limfatici și tractul gastrointestinal. Produce diaree prin hiperhistaminemie (crește mult secreția de acid clorhidric, diareea malabsorbtivă fiind asemănătoare cu cea din sindromul Zollinger-Ellison) și prin infiltrare mastocitară a mucoasei intestinale, ce se soldează cu atrofie viloză și malabsorbție.

Constipația

Constipația se definește ca o 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). În practica curentă nu se utilizează determinarea chimică a cantității de apă în scaun; se aplică criterii clinice: două sau mai puține evacuări pe săptămână și/sau efortul de defecație la peste 25% dintre emisiuni, însoțit de scaune dure. Constipația este considerată cronică dacă persistă peste 6 săptămâni.

Constipația are o prevalență înaltă, în special la persoanele în vârstă, și cauze foarte variate (*tabelul 2.5*).

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

Disfagia

Disfagia este definită ca o dificultate de deglutiție.

Considerând complexitatea actului deglutiției, disfagia poate fi de mai multe tipuri:

- *disfagie orofaringiană*, caracterizată prin perturbarea primilor doi timpi ai deglutiției (timpul oral și timpul faringian);

- *disfagie esofagiană*, care definește perturbarea celui de al treilea timp al deglutiției - transportarea bolului alimentar în stomac prin peristaltica esofagului.

Descriptiv se disting 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).

Tabelul 2.5

ETIOLOGIA CONSTIPAȚIEI

CAUZE COLONICE

1. Obstrucția organică a lumenului intestinal (colonic)

1.1 Cauze extraluminale

- tumori;
- volvulus cronic;
- hernii;
- prolaps rectal;

1.2 Cauze intraluminale

- tumori;
- strictură de colon;
 - diverticuloză;
 - amebiază cronică;
 - lues;
 - tuberculoza;
 - colita ischemică;
 - endometrioza;
 - intervenție chirurgicală;
 - leziune actinică;

2. Perturbarea funcției stratului muscular din peretele colonului

- sindromul intestinului iritabil;
- diverticuloza;
- sclerodermia sistemică;
- dermatomiozita;
- dilatația segmentară de colon;

3. Afecțiuni rectale

- rectocel;
- invaginare;

4. Afecțiuni de canal anal

- stenoza canalului anal;
- fisură anală;
- prolapsul mucoasei canalului anal;

5. Constipația psihogenă

(poate fi referită la constipațiile extracolonic)

6. Constipația funcțională

- constipația prin deficit de reziduuri (regim alimentar sărac în fibre vegetale, aport redus de alimente);
- aport redus de lichide;
- activitate fizică redusă;

Tabelul 2.5 (continuare)
ETIOLOGIA CONSTIPAȚIEI

CAUZE EXTRACOLONICE

1. Afecțiuni ale sistemului nervos

1.1 Leziuni ale sistemului nervos periferic

- aganglioza (boala Hirschprung);
- hipoganglioza;
- ganglioneuromatoza;
 - primară;
 - boala Recklinghausen;
 - sindromul MEN tip IIb;
- neuropatia vegetativă;
 - sindrom paraneoplazic;
 - neuropatia diabetică;

1.2 Leziuni ale sistemului nervos central

- tumori medulare;
- meningocel;
- tabes;
- scleroza în plăci;
- leziuni traumatice;
- sindromul Shy-Drager;
- tumori cerebrale;
- boala Parkinson;
- accidentele cerebrale;
- boala Alzheimer;

2. Boli metabolice și endocrine

- hipotiroidism;
- hipopotasiemie;
- hiper calciemie;
- porfirie;
- insuficiență panhipofizară;
- feocromocitom;

3. Intoxicații

- cu plumb;
- cu fosfor;
- cu arsen;
- cu mercur;

4. Medicamente

- analgezice;
- opiacee;
- anticolinergice;
- antispastice;

- antidepresive;
- anticonvulsivante;
- antiacide cu conținut de calciu, sucralfat;
- preparate de fier;
- preparate de calciu;
- blocante ale canalelor de calciu;
- ganglioplegice;

5. Reflexe cu punct de plecare în afecțiuni abdominale la distanță

- ulcer duodenal;
- apendicită cronică;
- litiază biliară;
- litiază urinară;
- anexită;
- prostatită;

6. Factori psihogeni

Nu se va confunda disfagia 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).

Pacienții cu *disfagie oroфаринgiană* localizează destul de precis nivelul disfagiei. Ei acuză dificultatea sau imposibilitatea de trecere a bolului alimentar din gură în esofag, cu regurgitarea către nas sau aspirația în trahee (semnalată de tuse și senzația de sufocare), cu senzație de "nod în gât" și modificare a vocii ("răgușită"). În afecțiunile neuromusculare deseori se asociază ptoza, fotofobia, tulburări ale văzului, astenia musculară (de obicei spre seară). Dificultate maximă prezintă înghițirea produselor lichide (disfagie paradoxală). *Disfagia oroфаринgiană* apare în:

- boli neuromusculare: AVC cu paralizie pseudobulbară, miastenienă, poliomielită, dermatomiozită, distrofii mioatonice;

- obstrucția faringiană sau la nivelul esofagului superior din diverticul Zenker, gușă plonjantă, tumori.

Pacienții cu *disfagie esofagiană*, de regulă, localizează imprecis nivelul disfagiei. Deseori asociază durere/disconfort retrosternal, pirozis, eructații. Disfagia este inițial pentru solide și poate deveni în timp totală. Apare în aproape toate suferințele esofagiene, precum și prin compresie extrinsecă (anevrism aortic, adenopatie mediastinală, hernie hiatală etc). Dintre afecțiunile esofagiene la tineri sunt mai frecvente refluxul gastro-esofagian și esofagita, acalazia și tumorile benigne, iar la vârstnici - cancerul, esofagita de reflux, spasmul difuz esofagian, afecțiunile din bolile de sistem și compresiile extrinseci.

Vărsătura

Vărsătura (voma) reprezintă 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 este însoțită frecvent de fenomene vegetative: hipersalivație, transpirații, paloare. În timpul actului de vărsătură există pericolul de aspirație a conținutului vomitat la nivelul arborelui bronșic.

Voma este controlată de un centru din bulb, care coordonează activitatea nervilor motori implicați (frenic, intercostali, vag, glosofaringian). Aferențele sale sunt:

- fibrele vagale aferente (bogate în receptori 5-HT₃ serotoninergici) și fibrele nervilor splanhnici gastrointestinali; acestea pot fi stimulate de distensia oricărui viscer cavităar, de iritare mucoasă sau peritoneală ori de infecții;

- sistemul vestibular (fibrele nervoase sunt bogate în receptori colinergici muscarinici și H₁-histaminici), care poate fi iritat de mișcări sau infecții;

- centri din etajele nervoase superioare; afecțiuni ale sistemului nervos central sau anumite imagini, mirosuri sau emoții pot induce voma (vărsătura psihogenă);

- zona chemoreceptoare declanșatoare (*trigger*) din bulb (bogată în receptori 5-HT₃ serotoninergici și D₂-dopaminergici); receptorii pot fi stimulați de medicamente și agenții chimioterapeutici, toxice, hipoxie, uremie, acidoză, radioterapie.

Cauzele vărsăturii sunt multiple și greu de sistematizat (*tabelul 2.6*).

Anamneza și examenul fizic sunt importante pentru diferențierea cauzelor vărsăturilor.

Debutul vărsăturilor este o caracteristică cu semnificație diagnostică, la fel ca și *simptomele de însoțire*. Evoluția cronică, recurentă este mai caracteristică pentru voma metabolică sau psihogenă. Instalarea acută a unei dureri severe însoțite de vărsături, orientează spre iritarea peritoneală, ocluzia intestinală sau afecțiuni pancreaticobiliare. Voma însoțită de diaree este mai frecventă în intoxicațiile alimentare. Scăderea ponderală importantă orientează spre afecțiunile maligne, iar hipotensiunea ortostatică este marcată în insuficiența suprarenaliană. Cefaleea marcată sugerează caracterul neurogen al vomei; vărsătura din hipertensiune intracraniană, de obicei, nu este precedată de greață și are un caracter exploziv.

De menționat și importanța caracteristicilor substanțelor exteriorizate prin vărsătură: cantitatea, gustul, mirosul, colorația *etc.*

Tabelul 2.6
CAUZE DE GREȚURI ȘI VĂRSĂTURI

Infecții

- gastroenterită virală;
- intoxicații alimentare;
- hepatită A, B sau C;
- infecții ale tractului urinar;
- obstrucții de căi urinare;
- infecții sistemice acute;

Medicamente

- AINS;
- antibiotice;
- opiacee;
- digoxina;
- citostatice;

Afecțiuni gastrice

- gastrite;
- ulcer;
- pilorostenoză;
- cancer;
- gastropareză (diabet, sclerodermă, medicamente);

Afecțiuni intestinale

- ocluzii intestinale;
- dismotilitate intestinală (sclerodermă, amiloidoză *etc.*);

Afecțiuni hepatobiliare sau pancreatice

- pancreatită acută;
- colecistită;
- litiază coledociană;

Peritonită

- perforație de organ;
- apendicită;
- peritonită bacteriană spontană;

Afecțiuni ale sistemului nervos central

- afecțiuni vestibulare (labirintită, boala Meniere, rău de mișcare);
- migrenă;
- presiune intracraniană crescută (tumori, hemoragii subdurale sau subarahnoidiene)
- infecții (meningită, encefalită)

Tulburări metabolice

- cetoacidoza diabetică;
- uremie;
- boala Addison;
- hipertiroidism;
- hipo- și hiperparatiroidism;

Altele

- radioterapie;
- durerea intensă de orice origine (de exemplu din infarctul de miocard);
- cauze psihogene;
- alcoolism.

Examenul clinic oferă informații valoroase pentru diagnostic. Se pot observa icterul, paloarea tegumentelor (anemie, insuficiență renală cronică) sau hiperpigmentația (boala Addison), erupțiile cutanate (de exemplu, în meningita bacteriană, endocardita septică). Cașexia poate sugera afecțiunea neoplazică, iar semnele de deshidratare sugerează caracterul sever și îndelungat al vomei. Tahicardia și hiperpirexia pot fi sugestive pentru stările septice.

Examenul abdomenului poate oferi elemente deosebit de importante pentru diagnostic: cicatrice postoperatorii, clapotaj, meteorism, hepatomegalie, hidrops vezicular; contribuie la localizarea durerii abdominale de însoțire.

De regulă, este necesar examenul neurologic și al fundului de ochi.

Explorările paraclinice includ testele biochimice clasice pentru decelarea eventuală a unui diabet zaharat, insuficiență renală sau pancreatică, acidoză metabolică, tulburări hidroelectrolitice, pancreatită (amilaza, lipaza), colestază (bilirubina, fosfataza alcalină, gamaglutamiltranspeptidaza). Hemoleucograma confirmă deshidratarea (hematocritul majorat) și impregnarea infecțioasă. La pacienții cu simptome și semne sugestive pot fi necesare și testele microbiologice: hemoculturi, însămânțarea de lichid cefalorahidian.

Explorările imagistice pot include ecografia abdominală, radiografia abdominală pe gol (pentru a decela aerul intraperitoneal liber sau ansele dilatate ale intestinului subțire), tranzitul baritat, tomografie computerizată sau prin rezonanță magnetică nucleară (inclusiv și cerebrală, în contextul clinic respectiv). Endoscopia digestivă superioară este deosebit de utilă, dar trebuie de ținut cont de contraindicația în ulcerul perforat și de dificultatea examinării în caz de stenoză pilorică.

Complicațiile vomei sunt deshidratarea, hipokaliemia, alcaloza metabolică, aspirația pulmonară, rupturile esofagiene (sindrom Boerhaave) și hemoragiile din leziunile mucoasei la joncțiunea gastroesofagiană (sindrom Mallory-Weiss).

Tratamentul vomei este în funcție de cauză. Cele mai multe cauze de vărsături acute sunt lipsite de gravitate, autolimitante și nu necesită tratament specific. Se indică lichide și mici cantități de alimente uscate (pesmeți). Cazurile mai severe pot necesita reechilibrare hidroelectrolitică.

Tratamentul medicamentos antiemetic este aplicat în special pentru voma indusă de chimioterapie (antagoniști ai receptorilor 5-HT₃, antagoniști ai dopaminei, corticosteroizi), la pacienții cu vărsături psihogenice și anticipatorii (sedative) și pentru prevenirea vărsăturilor produse de răul de mișcare (antihistaminice, anticolinergice).

EXAMENUL OBIECTIV

INSPECȚIA GENERALĂ

Alterarea stării generale apare în sindroame abdominale acute (infarct mezenteric, pancreatită acută, ocluzii intestinale, perforații) și în afecțiuni grave de lungă durată.

Tulburările de conștiință. De obicei, pacienții cu afecțiuni digestive nu au dereglări de conștiință: sunt orientați temporospațial, reacționând prompt și corect la stimuli fizici sau verbali. Uneori, însă, conștiința se dereglează - de la o simplă lipotimie până la comă profundă.

Sincopa de deglutiție apare foarte rar prin mecanism vagal reflex, la persoane cu afecțiuni, care fac deglutiția extrem de dureroasă.

Precoma și coma hepatică reprezintă una din suferințele generale cerebrale, secundară perturbării sistemice metabolice din insuficiența hepatică. Coma hepatică se instalează treptat (zile, săptămâni), progresiv, fiind precedată de somnolență, astenie, adinamie, meteorism, sughit. Uneori se asociază agitația psihomotorie, agresivitatea, tremorul mâinilor cu frecvență și amplitudine mare (asterixis, *flapping*), convulsiile.

Atitudinea din peritonită este în decubit dorsal, bolnavii fiind imobili cu respirație superficială, când abdomenul nu participă la mișcările respiratorii. În colicile abdominale bolnavii adoptă flexia ventrală, decubit lateral sau, mai rar dorsal, apăsând cu mâinile regiunea dureroasă. Uneori sunt foarte agitați găsindu-și cu greutate o poziție, care să le calmeze durerea.

Faciesul hipocratic este caracteristic pentru peritonita acută: paloare cutaneomucoasă, transpirație rece, ochi adânci în orbite, nas ascuțit, buze uscate. *Faciesul* hepatic apare în hepatite cronice sau ciroze hepatice, având culoarea icterică, brună, cu hiperemie și telangiectazii pe pomeți, buze și limbă carminate, păr aspru, friabil, uscat cu dispariția din treimea externă a sprâncenelor.

Tipul constituțional. Tipul astenic (longilin) prezintă o predispoziție pentru ulcer gastric, enteropatii, constipație cronică, colon iritabil; tipul hiperstenic - mai des afecțiuni biliare, pancreatice, ulcer duodenal, anumite neoplazii digestive.

Scăderea ponderală se constată în neoplazii, ciroză hepatică, stenoza pilorică, sindrom de malabsorbție, enteropatii cronice cu diaree, fistule gastrointestinale, rectocolită ulcerohemoragică, rezecții gastrice. *Obezitatea* se asociază frecvent cu colecistopatiile, steatoza hepatică, pancreatita.

Tegumentele și mucoasele vizibile

Paloarea tegumentelor și a mucoaselor vizibile poate apărea în cadrul sindromului anemic din hemoragie digestivă superioară, hemoroizi sângerânzi, cancer gastric, diverticuloză, parazitoze, steatoree, gastrectomie.

Icterul de diverse nuanțe și intensități apare în afecțiuni hepatice sau de căi biliare.

Echimozele și alte manifestări hemoragice, eritemul palmar, stelutele vasculare, telangiectaziile se depistează în ciroza hepatică. Xantoamele și xantelasmaele pot apărea în colestazele cronice, inclusiv din ciroza biliară primitivă. Hiperpigmentările circumscrise - frunte, obraji și perioral - apar în insuficiența hepatică. Leziunile de grataj pot fi unica manifestare a pruritului generalizat din colestază.

Persistența pliului cutanat poate denota o stare de dehidratare din vărsături și/sau diaree abundente.

Edemele sunt generalizate și în mare majoritate cauzate de reducerea presiunii coloidosmotice din malabsorbție, insuficiență hepatică cronică, enteropatie cu pierdere de proteine. Edemul hepatic mai asociază pe lângă mecanismul hipoproteinemic perturbări hemodinamice și retenție hidrosodată.

Hipotricoză (axilară, pubiană și în jumătatea externă a sprâncenelor) se poate observa în cirozele hepatice prin creșterea nivelului de estrogeni.

Hipocratismul digital și/sau unghiile hipocratice pot apărea în ciroza hepatică, colita ulceroasă, rectocolita hemoragică, polipoza intestinală. Leuconichia (unghiile albe ca opalul) a fost descrisă în ciroza hepatică, dar poate apărea și în hipoproteinemia severă de altă origine (de exemplu, în sindrom nefrotic).

În neoplaziile abdominale pot fi decelate adenopatii metastatice supraclaviculare, în particular - adenopatia supraclaviculară stângă (ganglionul Virchow) din cancerul gastric.

INSPECȚIA SPECIALĂ

La inspecția **buzelor** se va ține cont de culoare, starea de hidratare, volum, prezența erupțiilor, cicatricelor, ulcerațiilor.

Modificări de *culoare*:

- paloarea (determinată de anemie);
- cianoza (în asfixie, compresie de venă cavă superioară, insuficiența cardiacă, insuficiența respiratorie);
- culoarea roșie-vișinie (se întâlnește în policitemie).

Volumul buzelor depinde de particularitățile individuale și rasiale. Patologic sporește în acromegalie, mixedem, tumori, hemangioame, edem Quincke.

În deshidratare maximă buzele sunt fisurate și uscate. Uneori pe marginea liberă pot apărea cruste de culoare brună-negricioasă, aderențe - fuliginozități.

Herpesul labial (erupție veziculoasă poliociclică cu conținut seros, care se exulcerează, apoi se acoperă de cruste și se vindecă în aproximativ 2 săptămâni) este datorat infecției cu virusul herpetic 1. Apariția erupțiilor se poate observa în pneumonii, stări febrile, indigestii *etc.*

Geneza *ulcerațiilor* labiale poate fi diferită: stări carentiale (mai frecvent carențe de Fe și vitamină B₂) infecții, neoplazii, traumatisme.

Cheilita angulară ("zăbala") reprezintă fisurarea profundă, dureroasă a comisurii labiale - dermită fisurată. Este mai frecventă la copii, la pacienții cu malabsorbție, cu diabet zaharat, în anemie. La vârstnicii edentați și neprotezați apare prin întinderea permanentă a tegumentelor datorată închiderii strânse a buzelor.

În sindromul Peutz-Jeghers pe buze se pot observa *pete pigmentare* mici, multiple asociate cu polipoza intestinală (mai frecvent a porțiunii superioare a tractului gastrointestinal) cu hemoragii digestive repetate și cu risc de malignizare.

Contractura spastică a mușchilor masticatori cu imposibilitatea deschiderii gurii (*trismus*) se întâlnește în tetanos, rabie, intoxicație cu stricnină sau are proveniență locală (abces dentar, artrită temporomandibulară).

Mirosul aerului expirat

La examenul cavității bucale se poate observa mirosul neplăcut al aerului expirat - *foetor*, *halenă*, *halitoză*. (Utilizarea termenului *foetor* doar pentru mirosul cauzat de schimbările locale bucale și a termenului *halitoză* pentru mirosul neplăcut determinat de aerul expirat nu este unanim recunoscută).

Foetorul oral apare în afecțiunile dentare, gingivale, rinosinuzale, deoarece se dezvoltă flora de putrefacție cu reducerea fluxului salivar și alcalinizarea salivei. La bolnavii uremici ureea din salivă sub acțiunea ureazelor bacteriene se transformă în amoniu și foetorul oral are miros amoniacal.

Halitoza poate avea miros:

- de acetonă în cetoacidoza diabetică și în inaniție;
- de scatol și indol, ficat crud, transpirație, mușcăi în insuficiența hepatică;
- fecaloid în ocluzie intestinală de durată;
- fetid, cadaveric în supurațiile pulmonare;
- de alcool în etilism;
- de usturoi în intoxicația cu fosfor;
- de migdale amare în intoxicația cu cianuri;
- de paie putrezite în bruceloză;
- de gaze intestinale în constipație cronică.

Suprafața internă a obrazilor

La inspecția suprafeței interne a obrazilor se observă culoarea, tumefierea, prezența erupțiilor, ulcerărilor, hemoragiilor.

Roșeața asociată cu durerea pot fi semne ale stomatitei. În funcție de etiologie stomatitele pot fi *primitive* (toxice sau infecțioase - virale, bacteriene, micotice, parazitare) sau *secundare* (leucemii acute, pelagră, diabet zaharat).

În funcție de aspectul macroscopic se disting stomatite eritematoase, ulceroase, ulcero-necrotice, ulcero-membranoase și "cremoase".

1. În stomatita *eritematoasă* sau *catarală* mucoasa este roșie, netedă, lucioasă, îngroșată (tabagism, carii dentare, proteze dentare necorespunzătoare, boli infecțioase, hipovitaminozele B, intoxicații cu metale grele).

2. În stomatita *cremoasă* (din *Candida albicans*) se observă un depozit cremos în strat continuu sau în plăci pe mucoasa inflamată. Este frecventă la pacienții imunocompromiși (inclusiv din HIV/SIDA), dar și la cei cu protezele dentare prost ajustate.

3. Stomatita *aftoasă* este reprezentată de mici vezicule cu conținut lactescent localizate oriunde pe mucoasa bucală, care în 2-3 zile se sparg și lasă ulcerății superficiale foarte dureroase, ce se vindecă spontan în 6-7 zile. Evoluția este recidivantă. Se întâlnesc la 10-30% din persoanele sănătoase (probabil de origine virală), mai ales la femei, deseori catamenial. Însă există o asociere strânsă cu anemia, neoplaziile, enteropatia glutenică, bolile inflamatorii intestinale, sindromul Behçet (în acest caz ulcerățiile sunt mai întinse și mai profunde), alergia medicamentoasă și unele leziuni cutanate (pemfigus, lichen plan).

4. Stomatita *ulcero-membranoasă* (infecții cu asocierea fusospirilară) este caracterizată prin necroza cu ulcerății neregulate acoperite de o masă cenușie și înconjurate de un halou roșu.

5. În stomatita *gangrenoasă* (carențe vitaminice severe, boli eruptive, sindroame de imunodepresie, boli infecțioase, pe care se grefează o infecție streptococică sau fusospirilară) apare o ulcerăție, care progresează ca suprafață și în profunzime cu perforarea obrazului și a osului.

În rujeolă erupțiile pot precede semnele clinice cu 2-3 zile. Semnul Koplik definește prezența punctelor albicioase sau albe-albăstrui înconjurate de o zonă roșietică, situate pe mucoasa obrazilor și în șanțul gingivobucal în dreptul molarilor superiori.

În unele maladii infecțioase (varicela, herpes, infecții cu virusii Cocksackie) se determină erupții veziculare la nivelul mucoasei bucale.

În parotidita epidemică se observă tumefierea mucoasei.

Hiperpigmentația melanică în boala Addison prezintă pete de culoare brună-cenușie pe suprafața internă a obrazilor și pe gingii.

Limba

În stare normală limba are o mucoasă umedă, moale, cu aspect granulat catifelat; spre rădăcina se determină V-ul lingual, care este deschis anterior și format din papile gustative. Suprafața ei este roșietică, fiind descuamată de alimente la masticatie.

Macroglosia apare în mixedem, acromegalie, glosită, amiloidoză, tumorile limbii (hemangiom, limfom), în edemul Quinke. Hemangiomul oricărei porțiuni a TGI poate cauza hemoragia digestivă.

Microglosia se atestă în tabes, afecțiuni bulbare, paralizie de nerv hipoglos.

Limba *saburală* ("încărcată"), pe a cărei față dorsală se atestă un strat albicios-gălbui (cremos) și lipsit de umiditate, este cauzată de imposibilitatea regimurilor hidrosaline de a descuama epiteliul lingual (stări de deshidratare, regimuri alimentare care exclud alimentele solide, boli febrile, tulburări gastrice, insuficiență hepatică, pioree alveolară, gingivite, carii dentare etc).

Limba palidă este caracteristică pentru anemiile grave.

Limba "încărcată" pe fața dorsală, dar cu marginile și vârful roșu, se întâlnește în febra tifoidă și în alte infecții.

Limba uscată ("prăjită") se observă în stările de deshidratare, sindromul Sjögren, în cazul unor suferințe nazale (polipi, vegetații, secreții), care obligă subiectul să respire pe gură.

Limba "de zmeură" (cu papilele hipertrofiate, aspect similar al bobului de zmeură) este caracteristică pentru perioada de convalescență a scarlatinei.

Limba depapilată ("lăcuită") are suprafața netedă, roșie (din cauza atrofiei papilelor). Aspect similar are limba în ciroză hepatică, sprue, pelagră, cașexie. Însoțită de glosodinie ea este caracteristică pentru glosita Hunter în anemia Biermer.

Limba "lemnoasă" (în amiloidoză) este mărită de volum, cu suprafața brăzdată de șanțuri, având culoarea roșie-purpurie.

Limba "geografică" se întâlnește la copii, precum și în perioada premenstruală, în mod normal. Pe suprafața limbii apar migrator insule roșietice depapilate, descuamate, care alternează cu zone fără descuamare, acoperite cu un strat albicios, prezentând aspectul unei hărți geografice.

Limba neagră ("păroasă") cu depuneri negricioase, asemănătoare cu niște peri înclinați (din hipertrofia și hipercheratoza papilelor filiforme) se poate întâlni în urma unui tratament îndelungat cu antibiotice cu spectru larg, fumat excesiv, în aspergiloză (*Aspergillus niger*).

Limba *scrotală* cu striuri transverse profunde și cu sulcul median accentuat nu are semnificație patologică.

Mărgăritărelul (în *Candida albicans*) prezintă o colorație roșu aprins sau violaceu, cu apariția peste 2-3 zile a unor puncte albe, ce se măresc și acoperă toată mucoasa bucală. Doar la nou-născut nu are semnificație patologică, în celelalte cazuri impune căutarea cauzei de imunosupresie.

Leucoplakia definește modificarea unei porțiuni bine delimitate a mucoasei, care apare alb-sidefie, cu aspect uscat, cu marginile proeminente sau deprimite. Se întâlnește în lues, la persoanele cu carii dentare, la marii fumători și este o stare precanceroasă.

Leucoplakia păroasă este tot o placă albă, cu aspect uscat, dar vilos, ce se situează de regulă pe marginile limbii. Se întâlnește în SIDA, dar și în alte stări de imunosupresie. Termenul păroasă se referă la aspectul histologic. Se consideră că apare prin proliferarea virusului Epstein-Barr în straturile superficiale ale epitelului scuamos lingual în condițiile de imunosupresie. Nu are semnificație de leziune precanceroasă cum consideră unii, dar semnaleză iminența unei leziuni avansate poliorganice din SIDA.

Ulcerațiile pot fi de origine mecanică, chimică, tumorală și infecțioasă.

Ulcerațiile *traumatice* sunt cauzate de carii dentare, proteze dentare defectuoase, accese comițiale.

Ulcerațiile *chimice* sunt provocate de intoxicația cu mercur, ingerarea unor substanțe corozive, aplicarea substanțelor utilizate în tratamentul stomatologic.

Ulcerațiile *neoplazice* au aspect crateriform cu margini rigide și îngroșate, contur neregulat, cu fundul acoperit de o masă purulentă; sângerează cu ușurință, sunt dureroase la vorbire și la deglutiție, fiind însoțite de foetor sau/și adenopatie satelită.

Ulcerațiile *sifilitice* se prezintă sub formă de șancru (în locul pătrunderii treponemei). Au formă rotundă, margini regulate, îndurate, bază dură, roșie, indolore și sunt însoțite de adenopatii satelite. Sifilisul secundar lingual are forma plăcilor mucoase, nedureroase, superficiale. Luesul terțiar poate avea aspectul de leucoplakie a limbii, glosită ulceroasă, gomă linguală.

Ulcerațiile *tuberculoase* de obicei sunt situate pe partea dorsală și pe vârful limbii, au margini festonate, dureroase, fundul acoperit de cazeum, fără adenopatii satelite.

Mobilitatea limbii poate fi modificată sub diverse aspecte.

Tremorul lingual cu amplitudine fină este caracteristic pentru hipertiroidie; tremorul cu o amplitudine mare se observă în alcoolism, în intoxicația cu mercur, paralizia generală progresivă, scleroza în plăci, în stările de excitație nervoasă.

Imposibilitatea de a scoate limba din gură se întâlnește în tifosul exantematic, în febra tifoidă.

Devierea laterală se determină în paralizia bulbară, în AVC și tumori cerebrale, în paralizia de nerv hipoglos.

Dinții

Inspekția dinților poate releva unele modificări de volum, implantare, culoare, număr, conformație specifice pentru anumite afecțiuni.

Anomaliile de volum (*microdonția* sau *macrodonția*) au ca cea mai frecventă cauză sifilisul congenital. Triada Hutchinson cuprinde incisivii superiori rari cu striuri longitudinale și transversale, cu marginea inferioară liberă excavată în semilună, surditatea labirintică și keratita interstițială.

Anomaliile de implantare dentară (dinți în anteverisie, retroversie sau înclinați lateral) sunt cauzate de tulburări în dezvoltarea maxilarelor; pot fi provocate și de sifilisul congenital.

În acromegalie mandibula crește în volum, iar incisivii inferiori răsfrâți "în evantai" depășesc incisivii superiori.

Aspectul dinților poate fi modificat în boli endocrine și metabolice. Rahitismul produce întârzierea erupției dentare, striții dentare transversale cu aspect persistent, ceea ce permite diagnosticul retrospectiv la vârsta adultului.

Gingiile

În mod normal gingiile aderă net la dinte și sunt de culoare roz. Au o culoare palidă în anemii și roșie în caz de inflamații (gingivite).

Principalele forme de gingivite sunt:

- gingivita *eritematoasă* - de cauză iritativă, fiind rapid reversibilă;
- gingivita *hipertrofică* - se întâlnește în stări de dezechilibru hormonal (sarcină, pubertate, utilizarea anticoncepționalelor orale) sau în unele boli grave (leucemii acute și cronice, diabet zaharat, mixedem, scorbut), adesea fiind înregistrate sângerări, ca și efect advers al medicamentelor (difenină, nifedipină, ciclosporină);
- gingivita *ulceronecrotică* însoțește stomatita de acest tip din infecțiile cu fusospirili;
- *gingivostomatitele "metalice"* se întâlnesc în intoxicațiile cronice cu metale grele (acțiune iritativă a sulfurilor, eliminate prin salivă); gingivita *saturnică* (intoxicație cronică cu plumb) caracterizată printr-o dungă cenușiu-albăstruie la nivelul marginii libere a gingiilor (lizereul sau dunga lui Burton); gingivita *mercurială* (intoxicație cronică cu mercur) se manifestă prin gingii tumefiate cu un lizereu cenușiu la marginea dinților, dureros, fiind prezentă hipersalivația.

Planșeul bucal

Planșeul bucal poate fi examinat prin ridicarea limbii și atingerea cu vârful a bolții palatine.

La copii se poate observa frâul lingual scurt, ce împiedică mobilitatea limbii și implică întârzieri în dezvoltarea vorbirii.

Flegmonul spațiului submandibular, de origine dentară și cu etiologie mai frecvent streptococică, se cunoaște ca "angina" lui Ludwig. Planșeul bucal apare roșu, ridicat, dur și sensibil.

Se mai pot evidenția dilatații varicoase ale venelor sublinguale, tumorete chistice salivare, chisturi mucoide, chisturi dermoide.

Bolta palatină

Dintre modificările congenitale ale boltei palatine face parte palatoschizisul ("gura de lup"), închiderea incompletă a palatului, fapt ce lasă o comunicare între cavitatea nazală și cea bucală.

Palatul ogival înalt se întâlnește în rahitism, microsferocitoza ereditară, sindrom Marfan, precum și la copiii cu vegetații adenoide.

Cavitatea bucală poate comunica cu cea nazală în urma unor perforații dobândite (abces, gomă sifilitică). Din cauza comunicărilor buco-nazale este dereglată masticăția, deglutiția (lichidele refluează pe nas) și fonația (voce nazonată sau rinolalie).

Vălul palatin și lueta

Paralizia vălului palatin se observă în paralizia bulbară, sindroamele bulboprotuberanțiale, complicațiile tardive în difterie. În paralizii bilaterale, vălul palatin și lueta atârnă și sunt imobile, iar lichidele înghițite revin pe nas. Se atestă dizartria, iar reflexul palatin (ridicarea vălului la cea mai mică atingere) este abolit. În paralizii unilaterale este prezent semnul "cortinei" (ridicarea vălului palatin numai de partea sănătoasă și deplasarea în aceeași direcție a luetei la pronunțarea vocalei "A").

În insuficiența aortică gravă uneori se observă pulsul capilar - colorația și decolorația ritmică a vălului palatin.

În edemul Quincke vălul palatin și lueta sunt mărite ca volum, uneori prezentând riscul de asfixie a bolnavului.

Faringele și amigdalele

Reacția inflamatorie locală a structurilor vizibile (amigdale palatine, pilieri, văl palatin, luetă, pereții posteriori) și a celor din profunzime (inelul limfatic al lui Waldayer) se numește *faringoamigdalită* sau *angină*.

Clinic anginele se manifestă prin modificarea vocii, senzație de uscăciune a gâtului, disfagie, hipersalivație, cefalee, febră.

Se disting mai multe tipuri de angină:

- angina *eritematoasă* (*catarală, simplă*); Se descrie tumefierea amigdalelor istmului faringian, a vălului palatin și a luetei. Angina poate fi provocată de streptococul beta-hemolitic și poate preceda cu 14-21 zile debutul unei febre reumatice acute, a glomerulonefritei acute sau ca epifenomen în gripă, rujeolă, scarlatină. În scarlatină în faza inițială roșeața faringelui contrastează cu limba saburală. Eritemul interesează numai stâlpii anteriori, amigdalele, marginile libere ale vălului palatin și lueta. Ulterior, în faza descumativă a bolii, limba capătă aspectul "de zmeură".

- angina *pultacee* (*criptică sau foliculară*); Cu aspect inițial al unei angine eritematoase, apar apoi pete mici gălbui din cauza exsudatului în orificiile criptelor amigdaliene. Uneori aceste pete se contopesc, asemănându-se mult cu difteria. Însă pseudomembrana se desprinde ușor, fără afectarea mucoasei.

- angina *flegmonoasă*; Este o complicație a celei eritematoase sau pultacee. Se atestă abcesul amigdalian sau paraamigdalian. Decurge cu dureri pulsatile intense, ce iradiază spre ureche, cu trismus, disfagie, adenopatie satelită dureroasă, febră înaltă. Local - tumefierea exprimată a amigdalei, ce proemină spre linia mediană.

- angina *ulceroasă* (de tip Duguet); În a doua săptămână de evoluție a febrei tifoide la nivelul pilierilor anteriori se observă ulcerații ovale, cu fondalul cenușiu.

- angina *herpetiformă* (angină de etiologie virală); Pe un fundal eritematos difuz apar mici vezicule, care după ce se rup lasă ulcerații superficiale.

- angina *pseudomembranoasă*; Apare în difterie, scarlatină, lues. În difterie laringele este hiperemiat, edemațiat, amigdalele sunt acoperite cu un exsudat albicios, care la început este detașabil, apoi devine aderent, și se transformă în false membrane cenușii. Ele acoperă treptat și mucoasa din vecinătate, spre laringe. Se detașează greu și lasă mucoasa sângerândă. Prin

extinderea acestor membrane spre laringe se formează crupul difteric cu pericol de asfixie.

- angina *ulceronecrotică*; cel mai frecvent este provocată de streptococul beta-hemolitic în asociere cu germeni anaerobi. Angina *ulceronecrotică Henoch* se întâlnește de obicei în scarlatină. Apar ulcerații adânci, neregulate, depozite cenușii, membrane false, cu evoluție gravă până la distrucții tisulare, cu septicemie. Asemenea ulcerații se pot atesta în leucemiile acute, în agranulocitoză.

- angina *gangrenoasă*; Este provocată de *Bacteroides* și de clostridii. Se observă necroze cu ulcerații adânci, având fundul acoperit cu un depozit murdar negricios, hemoragic. Sunt prezente adenopatiile regionale, halena fetidă.

Ulcerația amigdaliană în *tuberculoză* se prezintă cu aspect neregulat, indolor, acoperită cu un exsudat și cu adenopatie satelită.

Șancrul sifilitic amigdalian reprezintă o ulceratie cu margini abrupte pe un teren indurat, precum și adenopatie.

Angina *ulcero-membranoasă Vincent* este cauzată de bacili fusiformi și spirochete cu formarea pe amigdale a pseudomembranelor, care se desprind ușor, însă lasă mucoasa sângerândă. Apare frecvent la persoane cu carențe vitaminice.

La nivelul amigdalelor se pot determina **tumori** (limfosarcoame, reticulosarcoame, carcinoame nazofaringiene).

Esofagul

În unele cazuri cu diverticuli esofagieni superiori (diverticulul Zenker) la inspecție se determină proeminente în regiunea cervicală sau supraclaviculară (care sporesc în volum după alimentație și se micșorează după regurgitare), se deplasează vertical la deglutiție, dispar la palpare și masaj.

INSPECȚIA ABDOMENULUI

La inspecția abdomenului se ia în considerare forma, dimensiunile, simetria, tegumentele și țesutul celular subcutanat, poziția și aspectul cicatricei ombilicale, particularitățile circulației venoase superficiale abdominale, prezența herniilor sau a deformațiilor cauzate de eventualele tumori intraabdominale. Se pot observa mișcările peristaltice și modul în care segmentul participă la mișcările respiratorii, pulsația aortei abdominale.

Volumul și forma abdomenului variază în raport cu vârsta și sexul. La nou-născuți el este globular, la adult devine plat, ușor convex, la vârstnici și la femeile multipare abdomenul apare mai voluminos, lățit, cu pereții laterali în afara planului lateral toracic (prin relaxarea musculaturii parietale).

În stare normală abdomenul apare simetric, cicatricea ombilicală situată la jumătatea distanței dintre simfiza pubiană și apendicele xifoid.

Culoarea tegumentelor este puțin mai palidă, decât cea a extremităților.

Pilozitatea pubiană la femei are forma triunghiulară, iar la bărbați - forma romboidală cu ascensionare până la nivelul ombilicului. La persoanele de vârsta a 3-a pilozitatea se rărește. Femeile cu virilism suprarenalian au pilozitate pubiană de tip masculin. Dispariția pilozității după pubertate este observată în ciroza hepatică, hipopituitarism, hipogonadism.

La persoanele cu tegumentele pale sau subțiri se observă venele superficiale ale abdomenului, care sunt regulate, neturgescente.

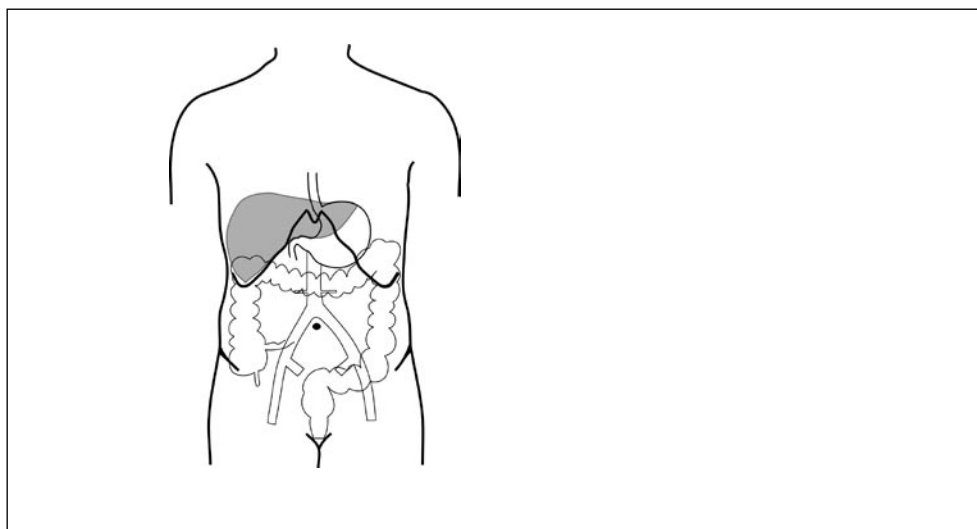


Fig. 3.1
Topografia unor organe ale abdomenului.

Uneori la indivizii slabi se observă pulsația aortei abdominale în regiunea epigastrică.

Schimbările de volum se prezintă sub formă de bombare și retracție, ambele pot cuprinde întreg abdomenul sau numai anumite regiuni. În caz de mărire în volum a abdomenului trebuie determinată cauza fenomenului. Se poate mări atât pe contul peretelui abdominal (cantitatea țesutului adipos, volumul și tonusul musculaturii), cât și pe contul conținutului intraabdominal (dimensiunile viscerelor, conținutul cavității peritoneale - gaze, conținut lichidian).

Mărirea abdomenului poate fi simetrică sau asimetrică.

Bombarea totală a abdomenului se întâlnește în obezitate, ascită, anasarca (colecție peritoneală și edem parietal), meteorism, ileus, pneumoperitoneu (iatrogen sau prin perforație de organ cavitătar), sarcină avansată, chist ovarian gigant, tumori abdominale mari.

Ascita este o colecție lichidiană liberă în cavitatea peritoneală de cauze diverse: hipertensiune portală, tuberculoză peritoneală, cancer ovarian, intestinal sau gastric, precum și metastaze peritoneale ale unor tumori abdominale sau genitale (carcinomatoza peritoneală difuză).

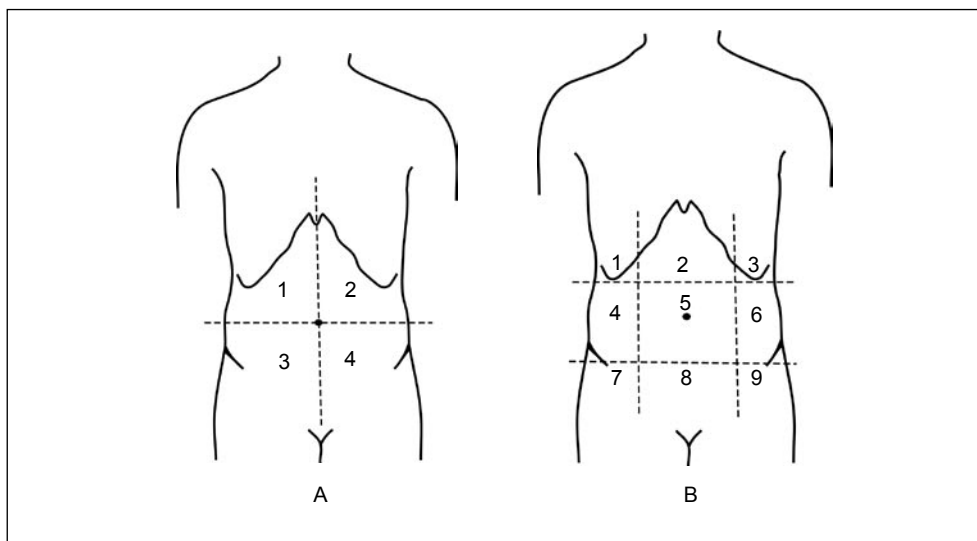


Fig. 3.2

Zonele topografice ale abdomenului.

- A: 1 - cvadrantul superior drept; 2 - cvadrantul superior stâng; 3 - cvadrantul inferior drept; 4 - cvadrantul inferior stâng.
- B: 1 - hipocondrul drept; 2 - epigastrul (regiunea epigastrică); 3 - hipocondrul stâng; 4 - flancul drept; 5 - regiunea ombilicală (mezogastrul); 6 - flancul stâng; 7 - regiunea inghinală (iliacă) dreaptă; 8 - regiunea suprapubiană (hipogastrul); 9 - regiunea inghinală (iliacă) stângă.

Se cunosc mai multe forme de abdomen voluminos simetric.

Abdomenul *cu șorț de grăsime* (în obezitate) reprezintă depunerea excesivă patologică a țesutului adipos preponderent pe peretele abdominal anterior, subombilical. Se întâlnește mai frecvent la bărbați.

Abdomen *globular* ("în formă de obuz", în formă de ou de struț) poate apărea din cauza:

- obezității;
- meteorismului abdominal (din alimentație inadecvată cu conținut crescut de hidrocarbonați, ileus dinamic);
- mărirea de volum a viscerelor (uterul gravid, tumori);
- acumularea rapidă de lichid în cavitatea peritoneală (ascită în tensiune);
- prezența gazelor în peritoneu;
- distensia prin acumulare de gaze și conținut lichidian (megacolonul toxic, ocluzii intestinale).

Bombarea regională a abdomenului

Cauze pot fi:

- în regiunea epigastrică: tumorile gastrice voluminoase, tumori pancreatice și ale lobului stâng hepatic, stenoza pilorică, dilatarea acută a stomacului;
- în hipocondrul drept: hepatomegalie gigantă, hidrocolecist;
- în hipocondrul stâng: splenomegalie gigantă;
- în flancul drept: tumori de colon ascendent, tumori renale, rinichiul polichistic, hidronefroza sau pionefroza pe rinichi ptozat;
- în regiunea ombilicală: hernie ombilicală, eventrație postoperatorie;
- în flancul stâng: tumorile colonului descendent și afecțiunile renale pe stânga asemenea celor pe dreapta;
- în hipogastru: sarcina, chistul ovarian, fibromul uterin, globul vezical, tumorile vezicii urinare.

Mărirea asimetrică a abdomenului mai poate fi prezentă în paralizii de hemiabdomen, tumori parietale, distensii localizate la nivelul colonului, formațiuni tumorale solide intraabdominale.

Bombările circumscrise pot fi determinate de herniile abdominale, de formă rotundă sau alungită, de volum diferit, care cresc în ortostatism sau după tuse și diminuează în clinostatism.

Herniile ventrale apar la nivelul peretelui anterior abdominal în zonele slabe (ombilic, epiploce) sau în regiunea cicatricelor postoperatorii. Mai des ele conțin epiploon.

Hernia inghinală poate conține intestin sau mezenter.

Hernia femurală apare pe fața anterioară a coapsei, imediat sub arcada crurală.

Eventrațiile postoperatorii sau spontane (la multipare, prin distensia mușchilor dreپți abdominali) se prezintă ca mase abdominale, a căror bombare este accentuată de efort.

Din cauza unor disproporții între dimensiunile abdomenului și toracelui (în anomalia de statică vertebrală) sau între dimensiunile abdomenului și ale membrilor (în gigantism, sindrom Marfan) apar forme particulare de abdomen.

În **retracția totală a abdomenului** are loc proeminarea apendicelui xifoid, a re-bordurilor costale, spinelor iliace, arcadelor crurale și simfizei pubiene, lăsând impresia de abdomen scobit, "scafoid" (în formă de luntre). Se întâlnește în inaniție, cașexie, colică saturnică, în stadiul inițial al peritonitei acute generalizate.

Abdomenul "în desagă" (abdomen pendent) - excavat în porțiunea superioară a abdomenului și proeminat, suspendat în cea inferioară, când subiectul este în ortostatism - apare la cei cu peretele abdominal hipoton și cu ptoze viscerale cu presiune crescută subombilical (în visceroptoză, la femeile multipare).

Poziția și aspectul ombilicului

Prezența cicatricei ombilicale aplatizate sau evaginate ("în deget de mână") indică asupra ascitei, a unei tumori sau a herniei ombilicale. Când ombilicul este normal, poate fi vorba de mărirea abdomenului din obezitate sau meteorism.

Deplasarea ombilicului poate fi:

- spre apendicele xifoid (distensia abdominală din uterul gravid sau globul vezical);
- în afara liniei mediane cauzate de paralizii de hemidiafragm, de tracțiuni prin procese aderențiale.

Semnificație diagnostică pot avea cianoza, eritemul, secrețiile ombilicale.

Aspectul suprafeței abdominale

Pielea abdomenului în caz de ascită este întinsă, lucioasă, palidă.

Icterul adesea este mai evident la nivelul abdomenului. Hiperpigmentarea brună a liniei albe se observă la gravide, în maladia Addison, când pot să apară și pigmentări ale plicilor sau pericatricale.

Hipertrichoza liniei albe și pilozitatea pubiană de tip androgen la femei pot fi determinate de tulburările de tip virilizant.

În pancreatita acută, în sarcina extrauterină ruptă uneori apare semnul Cullen (colorație vineție echimotică periombilicală). În infarctul mezenteric se determină periombilical colorația cianotică, marmorată. Semnul Grey-Turner (cianoză localizată în flancul stâng) poate fi prezent în pancreatita acută hemoragică, hematumul retro-peritoneal, în aneurismul de aortă sau de iliacă rupt.

În febra tifoidă pe abdomen apar macule rozate, iar în tifosul exantematic erupția are caracter maculo-peteșial, aspect de cer înstelat.

Xantoamele sunt sugestive pentru hiperlipoproteinemii.

Cicatricile postoperatorii furnizează relații despre antecedentele bolnavilor (fig. 3.3).

În flancuri și în hipogastru se pot observa vergeturi (striuri alb-sidefii sau roz-vioacee), care apar pe abdomen prin ruptura sau distrofia fibrelor elastice sau prin distensia brutală a peretelui abdominal. Acestea pot fi observate în sarcină, în caz de acumulare rapidă a lichidului ascitic sau de creștere rapidă în greutate, în boala Cushing.

Pe perețele anterior al abdomenului se pot atesta venele parietale abdominale dilatate. Circulația venoasă colaterală este întâlnită:

1) în *obstrucția venei porte* ("capul de meduză") cu sens de scurgere a sângelui centrifug. Circulația venoasă are două aspecte: tipul *portocav superior* (dilatarea venelor periombilicale, epigastrice și de la baza toracelui), și tipul *portocav inferior* (dilatarea venelor dintre ombilic și pliurile inghinale). Se întâlnește în cirozele hepatice decompensate vascular.

2) în *obstrucția venei cave inferioare* (vene torsionate în flancuri, în care sângele circulă de jos în sus). Circulația cavo-cavă inferioară se prezintă prin dilatarea venelor hipogastrice și ale membrelor inferioare, cianoză și edem în pantalon. (Când obstacolul se află la nivelul venei cave superioare, se descrie circulația cavo-cavă de tip superior

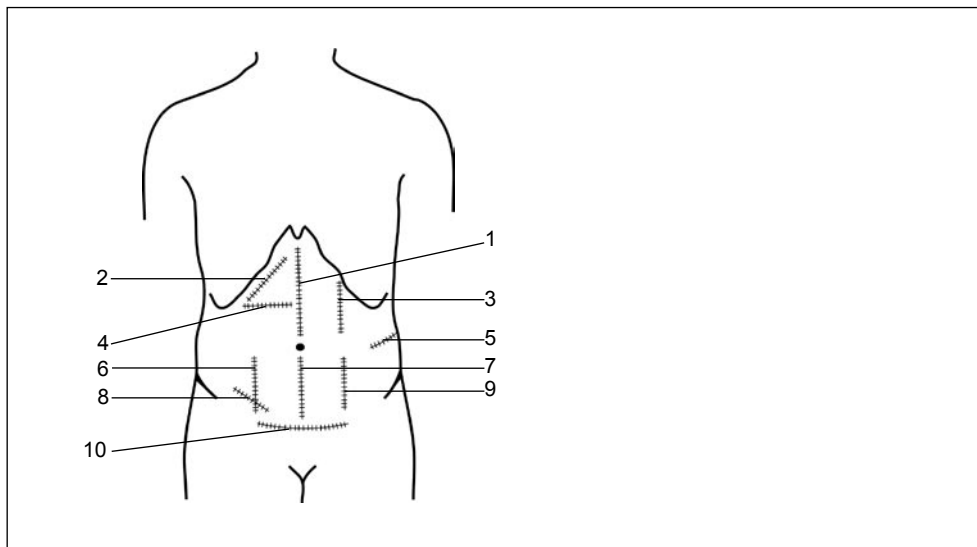


Fig. 3.3

Cicatricile abdominale postoperatorii.

1 - intervenții la nivelul organelor etajului superior al cavității abdominale (stomac etc.); 2 - intervenții la nivelul veziculei biliare și ficatului (incizia Kocher); 3 - cicatrice postsplenectomie; 4 - intervenții pe colonul drept și pe duoden; 5 - cicatricea după nefrectomie; 6 - operații la ileon și colon; 7 - operații la organele etajului inferior al cavității abdominale și pe bazinul mic; 8 - cicatricea după apendectomie (incizie McBurney); 9 - operații la intestinul subțire și pe colon; 10 - operații la uter și anexe (incizie Pfannenstiel).

cu edem în pelerină, cianoză, turgescența venelor pe torace, membrele superioare și pe flancuri).

La persoanele cu peretele abdominal hipoton sau subțire se pot vedea în epigastriu pulsațiile aortei. Patologic se determină în caz de anevrism de aortă abdominală, insuficiență aortică moderată/severă, în cazul sindroamelor hiperkinetice.

Pulsațiile ventriculului drept se observă în unghiul xifocostal stâng.

În insuficiența tricuspidiană se atestă pulsații ale ficatului în sistolă în hipocondrul drept.

Mișcările respiratorii ale abdomenului (bombarea inspiratorie a părții superioare) sunt normale și apar mai frecvent la copii și la bărbați (respirație costoabdominală).

Participarea redusă în respirație a abdomenului se determină în meteorism, ascită (limitarea mobilității diafragmului). Lipsa mișcărilor respiratorii abdominale semnifică un proces inflamator subdiafragmatic cu iritație peritoneală (abces subfrenic, peritonită acută) și este caracterizată ca "abdomen de lemn". Alte cauze de imobilitate abdominală sunt leziunile medulare cu paralizia musculaturii abdominale, contractura tetanică, prezența presiunii intraabdominale importante, cu marcată distensie parietală ca în acumulările mari de ascită sau în meteorismul marcat. În paralizia nervului frenic participarea abdomenului la respirație este paradoxală: bombarea în expir și deprimarea în inspir.

În mod normal mișcările peristaltice ale viscerelor nu se văd. La persoanele de tip constituțional astenic se pot determina mișcări vermiculare periombilicale - pasaj pe intestinul subțire (semnul Kussmaul). Patologic acest semn este pozitiv în obstacolul mecanic al unei regiuni a tubului digestiv (mișcările urmează un anumit traseu și se opresc brusc într-o zonă, care corespunde localizării obstacolului).

AUSCULTAȚIA ABDOMENULUI

Auscultația abdominală are o importanță redusă. Poate fi utilă în evaluarea motilității intestinale, în descrierea zgomotelor patologice de origine peritoneală, precum și în evidențierea zgomotelor de origine vasculară.

Se efectuează imediat după inspecție, deoarece palparea și percuția abdomenului pot modifica caracteristicile fenomenelor acustice.

Pacientul va fi ascultat atât în decubit dorsal, cât și în poziție șezând. Stetoscopul va fi aplicat cu atenție, evitând exercitarea oricărei presiuni. Se va nota caracterul și frecvența (periodicitatea) zgomotelor.

Zgomotele de origine intestinală

În mod normal se aud zgomote hidroaerice intermitente, de intensitate variabilă, cauzate de peristaltismul intestinal, cu o frecvență de 5-35 pe minut, care se transmit difuz pe suprafața abdominală.

De obicei, este suficientă auscultația peristaltismului intestinal pe o arie restrânsă cum ar fi zona cadranelui inferior drept.

Scopul major al auscultației intestinale este stabilirea dispariției zgomotelor abdominale normale, apreciată cu certitudine doar auscultând cel puțin 5 minute în același punct. Lipsa zgomotelor indică ileusul dinamic, peritonita generalizată, ocluzia intestinală sau ascita voluminoasă.

În caz de subocluzie intestinală fluidul și gazele intestinale se află sub presiune și, trecând prin zona de stenoză, produc zgomote intermitente de intensitate înaltă, cu timbru metallic ce coincid cu crampele abdominale. Zgomote de intensitate înaltă mai pot fi percepute și în caz de diaree.

Zgomotele de origine peritoneală se ascultă rar doar în zonele de proiecție ale leziunilor splenice sau hepatice. *Frecătura peritoneală* indică inflamația foițelor peritoneale, se accentuează la apăsarea cu stetoscopul și variază cu respirația. Reprezintă un zgomot superficial cu timbru uscat și aspru. Evidențierea frecăturii peritoneale în hipocondrul drept semnifică prezența unei tumori sau a unui abces hepatic, perihepatită, biopsie hepatică recentă, pe când în hipocondrul stâng - infarct splenic sau perisplenită.

Zgomotele de origine vasculară pot fi arteriale și venoase.

Suflurile arteriale sistolice în abdomen se întâlnesc relativ frecvent și nu semnifică neapărat o stare patologică, fiind cauzate de tortuozități vasculare sau de

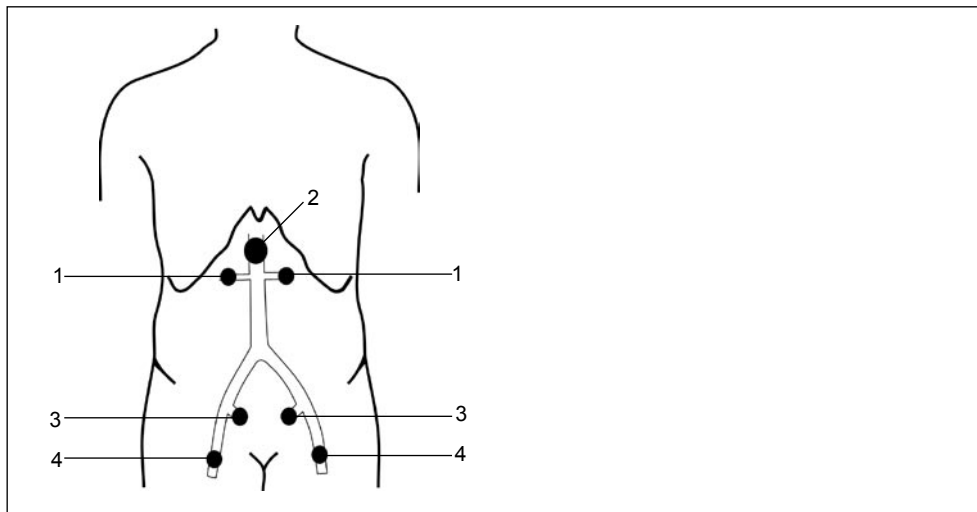


Fig. 3.4

Auscultația abdomenului.

Punctele de auscultație a vaselor mari: 1 - artera renală; 2 - aorta abdominală; 3 - artera iliacă; 4 - artera femurală.

unghiul ascuțit de ramificare a arterelor.

Patologic provin din plăci aterosclerotice, dilatări anevrismale, compresie prin formațiuni solide (neoplasm de corp pancreatic, adenopatii preaortice), creșterea vitezei fluxului sanguin într-o tumoare intens vascularizată (hemangiom sau hepatom).

Suflurile înregistrate deasupra ficatului sau splinei trebuie obligator considerate patologice.

Suflurile *sistolo-diastolice* sugerează o ocluzie parțială de aortă, artere renale, iliace, femurale.

Rareori, la bolnavii cirofici cu hipertensiune portală importantă poate fi constatat un *suflu venos* continuu, moale cu timbru de "bâzâit", localizat epigastral și periombilical, dat de fluxul sporit prin șuntul venos portocav.

Metoda auscultativă mai poate fi folosită ca una suplimentară la **determinarea limitei inferioare a stomacului**. Stetoscopul se aplică în regiunea epigastrică. Cu mișcări ușoare de grataj, alunecând cu degetul pe suprafața abdomenului, radial de la stetoscop, medicul înregistrează limita de diminuare bruscă a zgomotului obținut, care coincide cu limita curburii mari a stomacului.

PERCUȚIA ABDOMENULUI

Percuția abdomenului este utilă pentru orientarea generală, aprecierea volumului gazelor din stomac și intestine, dimensiunilor ficatului și ale splinei, identificarea prezenței lichidului ascitic, a formațiunilor abdominale voluminoase lipsite de conținut aeric, inclusiv globul vezical, uterul mărit.

Deși percuția precede palpării, unii practicieni preferă a alterna percuția cu palparea la examinarea ficatului, splinei și altor regiuni abdominale, ambele abordări fiind acceptate.

Se efectuează cu pacientul în decubit dorsal, și doar în unele situații - în ortostatism, decubit lateral drept și stâng, în poziție genocubitală. Se practică atât percuția mediată (digito-digitală), cât și cea directă.

Abdomenul se percută în toate regiunile radial, pornind de la ombilic.

În mod normal deasupra stomacului și intestinelor se obține un *sunet percutor timpanic* cu nuanțe variate în dependență de cantitatea de gaze. Nuanța diferită a sunetului timpanic deasupra stomacului și deasupra intestinelor permite uneori diferențierea limitei inferioare a stomacului.

În caz de ileus paralic cu o acumulare excesivă de gaze în intestine, precum și în pneumoperitoneu se poate constata *hipersonoritate* pe toată aria abdomenului. Hipersonoritatea cu mărire de volum a abdomenului poate indica o pancreatită acută, megacolonul toxic sau infarctul intestinal.

În caz de peritonită generalizată cu contractură parietală sau în acumulările foarte mari de lichid ascitic se obține o *matitate difuză*. Hepato-, spleno- și nefromegalia, uterul

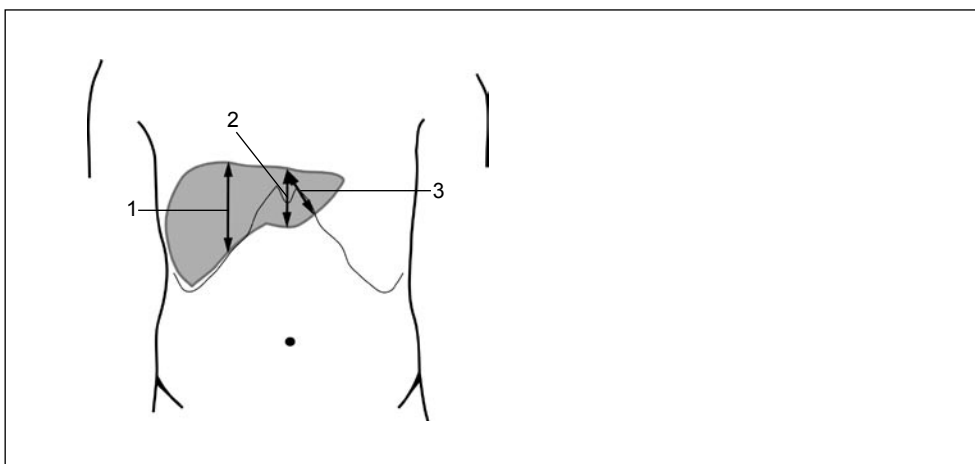


Fig. 3.5

Percuția ficatului (metoda Kurlov).

1 - dimensiunea ficatului pe linia medioclaviculară dreaptă; 2 - dimensiunea ficatului pe linia mediană anterioară; 3 - dimensiunea ficatului pe arcul costal stâng.

în graviditate, globul vezical, cât și tumorile intraabdominale se traduc prin *matitate localizată*. În acumulările medii de lichid ascitic în poziție dorsală a pacientului se obține o *matitate pe flancuri* deplasabilă la schimbarea poziției în decubit lateral.

În cantități mici de lichid ascitic poate fi constatată o matitate suprapubiană, care dispare la schimbarea poziției bolnavului din ortostatism în clinostatism sau o matitate periombilicală în poziție genocubitală.

În ascitele importante mai poate fi decelat *semnul undei* (valului) - transmiterea de către lichidul acumulat a undei obținute la percuția bruscă și de scurtă durată la un flanc, percepută palmar în partea opusă. Pentru a atenua transmiterea undei prin peretele abdominal, o altă persoană exercită presiune pe linia mediană cu marginea ulnară a mâinii.

Prin percuție pot fi determinate limitele ficatului și splinei, situate între sonoritatea pulmonară și timpanismul abdominal.

Există mai multe metode de apreciere a dimensiunilor ficatului prin percuție. Inițial este suficient a aprecia *limitele ficatului pe linia medioclaviculară dreaptă și pe linia mediană anterioară*. Dimensiunile normale ale ficatului pe aceste linii constituie 6-12 cm și 4-8 cm respectiv, fiind mai mari la bărbați și la persoanele înalte. În caz de suspecție de hepatomegalie limitele ficatului pot fi percutate și pe celelalte linii topografice.

Metoda Kurlov, descrisă în literatura medicală rusă, presupune determinarea a trei dimensiuni hepatice (fig. 3.5): pe linia medioclaviculară dreaptă, mediană anterioară și pe arcul costal stâng, constituind normal 9 (± 2) cm, 8 (± 2) cm și 7 (± 2) cm respectiv.

Mărirea reală a matității hepatice poate fi dată de congestia venoasă din insuficiența cardiacă dreaptă, hepatită, unele forme de ciroză, tumori, chisturi, leuce-mii, amiloidoză.

Mărirea aparentă a matității hepatice poate fi decelată în revărsatul lichidian pleural sau în condensarea pulmonară bazală pe dreapta, precum și în abcesul subfrenic sau subhepatic.

Reducerea reală a matității hepatice poate fi determinată în distrofia acută a ficatului și în ciroza atrofică, cea *aparentă* (până la dispariția matității) - în stările cu hipersonoritate abdominală.

Coborârea matității hepatice apare în emfizemul pulmonar, pneumotorace sau colecția lichidiană masivă pe dreapta, în ptoza hepatică, iar *ridicarea* - în atelectazia de lob inferior drept, paralizia diafragmului, în pahipleurita diafragmatică, meteorism marcat, ascita voluminoasă, în tumori abdominale, sarcină.

În *determinarea dimensiunilor splinei* percuția poate servi doar ca metodă de orientare pentru splenomegalie. Faptul, că splina este mobilă cu respirația, permite aprecierea calitativă a splenomegaliei prin percutarea punctului de intersecție a liniei axilare anterioare stângi cu spațiul intercostal IX (*figura 3.6A*).

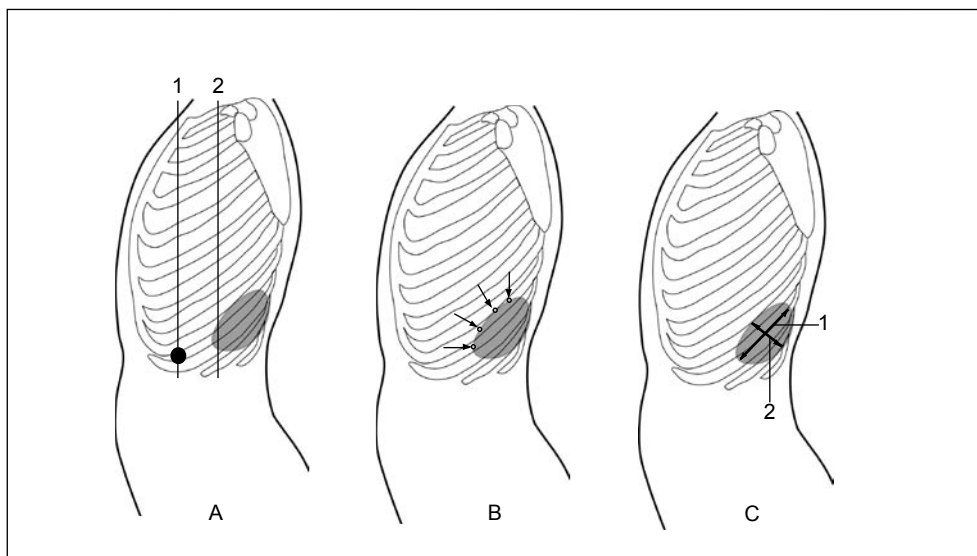


Fig. 3.6

Percuția splinei.

A. Metoda determinării sonorității punctului de intersecție a liniei axilare anterioare cu spațiul intercostal IX (1 - linia axilară anterioară; 2 - linia axilară medie).

B. Metoda determinării conturului antero-superior al splinei.

C. Metoda determinării diametrului longitudinal (1) și transversal (2).

La normal atât în expir, cât și în inspir, în acest punct sunetul percutor este timpanic. Decelarea sunetului mat/submat în inspir profund indică splenomegalia.

Pentru determinarea conturului antero-superior al splinei se percutează din diferite direcții de la sunet sonor (pulmonar sau abdominal) spre aria presupusei matități splenice (*figura 3.6B*).

Determinarea diametrelor longitudinal și transversal ale splinei se efectuează în decubit lateral drept. *Diametrul longitudinal* (la normal 6-8 cm) se percutează pe coasta X antero-posterior, apoi postero-anterior spre sunet submat. *Diametrul transversal* (4-6 cm) se percutează perpendicular la cel longitudinal prin două metode - de la mijlocul sau spre mijlocul acestuia (*figura 3.6C*).

Coborârea, ridicarea și mărirea aparentă a matității splenice este condiționată de aceleași stări, identic schimbărilor matității hepatice.

Splenomegalia pune în discuție: boli infecțioase acute (bacteriene, virale, parazitare, specifice - tbc), boli de colagen (LES, sindromul Felty, boala Still), sindromul de hipertensiune portală (ciroză hepatică de diferită origine; tromboză portală; sindrom Budd-Chiari; compresia venei splenice prin tumori, adenopatie, chist pancreatic), splenomegalii proliferative din procese proliferative sistemice (leucemii acute și cronice, boala Hodgkin, mielom multiplu ș.a.) tumori splenice (chist adevărat sau fals, hemangiom, sarcoame splenice), sindroame hemolitice sau tezurismoze.

PALPAREA ABDOMENULUI

Reprezintă metoda cea mai importantă pentru examenul clinic al abdomenului.

Se efectuează în decubit dorsal, lateral, ortostatism în condiția relaxării complete a peretelui abdominal.

Pentru orientare se începe cu **palparea superficială**, sarcinile căreia constau în aprecierea elementelor peretelui abdominal (tegumentelor, țesutului subcutanat, mușchilor, peritoneului), cât și pentru determinarea unor organe și mase superficiale.

Se realizează aplicând cu blândețe palma pe abdomen cu mișcări ușoare fără a o desprinde de suprafața pielii și explorând succesiv toate regiunile abdomenului.

De obicei, se începe din fosa iliacă stângă, palpând în evantai cu sens antiorar, iar în caz că pacientul acuză dureri abdominale - din zona cea mai îndepărtată de regiunea dureroasă, care va fi palpată ultima.

În mod normal la palparea superficială pielea este elastică și mobilă. Îngroșarea și infiltrarea pielii cu aspect de coajă de portocală se atestă în anasarcă; pierderea elasticității - la multipare, dehidratați, cașectici, vârstnici; hiperestezia localizată - în iritații sau inflamații viscerale (colecistită, apendicită, ulcere).

Prin palpare se apreciază tonusul muscular parietal, divergența mușchilor drepecți abdominali cu o eventuală apariție a herniilor. Tonusul este scăzut la cașectici, bătrâni,

multipare. Tonusul este ridicat la hiperexcitabili (așa-numita rezistență voluntară, care poate fi înlăturată prin manevre de relaxare), dar și în caz de iritație peritoneală. Apărarea musculară determinată de o contractură reflexă maximă la iritația peritoneală este dată de afecțiunile inflamatorii ale organelor subiacente zonei unde se efectuează palparea (colecistita acută, pancreatita acută, apendecita acută, diverticulita acută, anexita acută *etc.*).

În peritonita acută contractura musculară poate fi generalizată - "abdomen de lemn"; în inflamația peritoneului parietal încordarea musculară asociindu-se cu durerea abdominală.

Prin palpate superficială se va încerca localizarea cât mai exactă a durerii abdominale, în caz de nereușită - se apreciază *sensibilitatea la decompresie* (semnul Blumberg). Constă în apariția/accentuarea durerii la retragerea bruscă a mâinii după executarea unei comprimări blânde, progresiv profunde, pacientul fiind rugat să compare senzațiile dureroase. Dacă la decompresia bruscă durerea apare în altă zonă decât cea suspectată - această zonă poate fi locul real al iritării peritoneale.

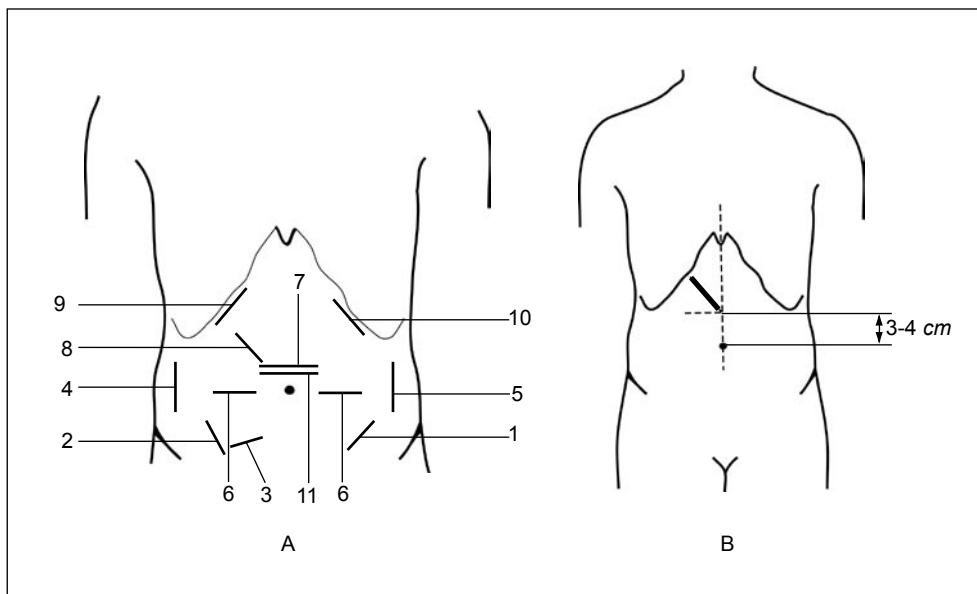


Fig. 3.7

- A. Proiecția și consecutivitatea amplasării mâinilor la tentativa de palpate profundă a:
- 1 - colonului sigmoid; 2 - cecului; 3 - segmentului terminal al ileonului; 4 - colonului ascendent; 5 - colonului descendent; 6 - colonului transversal; 7 - marii curburii gastrice; 8 - pilorului; 9 - ficatului; 10 - splinei; 11 - pancreasului.
- B. Schema determinării proiecției regiunii pilorice a stomacului: bisectoarea unghiului dintre linia mediană anterioară și perpendiculara coborâtă pe ea la 3-4 cm cranial de ombelic.

Palparea profundă de obicei se efectuează în scopul aprecierii maselor abdominale.

La fel se face cu fața palmară a degetelor, palpând în fiecare regiune abdominală.

Poate fi unimanuală, bimanuală cu palmele alăturate și bimanuală cu mâinile suprapuse în caz de palpate dificilă în obezitate sau rezistență musculară.

Se vor identifica eventualele mase abdominale, determinând poziția anatomică, dimensiunile, conturul, consistența, sensibilitatea, prezența pulsației și mobilitatea la respirație sau la glisarea mâinii.

Masele abdominale pot fi de origine:

- fiziologică (uterul gravid);
- inflamatorie (diverticulită de colon sau pseudochist pancreatic);
- vasculară (anevrism de aortă abdominală);
- neoplazică (miom uterin, carcinom de colon sau ovarian);
- obstructivă (vezică urinară destinsă sau ansă intestinală dilatată).

Palparea profundă glisantă (*metoda Obrazțov-Strajesco*) presupune examinarea într-o anumită succesiune (colonul sigmoid, cecul, segmentul terminal al ileonului, colonul ascendent, descendent, transvers, stomacul, ficatul, splina și pancreasul), efectuând mișcări glisante profund în cavitatea abdominală pe suprafața accesibilă a organului respectiv.

Este necesar ca pacientul să aibă musculatura abdominală cât mai relaxată, în așa mod, ca palparea să fie executată cât mai profund în cavitatea abdominală.

Pentru aceasta manevra trebuie să fie blândă, cât mai puțin dureroasă. Atenția pacientului trebuie distrasă de la examen prin întrebări sau discuții, însă urmărind atent mimica lui în timpul manevrei.

Relaxarea maximă a mușchilor abdominali se obține în decubit dorsal al pacientului pe un pat/suport dur cu pernă mică. Membrile superioare și inferioare relaxate și dispuse liber pe toată lungimea pe așternut (doar dacă există un suport mic sub tălpile pacientului - membrele inferioare pot fi ușor flectate - și nici într-un caz nu se va menține această poziție prin încordarea musculaturii abdominale).

Medicul se așează în dreapta pacientului (doar în cazul dacă masa de examinare este înaltă, se admite efectuarea palpării în poziția ortostatică a examenatorului, aflat de asemenea din dreapta pacientului).

Dacă palparea profundă se execută unimanual (de obicei cu mâna dreaptă), cealaltă mână se amplasează blând, fără a exercita presiune, în regiunea superioară a epigastrului pentru a distra suplimentar atenția pacientului.

Degetele (mâinii care efectuează palparea) alipite, puțin flectate se plasează paralel marginii organului ce urmează a fi palpat (*momentul I* al palpării conform metodei Obrazțov-Strajesco), se formează plica cutanată (*momentul II*), apoi în timpul expirului degetele pătrund adânc în abdomen (*momentul III*), alunecând ulterior pe suprafața organului respectiv (*momentul IV* - glisarea).

La palparea colonului sigmoid, a cecului, unghiului ileocecal, colonului ascendent și celui descendent plica cutanată se va forma deviind pielea medial, iar glisarea în adâncime se va face spre exterior (*fig. 3.7A, 3.8*).

Palparea colonului ascendent și descendent se efectuează bimanual, folosind una din mâini drept suport pentru peretele abdominal posterior (*fig. 3.11, 3.12, 3.13*).

Colonul transvers se palpează de asemenea bimanual, dar cu mâinile alăturate, formând pliul cutanat cranial și alunecând în profunzime caudal (*fig. 3.14*).

Analog (dar cu o singură mână) se palpează marea curbură gastrică și pilorul, ultimul proiectându-se pe bisectoarea unghiului format de linia mediană a abdomenului și orizontala trasată din dreapta cu 3-4 cm superior de ombilic (*fig. 3.7B, 3.15, 3.16*).

La unii pacienți, pe nemâncate sau la 4-6 ore de la ingestia alimentelor, prin palparea sacadată în regiunea epigastrică poate fi produs *clapotajul* - un zgomot hidroaeric ce denotă o întârziere în evacuarea gastrică cu stază consecutivă (retenție gastrică, retenție intestinală din obstrucție sau ileus).

Palparea ficatului va fi anticipată de determinarea prin percuție a limitei lui inferioare, instruirea pacientului pentru "respirația cu abdomenul" și relaxarea maximă a musculaturii.

Există mai multe procedee. De obicei, se palpează bimanual cu mâna stângă plasată pe partea inferioară a hemitoracelui drept (pentru a limita mobilitatea respiratorie a hemitoracelui, accentuând excursia diafragmului), iar cea dreaptă - pe abdomen lateral de mușchiul drept și mai jos de matitatea hepatică (*fig. 3.17*). La inspirul profund cu abdomenul, ficatul se va deplasa caudal spre degetele examinatorului, apreciindu-i-se suprafața, consistența, marginea, sensibilitatea. Se va nota distanța dintre marginea inferioară a ficatului și rebordul costal pe linia medioclaviculară.

Dacă nu se reușește palparea ficatului prin metoda "clasică", se va încerca palparea prin tehnica "*agățării*". În acest caz examinatorul stă în dreapta pacientului cu fața spre picioarele acestuia și cu degetele flectate, agățate de marginea inferioară a ficatului (*fig. 3.18, 3.19*).

În hepatomegaliile cu ascită se folosește *palparea monomanuală prin lovire* - semnul "sloiului de gheață".

Dacă se reușește palparea, în mod normal ficatul este relativ moale, nedureros sau puțin sensibil, cu marginea inferioară îngustă și cu suprafața netedă și regulată.

Cauzele măririi și micșorării (reale și aparente) ficatului sunt descrise în compartimentul percuția.

În hepatomegalia de stază, în boli inflamatorii, boli sanguine, steatoză hepatică suprafața ficatului rămâne netedă și regulată. În hepatita cronică, ciroza hepatică aceasta devine neregulată, cu noduli mici, iar în tumorile hepatice - neregulată cu noduli mari și duri.

Consistența este elastică în chistul hidatic, fermă - în hepatitele cronice și în insuficiența cardiacă, dură - în ciroza hepatică și "de piatră" - în cancerul hepatic.

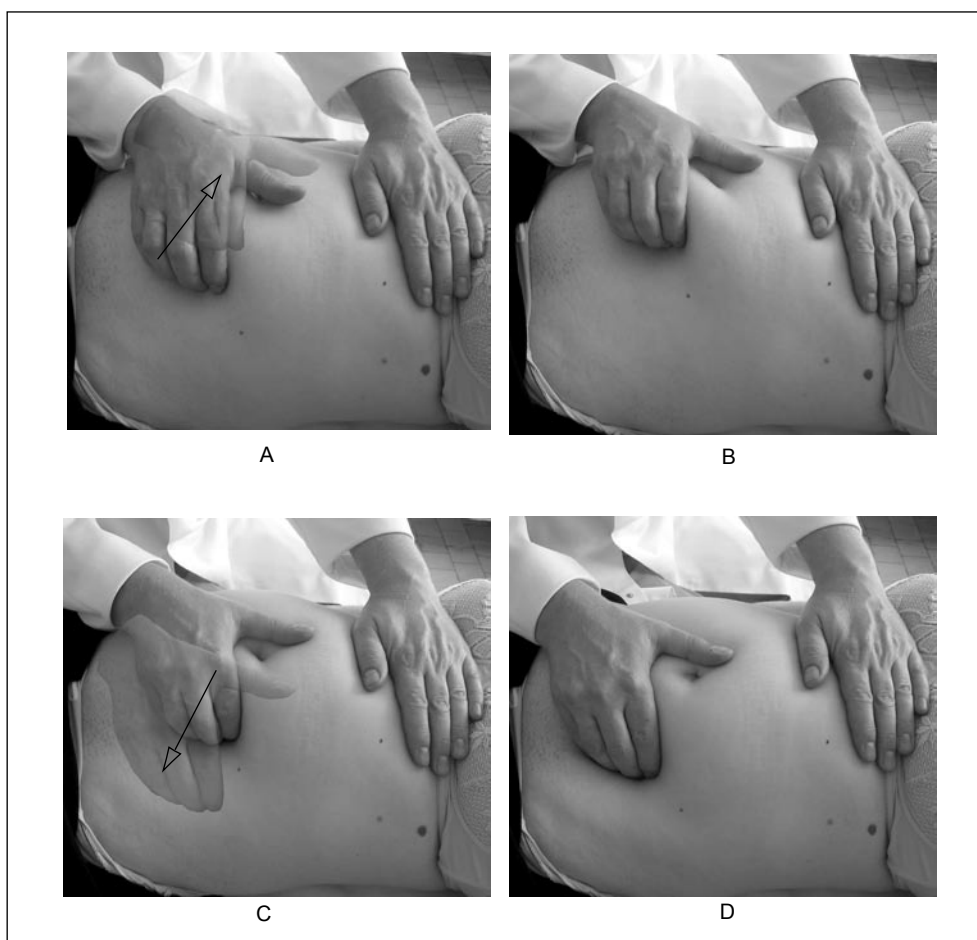


Fig. 3.8

Palparea colonului sigmoid.

A - momentul I - amplasarea mâinilor și direcția formării pliului cutanat (mâna stângă poziționată blând în regiunea superioară a epigastrului; cea dreaptă - în regiunea iliacă stângă, paralel axei organului supus palpării);

B - momentul II - pliul cutanat format;

C - momentul III - aprofundarea mâinii și direcția glisării;

D - sfârșitul glisării.

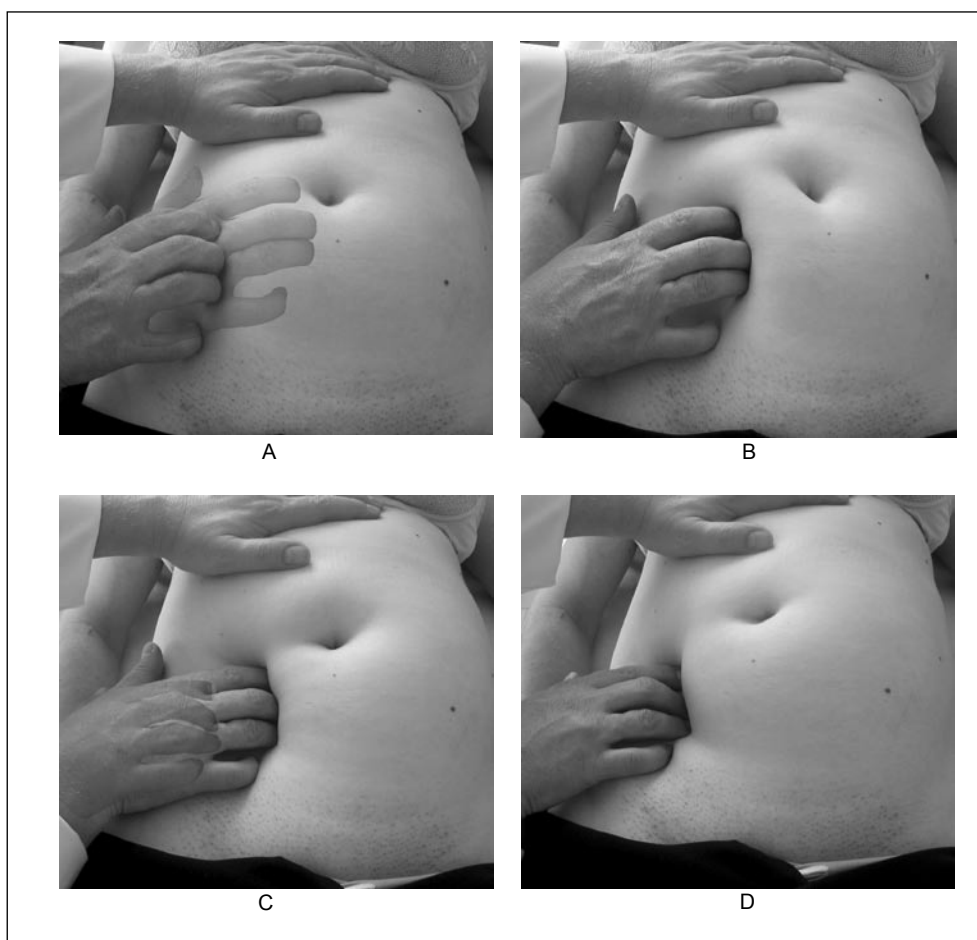


Fig. 3.9

Palparea intestinului cec.

A - amplasarea mâinii și direcția formării pliului cutanat; B - pliul cutanat format;
 C - aprofundarea mâinii și direcția glisării; D - sfârșitul glisării.

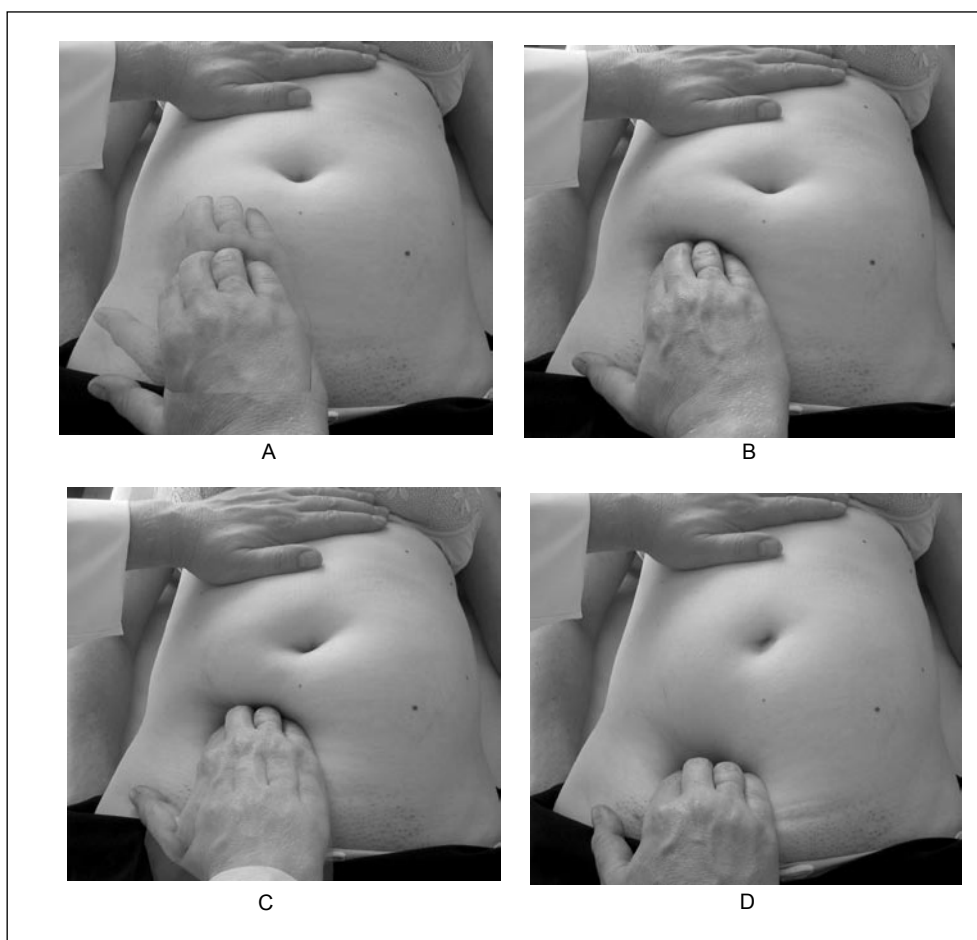


Fig. 3.10

Palparea segmentului terminal al ileonului ("unghiului ileocecal").

A - amplasarea mâinii și direcția formării pliului cutanat; B - pliul cutanat format; C - aprofundarea mâinii și direcția glisării; D - sfârșitul glisării.

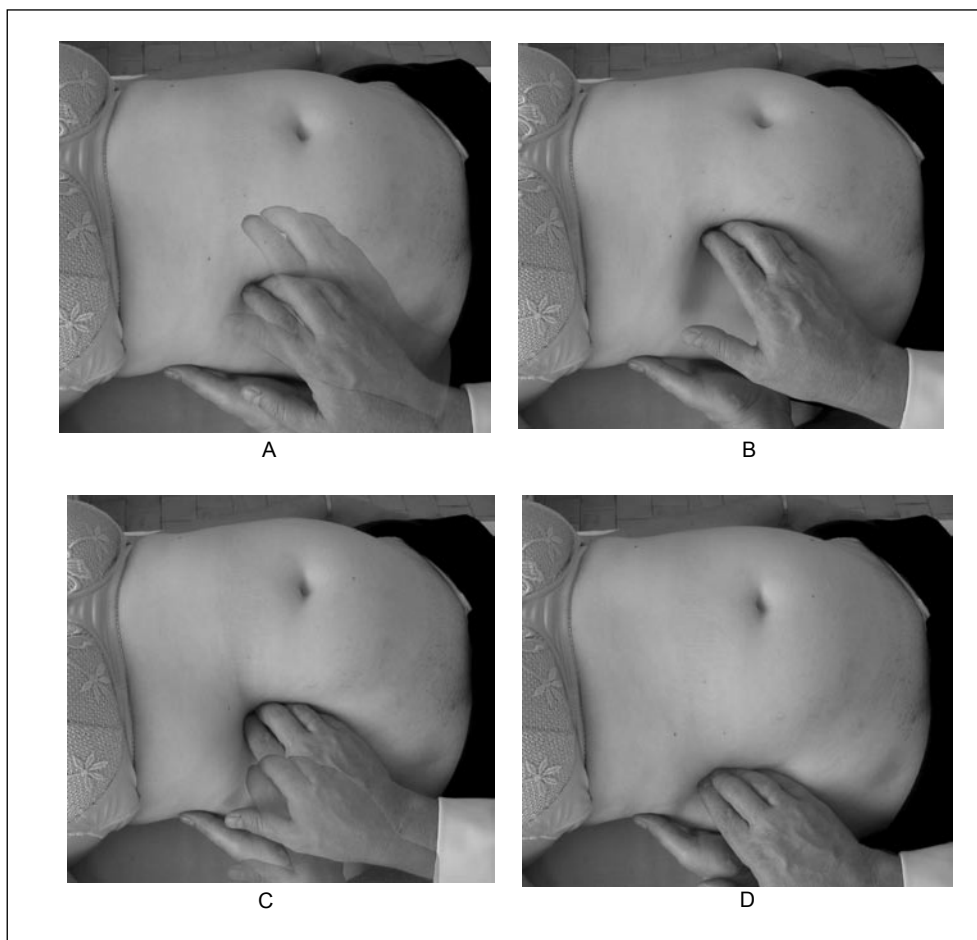


Fig. 3.11

Palparea colonului ascendent.

A - amplasarea mâinilor și direcția formării pliului cutanat; mâna stângă poziționată posterior, sub regiunea lombară, în zona țesuturilor moi, servind drept suport, spre care va fi comprimat colonul ascendent; mâna dreaptă - pe suprafața anterioară a abdomenului, paralel axei organului supus palpării;

B - momentul II - pliul cutanat format;

C - aprofundarea mâinii drepte și direcția glisării; folosind relaxarea peretelui abdominal în timpul expirului, degetele mâinii drepte se afundă treptat până la peretele abdominal posterior, mâna stângă ridicând puțin peretele posterior al abdomenului;

D - sfârșitul glisării.

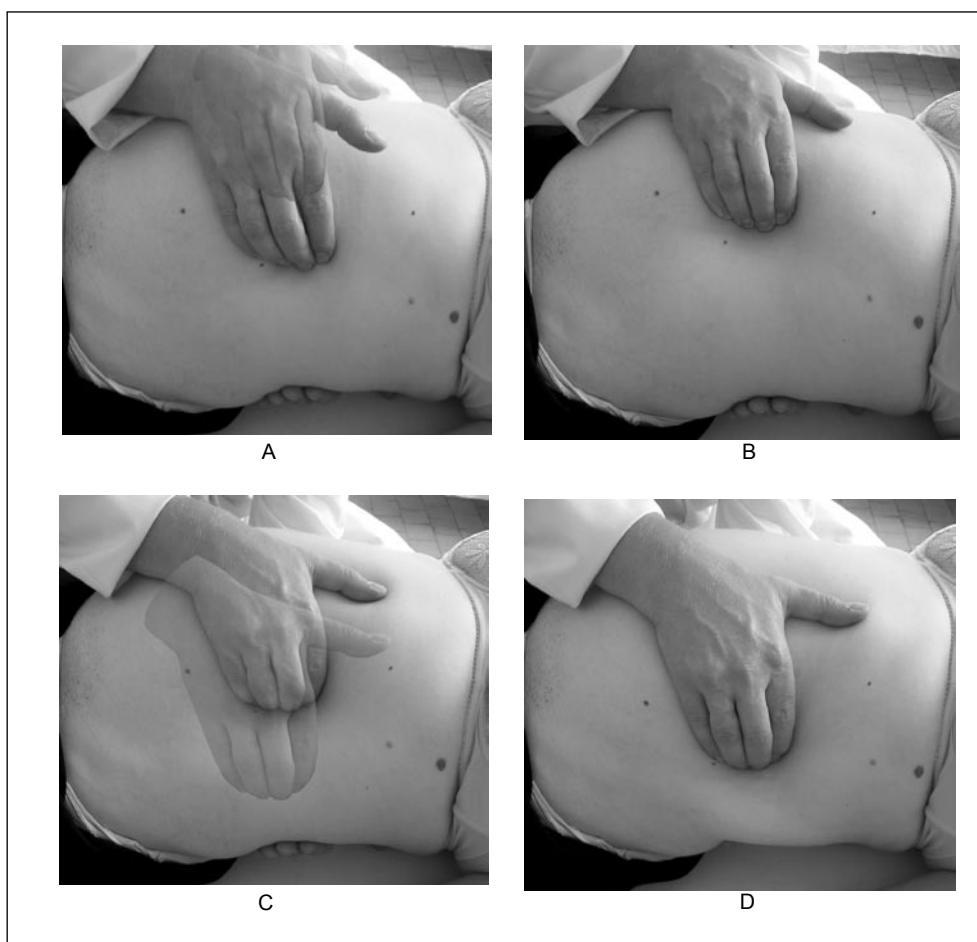


Fig. 3.12

Palparea colonului descendent (varianta I).

A - amplasarea mâinilor și direcția formării pliului cutanat; dacă permite starea pacientului și masa lui corporală, mâna stângă se amplasează pe după spatele bolnavului sub regiunea lombară stângă în zona țesuturilor moi, servind drept suport; mâna dreaptă - pe suprafața anterioară a abdomenului, paralel axei colonului ascendent;
 B - momentul II - pliul cutanat format;
 C - aprofundarea mâinii drepte și direcția glisării; folosind relaxarea peretelui abdominal în timpul expirului, degetele mâinii drepte se afundă treptat în cavitatea abdominală, mâna stângă ridicând puțin în acest moment peretele posterior al abdomenului;
 D - sfârșitul glisării.

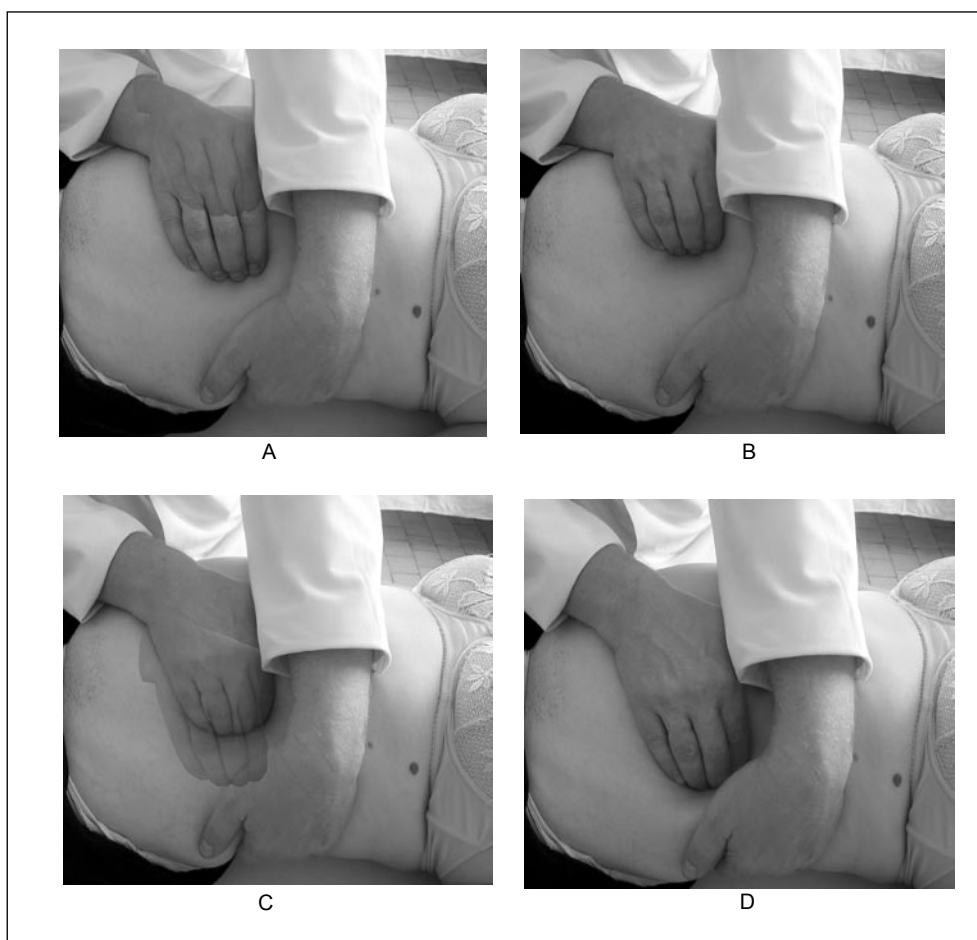


Fig. 3.13

Palparea colonului descendent (variantea II).

- A - amplasarea mâinilor și direcția formării pliului cutanat; dacă masa ponderală sau starea gravă a pacientului nu permit amplasarea mâinii stângi a medicului pe după spatele bolnavului, mâna stângă se poziționează în zona țesuturilor moi sub regiunea lombară stângă, dar prin față; mâna dreaptă amplasându-se identic variantei I;
- B - momentul II - pliul cutanat format;
- C - aprofundarea mâinii drepte și direcția glisării;
- D - sfârșitul glisării.

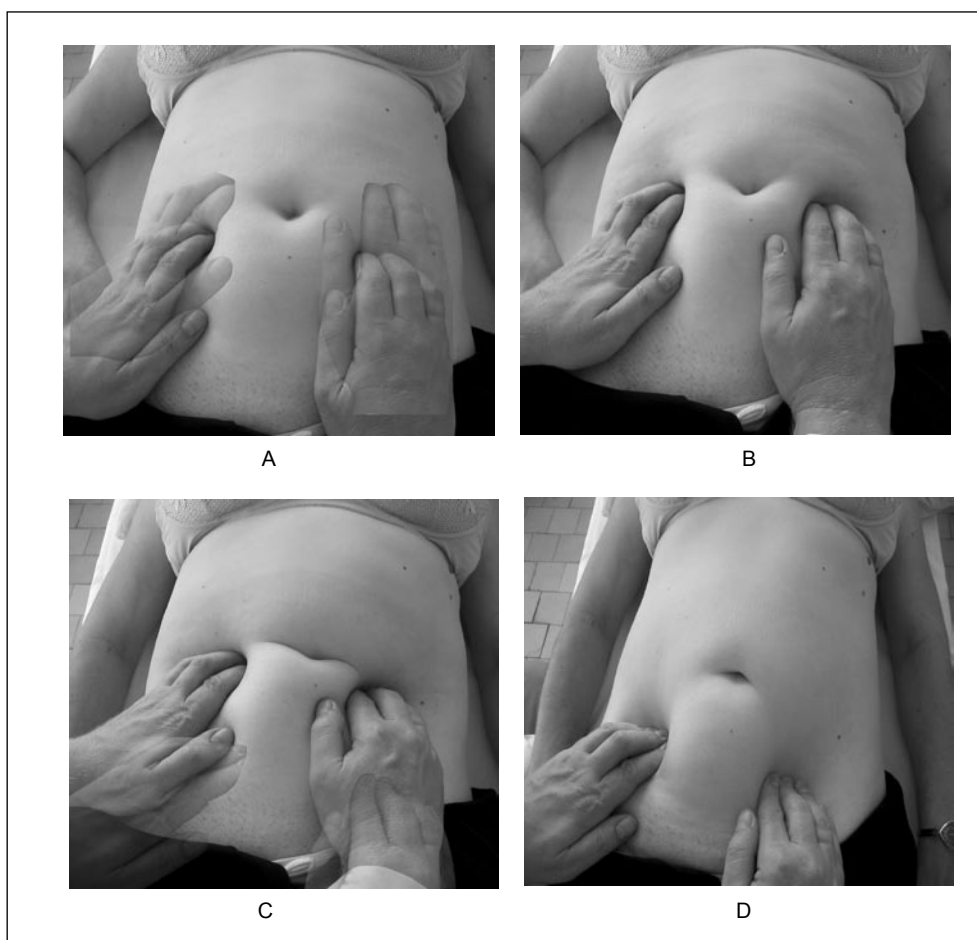


Fig. 3.14

Palparea colonului transvers.

A - momentul I - amplasarea mâinilor și direcția formării pliului cutanat; degetele ușor flectate ale mâinilor se poziționează din ambele părți, lateral de mușchii drepti abdominali, cu 2-3 cm mai jos de limita inferioară a stomacului, apreciată în prealabil prin metoda auscultativă (pagina 95), percutorie (pagina 96) sau prin clapotajul gastric (pagina 101);

B - momentul II - pliul cutanat format;

C - momentul III - aprofundarea mâinilor și direcția glisării;

D - sfârșitul glisării.

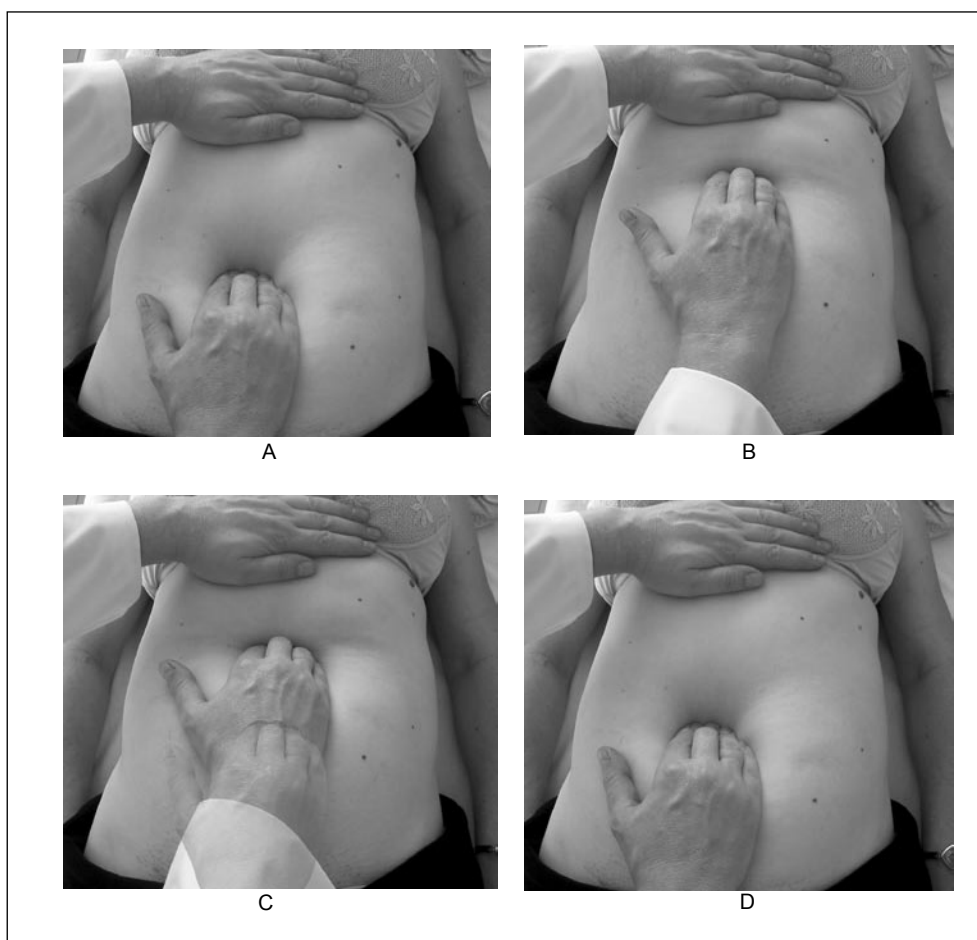


Fig. 3.15

Palparea curburii mari a stomacului.

A - amplasarea mâinilor și direcția formării pliului cutanat; mâna stângă se poziționează blând în regiunea superioară a epigastrului, iar degetele ușor flectate ale mâinii drepte se amplasează perpendicular pe linia mediană anterioară, la 1-4 centimetri superior de ombilic, unde în prealabil s-a depistat limita inferioară a stomacului;

B - pliul cutanat format;

C - aprofundarea mâinii și direcția glisării;

D - sfârșitul glisării.

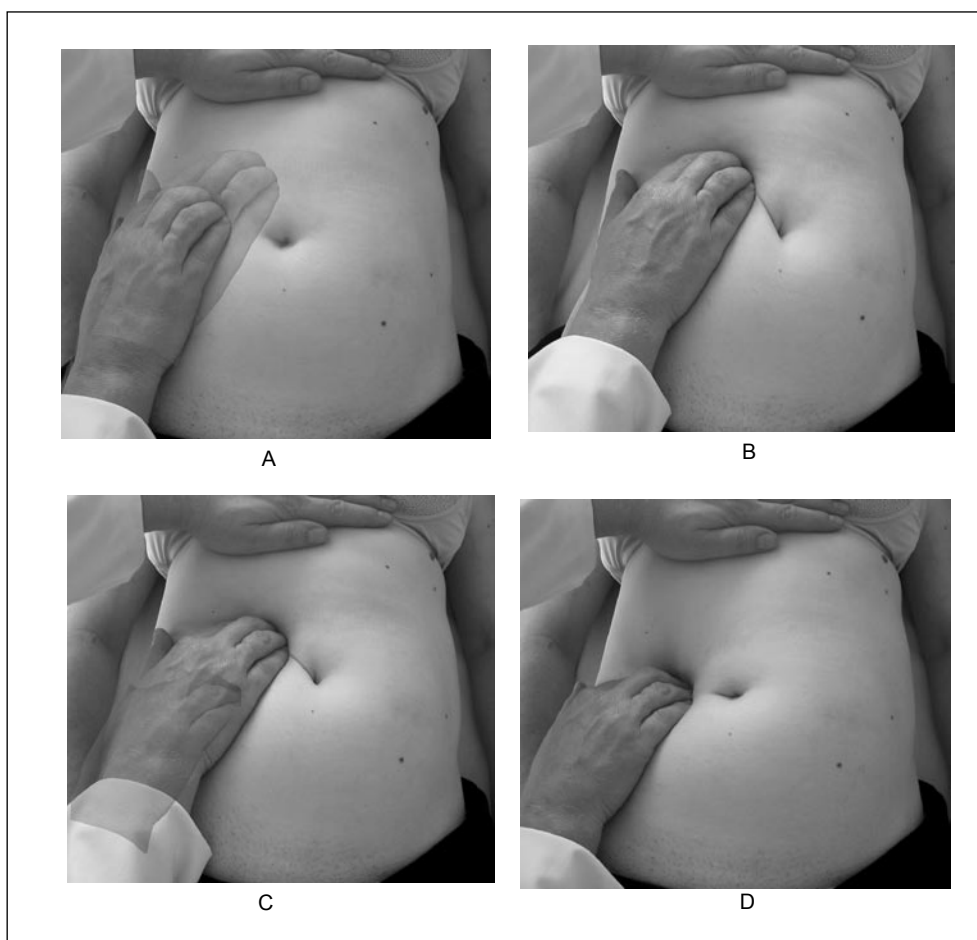


Fig. 3.16

Palparea regiunii pilorice a stomacului.

A - amplasarea mâinii și direcția formării pliului cutanat; degetele ușor flectate ale mâinii drepte se poziționează la dreapta de linia mediană pe bisectoarea unghiului format dintre linia mediană anterioară și perpendiculara coborâtă pe ea la 3-4 centimetri superior de ombilic;

B- pliul cutanat format;

C - aprofundarea mâinii și direcția glisării;

D - sfârșitul glisării.

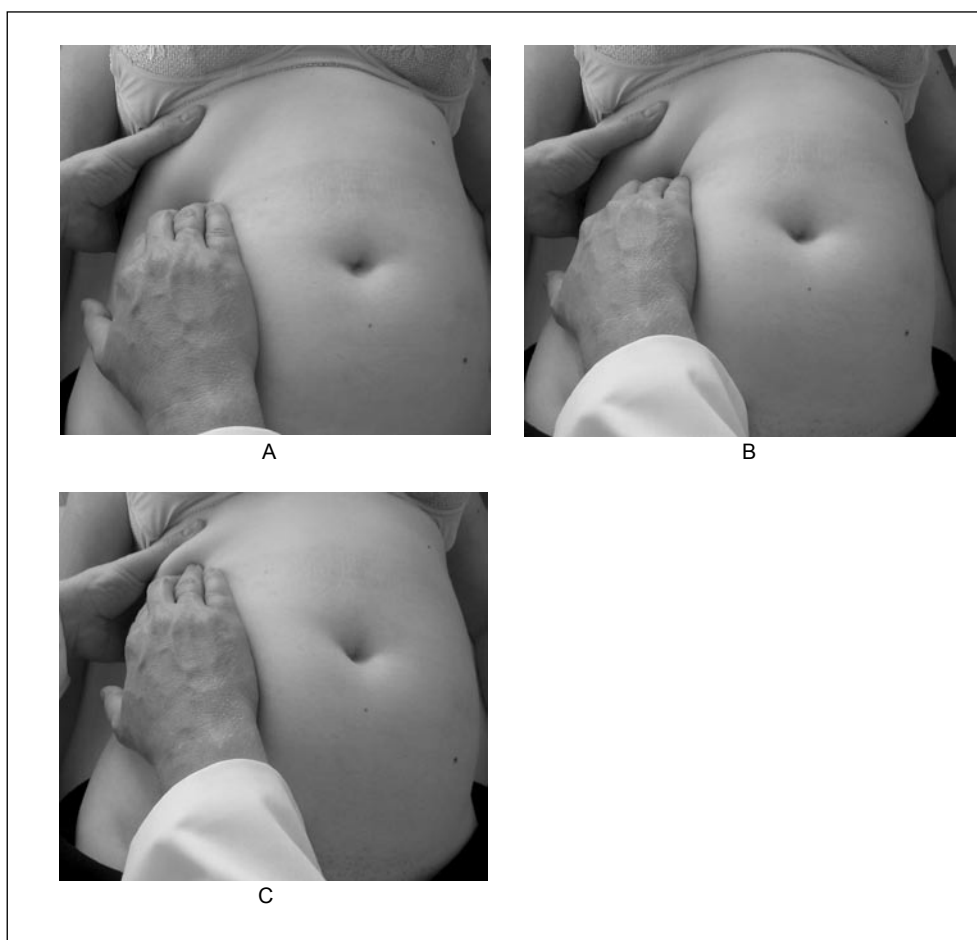


Fig. 3.17

Palparea ficatului prin metoda "clasică".

A - amplasarea mâinilor: mâna stângă fixează rebordul costal, mâna dreaptă se plasează la marginea rebordului costal lateral de mușchiul drept abdominal; B - aprofundarea mâinii drepte sub rebordul costal; C- expulzarea mâinii drepte în timpul inspirului profund.

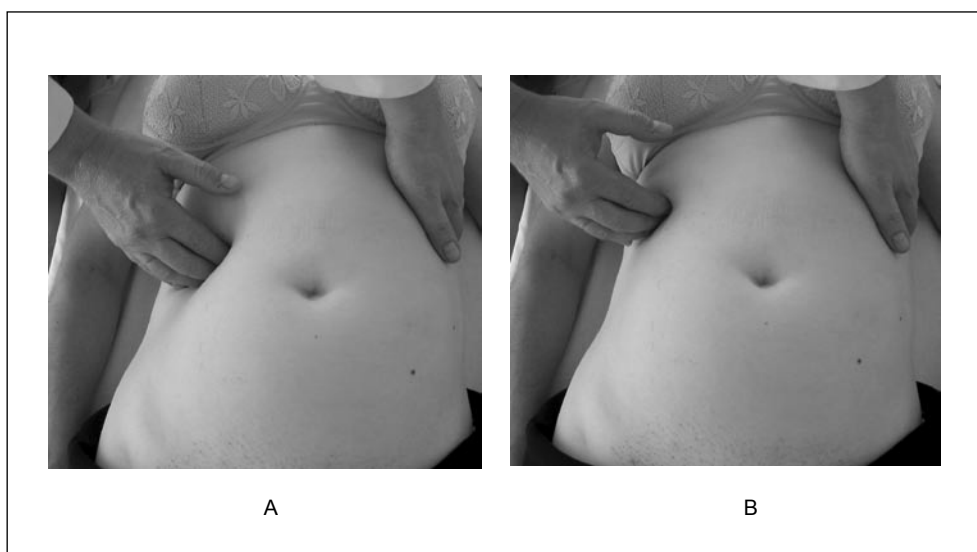


Fig. 3.18
Palparea ficatului prin metoda "acroșajului" unimanual.
A - aprofundarea mâinii sub rebordul costal drept;
B - glisarea (agățarea) marginii ficatului cu mâna dreaptă.



Fig. 3.19
Palparea ficatului prin metoda "acroșajului" bimanual.

Ficatul devine sensibil în hepatomegalia de stază, mai rar - în hepatitele cronice și în ciroză și este dureros în abcesul hepatic și în tumori.

Marginea inferioară a ficatului devine subțire, neregulată și dură în ciroza atrofică, îngroșată și dură - în hepatita cronică, hepatomegalia de stază, în ciroza hepatică și în cancerul hepatic.

Splina normală nu este palpabilă. Se va palpa sub rebordul costal stâng în decubit dorsal sau lateral drept cu picioarele semiflectate (*figura 3.20*), utilizând aceleași procedee ca la palparea ficatului.

Când splina devine palpabilă, se apreciază dimensiunile, sensibilitatea, consistența, marginea și suprafața ei.

Clasificarea splenomegaliei adoptată de OMS (clasificarea lui Hackett) prezintă următoarele stadii evolutive:

- stadiul zero - splină normală, nepalpabilă în inspir profund;
- stadiul I - splină palpabilă numai în cursul unei inspirații profunde;
- stadiul II - splină palpabilă pe linia mamelonară stângă în inspir normal, dar nedepășind o linie orizontală, care trece la distanțe egale între rebordul costal și ombilic;

- stadiul III - splină ce coboară sub această linie, dar nu depășește orizontala ce trece prin ombilic;

- stadiul IV - splină ce coboară sub ombilic, dar nu depășește linia, care trece la egală distanță între ombilic și simfiza pubiană;

- stadiul V - splină ce coboară sub această linie.

Cauzele splenomegaliei - vezi compartimentul percuția splinei.

Splina este foarte *sensibilă* la palpate în infarctul splenic, abcesul splenic, în unele tumori ale splinei și în tromboza portală.

Splina este *moale* în afecțiunile infecțioase, *mai consistentă* în icterele hemolitice și în sindroamele de hipertensiune portală, *dură* - în fibroza splenică, în splenomegalia primitivă și în leucemii.

Marginea și suprafața splinei devin *neregulate* în chistul hidatic lienal, în caz de chist fals (hemoragic, seros, postinfarct splenic), tumori ale splinei (hemangioame, sarcoame).

Pancreasul este localizat profund și deaceia - dificil de palpat, însă uneori, printr-o mărire exagerată în pancreatitele cronice, poate fi sesizat la o palpate foarte adâncă (*figura 3.21*). Este o formațiune fixată pe peretele abdominal posterior de consistență fermă, sensibilă. De asemenea poate fi palpabil în prezența tumorilor sau pseudochisturilor.

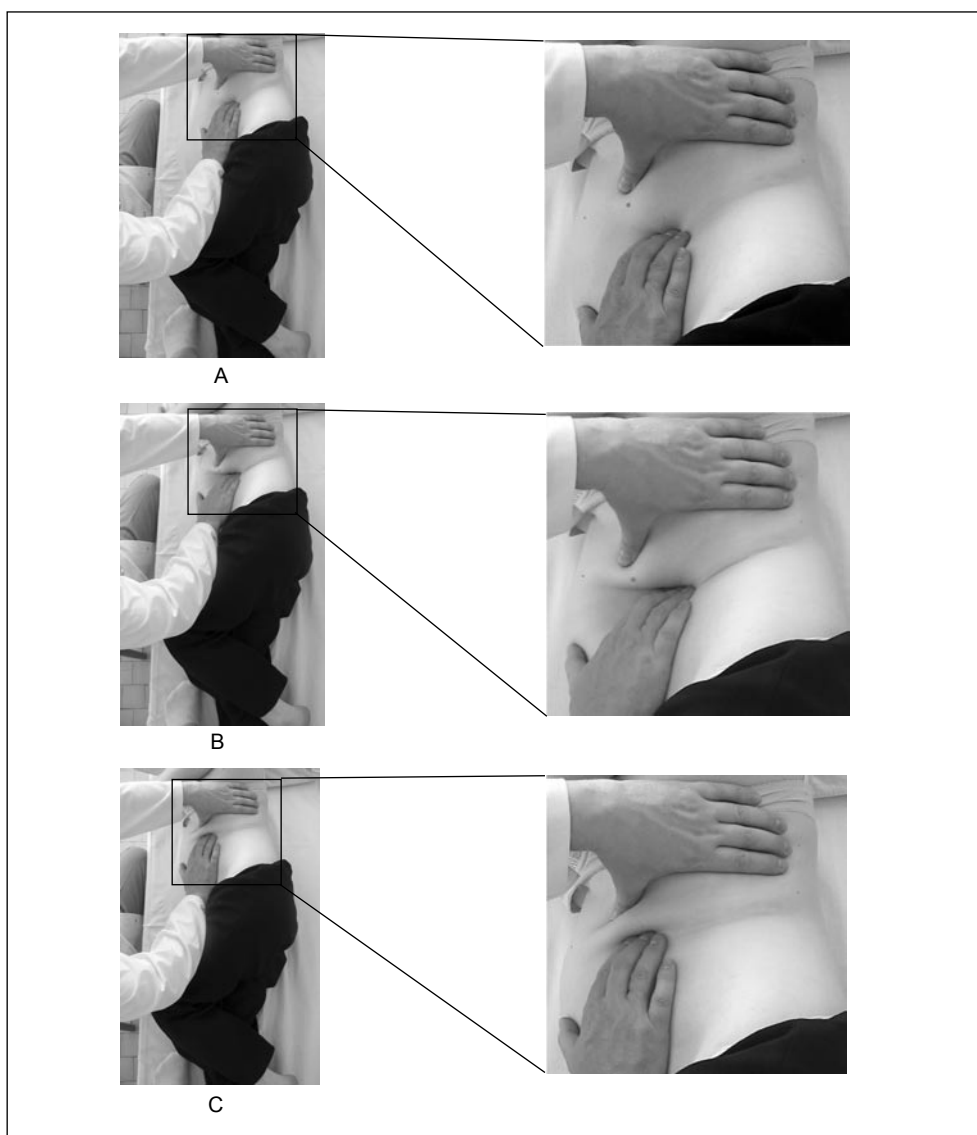


Fig. 3.20

Palparea splinei.

A - amplasarea mâinilor; pacientul în decubit lateral drept cu brațul drept flectat sub cap; membrul inferior drept extins, iar cel stâng în semiflexie; membrul superior stâng este ridicat deasupra capului; mâna stângă a medicului fixează rebordul costal, mâna dreaptă se plasează la marginea rebordului costal, lateral de mușchiul drept abdominal; B – aprofundarea mâinii drepte sub rebordul costal; C – expulzarea mâinii drepte în timpul inspirului profund.

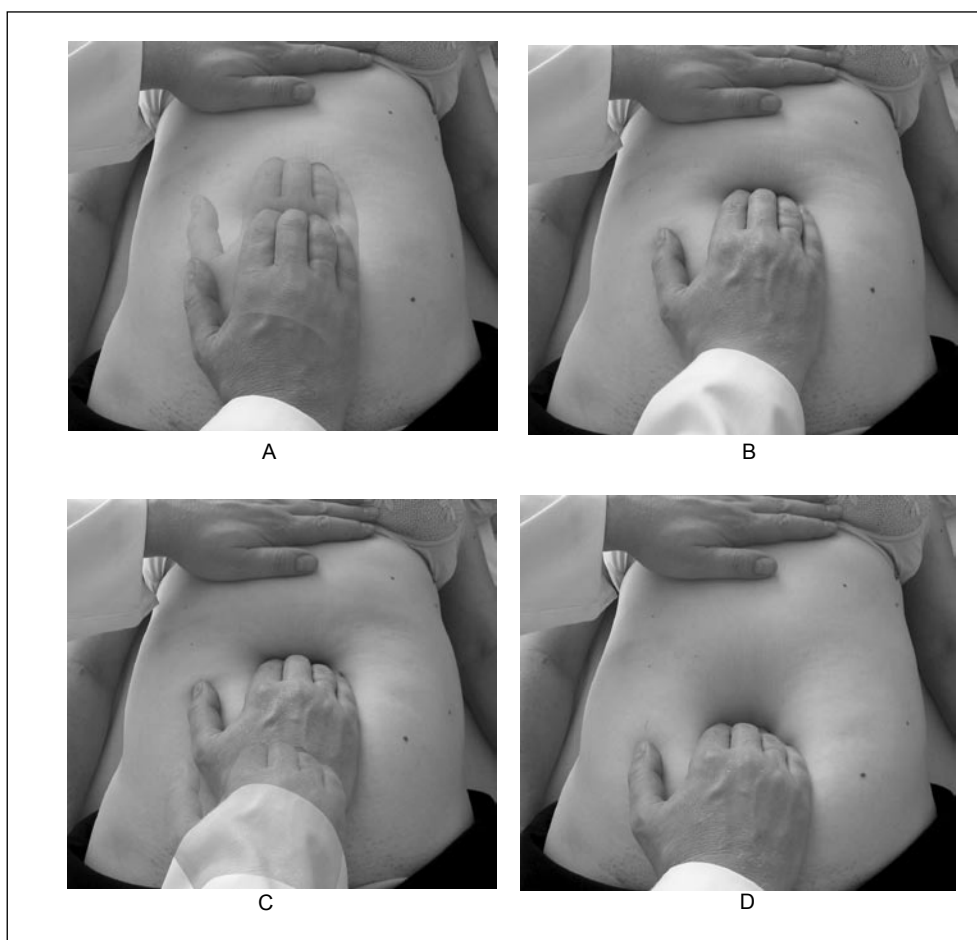


Fig. 3.21

Palparea pancreasului.

- A - amplasarea mâinii și direcția formării pliului cutanat; degetele ușor flectate ale mâinii drepte se poziționează perpendicular pe linia mediană în zona limtei inferioare a stomacului
- B - pliul cutanat format;
- C - aprofundarea mâinii și direcția glisării;
- D - sfârșitul glisării.

Vezicula biliară la normal nu se palpează. Colecistul distins din hipotonie, hidrops, neoplasm de pancreas sau de veziculă biliară devine palpabil sub marginea inferioară a ficatului având forma unei mase ovoide cu consistență și sensibilitate variată.

În obstrucția coledociană neinflamatorie, de regulă prin cancer al capului de pancreas, vezicula biliară se palpează ca o formațiune moale, rotunjită, indoloră (semnul Courvoisier-Terrier). În colecistită se poate semnala durerea în timpul unei inspirații profunde la palparea sub rebordul costal drept (semnul Murphy). Durerea mai poate apare și la percuția ușoară cu marginea mâinii pe rebordul costal drept (semnul Ortner) - în afecțiunile colecistului și hepatice.

M ETODE COMPLEMENTARE DE EXPLORARE A APARATULUI DIGESTIV

EXAMENUL RADIOLOGIC

Examenul radiologic este una din metodele principale de investigație a tractului gastrointestinal, care oferă informație despre aspectul morfologic al organelor și unele funcții digestive: motilitatea, tranzitul și evacuarea diferitelor segmente ale tubului digestiv.

Nici un segment al tubului digestiv nu este vizibil direct cu ajutorul razelor X, din cauza absorbției slabe a viscerelor abdominale. Este, deci, necesar să se modifice absorbția, folosind pentru aceasta substanțe radioopace (sulfatul de bariu, derivați iodați), care realizează un mulaj al conturului intern al organului. Preparatele baritate sunt contraindicate în cazurile în care se suspectează o perforație și în stările ce pot produce aspirație, pentru a se evita pătrunderea bariului în căile aeriene. În aceste cazuri se folosesc derivații iodați hidrosolubili.

EXAMENUL RADIOLOGIC AL ABDOMENULUI PE GOL

Este o procedură necostisitoare și care nu provoacă incomodități pacientului.

Indicații:

- ocluzie intestinală;
- calcificări;
- suspiciune la ischemie;
- evaluarea tranzitului intestinal;
- bolile inflamatorii intestinale.

Este *contraindicată* la gravide.

Acest examen poate fi practicat în poziție verticală, orizontală și laterală.

Poziția verticală furnizează informații despre dinamica lichidelor și gazelor. Este utilă în ocluzii intestinale, realizând imagini hidroaerice (*figura 4.1*), și în perforația viscerelor, evidențiind două semilune gazoase sub cupolele diafragmatice (*figura 4.3*).

În poziția orizontală se realizează radiografiile cu contur net și un contrast mai bun decât cele efectuate în poziție verticală. Se folosește pentru descoperirea calcificărilor și litiazei cu sediul în diferite organe, a unor mase abdominale.

În stările de urgență este adesea singurul examen posibil și indispensabil. În perforații, ocluzii sau stenoze, examenul abdomenului pe gol ne arată că este contraindicată folosirea substanțelor de contrast baritate.



Fig. 4.1

Ocluzie intestinală.

(Colecția doctor Pripa V.)

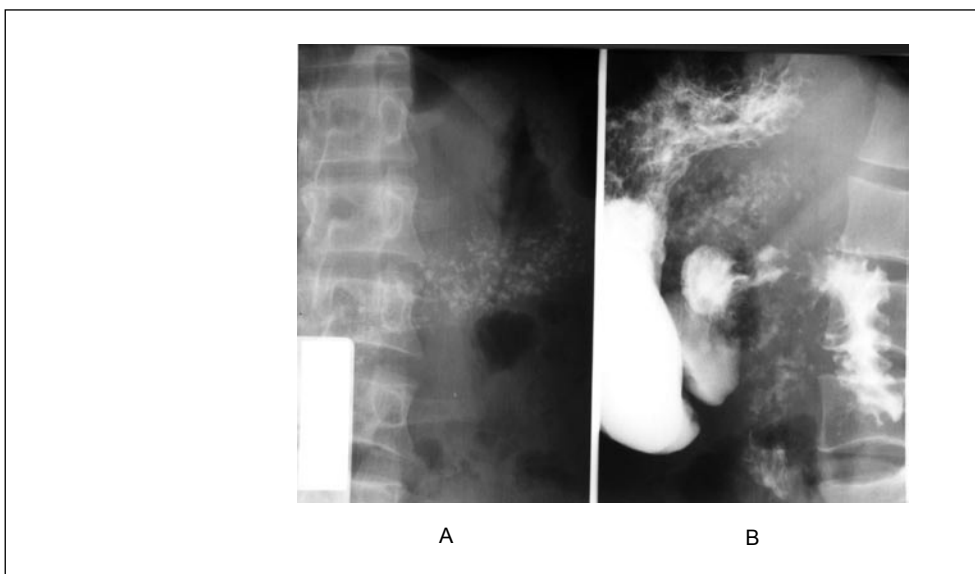


Fig. 4.2
A - radiografia abdominală pe gol (țintită) atestă multiple opacități nodulare în proiecția pancreasului - pancreatită calcifiantă; B - contrastarea cadrului duodenal și a jejunului proximal confirmă localizarea opacităților în proiecția pancreasului.
(Colecția doctor Pripa V.)

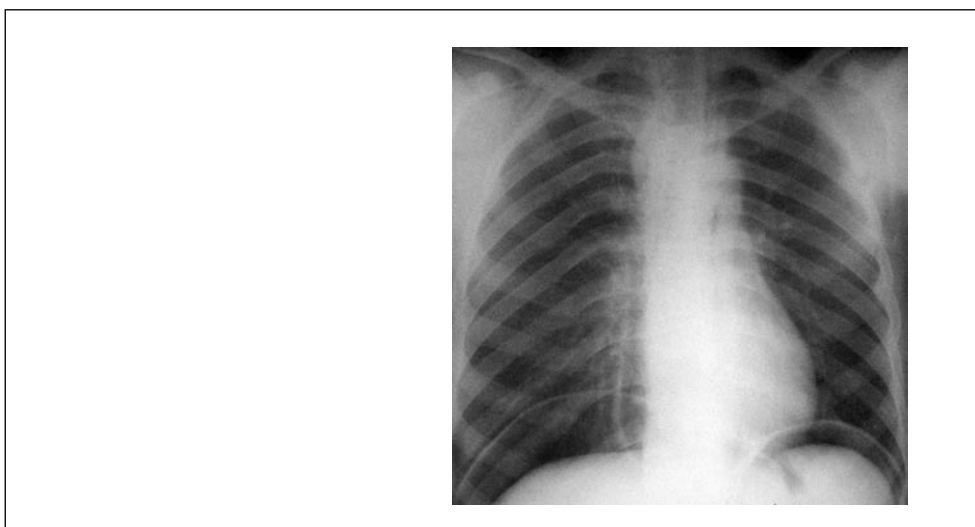


Fig. 4.3
Pneumoperitoneu și pneumomediastin
(Colecția doctor Rusu S.)

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 oferă informații cu privire la motilitatea esofagului. Acest procedeu permite vizualizarea clară a membranelor, diverticulilor, formațiunilor intraluminale și infiltrative, a compresiei esofagiene din exterior și stricturilor esofagului.

Investigația de elecție la un pacient cu disfagie este examenul baritat, urmat de cel endoscopic și biopsia leziunilor suspecte.

Diverticuli apar pe imagine ca niște formațiuni rotunjite cu contururi clare. Ei pot avea intrare largă sau pot să comunice cu lumenul esofagului printr-o fisură îngustă. Pliurile mucoasei nu se modifică și intră prin fisură în diverticul.

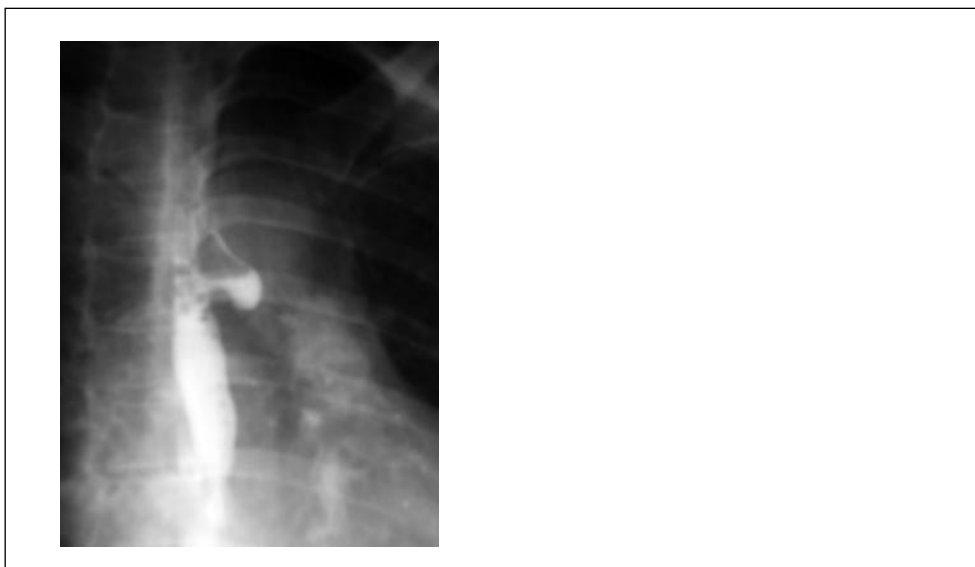


Fig. 4.4
Diverticul esofagian de pulsiune cu nivel orizontal.
(Colecția doctor Pripa V.)



Fig. 4.5

Acalazie esofagiană.

Îngustarea esofagului sub formă de "cioc de pasăre", lipsa punguței cu aer gastrice.
(Colecția doctor Pripa V.)

Esofagita de reflux are următoarele semne radiologice: diminuarea motilității esofagiene întâlnită în 25-50% cazuri, modificarea reliefului mucoasei, ulceratii, contur deformat, stricturi.

Examenul radiologic poate să ignore acalazia în stadiile precoce. În stadiile avansate (*fig. 4.5*) esofagul este dilatat, alungit, cu evidențierea retenției alimentelor. Esofagul inferior ia aspect de "cioc de pasăre", umbra mediastinală apare lărgită, nivel hidroaeric în mediastinul posterior (*fig. 6.2*).

Cu ajutorul esofagografiei de contrast se poate face ușor diferențierea herniilor prin alunecare și a celor paraesofagiene (*fig. 6.11, 6.12, 6.13*). Herniile mari, fixate se depistează fără dificultate, deoarece bariul umple regiunea stomacului care se află în mediastin. Herniile mici prin alunecare se apreciază numai în poziție orizontală.

Cancerul esofagian distruge pliurile mucoasei și transformă pereții esofagului într-o zonă rigidă, fără peristaltism. Forma exofită provoacă defect de umplere rotund, oval, iar forma endofită prin infiltrarea peretelui esofagian produce îngustarea treptată a lumenului.

EXAMENUL RADIOLOGIC AL STOMACULUI ȘI DUODENULUI

Înainte de examenul radiologic bolnavul nu trebuie să mănânce, să bea sau să fumeze minimum 6 ore. Se interzice administrarea anumitor medicamente radioopace (preparate de bismut și iod), preparatelor cu acțiune de stimulare sau inhibare a sfinc-terelor, tonusului, peristaltismului digestiv.

Mijloacele de contrast utilizate sunt:

- produse radioopace (sulfat de bariu);
- gaze (insuflație gastrică sau duodenală prin sondă sau medicamente, care dizolvate în apă dau naștere unor gaze: calciu efervescent, bicarbonat de sodiu și acid tartric).

Dublul contrast se obține prin combinarea mijloacelor de contrast. Gazul, destinând pereții, proiectează bariul, astfel se evidențiază bine conturul și pliurile. Metoda se folosește pentru studierea formațiunilor exofite din lumenul organului și vizualizarea conturului intern.

Pentru cercetarea leziunilor parietale se crează un contrast transparent și în spațiul perivisceral - pneumoperitoneum, prin introducerea a 1000-1500 cm^3 gaz în peritoneu și după 20-30 *min* a gazului în stomac, prin sondă. Astfel se cercetează atât conturul intern cât și cel extern (*tripla contrastare*).

Indicații:

- ulcer peptic;
- suspiciune la tumori;
- anemie de origine necunoscută;
- hemoragie gastrointestinală;
- polipi gastrici.

Administrarea bariului *per os* este inofensivă, contraindicație fiind suspecția la perforație cu extravazarea bariului în peritoneu, retroperitoneu sau mediastin.

Examenul standard începe cu examenul radiologic pe gol. Dacă nu au fost depistate semne de perforație sau ocluzie, se efectuează examenul baritat al stomacului. Pacientul ingerează o cantitate mică de suspensie baritată și se fac radiografii ale joncțiunii esogastrice și ale mucoasei gastrice în strat subțire. Ulterior bolnavul ingerează progresiv substanța baritată, apreciindu-se aspectul stomacului în *umplere parțială* și *totală*. La trecerea bariului prin pilor se fac iarăși radiografii. Se apreciază forma, dimensiunea, pereții, aspectul curburilor, mobilitatea, umplerea și evacuarea stomacului.

Manifestările radiologice ale gastritelor cronice sunt nespecifice. Examenul radiologic cu substanță baritată relevă îngroșarea și distorsionarea pliurilor mucosale în gastrita granulomatoasă, limfocitară și eozinofilică. Pliuri gigante la nivelul corpului și fornixului gastric se determină în boala Menetrier (*fig. 7.6*).

Ulcerul peptic se manifestă radiologic prin semne directe și indirecte. Semnul direct caracteristic este "nișa" - imagine ieșită în relief în vecinătatea peretelui, cauzată

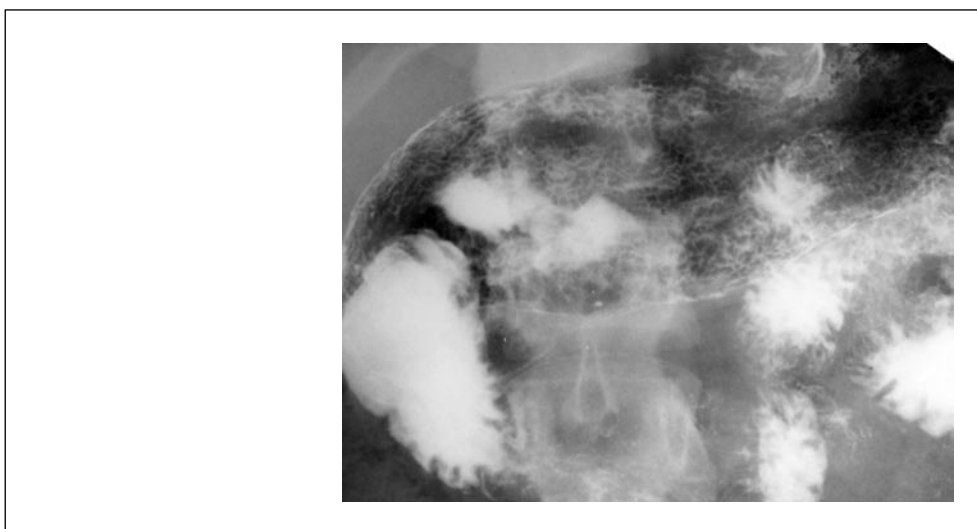


Fig. 4.6
Radiografia stomacului în decubit dorsal.
Se vizualizează *aria gastricae*.
(Colecția doctor Pripa V.)



Fig. 4.7
Ulcer cronic al bulbului duodenal.
Semnul nișei, haloul inflamator în jur, convergență de pliuri.
(Colecția doctor Pripa V.)



Fig. 4.8
Ulcer gastric.
(Colecția doctor Pripa V.)

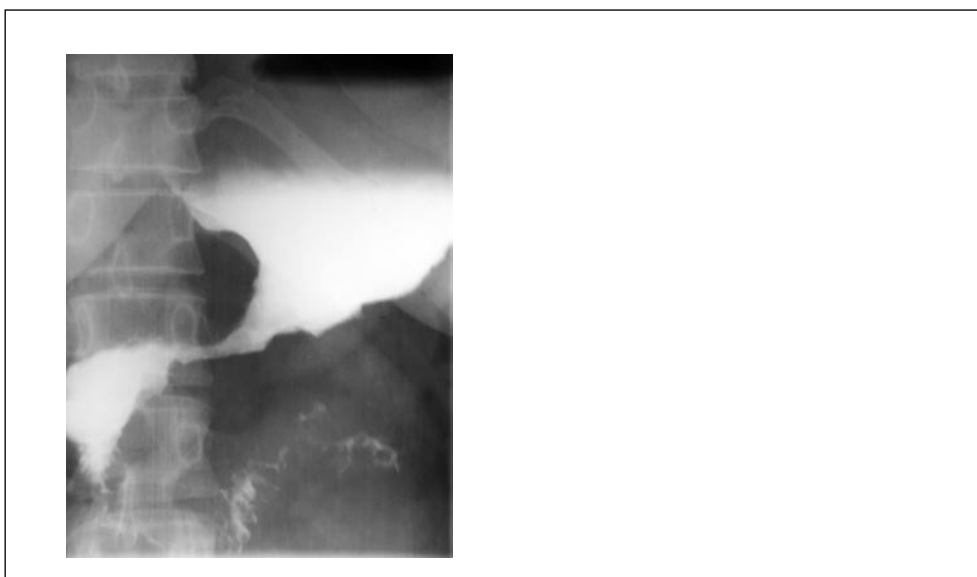


Fig. 4.9
Cancer gastric.
(Colecția doctor Pripa V.)

de ulcerarea peretelui. Nișa poate fi marginală (pe profilul curburii, de formă rotunjită neregulată sau triunghiulară) sau de relief (sub formă de pată opacă rotunjită). Semnele indirecte ale ulcerului sunt:

- persistența masei baritate în locul ulcerului;
- evacuarea rapidă sau reținerea sulfatului de bariu din stomac;
- pilorospasm în ulcer de bulb duodenal;
- convergența pliurilor în locul ulcerației;
- "semnul indicelui" pe partea controlaterală nișei - rețracția musculară circulară opusă ulcerului.

Dacă nișa este situată în duoden, ea este însoțită de deformarea bulbului sau stenoze postbulbare. Ulcerul bulbar gigant poate simula un bulb normal, dar cu aspect rigid și neregulat. Ulcerul postbulbar se prezintă sub forma unei nișe plane asociată cu spasm controlateral și stenoză ulterior.

Ulcerile benigne, de regulă, sunt proeminente din conturul stomacului, au formă rotundă sau ovală, margini regulate și pliuri convergente spre nișă, se determină linia Hampton. Caracter malign are nișa retrasă din conturul stomacului, cu contur rigid, neregulat și pliuri infiltrate și întrerupte. De menționat că nici o nișă nu poate fi considerată benignă până la efectuarea biopsiei cu cercetarea histologică.

EXAMENUL RADIOLOGIC AL INTESTINULUI

EXAMENUL RADIOLOGIC AL INTESTINULUI SUBȚIRE

Examenul radiologic reprezintă metoda de elecție în diagnosticul majorității afecțiunilor intestinului subțire. Accesibile pentru efectuarea examenului endoscopic cu prelevarea de biopsii sunt doar porțiunea proximală a intestinului subțire și partea distală a ileonului. Datele obținute cu ajutorul CT și RMN completează rezultatele examenului radiologic.

Indicații:

- ocluzie intestinală mecanică pe intestinul subțire (bariul nu agravează ocluzia pe intestinul subțire spre deosebire de ocluzia pe colon);
- tromboembolism de vase mezenteriale;
- malformații;
- anemie de origine necunoscută;
- sindroame de malabsorbție;
- tumori;
- inflamații cronice;
- hemoragii digestive oculte.

Este contraindicată administrarea de bariu la suspiciunea de perforație intestinală și ocluzia pe intestinul gros.

Mijloacele de contrast folosite sunt:

- radioopace: sulfat de bariu, substanțe iodate hidrosolubile ionice hiperosmolare și neionice hipoosmolare sau izoosmolare;

- radiotransparente: aer, dioxid de carbon, soluție de metilceluloză 0,5%.

Explorarea în dublu contrast se realizează prin folosirea succesivă a contrastului radiotransparent celui opac.

Sulfatul de bariu este o substanță nerezorabilă și realizează un mulaj foarte bun al lumenului intestinal. Substanțele iodate hidrosolubile sunt rezorbabile și pot fi folosite în perforațiile intestinale, dar nu aderă bine la mucoasa intestinală, astfel încât nu pot fi analizate detaliat schimbările morfologice.

Radioscopia și/sau radiografia abdominală

Are valoare limitată în diagnosticul patologiei intestinale. Este utilă în caz de ocluzie intestinală (evidențiază niveluri hidroaerice), perforație intestinală (prezența pneumoperitoneului) și depistează opacitățile sau transparențele abdominale, care pot să interfereze cu imaginile produse după administrarea substanței de contrast.



Fig. 4.10

Polipoză de intestin subțire.

Multiple defecte lacunare mici pe mucoasa ileonului.

(Colecția doctor Pripa V.)

Examenul baritat peroral al intestinului subțire

Poate fi efectuat în monocontrast cât și în dublu contrast.

În monocontrast examinarea intestinului se face după ingerarea bariului la intervale de 10-20-30 *min*, până când se opacifiază ileonul terminal, de regulă fiind necesare una sau două ore. Orice modificare patologică depistată necesită efectuarea de compresii dozată sub ecran și radiografii "țintite" pe zona patologică.

În dublu contrast se administrează *per os* o substanță efervescentă care produce circa 750-1000 *cm*³ de gaz, în momentul când sulfatul de bariu a opacifiat întregul intestin subțire și cecul. Ulterior pacientul este poziționat în decubit lateral stâng și Trendelenburg, astfel încât gazul produs să pătrundă în duoden și în intestinul subțire, de obicei timp de 5-10 *min*.

Enterocлизма

Sinonim: enterocлиза (engl.: *enteroclysis*)

Reprezintă cea mai valoroasă metodă de investigare radiologică a intestinului subțire, foarte eficientă în aprecierea severității și extinderii leziunilor morfologice benigne și maligne. Se efectuează prin introducerea substanței de contrast direct în



Fig. 4.11

Diverticuli de ileon.

Radiografia de panoramă a cavității abdominale la 24 ore după efectuarea bariului în pasaj.

Depouri sacciforme de bariu în lumenul diverticular.

(Colecția doctor Pripa V.)



Fig. 4.12
Ocluzie de intestin subțire.
Nivele hidroaerice, pliurile Kerkring dilatate.
(Colecția doctor Pripa V.)

jejunul proximal, printr-o sondă nazojejunală poziționată cu capătul distal dincolo de flexura duodenojejunală. Avantajele metodei sunt:

- timpul scurt de efectuare, maximum 30 *min*, astfel fiind bine tolerată chiar și de pacienții vârstnici;
- unimomentan poate fi vizualizat întreg intestinul subțire;
- furnizează imagini morfologice sugestive;
- este inofensivă, în literatură fiind descris un singur caz de perforație a duodenumului.

Metoda cea mai folosită este enterocлизма bifazică: examinarea intestinului într-un prim timp în monocontrast (sulfat de bariu), ulterior în dublu contrast (metilceluloză 0,5%).

Examinarea retrogradă, prin reflux, a intestinului subțire

Metoda are o valoare mai mult istorică, constând în introducerea sulfatului de bariu din colon în intestinul subțire. Se folosește în special atunci când trebuie determinat sediul ocluziei ileonului.

Pentru examenul radiologic al intestinului subțire sunt necesare unele noțiuni de anatomie:

- lungimea jejunoleonului este variabilă (3-10 m), în medie 5-6 m;
- ansele jejunale sunt situate preponderent în stânga coloanei vertebrale cu o orientare predominant orizontală, cele ileale coboară în bazin și au o direcție verticală;
- la examenul baritat, calibrul maxim al jejunului este de 3 cm, iar al ileonului de 2,5 cm;
- mucoasa intestinală are un plisaj transversal, valvulele conivente Kerkring, foarte numeroase pe jejun, nu dispar indiferent de gradul de distensie a intestinului; pe valva ileocecală plisajul este longitudinal; prezența valvulelor conivente imprimă un aspect dințat regulat conturului intestinal.

Afecțiunile intestinului subțire se manifestă radiologic prin modificări funcționale și organice, difuze și circumscrise.

Modificările funcționale interesează tonusul, peristaltismul, secreția, modul de umplere și evacuare.

Modificările organice se clasifică după:

- sediu;
- calibrul;
- grosimea peretelui intestinal;
- contur;
- relieful mucoasei.

EXAMENUL RADIOLOGIC AL COLONULUI

Creșterea incidenței cancerului colorectal a condus la faptul că examenul radiologic al colonului este frecvent solicitat în practica medicală.

În diagnosticul afecțiunilor colonului se folosesc 3 tehnici majore de examinare: examenul fără substanță de contrast, examenul în monocontrast și examenul în dublu contrast.

Radiografia abdominală simplă se practică în afecțiuni acute ale colonului: perforația, ocluzia, megacolonul toxic.

Metode radiologice de examinare în monocontrast

Pregătirea pacientului: dietă fără fibre vegetale 2-3 zile, 1-2 linguri de ulei de ricin se administrează în ajun cu 2-3 clisme evacuatorii, iar în ziua examinării 1-2 clisme până la apă curată.

Irigoscopia clasică se efectuează prin introducerea suspensiei de sulfat de bariu 600-800 ml în colon, prin clismă, urmărindu-se radiosopic și radiografic colonul.

Utilizarea metodei este limitată la cazurile de suspiciune la ocluzie colică sau fistule colice (pentru urmărirea progresiei bariului în colon) și necooperarea pacientului la examinarea în dublu contrast.

În caz de suspiciune la perforație colică se face irigoscopia cu substanțe iodate hidrosolubile.

La examenul în monocontrast bariul redă cu fidelitate aspectul lumenului intestinal.

Defectografia (*defecating proctography*) este o metodă introdusă relativ recent în practica medicală și constă în explorarea radiologică a actului defecației, la bolnavii cu disfuncții ale acesteia: constipație sau incontinență a sfincterului anal. Pacientul se examinează în profil, fiind așezat pe un scaun special, după introducerea intrarectală a substanței de contrast.

Irigoscopia în dublu contrast

Metoda cea mai avantajoasă și cu o acuratețe diagnostică înaltă este irigoscopia în dublu contrast. Ea permite analiza exactă a modificărilor mucoasei colice și decelearea leziunilor de dimensiuni foarte mici pentru stabilirea diagnosticului în afecțiunile inflamatorii colice și profilaxia cancerului colic.

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 este folosită, în prezent în majoritatea serviciilor de radiologie din lume, ca metodă de primă intenție. Procedeu constă în introducerea unei suspensii concentrate de sulfat de bariu până la nivelul flexurii colice stângi, după care se drenează excesul de bariu din ampula rectala și se introduce aer care mobilizează coloana baritată, astfel încât întreg cadrul colic va fi tapetat de o peliculă de bariu aderentă la mucoasă.



Fig. 4.13
 Cancer de colon sigmoid.
 Lumenul îngustat, contururile neregulate, pereții rigizi.
 (Colecția doctor Pripa V.)

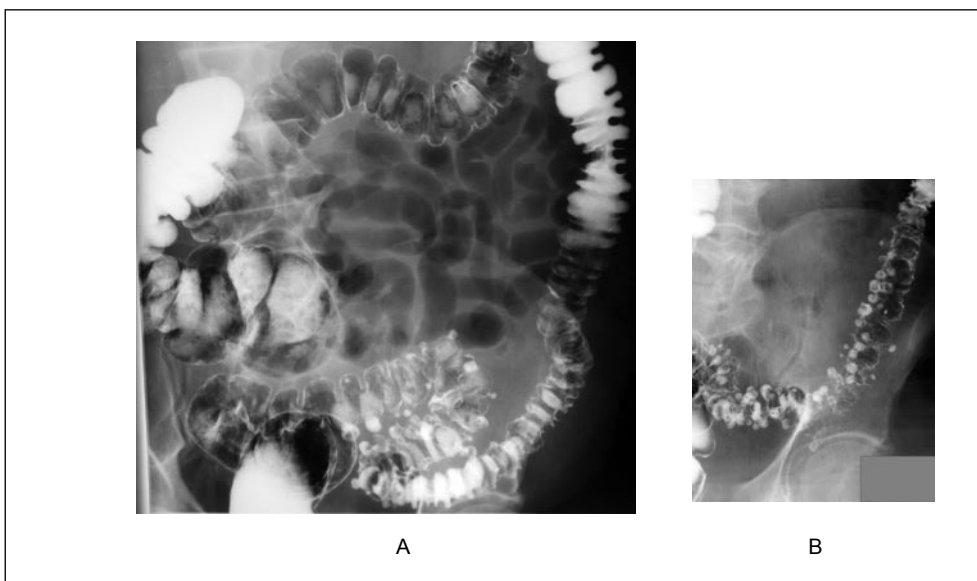


Fig. 4.14
 Diverticuloză colonică.
 A - radiografia colonului în dublu contrast evidențiază diverticuli în colonul sigmoid;
 B - radiografie țintită de sigmoid (alt pacient) demonstrând multipli diverticuli.
 (Colecția doctor Pripa V.)



Fig. 4.15
Polip colonic pediculat.
(Colecția doctor Pripa V.)



Fig. 4.16
Boala Hirshprung, forma anală.
(Colecția doctor Pripa V.)

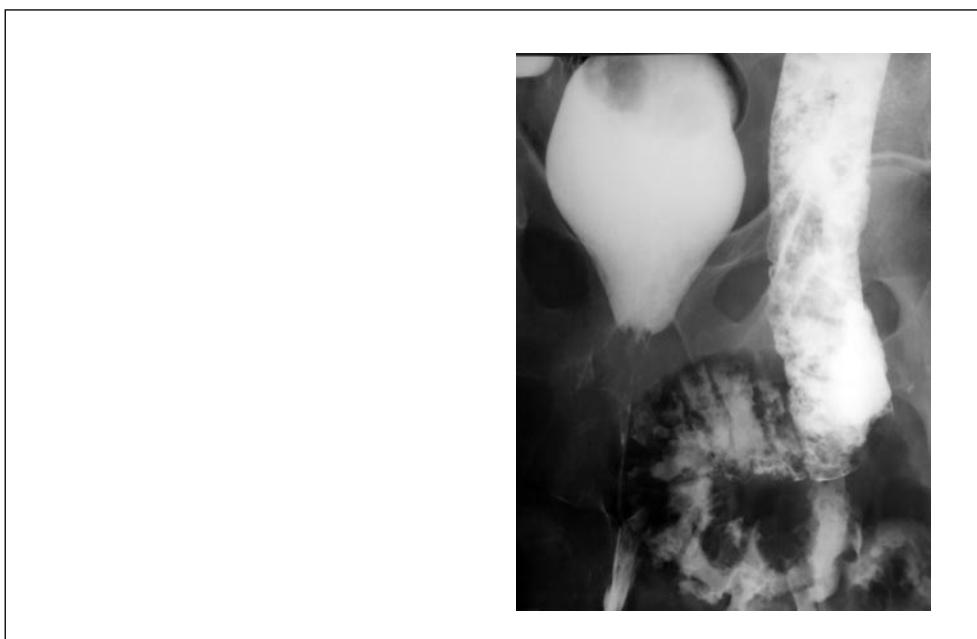


Fig. 4.17

Ansă intestinală contrastată în interiorul unei hernii inghinale gigante. Pe stânga superior se atestă ampula rectală bine contrastată.
(Colecția doctor Pripa V.)



Fig. 4.18

Examenul colonului în dublă contrastare.
Dolicolon - fiecare porțiune a colonului apare de lungime excesivă.
(Colecția doctor Pripa V.)

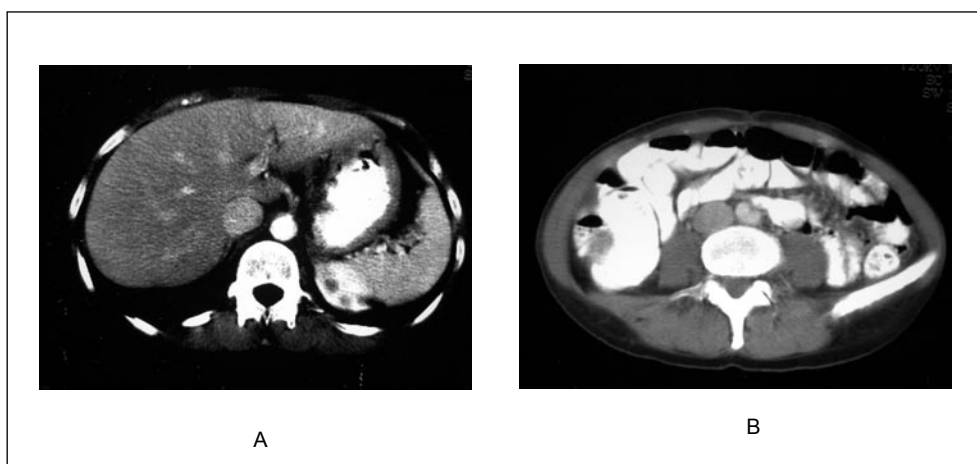


Fig. 4.19
Tomografie computerizată la nivelul stomacului (A) și la nivelul intestinului (B).

Pneumocolonul peroral este o metodă folosită pentru decelarea leziunilor de la nivelul colonului drept și ileonului terminal. Bolnavul, fiind pregătit ca și pentru o irigoscopie, ingeră 400 ml de sulfat de bariu și se urmărește radioscopic progresia bariului prin intestin. Când se opacifiază ileonul terminal și colonul drept, se introduce aerul pe cale rectală și se fac radiografii în mai multe poziții. Metoda este utilă în diagnosticul leziunilor valvei ileocecale, tuberculozei ileocecale, bolii Crohn, polipilor cecali.

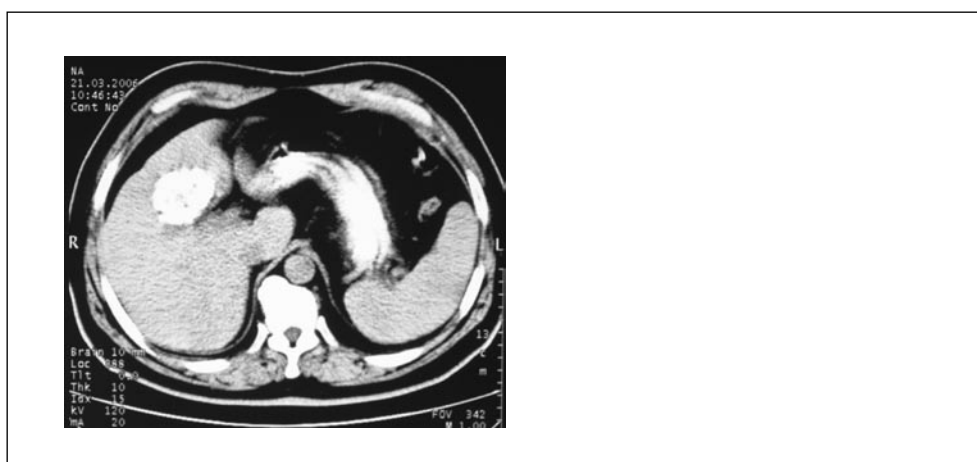


Fig. 4.20
Tomografie computerizată.
Chist hidatic calcificat în lobul stâng hepatic.

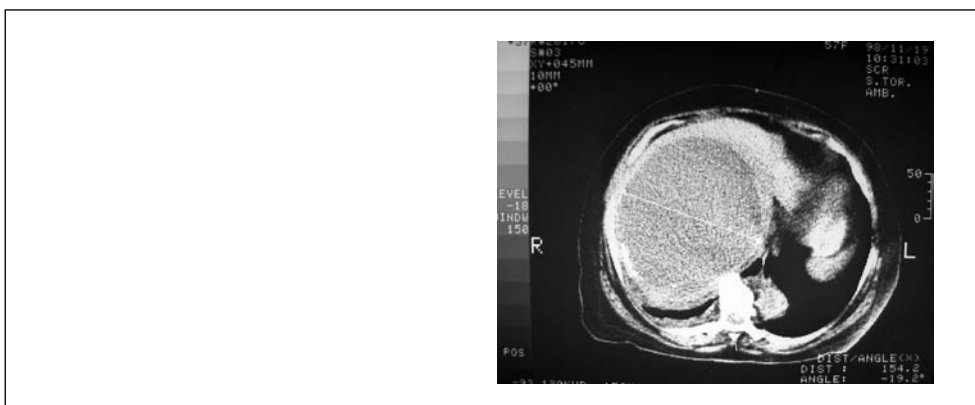


Fig. 4.21
Tomografie computerizată.
Abces hepatic.

La examenul în dublu contrast bariul aderă la mucoasa colică sub forma unei pelicule fine care apare radiologic ca o opacitate liniară, ce desenează conturul colic - "lizereu de siguranță". De asemenea se observă bine "plicile semilunare" sau "valvulele colice".

Atât la examenul în monocontrast, cât și la cel în dublu contrast pot fi stabilite modificări funcționale și organice (de sediu, formă, dimensiuni, contur etc).

Complicațiile examenului irigoscopic survin extrem de rar, cea mai frecventă fiind perforația colică, care apare cu o frecvență de 0,04-0,008%, iar mortalitatea este practic inexistentă.

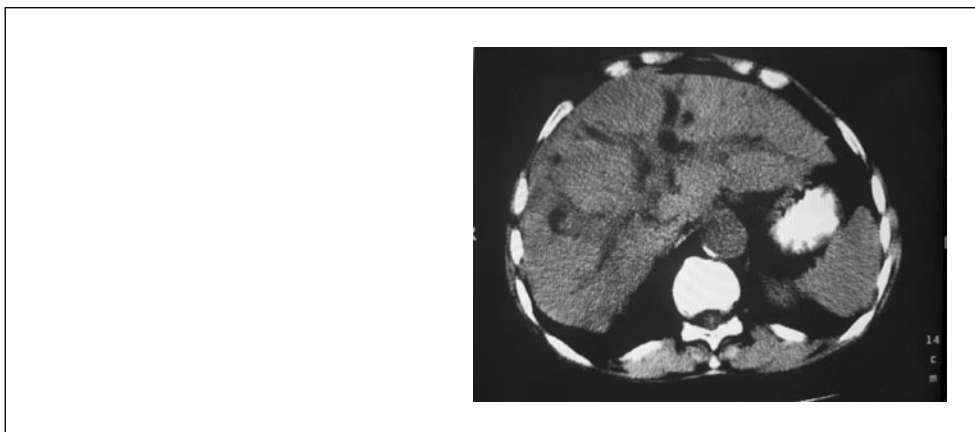


Fig. 4.22
Tomografia computerizată atestă dilatarea pronunțată a căilor biliare intrahepatice.
(Colecția doctor Canariov M.)

TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

În instalațiile CT de ultimă oră precizia diagnostică a crescut prin obținerea unor secțiuni tomografice mai subțiri, scurtarea timpului scanării și sporirea rezoluției spațiale. Prin contrastare intravenoasă sporește detectarea și caracterizarea multor leziuni. La fel, CT este utilizată pentru ghidarea puncției-biopsie și procedurilor de amplasare a minicaterelor. CT spiralată elimină artifactele legate de mișcările respiratorii și micșorează cantitatea de substanță de contrast folosită.

CT este *contraindicată* la gravide, iar în insuficiența renală se impune reducerea cantității de contrast intravenos folosite.

EXAMENUL CU ULTRASUNETE

Examenul cu ultrasunete al abdomenului și bazinului este o metodă noninvazivă, accesibilă și care nu folosește radiații ionizante. În plus, utilajul este portabil, astfel că sunt posibile examinările la patul bolnavului.

Examenul cu ultrasunet este cea mai bună modalitate de diferențiere a naturii chistice sau solide a unei formațiuni și rămâne metoda principală de vizualizare a căilor biliare. Examenul cu ultrasunet este deseori folosit pentru observarea evoluției în timp a leziunilor, în primul rând pseudochisturile pancreatice. Ghidarea puncției-biopsie și procedurilor de amplasare a minicaterelor cu ultrasunete este mai puțin costisitoare față de CT.

În ultimii ani tot mai larg se aplică *examenul ultrasonor intraoperator* și *examenul ultrasonor endoscopic*.

Contraindicații nu sunt.



Fig. 4.23
Aspectul ecografic dat de hemangioame multiple hepatice.
(Colecția doctor în medicină Eftodi M.)

REZONANȚĂ MAGNETICĂ NUCLEARĂ

Rezonanță magnetică nucleară (RMN) asigură o rezoluție tisulară mai bună față de alte metode imagistice, este neinvazivă, nu folosește radiații ionizante și substanțe de contrast iodate.

Se obțin secțiuni în planuri diverse: transversal, coronar, sagital, planuri neortogonale. RMN este utilă pentru evaluarea permeabilității vasculare fără introducerea de materiale de contrast iodate. Se pot introduce i.v. substanțe de contrast speciale. Metoda este foarte performantă în diferențierea unor tumori de alte leziuni înlocuitoare de spațiu.

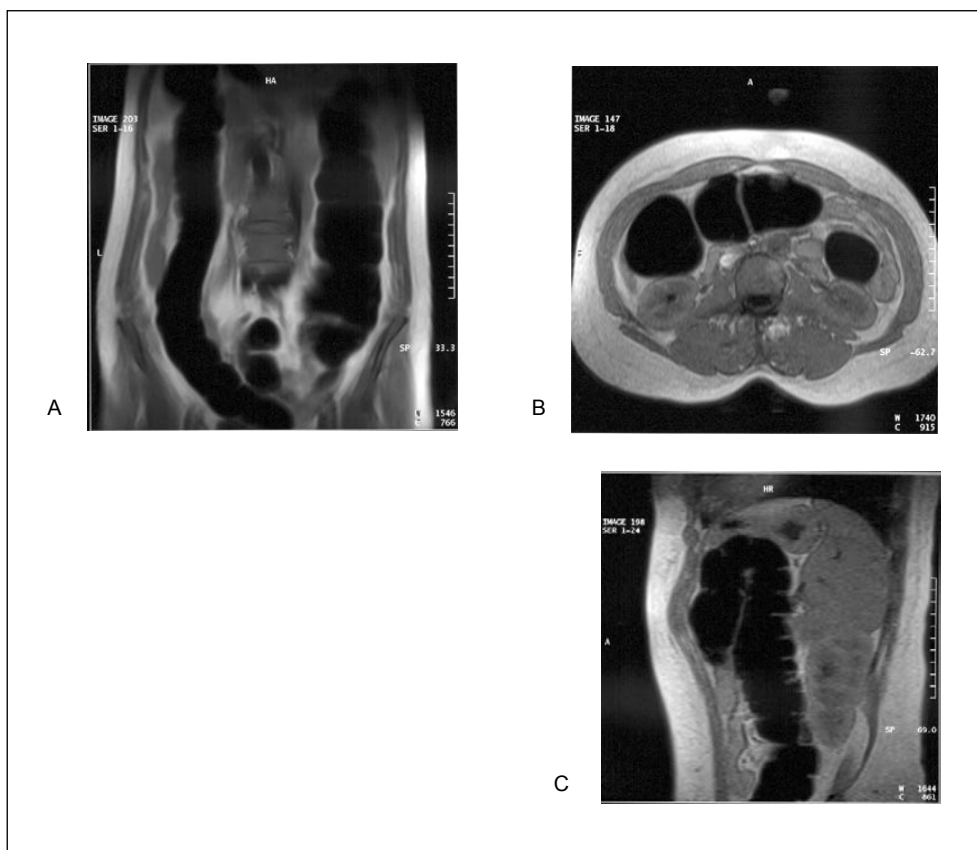


Fig. 4.24
Pneumocolonotomografia prin rezonanță magnetică nucleară.
Aspect normal al diferitor porțiuni ale colonului; A - plan coronar, B - plan transversal,
C - plan sagital.
(Colecția doctor în medicină Marga S.)

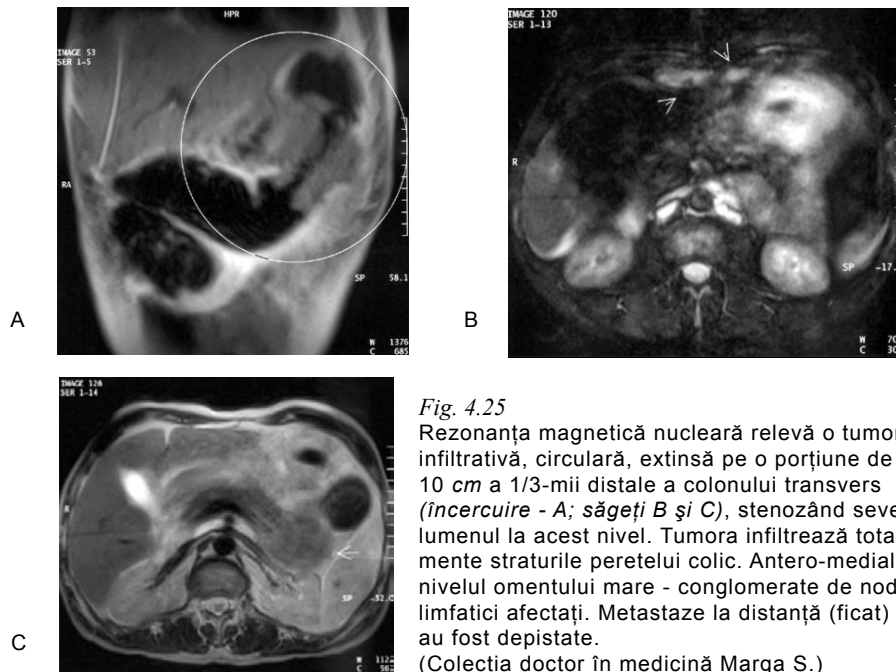


Fig. 4.25
 Rezonanța magnetică nucleară relevă o tumoră infiltrativă, circulară, extinsă pe o porțiune de 10 cm a 1/3-mii distale a colonului transvers (incercuire - A; săgeți B și C), stenozând sever lumenul la acest nivel. Tumora infiltrază totalmente straturile peretelui colic. Antero-medial, la nivelul omentului mare - conglomerate de noduli limfatici afectați. Metastaze la distanță (ficat) nu au fost depistate.
 (Colecția doctor în medicină Marga S.)

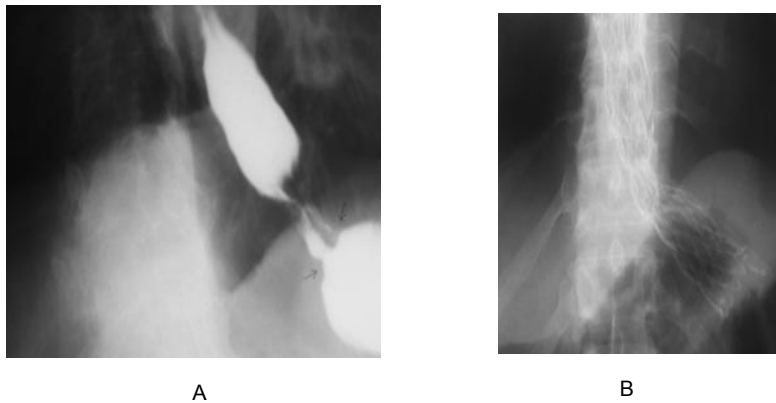


Fig. 4.26
 Adenocarcinom gastric cu trecere pe esofag, realizând strictură tubulară a joncțiunii esogastrice (A); B - dilatarea stenozei prin aplicarea unui dispozitiv metallic autoexpandabil.
 (Colecția doctor Istrate V.)

Aparatele contemporane permit efectuarea colangiopancreatografiei prin RMN. RMN este *contraindicată* la pacienții cu *pacemaker*-e, fragmente metalice intraoculare, unele proteze valvulare și alte obiecte metalice.

ENDOSCOPIA

ENDOSCOPIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ

Este o investigație performantă a esofagului, stomacului, bulbului duodenal și segmentului postbulbar pentru stabilirea unei concluzii endoscopice, efectuarea biopsierii, precum și a unor manevre chirurgicale-terapeutice.

Prin accesibilitate, cost relativ redus, numărul suficient de specialiști în domeniu, precum și rata mică a complicațiilor metoda a devenit parte indispensabilă în diagnosticul pacientului gastroenterologic.

Indicații

Diagnostiche:

- 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.

Terapeutice:

- aplicarea tehnicilor de hemostază endoscopică în HDS;
- extragerea de corpi străini;
- colangiopancreatografie endoscopică;
- sclerozarea, ligaturarea elastică a varicelor esofagiene;
- dilatarea stricturilor benigne sau maligne.

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, în cazul când rezultatul investigației endoscopice nu modifică conduita de tratament.

Relative:

- infarctul miocardic acut (primele 3-4 săptămâni);
- afecțiuni cardiopulmonare decompensate;
- sarcina, în special în ultimul trimestru;
- perioada postoperatorie după intervenții la nivelul TGI (primele 3-5 zile);
- coagulopatii.

Complicații

Mortalitatea este în jur de 0,005%, fiind puțin mai sporită în cazul investigațiilor de urgență. Morbiditatea asociată este în jur de 0,2%.

Complicațiile cele mai frecvente sunt cauzate de insuficiența cardiorespiratorie, precum și de manipularea propriu zisă cu tubul de inserție al endoscopului:

- aritmii cardiace;
- stop respirator;
- aspirația;
- perforație (0,01-0,05%);
- hemoragia, în special în timpul manevrei terapeutice(0,03-0,1%);
- bacteriemia (necesită administrare profilactică de antibiotice în cazul protezelor valvulare, șunturilor pulmonare sau vasculare, în unele valvulopatii);
- reacții alergice după anestezia locală.

Pregătirea pacientului

Investigația se efectuează în primele ore ale dimineții pe nemâncate (ingestia alimentară este interzisă cu 8 ore, iar a lichidelor - cu 4 ore până la procedură). Efectuarea investigației programate la 2-3 ore după mese nu este recomandată din cauza secrețiilor gastrice care îngreunează examenul. În cazul stenozelor piloroduodenale perioada de post poate fi prelungită până la 24 ore și asociată la caz cu lavaj gastric.

De regulă, se aplică anestezia locală a faringelui, asociată după necesitate cu o sedare. Anestezia generală este folosită la copii și indivizi supraexcitați.

ENTEROSOPIA

Definește examinarea intestinului subțire. S-a realizat în trecut cu enteroscoape. În prezent este folosită capsula video, care după ingerare, parcurge intestinul în 7-8 ore transmițând imagini de rezoluție înaltă, decodificate ulterior la calculator (*fig. 4.36*).

ANUSCOPIA

Este folosită la examinarea inelului anorectal și mucoasei rectului terminal.

Este informativă în hemoroizi, fisuri (care de regulă sunt greu de vizualizat prin colonoscopul flexibil).

RECTOROMANOSCOPIA

Rectoromanoscopul rigid permite vizualizarea până la aproximativ 30 cm și o vizualizare acceptabilă a modificărilor canalului anal. Practic este substituită prin sigmoidoscopie cu endoscopul flexibil, care este mai ușor tolerată și permite controlul la o adâncime mai mare - până la 50 cm.

COLONOSCOPIA

Include examenul rectului, colonului, ileonului terminal.

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.

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.

Pregătirea

Include un regim alimentar lipsit de fibre, dar cu un aport suficient de lichide. În prezent clisterele evacuatorii derajante pentru pacient sunt înlocuite de soluțiile macromoleculare. Ultimele asigură o pregătire confortabilă fără a irita intestinul.

Premedicația este folosită în anumite cazuri. Anestezia generală este practică în temei la copii.



Fig. 4.27
Colangiografie perorală în colecistita cronică calculoasă (calculi radionegativi).
(Colecția doctor Pripa V.)

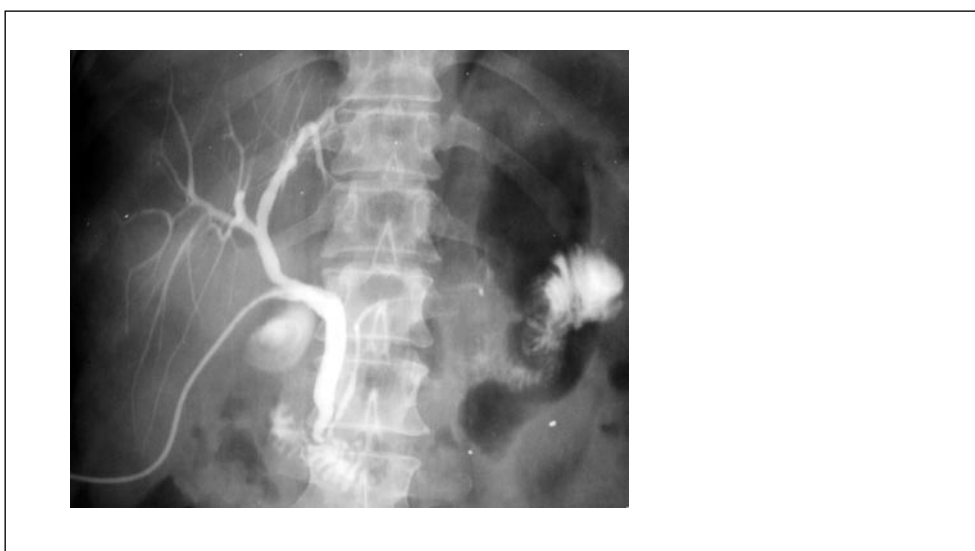


Fig. 4.28
Colangiografie prin sonda postoperatorie pentru vizualizarea permeabilității căilor biliare după colecistectomie.

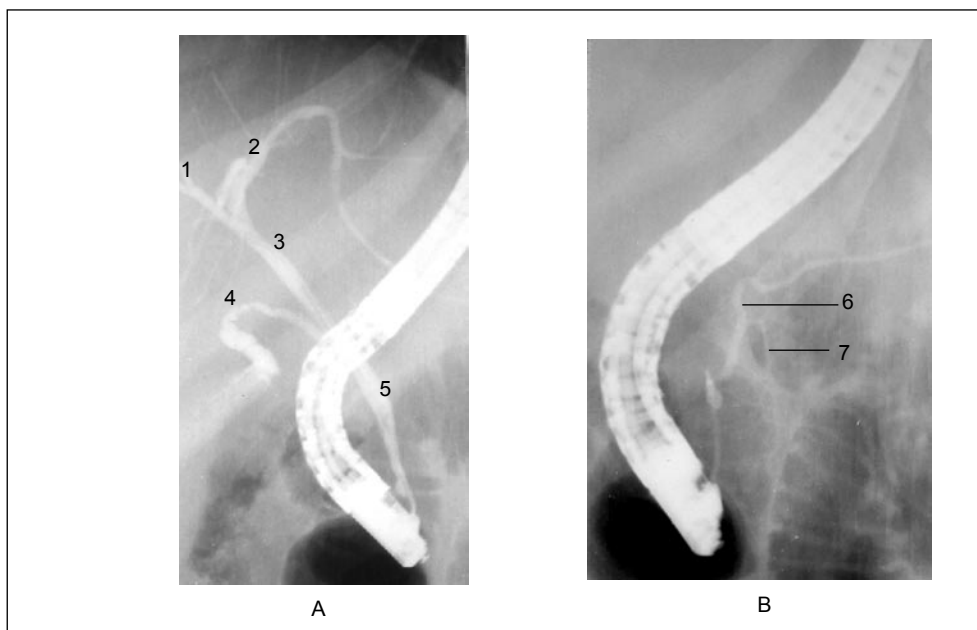


Fig. 4.29

Colangiopancreatografie retrogradă endoscopică.

A - contrastarea căilor biliare: 1 - ductul hepatic drept; 2 - ductul hepatic stâng; 3 - ductul hepatic comun; 4 - ductul cistic; 5 - ductul coledoc.

B - contrastarea ducturilor pancreatice: 6 - ductul Wirsung; 7 - ductul Santorini.

(Colecția doctor Istrate V.)

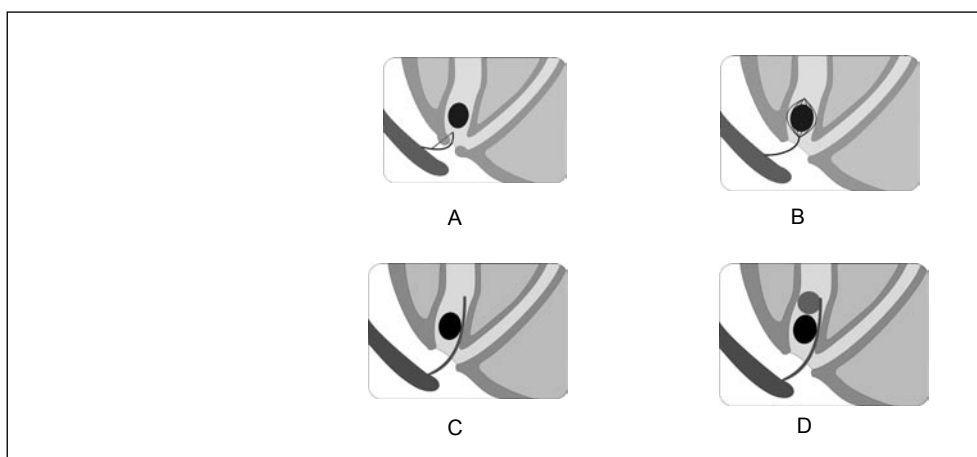


Fig. 4.30

Intervenții în CPRE.

A - sfincterotomie; B - extragerea calculului din calea biliară principală cu sonda (coșulețul) Dormia;

C și D - litextracție prin sonda cu balonaș.

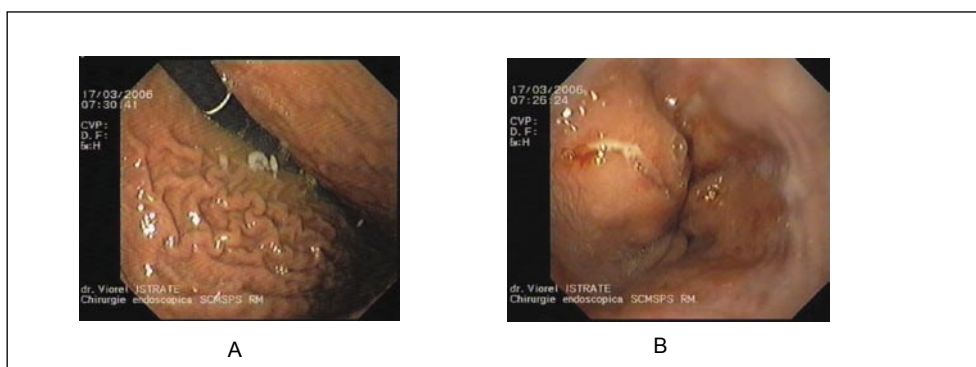


Fig. 4.31

Imagini gastroscopice.

A - vizualizarea fornixului gastric prin retroflexia endoscopului; B - fisură longitudinală la nivelul joncțiunii esogastrice - sindromul Mallory-Weiss. (Colecția doctor Istrate V.)

SEMIOLOGIA ENDOSCOPICĂ GENERALĂ

Conform Organizației Mondiale de Endoscopie Digestivă în protocolarea investigațiilor endoscopice se aplică termeni descriptivi simpli, preferabil dintr-un singur cuvânt. Protocolul unei investigații endoscopice va cuprinde obligatoriu descrierea următoarelor compartimente:

- lumen;
- conținut;
- perete;
- motilitate (peristaltism);
- mucoasa;
- hemoragie;
- eventualele leziuni plate, supradenivelate (protruzive) sau subdenivelate.

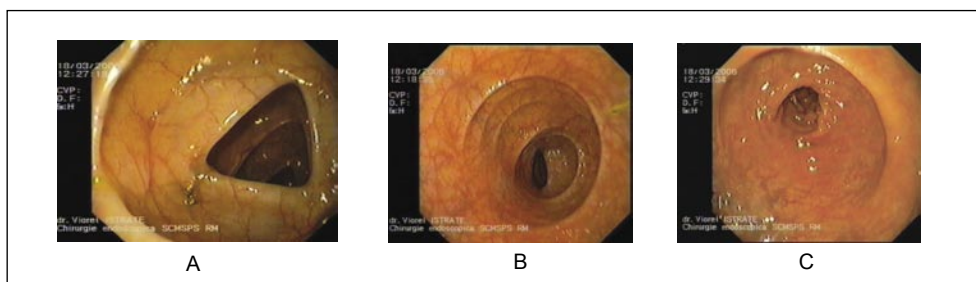


Fig. 4.32

Imagini colonoscopice.

A - aspect normal la nivelul colonului transvers; B - colonul sigmoid de aspect normal; C - ampula rectală. (Colecția doctor Istrate V.)

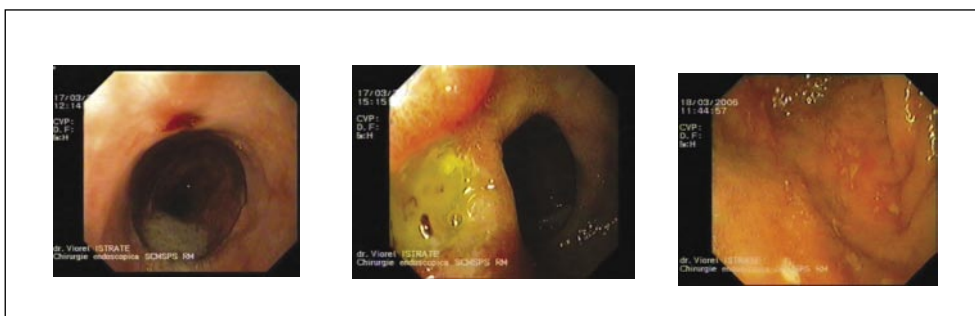


Fig. 4.33

A - ulcer gastric acut pe curbura mică, complicat cu hemoragie; B - ulcer cronic bulbar pe peretele anterior, complicat cu hemoragie Forrest IIb - se vizualizează vasul trombat; C - eroziuni gastrice. (Colecția doctor Istrate V.)

Lumenul poate fi de calibru normal, lărgit, îngustat. Conținutul tubului digestiv poate fi fiziologic (al segmentului respectiv) sau patologic. Peretele poate prezenta elasticitate normală sau anormală. Peristaltica se prezintă normală, exagerată, diminuată sau retrogradă.

La descrierea mucoasei se evoluează colorația, luciul, suprafața mucoasei, textura, pliurile, secreția mucoasei. Astfel, ea se poate prezenta: palidă, atrofică, granulară, bălțată (arii decolorate pe fond de culoare normală), roșie (hiperemică), congestionată (hiperemie + edem + secreție marcată), ulcerată/aftoidă.

Hemoragia se prezintă prin sângerare activă sau stigmat de sângerare.

În caz de *sângerare activă* sursa se apreciază ca: punct hemoragic, pată hemoragică (până la 5 mm), arie hemoragică (suprafața > 5 mm) sau difuză (din întregul segment sau organ). Tipuri de sângerare: în jet (pulsatilă sau lentă) și difuză (în pânză).

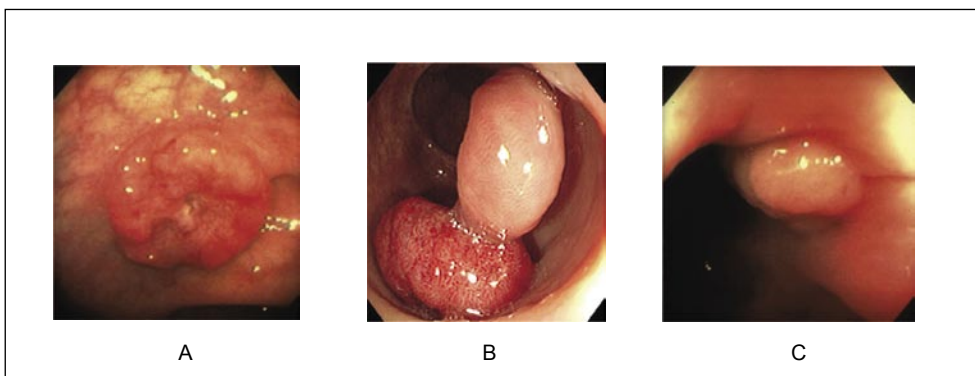


Fig. 4.34

Aspecte endoscopice în diverse leziuni colonice.
A - cancer vegetant de cec; B - polip pedunculat; C - polip sesil.
(Colecția doctor Lisnic Gh.)

Stigmatete de sângerare sunt leziunile, care apar în perioada posthemoragică, imediat după oprirea sângerării. Stigmatete de sângerare sunt considerate:

- vasul vizibil;
- chiagul de sânge pe baza leziunii;
- peteșia (punct roșu);
- echimoza (arie/pată);
- eroziunea hemoragică;
- "zațul de cafea".

Leziunile plate sunt reprezentate de punct, pată (spot), depozit (secreție de mucus), eritem, infiltrație, desen vascular.

Leziunile supradenvelate se împart în pliuri patologice, leziuni granulare, noduli, "pietre de pavaj", papule, formațiuni polipoide, tumori, protruzie vasculară.

Leziunile subdenvelate pot fi de dimensiuni mici (sub 5 mm), moderate (6-10 mm), mari (10-20 mm) sau gigante (peste 20 mm); de formă liniară, ovală, serpinginoasă, neregulată. Ele includ:

- fisura (lacerăția eso-gastrică);
- eroziunea;
- ulcerul;
- ulcerația;
- defect, ce apare într-o tumoare;
- cicatrice;
- orificiu anormal (diverticul, fistulă, stomă, perforație).

O realizare importantă a endoscopiei moderne este posibilitatea rezolvării stenozelor pe diferite porțiuni ale tubului digestiv (tumori esofagiene, boala Crohn *etc.*) pe căi biliare și pancreatice prin metode miniinvasive: amplasarea unor dispozitive autoexpandabile permanente, fotocoagulare cu laser ș.a.

EXAMINAREA RADIOLOGICĂ A CĂILOR BILIARE

Radioopacifierea veziculei și căilor biliare se poate face prin:

- administrarea, perorală sau intravenoasă, a unei substanțe iodinate, care să fie excretată de către hepatocit în fluxul biliar (respectiv, colecistografie perorală și colangiocolecistografie intravenoasă);
- injectarea contrastului direct în căile biliare (ductul hepatic comun sau în vezicula biliară) - colangiografia transhepatică percutană;
- injectarea contrastului în papila Vater în timpul endoscopiei duodenale - colangiopancreatografia retrogradă endoscopică.

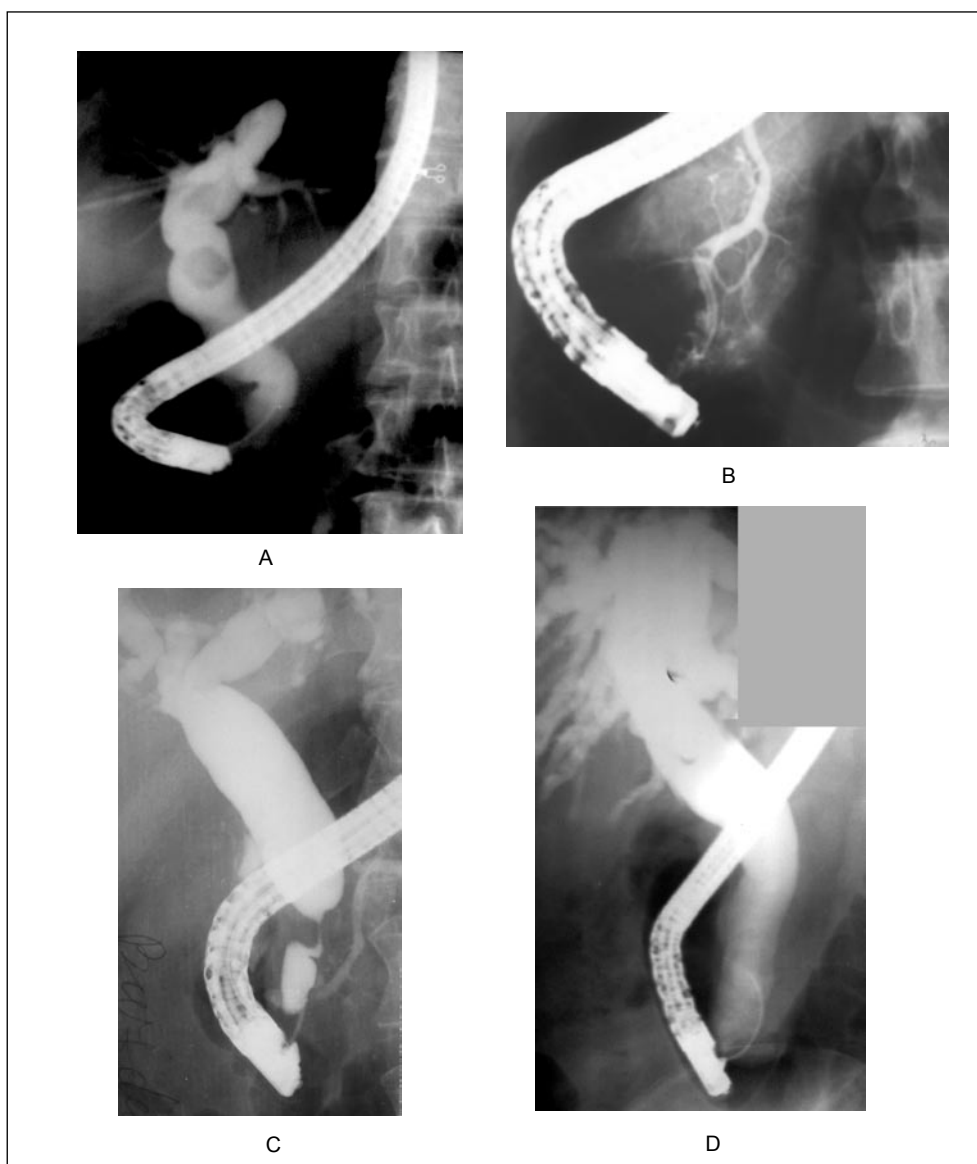


Fig. 4.35

Colangiopancreatografie retrogradă endoscopică.

A - stare după colecistectomie, coledocolitiază (doi calculi de 21 mm și 16 mm); B - ductul Wirsung dilatat, în porțiunea cefalică un calcul inclavat (5 mm); C - Cancer pancreatic cefalic, producând strictură circulară de coledoc (până la filiform) cu dilatarea amonte a coledocului și a căilor biliare intrahepatice;
 D - cancer al papilei Vateri cu stenozare papilară a căilor biliare - megacoledoc (calea biliară principală cu lungimea de 50 cm și diametrul de 4,5 cm).
 (Colecția doctor Istrate V.)

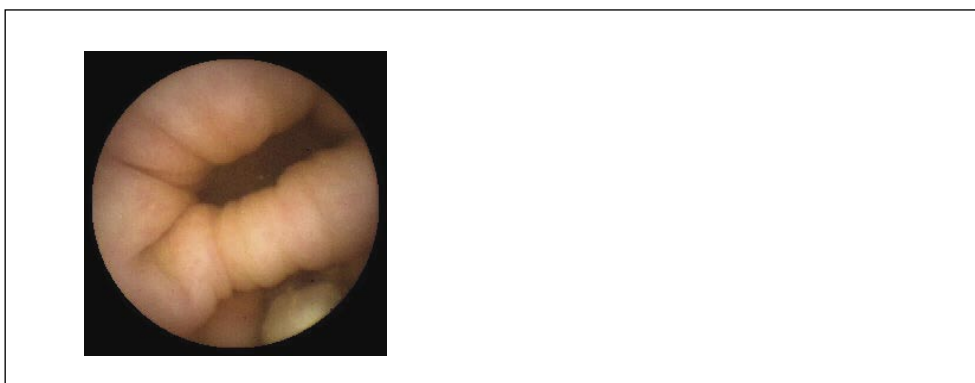


Fig. 4.36
Imagine endoscopică obținută prin capsula video.

COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETROGRADĂ ENDOSCOPICĂ

CPRE reprezintă o îmbinare a:

- (1) examenului endoscopic în vederea localizării papilei duodenale, prin care se introduce substanța de contrast cu
- (2) explorare radiologică a căilor biliare și pancreasului.

Avantaje ale CPRE sunt:

- 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 (de exemplu: sfincterotomie, înlăturarea calculilor din calea biliară principală, amplasarea de stenturi în căile biliare).

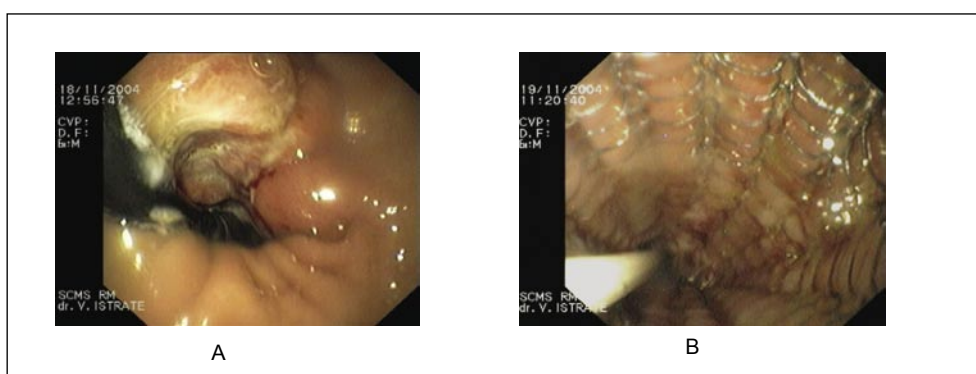


Fig. 4.37
Cancer esofagian stenozant (A); rezolvarea stenozei prin endoprotezare (B).
(Colecția doctor Istrate V.)

LAPAROSCOPIA

Este foarte importantă în evaluarea pacienților cu ascită fără hipertensiune portală sau cu ascite mixte. Permite vizualizarea directă și biopsia peritoneului, ficatului și a unor ganglioni limfatici intraabdominali. Beneficiază cel mai mult de laparoscopie cazurile suspecte de tuberculoză peritoneală sau proces malign, la care nu s-a putut stabili diagnosticul prin CT, RMN sau citologia ascitei.

MEDICAȚIA DE BAZĂ ÎN AFECȚIUNILE DIGESTIVE

Capitolul V

Tratamentul medicamentos al bolilor aparatului digestiv a cunoscut progrese importante în ultimele decenii.

AMINOSALICILAȚII

Aminosalicilații (sulfasalazina și, în special, preparatele mai noi de acid 5-aminosalicilic, care este considerat componenta activă a sulfasalazinei, ca mesalazina, olsalazina), având efect antiinflamator, sunt medicamentele de elecție pentru tratamentul acutizărilor ușoare și moderate ale BII, cât și pentru profilaxia recăderilor.

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

Au fost elaborate mai multe forme perorale de 5-aminosalicilați (olsalazin, mesalamină) pentru a maximaliza eliberarea locală a medicamentului și pentru a reduce la minim absorbția în sânge.

Pentru colita "stângă" și pentru proctită există mesalamină sub formă de supozitorii și de clistere. Formele de uz topic sunt eficiente ca tratament de prima linie în formele cu activitate ușoară/moderată, cât și ca tratament de menținere pentru CU distală.

Indicațiile principale pentru preparatele acidului 5-aminosalicilic:

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

Alte indicații

- în supozitorii sau clistere pentru tratamentul topic al bolii active;
- tratament de menținere topic.

Doze

- în acutizarea severă: 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.

Efecte adverse

Incidența efectelor adverse ale sulfasalazinei strâns corelează cu concentrația serică a sulfapiridinei. Preparatele mai noi, ce nu conțin sulf, sunt tolerate mai bine.

Efecte adverse ale mesalazinei: cefalee, febră, rash, pneumonită, pericardită, pancreatită, colita hemoragică, diaree, dispepsie, dureri musculare, nefrita interstițială, cea mai mare îngrijorare fiind legată de nefrotoxicitate. În primii 2 ani de administrare trebuie dozată creatinina la fiecare 3-6 luni. Pancreatita, probabil, nu este dependentă de doză și este indicația majoră pentru stoparea medicamentului.

ANTIACIDELE

Antiacidele pot fi definite ca substanțe capabile să acționeze în lumenul gastric, unde ele consumă ionul H⁺ secretat de către celulele parietale fără a interveni în procesele de secreție.

Principalele grupe de antiacide sunt:

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

Au fost postulate și alte mecanisme de acțiune ale antiacidelor: inactivarea pepsinei, fixarea sărurilor biliare, stimularea secreției de bicarbonat, efect citoprotector.

Indicațiile principale

- tratamentul simptomatic al BRGE;
- ulcerul peptic;
- dispepsia funcțională de tip ulceros.

Alte indicații

- 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

de la 4 până la 7 ori/zi, 1 oră și 3 ore după fiecare masă și înainte de somn, timp de 4-8 săptămâni;

- *tratatamentul 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 atunci când este nevoie.

Contraindicații pentru administrarea antiacidelor cationice (hidroxidului de magneziu, hidroxidului de aluminiu):

- hipersensibilitate;
- hipofosfatemia;
- hipermagneziemia;
- dereglări severe ale funcției renale;
- boala Alzheimer;
- vârsta sub 1 an;
- primul trimestru de sarcină.

Efecte adverse

- *bicarbonatul de sodiu*: alcaloză sistemică;

- *carbonatul de calciu*: hipercalcemie, retenție de fosfați, precipitarea în rinichi a sărurilor de calciu;

- *magneziul*: diaree, retenție de magneziu la pacienții cu insuficiență renală;

- *alumiul*: constipație, depleție de fosfați, osteoporoză, osteomalacie, absorbție de aluminiu cu posibilă toxicitate cerebrală la administrarea îndelungată în doze mari.

Interacțiuni

Antiacidele pot interfera absorbția unor medicamente prin: (1) legarea altor medicamente în tractul gastrointestinal, (2) majorarea pH-ului gastric, (3) modificarea motilității gastrice (de exemplu, majorarea absorbției de L-dopa).

ANTIBIOTICE

Diareea bacteriană

Sub 5% din toate cazurile de diaree ar putea fi tratate cu medicamente antimicrobiene. Trebuie tratate diareile din dizenterie, coleră, febra tifoidă, cele provocate de *E. coli*, *Clostridium difficile* și diareea călătorului. Selectarea antibioticului se bazează pe sensibilitatea *in vitro*.

Poluarea bacteriană excesivă

Tratamentul trebuie axat pe înlăturarea cauzei; acesta poate include și antibioterapia.

Sindroamele de poluare bacteriană excesivă sunt diverse și selectarea antibioticului este empirică. Se folosesc antibioticele cu spectru larg de acțiune. Deseori este folosită doxiciclina, alternative fiind ciprofloxacina și metronidazolul. Aceste antibiotice se administrează de obicei timp de 14 zile.

Pentru prevenirea recurențelor unii pacienți necesită antibioterapie timp de luni sau chiar ani. Se pot administra antibiotice de 2 ori pe săptămână, deși schimbarea periodică (rotarea) antibioticelor poate fi o alternativă.

Infecția cu *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori este sensibil *in vitro* la multipli agenți antibacterieni, care însă dau *in vivo* rezultate nesatisfăcătoare de eradicare în monoterapie. Acest fapt este rezultatul acțiunii mai multor factori și, în special, activității slabe a antibioticelor în stratul mucos al stomacului, unde rezidă *H.pylori*.

Boala inflamatorie intestinală

Activitatea antimicrobiană modestă a sulfasalazinei a condiționat mai multe studii de evaluare a antibioticelor în rectocolita ulcerohemoragică, însă toate cu rezultate descurajatoare. Astfel că, antibioticele nu au loc în tratamentul colitei ulceroase cu o singură excepție: antibioticele sunt medicația de primă linie în tratamentul ileitei rezervorului după colectomie.

În boala Crohn antibioticele au un rol suportiv: metronidazolul și ciprofloxacina par a fi eficiente.

Amoxicilina

Amoxicilina este o penicilină semisintetică sensibilă la beta-lactamază.

Indicațiile principale

- infecții de căi respiratorii superioare și de căi urinare;
- infecții cu *Salmonella*;
- meningita;
- eradicarea *H. pylori*, în asociere cu claritromicina sau cu metronidazolul.

Doze

- 2 g/zi *per os* în 2 prize.

Efecte adverse

- hipersensibilitate;
- modificarea compoziției florei microbiene intestinale (diaree, colită pseudomembranoasă).

Claritromicina

Claritromicina este un antibiotic macrolidic cu acțiune bacteriostatică.

Indicațiile principale

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

Doze

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

Efecte adverse

- hepatita colestatică (rar).

Doxiciclina

Doxiciclina este o tetracilină semisintetică.

Indicațiile principale

- sindromul de poluare bacteriană;
- diareea călătorului.

Alte indicații

- efect profilactic în leptospiroză;
- faringite sau bronșite ușoare.

Doze

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

Efecte adverse

- fotosensibilizare;
- nu se administrează la copii (colorație permanentă a dinților);
- administrarea îndelungată poate cauza steatoză hepatică;
- are pH-ul 2,5 la dizolvare, astfel poate uneori cauza leziuni acute ale esofagului.

Ciprofloxacina

Ciprofloxacina este o fluorochinolonă.

Indicațiile principale

- sindromul de poluare bacteriană;
- diareea călătorului.

Alte indicații

- fistule în boala Crohn;
- infecțiile cu *Shigella*.

Doze

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

Efecte adverse

- vertij;
- reacții anafilactice (1 la 100 000 cazuri tratate);
- au fost descrise cazuri de vasculite, hepatite și nefrite interstițiale.

Interacțiuni

Antiacidele scad absorbția ciprofloxacinei.

Ciprofloxacina sporește absorbția teofilinelor.

Metronidazolul

Este un derivat nitroimidazolic sintetic cu proprietăți antibacteriene și antiprotozoice.

Indicațiile principale

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

Indicațiile pentru metronidazol în boala Crohn

- afectare perianală;
- adjuvant în formele cu activitate moderată.

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*.

Efecte adverse

- disgeuzie (gust metalic), vertij, grețuri, cefalee;
- neutropenie (rar);
- efect disulfiramic în caz de consum concomitent de alcool;
- administrarea îndelungată poate produce neuropatie periferică.

MEDICAȚIA ANTIDIAREICĂ

Loperamida

Indicațiile principale

- 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.
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.

Doze

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

Efecte adverse

- dureri abdominale;
- constipație;
- grețuri;
- megacolon toxic;
- ileus paralytic (mai des la copii și adolescenți);
- xerostomie;
- vertij;
- fatigabilitate;
- reacții de hipersensibilitate (rash);
- administrarea îndelungată poate produce neuropatie periferică.

Colestiramina

Indicațiile principale

- este eficientă în 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.

Alte indicații

- hiperlipoproteinemia;
- pruritul din coleastăz.

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.

Contraindicații:

- hipersensibilitate;
- obstrucția căilor biliare;
- fenilcetonuria;
- sarcina;
- perioada de alăptare.

Efecte adverse

- cefalee;

- simptome gastrointestinale: dispepsie, flatulență, dureri abdominale, constipație, steatoree, malabsorbție).

MEDICAȚIA ANTIMUSCARINICĂ

Pirenzepina

Este un antagonist al receptorilor M_1 muscarinici. Este la fel de eficient 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).

Indicațiile principale

- 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;

- faza de menținere: 50 mg x 2 ori/zi 6-12 luni.

Efecte adverse

- xerostomie (15%);

- cecitate (7%);

- constipație (3%).

Interacțiuni

- potențarea efectului farmacodinamic al antagoniștilor de H_2 receptori;

- contracararea efectului metoclopramidului, cisapridei;

- majorează absorbția digoxinei;

- potențează (aditiv) efectul anticolinergic al unor medicamente: chinidina, antipsihotice, benzodiazepinele, antidepressantele triciclice.

MEDICAȚIA ANTISECRETORIE

Blocantele receptorilor H_2 -histaminergici

Antagoniștii H_2 receptorilor 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. Secreția de pepsină, de regulă, scade în paralel cu reducerea volumului de suc gastric.

Indicațiile principale

- 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.

Alte indicații

- ulcerul de anastomoză;
- sindromul intestinului scurt;
- stările hipersecretorii asociate mastocitozei sistemice sau leucemiei bazofilice cu hiperhistaminemie;
- boala Menetrier.

Doze

- ulcerul peptic:

(1) faza de cicatrizare: 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) după aceasta - terapia de menținere: jumătate din doza de atac zilnică;

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

Efecte adverse

Incidența efectelor adverse sub tratament cu antagoniștii receptorilor H₂ este joasă (sub 3% la cimetidină și sub 1% la aplicarea dozelor obișnuite de medicamente mai noi) și au, de obicei, reacții ușoare. Cele mai frecvente sunt:

la cimetidină

- cefalee, vertij, grețuri, somnolență, confuzie;
- scăderea libidoului, impotență, ginecomastie (proprietatea medicamentului de a stimula secreția prolactinei și de a se fixa de receptorii androgenici);
- diaree;
- mialgii, rash cutanat, prurit;

la ranitidină

- cefalee, vertij, insomnie, somnolență;
- diaree, constipații, grețuri, vomă;
- scăderea libidoului;

la famotidină

- cefalee, vertij, somnolență, depresie;
- grețuri, vomă, meteorism, xerostomie;
- mialgii;

la nizatidină și roxatidină

- somnolență, cefalee, vertij, astenie;
- diaree, grețuri, constipații;
- transpirații, rash cutanat, eritem;
- foarte rar hepatită, anafilaxie, mielosupresie.

Interacțiuni

Cimetidina inhibă citocromul p 450, prin aceasta interferând metabolismul multor medicamente. Ranitidina la fel inhibă citocromul p 450, dar de 5 ori mai slab.

Inhibitorii pompei de protoni

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. Efectele farmacologice rezultă din inhibiția secreției acide gastrice. IPP produc doar o reducere nesemnificativă a volumului de suc gastric, secreției de pepsină și de factor intrinsec și nu modifică motilitatea gastrică.

Aplicate în doze suficiente (de exemplu, omeprazol 20 mg timp de 7 zile) pot reduce debitul zilnic de acid cu 95%. O consecință a inhibiției profunde a secreției gastrice acide este sporirea secreției de gastrină; pacienții ce urmează doze terapeutice de omeprazol, lansoprazol, pantoprazol sau rabeprazol au o hipergastrinemie modestă reversibilă.

Indicațiile principale

- 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.

Alte indicații

- sindromul intestinului scurt;
- stările hipersecretorii asociate mastocitozei sistemice sau leucemiei bazofilice cu hiperhistaminemie.

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.

Efecte adverse

Incidența efectelor adverse este joasă și similară cu cea din antagoniștii H_2 receptorilor. Cele mai frecvente sunt: diareea (3%), cefaleea (5%), flatulența (1%),

voma (1%), grețurile (2-4%), durerile abdominale (4%), constipația (1%), dispepsia (0,5%).

Interacțiuni

Inhibă citocromul p 450, prin aceasta interferând metabolismul oxidativ al multor medicamente.

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, subcitratul coloidal de bismut realizează un efect citoprotector (sporirea secreției de mucus și de bicarbonat, inhibarea activității pepsinei) și un efect antibacterian pe *H. pylori* în mucoasa gastroduodenală.

Indicațiile principale

- 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.

Efecte adverse

- colorația neagră a dinților, culoarea neagră a scaunelor;

- toxicitatea bismutului (ataxie, encefalopatie, osteodistrofie) a fost semnalată la depășirea dozelor recomandate.

CORTICOSTEROIZII

Corticoterapia este elementul principal în tratamentul bolilor cu mecanism imun. CS deseori se indică în BII.

Indicațiile principale

- exacerbările în BII;
- boli autoimune severe.

Alte indicații

- afecțiunea caustică a esofagului;
- boala celiacă refractară;
- enterita/proctita de iradiere;
- gastroenterita eozinofilică;
- gastrită autoimună;
- hepatită autoimună;
- ciroza biliară primitivă.

Doze

- *inducția rapidă a remisiei*: prednisolon 40-60 mg/zi;
- *tratament de susținere*: prednisolon 5-15 mg/zi;
- *supozitoare/clistere în proctosigmoidită*: prednisolon sodium fosfat 10-30 mg/zi;
- *evoluție severă sau fulminantă*: administrare parenterală;
- *inducția rapidă a remisiei*: administrare orală;
- *tratament de susținere*: administrare orală;
- *colită "stângă" cu activitate ușoară-moderată*: clistere;
- *proctită cu activitate ușoară-moderată*: supozitoare.

Efecte adverse

Efectele adverse sistemice deseori limitează corticoterapia; sunt dependente de doză.

Cele mai frecvente efecte adverse sunt: sporirea apetitului, fața în lună plină cu acnee, hirsutismul, obezitatea tronculară, flatulența și alte simptome gastrointestinale, retenția hidrosalină cu hipopotasiemie, hipertensiunea arterială, infecțiile recurente, amenoreea. Mai rar pot apărea diabetul steroidian, ulcerații și sângerări gastroduodenale, osteoporoza, osteonecroza aseptică, miopatia, cataracta subcapsulară, tulburările psihice. La copii poate fi oprită creșterea. Însă, problema principală a tratamentului cortizonic de durată o reprezintă deprimarea funcției corticosuprarenalelor proprii (care începe deja de la o doză de aproximativ 10 mg/zi de prednisolon).

CORTICOSTEROIZII CU EFECT LOCAL

Au marele avantaj de a nu provoca efecte cortizonice generale.

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

Indicațiile principale

- budesonidă 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.

Alte indicații

- colita colagenă;
- aplicarea topică în afecțiunile aftoase bucale.

Doze

- tratament oral: budesonid 3-9 mg pe zi;
- tratament în clistere: budesonid 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.

Efecte adverse

- budesonida în pastilele cu eliberare lentă interferează metabolismul cortizolic, astfel că efectele adverse pot apărea, dar într-o formă incomparabil mai puțin exprimată.

CICLOSPORINA

Ciclosporina, un produs de metabolism al ciupercii *Tolypocladium inflatum*, este o polipeptidă ciclică liposolubilă cu proprietăți imunosupresive, dar fără a realiza o citotoxicitate generală (de tipul citostaticelor). Nu deprimă funcția fagocitelor, a celulelor hematopoietice și a celulelor tumorale. Inhibă preferențial limfocitele T helper (CD4+), suprimând transcripția citokinelor.

Acțiunea imunodepresivă este legată de fixarea specifică a ciclosporinei de ciclofiline - o familie de proteine de dimensiuni mici, care predomină în țesutul limfatic și au activitate izomerazică, intervenind în organizarea conformației funcționale a moleculelor de proteine nou-formate. Ciclosporina interacționează și cu calmodulina, fenomen care poate fi responsabil de unele reacții adverse.

Indicația principală

- formele acute de rectocolită hemoragică.

Alte indicații

- boala celiacă refractară.

Efecte adverse

- nefrotoxicitate prin reducerea filtrării glomerulare, prin nefrită interstițială sau prin ambele mecanisme;

- neurotoxicitate;

- hipertrihoză;

- hipertensiune arterială.

AZATIOPRINA ȘI 6-MERCAPTOPURINA

Singurul medicament imunomodulator nesteroidian de aplicare generală în tratamentul bolilor TGI este azatioprina. Acest medicament, un analog purinic similar 6-mercaptopurinei, este un antimetabolit ce substanțial inhibă proliferarea celulară.

Asocierea azatioprinei și 6-mercaptopurinei la steroizi la pacienții cu BII permite reducerea dozelor de steroidieni.

Azatioprina se absoarbe rapid și este transformată în 6-mercaptopurină. Metabolismul ulterior în ficat produce metaboliți activi. Mecanismul acțiunii acestor medicamente în BII poate implica inhibarea funcției limfocitelor, în special a limfocitelor T. Deoarece efectul apare doar după 3-4 săptămâni de administrare, și mai probabil după 6-8 săptămâni, ele nu se aplică în tratamentul BII acute.

Indicațiile principale

- reducerea dozei de steroidieni în BII;

- controlarea formelor refractare de BII;

- ameliorarea fistulelor;

- menținerea remisiilor la pacienții predispuși la recăderi.

Alte indicații

- celiachia;
- afectarea autoimună hepatică (hepatita autoimună, ciroza biliară primitivă).

Doze

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

Efecte adverse

Febră, atralgii, hepatotoxicitate, leucopenie, mielosupresie, pancreatită, vasculită. Pancreatita impune stoparea tratamentului în 1-3% cazuri.

Unii pacienți nu tolerează azatioprina, în schimb suportă 6-mercaptopurina.

Interacțiuni

Metabolismul azatioprinei este inhibat de către alopurinol, care potențează efectul și majorează riscul de mielosupresie.

MEDICAȚIA CITOPROTECTOARE

Sucralfat

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

Indicațiile principale

- 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;
- faza de menținere: 1 g 2 ori/zi timp de 6-12 luni.

Efecte adverse

Cele mai frecvente sunt: constipațiile (2%), xerostomia (1%), disconfortul abdominal (1%), vertijul (0,5%), pruritul (0,5%).

Interacțiuni

Sucralfatul poate absorbi (deci reduce biodisponibilitatea) tetraciclina, fenitoina, digoxina, cimetidina, fluorochinolonele, varfarina, antiacidele.

Sucralfatul poate agrava constipația secundară medicației anticolinergice.

Analogii prostaglandinelor

Misoprostolul este un analog sintetic al prostaglandinei E₁ (acid gras cu legătură oxid la carbonul 20).

În doze mici misoprostolul are acțiune citoprotectoare, inclusiv stimularea proliferării celulare, menținerea fluxului sangvin la mucoasă, stimularea secreției de mucus și de bicarbonat.

Indicațiile principale

- profilaxia leziunilor mucoasei gastroduodenale induse de AINS;
- tratamentul leziunilor mucoasei gastroduodenale induse de AINS.

Alte indicații

- 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.

Efecte adverse

- contraindicat la gravide (risc de avort);
- diaree (30%) și dureri abdominale.

ENZIMELE PANCREATICE

Indicațiile principale

- 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).

Efecte adverse

- grețuri;
- diaree;
- hiperuricemie.

PROKINETICE

Metoclopramida

Metoclopramida este un derivat al procainamidei (novocainamidei), care stimulează receptorii dopaminergici și receptorii serotoninici (5-HT₄), majorând prin aceasta eliberarea acetilcolinei din nervii enterici.

Indicațiile principale

- prevenirea grețurilor și vomiei de cauze diverse;
- gastropatia diabetică.

Alte indicații

- 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.

Efecte adverse

- hiperprolactinemie, galactoree, tumefierea glandelor mamare, disfuncții menstruale;
- manifestări extrapiramidale, anxietate, depresie, somnolență.

Cisaprida

Cisaprida este un agonist al receptorilor serotoninici (5-HT_4), care facilitează eliberarea acetilcolinei în celulele plexului mienteric pentru a promova contractilitatea gastrointestinală. Deoarece nu acționează pe receptorii dopaminergici, cisaprida nu modifică prolactinemia și nu cauzează manifestări extrapiramidale.

Indicațiile principale au fost: BRGE, tulburările motilității de tip dispepsie funcțională, gastropareza diabetică, constipația cronică idiopatică secundară tranzitului intestinal lent.

Efectele adverse cardiace (alungirea intervalului Q-T cu aritmii ventriculare fatale) au condus la interdicții de utilizare a cisapridei în mai multe țări.

Domperidona

Domperidona are proprietăți prokinetice și antiemetice. Blochează receptorii D_2 în hipofiza posterioară și produce hiperprolactinemie.

Indicațiile principale

- tulburări ale motilității de tip dispepsie funcțională;
- gastropareza diabetică.

Alte indicații

- 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.

Efecte adverse

- hiperprolactinemie, galactoree;
- tumefierea glandelor mamare, disfuncții menstruale;
- crampe abdominale, diaree;
- cefalee, vertij, tremor;
- xerostomie, sughiț.

MEDICAȚIA ANTIVIRALĂ

Interferonii

Interferonii sunt substanțe de origine proteică și citokine puternice, care posedă 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. Interferonii *alfa* și *beta* conțin respectiv 165 și 166 aminoacizi.

IFN-ii acționează în special ca modificali ai răspunsului biologic. Ei provoacă o stare anti-virală activă în celulele receptive. A fost demonstrat că IFN-ii protejează celulele de infectarea cu diverși viruși, atât cu ADN, cât și cu ARN.

IFN-alfa și IFN-beta se leagă de receptorii specifici (tip I, aflați în număr de la 250 la 7000 pe celulă) de pe suprafața celulelor neinfectate, apoi induc eliberarea mai multor proteine, care în ultima instanță mediază activitatea antivirală. Sunt identificate proteine (proteinkinaza și nucleotidpolimeraza), care se activează doar după ce celula-gazdă a fost infectată de către virus. IFN-ii pot majora activitatea fagocitară a macrofagelor, citotoxicitatea celulară mediată de anticorpi a leucocitelor polimorfonucleare, a celulelor K.

Actualmente se folosesc 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.

Indicațiile principale

- alfa IFN-ii se aplică în tratamentul hepatitelor virale cu viruși B, C și D;
- scopul tratamentului este prevenirea complicațiilor virale (ciroză, hepatom) și reducerea numărului de purtători cronici, care servesc drept rezervor al transmiterii virale;

- indicațiile pentru tratamentul HVB: majorarea nivelului ALT seric, HBsAg și HBeAg pozitive peste 6 luni, ADN HVB pozitiv (analiza cantitativă), semne de inflamație în biopsia hepatică. Răspunsul este marcat de *clearance*-ul ADN HVB, majorarea activității ALT după 8-10 săptămâni de tratament, seroconversia de la HBeAg la anti-HBe și, eventual, normalizarea ALT și, de obicei, reducerea inflamației la biopsia hepatică. Predictorii ai unui răspuns favorabil la IFN-alfa sunt: durata mică a bolii, nivelul înalt al ALT ($> 100 U/l$), boală hepatică activă cu fibroză, nivel redus de ADN HVB, tipul viral "sălbatic" (HBeAg pozitiv) și absența imunosupresiei.

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. Este importantă doza cumulativă de 400-500 *mln U*. Cu acest regim terapeutic 30-40% din pacienți fac conversia de la HBeAg la anti-HBe cu scăderea titrului ADN HVB și normalizarea ALT. Aproximativ 10% din acești pacienți elimină HBsAg și apare anti-HBs.

- în țările mediteraniene este răspândită infecția cu varianta e-minus a virusului. Se recomandă un tratament mai îndelungat - 12 luni cu doze mai mari: 9-10 *mln U* IFN-alfa x 3 ori/săptămână. La pacienții HBeAg negativi răspunsul la tratamentul cu IFN evoluează diferit față de pacienții HBeAg pozitivi: lipsește creșterea ALT, dar nivelul fermentemiei scade treptat, după care urmează *clearance*-ul ADN HVB.

- hepatita cronică D este cea mai rară formă de hepatită cronică virală. VHD este un virus ARN defectiv, care se replică eficient doar în prezența HBsAg. Astfel că hepatita D are loc doar la pacienții HBsAg pozitivi. Hepatita cronică D rapid progresează spre ciroză. Abordarea actuală a hepatitei cronice D constă în administrarea dozelor mari de INF, dar cu rezultate neîncurajatoare. Dozele recomandate sunt de 10 *mln U* INF-alfa x 3 ori pe săptămână timp de 12 luni. Aceste doze mari deseori produc efecte adverse, necesitând micșorarea dozelor. Răspunsul la tratament (efectul pozitiv) este marcat de reducerea nivelului ALT seric, după care urmează *clearance*-ul ARN HVD. Normalizarea ALT poate avea loc la câteva luni după finisarea terapiei. Markerul cel mai fidel al vindecării este seroconversia de la HBsAg la anti-HBs, care de regulă la fel întârzie cu câteva luni după terapia cu IFN. Ameliorarea stabilă (de obicei, cu dispariția HBsAg din ser) se observă în 15-25% cazuri.

- indicații pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C sunt majorarea ALT seric și prezența ARN HCV în ser, de rând cu semnele de hepatită la PBH. Succesul tratamentului este indicat de normalizarea ALT și dispariția ARN HCV din ser. Predictorii ai răspunsului pozitiv la terapia cu IFN sunt: durata scurtă a bolii, vârsta tânără, absența cirozei/fibrozei minimă la PBH, titrul jos al ARN HVC, genotip altul decât 1, raportul ALT/GGT scăzut.

În SUA se recomandă 3 *mln U* α -IFN x 3 ori/săptămână timp de 12 luni. În Europa se recomandă 6 *mln U* α -IFN x 3 ori pe săptămână timp de 4-6 luni, urmate de 3 *mln U* α -IFN x 3 ori pe săptămână timp de 6 luni. Cei care nu răspund la primele 3 luni de tratament, nu trebuie să urmeze terapia cu IFN.

- spre deosebire de hepatita acută B, pacienții cu hepatita acută C se vor trata cu alfa-IFN (5-6 mln U α -IFN x 3 ori săptămână timp de cel puțin 3 luni).

Farmacocinetică

Biodisponibilitatea IFN alfa-2 la administrarea subcutană este de 90%; timpul de semieliminare este de 2-3 ore după injectare; concentrația serică maximă se atinge după 6-8 ore după injectare. Metabolizarea are loc prin filtrare glomerulară completă, urmată de degradare proteolitică rapidă în timpul reabsorbției tubulare. La eliminare poate contribui și secreția tubulară. Metabolismul hepatic este minim. Deoarece efectele interferonilor au loc la nivel celular, farmacocinetica serică poate să nu fie esențială.

Efecte adverse

- *sistemică*: un efect advers frecvent este sindromul gripal (febră, frisoane, tahicardie, astenie, mialgii, cefalee, artralгии), ce apare de regulă după 30-120 min de la administrarea medicamentului și persistă câteva ore, uneori până la 24 ore. Diminuarea acestor simptome se poate observa la injectările ulterioare. Acetaminofenul poate da ameliorare simptomatică. Cel mai frecvent efect advers este fatigabilitatea sau apatia (lipsa dorinței de a participa în activitățile normale, lipsa motivației).

- *hematologice*: neutropenia și trombocitopenia sunt frecvente; poate apărea și limfopenia, iar la administrarea îndelungată se poate dezvolta și anemia normocromă.

- *cardiovasculare*: hipotensiune, durere toracică, aritmii, infarct miocardic, cianoză distală, transpirații, cardiomiopatie reversibilă, disfuncție ventriculară stângă (care poate fi legată de febra din cadrul sindromului gripal).

- *neuropsihice*: psihoze, depresii/suicid, modificări de personalitate, modificări afective, confuzie, convulsii, paretezii, recurența abuzului de droguri;

- *endocrine/metabolice*: hiperglicemie, hipocalciemie, majorarea nivelului trigliceridelor și al lipoproteinelor.

- *imunologice*: tireoidita autoimună cu hipotiroidism sau hipertiroidism, LES.

- *gastrointestinale*: disgeuzie, grețuri, diaree secretorie, anorexie.

- *renale*: proteinurie ușoară, insuficiență renală acută, rejecția la bolnavii cu transplant renal.

- *oculare*: retinopatie cu hemoragii și plasmoragii retiniene.

- *cutanate*: alopecia ușoară este cel mai frecvent efect advers cutanat, psoriazis, eritem multiform, vitiligo.

Contraindicații pentru tratamentul cu interferon sunt:

- ciroza hepatică decompensată (clasa B sau C după Child);

- boli autoimune (hepatită, tiroidită);

- transplantul renal;

- depresii/ideeții suicidale;

- epilepsia;

- sarcina;

- cardiopatia ischemică;

- infecții bacteriene;

- bolile metabolice ale ficatului;
- leucopenia (sub 1500 /l);
- trombocitopenia (sub 50 000 /l);
- retinopatie;
- consumul de alcool;
- toxicomania/narcomania;
- neoplazii.

Interacțiuni

Interferonii produc o reducere semnificativă a *clearance*-ului teofilinelor cu risc de intoxicație. IFN-ii pot majora nivelul seric de fenobarbital. Administrarea concomitentă cu zidovudina sporește toxicitatea pe măduva osoasă (neutropenie).

Interferonii pegilați

Interferonii pegilați se obțin prin conjugarea bis-monometoxipolietilenglicolului cu interferonii-*alfa*. Pegilarea IFN 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.

Actualmente sunt două tipuri de interferoni pegilați: interferonul pegilat α -2b-12 KD (*PegIntron*, Schering Plough) și interferonul pegilat α -2a-40 KD (*Pegasys*, Hoffman la Roche).

ANALOGII DE NUCLEOTIDE

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

Ribavirina

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

Are un spectru larg de activitate antivirală *in vitro* împotriva virusurilor cu ADN și celor cu ARN. Este transportată în celule, unde este transformată în derivați 5-mono-, di- și trifosfați. Ribavirina modifică conținutul nucleotidelor și formarea ARNm normal. Derivatul monofosfat este un inhibitor al inosinmonofosfatdehidrogenazei, care este implicată în sinteza guanozinmonofosfatului. În plus, poate acționa ca un imunomodulator, probabil prin modificarea echilibrului dintre citokinele pro- și anti-inflamatorii.

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.

Efecte adverse

- fatigabilitate;
- anemie hemolitică;
- majorarea bilirubinei indirecte;
- neutropenie.

Contraindicații

- anemia;
- deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază;
- sarcina.

Lamivudina

Lamivudina inhibă reverstranscriptaza și ADN-polimeraza.

Doze

- 100-300 *mg/zi*. La dozele peste 100 *mg/zi* se observă o reducere a nivelului ADN HVB plasmatic cu peste 100%. La începutul tratamentului se poate observa o majorare a nivelului de ALT, care se asociază cu reducerea nivelului ADN HVB plasmatic. La stoparea tratamentului cu lamivudină s-a observat *rebound*-ul titrului ADN HVB plasmatic.

Efecte adverse

- diaree;
- cefalee;
- fatigabilitate;
- insomnie;
- artralгии;
- mialгии;
- majorarea fermentemiei;
- rash cutanat.

Contraindicații

- hipersensibilitatea la lamivudină.

Famciclovir

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

Efecte adverse

- diaree;
- cefalee;
- vertij;
- grețuri.

Contraindicații

- hipersensibilitatea la famciclovir sau penciclovir.

CHELATOARELE METALELOR GRELE

D-penicilamina

D-penicilamina este un product al degradării penicilinei. Este un 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. Fixându-se de legăturile aldehyd libere ale colagenului, previne interlegătura lor, astfel modificând funcția colagenului. Nu inhibă sinteza colagenului. În plus, d-penicilamina are mai multe acțiuni asupra sistemului imun: reduce sinteza de imunoglobuline, inhibă acțiunea chemotactică a leucocitelor, inhibă funcția limfocitelor T.

Indicațiile principale

- medicația de elecție în tratamentul bolii Wilson;

Sub tratamentul cu D-penicilamină în boala Wilson pot dispărea modificările psihice, neurologice și tulburările funcției hepatice. Hepatomegalia, splenomegalia și ciroza nu sunt reversibile sub acest tratament.

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). Este dezirabilă cupriuria de peste 2 mg/zi. Tratamentul suportiv prevede 1,5-2 g/zi pe toată durata vieții. Tratamentul se va continua și pe perioada sarcinii.

Este necesară dieta cu un conținut redus de cupru. Pentru a compensa efectul antipiridoxinic slab al d-penicilaminei, este necesară administrarea periodică de piridoxină 25-50 mg/zi.

Efecte adverse

- *hematologice*: anemie aplastică, pancitopenie, agranulocitoză;
- *gastrointestinale*: stomatită, disgeuzie, disconfort epigastric, grețuri, vomă, diaree, colită, colestază, hepatită;
- *respiratorii*: bronhospasm, alveolită, bronșiolită obliterantă;
- *endocrine*: ginecomastie;

- *renale*: nefropatie, proteinurie, glomerulonefrită membranoasă, sindrom Goodpasture;

- *oculare*: retinopatie cu hemoragii și plasmoragii retiniene;

- *cutanate*: distrofie unghială, pemfigus, rash;

- *musculoscheletice*: polimiozită, *miastenia gravis*, LES;

- *neurologice*: convulsii, neuropatie, neurită optică.

Contraindicații

- anemie aplastică sau agranulocitoză cauzate de d-penicilamină;

- alergia la penicilină;

- disfuncții renale;

- LES;

- disfuncții hepatice.

LAXATIVELE

În tratamentul constipației se vor suplimenta fibrele alimentare. Se știe de asemenea că crearea condițiilor respective de toaletă poate fi benefică pentru unii pacienți și că folosirea cronică a laxativelor stimulante se va evita pe cât de posibil.

Tratamentul va fi individualizat în funcție de vârsta pacientului, durata și severitatea constipației, potențialii factori de agravare, de îngrijorarea și așteptările pacientului. Dintre medicamentele, care deseori produc constipație, menționăm antihipertensivele, anticolinergicele, colestiramina, preparatele de fier și antiacidele ce conțin aluminiu.

Laxativele ce măresc volumul scaunelor

Laxativele ce măresc volumul scaunelor sunt folosite tot mai mult în ultimii ani. Ele 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, se vor folosi cu precauție la pacienții cu restricții hidrosaline severe.

Laxativele saline

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, acest medicament se va evita la pacienții cu insuficiență renală. Sărurile de fosfor au un gust relativ plăcut.

Laxativele stimulante

Bisacodil

Bisacodilul este derivat de difenilmetan, care 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. Bisacodilul acționează peste 6 ore după administrare orală și pe parcursul primei ore la administrare rectală.

Indicațiile principale

- 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 copii câte 5 mg/24 ore.

Efecte adverse

- disconfort abdominal;
- crampe;
- greață, vome;
- diaree asociată cu semne de deshidratare, dereglări hidrosaline, astenie, convulsii, hipotonie.

Contraindicații

- hipersensibilitatea la preparat;
- bolile acute ale organelor abdominale (ocluzie intestinală, hernia strangulată, ileusul paralytic, hemoragiile gastrointestinale sau uterine);
- bolile acute inflamatorii ale tractului digestiv;
- durerile acute de geneză necunoscută;
- sugari;
- cistită;
- constipații spastice;
- proctită acută;
- perioada postoperatorie după operațiile abdominale;
- deshidratarea severă.

Interacțiuni

Administrarea concomitentă a bisacodilului și antiacidelor poate duce la dizolvarea prematură a învelișului bisacodilului și excitarea mucoasei gastroduodenale. Bisacodilul crește efectele adverse ale digitalicelor (prin posibilitatea inducerii hipokaliemiei).

Picosulfat de sodiu

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

Indicațiile principale

- 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 copii peste 10 ani câte 10-20 picături (5-10 mg) seara la culcare. Scaunul va avea loc dimineața.

Efecte adverse

- diaree cu pierderi de lichid și electroliți;
- astenie;
- convulsii;
- hipotensiune arterială.

Contraindicații

- bolile acute abdominale (ocluzie intestinală, hernia strangulată, ileusul paralytic, hemoragiile gastrointestinale sau uterine);
- bolile acute inflamatorii ale tractului digestiv;
- durerile acute de geneză necunoscută;
- vârstă sub 4 ani;
- perioada postoperatorie după operațiile abdominale;
- lactația;
- deshidratarea severă.

Interacțiuni

- corticosteroizii și salureticele sporesc riscul hipotasiemiei;
- antibioticele reduc efectul laxativ al picosulfatului de sodiu.

Laxativele hiperosmotice

Lactuloza

Lactuloza este un dizaharid iresorbabil, care are un 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 salmonelelor. Nu afectează absorbția vitaminelor și nu provoacă toleranță.

Indicațiile principale

- 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.

Efecte adverse

- meteorism;
- crampe intestinale;
- diaree;
- dereglarea echilibrului hidrosalin.

Contraindicații

- hipersensibilitatea la preparat;
- galactozemie;
- ocluzie intestinală.

Interacțiuni

Atenție la administrarea preparatelor ce depind de pH-ul intestinal (medicamentele enterosolubile).

HEPATOPROTECTOARELE

Silimarina

Silimarina este un bioflavonoid izolat din semințele de armurariu (*Silybum marianum*) și se utilizează în tratamentul bolilor ficatului. Substanța activă constă din trei compuși izomeri: silibinina, silidianina și silicristina, care și formează silimarina.

Efectul hepatoprotector se realizează prin:

- stabilizarea membranelor hepatocitare, prevenind pierderea componentelor celulare și accelerând regenerarea hepatocitelor;
- transformarea radicalilor liberi în compuși mai puțin toxici;
- stoparea oxidării peroxidice a lipidelor și contracararea distrugerii componentelor celulare;
- stimularea sintezei proteinelor și fosfolipidelor (prin stimularea specifică a ARN-polimerazei A);
- reducerea pătrunderii în hepatocite a unor substanțe hepatotoxice, inclusiv a celor din ciuperci otrăvitoare (a-amantadina, faloidina).

Există silimarină pentru administrare i.v.

Indicațiile principale

- 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).

Efecte adverse

- exacerbarea tulburărilor vestibulare preexistente;
- alopecie;
- afecțiuni dispeptice.

Contraindicații

- hipersensibilitate la preparat.

Interacțiuni

Nu sunt descrise.

Fosfolipide esențiale

Fosfolipidele "esențiale" reprezintă un amestec de esteri diglicerolici ai acidului colinofosforic de proveniență naturală, în care predomină acizii grași polinesaturați, în special acidul linoleic (cca 70%), linolenic și oleic. Ele sunt necesare pentru construcția și funcționarea normală a membranelor celulare și organitelor hepatocitare. Ele mențin structura celulară a ficatului, intervin în refacerea celulelor lezate, inhibă formarea țesutului conjunctiv, stimulează metabolismul lipidic și proteic hepatic, stimulează funcția detoxifiantă a ficatului, restabilesc sistemele enzimatice fosfolipid-dependente.

Indicațiile principale

- steatoza hepatică;
- afecțiunile hepatice medicamentoase și alcoolice.

Alte indicații

- hepatite acute și cronice;
- ciroza hepatică;
- toxicoza gravidelor;
- intoxicații;
- psoriazis.

Doze

- 600 mg de 3 ori/zi în timpul mesei timp de 3 luni.

Efecte adverse

- senzații neplăcute în epigastru;
- diaree.

Contraindicații

- hipersensibilitate la preparat.

Acidul ursodeoxicolic

Acidul ursodeoxicolic este un constituent normal al bilei umane, însă conținut în concentrații foarte mici. În concentrații mari se conține în bila unor specii de urși. Formează complexe cu acizii biliari, 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 transplanturi);
- 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.

Efecte adverse

- diaree;
- calcificări de căi biliare.

Contraindicații

- bolile inflamatorii acute ale veziculei și căilor biliare;
- hipersensibilitatea la preparat.

Interacțiuni

Colestiramina și antiacidele cu aluminiu leagă acidul ursodeoxicolic în intestin, reducându-i absorbția.

Ademetionina

Ademetionina (S-adenosil-L-metionină) este un remediu sintetizat din metionină și adenzină. Posedă efect antioxidant și detoxifiant, sporește regenerarea țesutului hepatic și încetinește dezvoltarea fibrozei. La administrarea ademetioninei pacienților cu ciroze alcoolice sporește concentrația de glutatoină, cisteină și taurină în ser și în ficat (care inițial erau scăzute), fapt considerat indiciu indirect de normalizare a proceselor metabolice. Molecula ademetioninei este inclusă în multiple reacții biologice, inclusiv în calitate de donator al grupei metilice în procesul de transmetilare în stratul lipidic al membranei celulare.

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 abstenență.

Doze

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

Efecte adverse

La unii pacienți apar senzații neplăcute în epigastriu care, de regulă, nu servesc cauză pentru contramandarea preparatului.

Contraindicații

- hipersensibilitate la preparat;
- I-ul și al II-lea trimestru de sarcină.

Interacțiuni

Nu sunt descrise.

ANTISPASTICELE

Blocantele canalelor de calciu

Otiloniu

Otiloniul este un blocant al canalelor de calciu, care acțiunează selectiv pe musculatura netedă gastrointestinală, dereglând eliberarea ionilor de Ca²⁺. 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.

Efecte adverse

- constipații;
- greață.

Contraindicații

- hipersensibilitatea la preparat;
- cu precauție în glaucom, sarcină și alăptare.

Interacțiuni

Poate reduce întrucâtva acțiunea colinomimeticelor și anticolinesterazicelor.

Blocantele canalelor de sodiu

Mebeverina

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. În plus, inhibă fosfodiesteraza.

Astfel, mebeverina realizează efectul spasmolitic prin acțiune directă asupra musculaturii netede a tractului gastrointestinal, predominant la nivelul colonului. Nu inhibă peristaltismul normal al intestinului. Deoarece preparatul este lipsit de efecte colinergice, el poate fi administrat și pacienților cu glaucom sau cu hipertrofie de prostată.

Indicații

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

Doze

- 200 mg de 2 ori/zi.

Efecte adverse

- urticarie, exanteme, edem Quinke.

Contraindicații

- hipersensibilitatea la preparat.

Interacțiuni

Nu sunt descrise.

Inhibitori ai fosfodiesterazei

Drotaverina

Drotaverina este un spasmolitic miotrop de tip papaverinic, însă cu acțiune mai puternică și mai prelungită. Mecanismul de acțiune constă în inhibiția fosfodiesterazei, prezentă în musculatura netedă a organelor interne și vaselor sanguine (dar nu și în inimă), ceea ce duce la acumularea de AMPc și la fosforilarea kinazei catenelor scurte de miozină (*myosin light chain kinase*, MLCK). Afinitatea MLCK pentru ionii de calciu scade, prin ce se explică efectul miorelaxant al drotaverinei.

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);
- spasmele vasculare periferice și encefalice;
- algodismenoree;
- avortul iminent și travaliul prematur.

Doze

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

Efecte adverse

- vertij, palpitații, bufeuri, transpirații;
- în administrarea i.v. hipotensiune arterială, colaps, bloc A-V, aritmii.

Contraindicații

- hipersensibilitatea la preparat.

Interacțiuni

- scade efectul antiparkinsonian al levodopei.

M-colinoblocantele

Butilscolamina

Butilscolamina este un blocant al M-colinoreceptorilor și are efect antispastic asupra mușchilor netezi ai organelor interne (tractului gastrointestinal, căilor biliare și urogenitale). Reduce secreția glandelor exocrine, provoacă tahicardie, midriază, paralizia acomodării, crește tensiunea intraoculară.

Indicațiile principale

- 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);
- algodismenoree.

Doze

- 10-20 mg de 3- 5 ori/zi.

Efecte adverse

- la administrarea unor doze mari sau i.v. sunt posibile tulburări de acomodatie, amețeli, tahicardie, somnolență.

Contraindicații

Glaucom, adenomul de prostată, pilorostenoză, tahiaritmii, megacolonul, ocluzia intestinală mecanică, edemul pulmonar acut.

Interacțiuni

Antimuscarinicele, amantadina, haloperidolul, fenotiazinele, inhibitorii MAO, antidepresantele triciclice, chinidina, disopiramida, unele antihistaminice sporesc efectul anticolinergic al preparatului. Corticosteroizii și nitrații majorează tensiunea intraoculară. Antiacidele îi reduc absorbția intestinală (se recomandă administrarea butilscolaminei înainte de mese, iar a antiacidelor peste 1 oră după mese).

Trimebutina

Trimebutina reglează peristaltismul intestinal prin blocarea receptorilor colinergici și, probabil, 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.

Contraindicații

- hipersensibilitatea la preparat;
- în sarcină și lactație se administrează doar în cazuri excepționale.

COLERETICE

Colereticele sunt medicamente ce sporesc *cantitatea de bilă* formată în ficat.

Acizii biliari și bila

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

Acidul dehidrocolic

Acidul dehidrocolic se absoarbe rapid din intestin, participă în circulația enterohepatică, se conjugă cu proteinele și lipidele plasmatică. În ficat are loc conjugarea lui cu glicina și taurina. Acidul dehidrocolic stimulează în ficat sinteza acizilor biliari primari și crește secreția bilei și eliminarea colesterolului. Manifestă efect laxativ. Efectul coleretic începe peste 10-20 *min* și durează 3-4 ore.

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 este de 3 g. Durata tratamentului de la câteva zile până la 4-6 săptămâni.

Efecte adverse

- diaree;
- reacții alergice.

Contraindicații

- hepatita acută;
- distrofie hepatică acută/subacută;
- obstrucție totală/parțială de căi biliare;
- empiem de veziculă biliară;

- colelitiază;
- insuficiența hepatică.

Interacțiuni

- sporește absorbția vitaminelor liposolubile;
- amplifică acțiunea oxafenamidei.

COLAGOGE

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

Sulfatul de magneziu

Sulfatul de magneziu în administrarea orală are efect colagog și laxativ. Administrat oral sulfatul de magneziu stimulează receptorii intestinali care activează peristaltica. În consecință, are loc eliberarea colecistokininei, care manifestă efect colagog.

Indicații

Este indicat în cazurile când este necesar de a obține 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%.

Efecte adverse

Grețuri, vome, poliurie, exacerbarea bolilor intestinale inflamatorii (efectele adverse apar reflector la stimularea receptorilor din duoden).

Contraindicații

- insuficiența renală;
- gastroenteritele acute;
- sarcina;
- mensis.

Interacțiuni

În asociere cu tetraciclinele sau fenotiazina absorbția este diminuată.

Turmeric

Turmericul (*Curcuma longa*) este o plantă din familia *Ginger* cu răspândire în Asia, care este folosită pe larg în bucătăria indiană (denumită și "șofranul de In-

dia"). Turmericul conține fenipentol (fenilbutilcarbinol), care are acțiune coleretică, colekinetică, hipolipemiantă, hepatoprotectoare, antibacteriană.

Indicații

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

Doze

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

Efecte adverse

Greață, pirozis, flatulență, disconfort în epigastru.

Contraindicații

- hepatita acută;
- obstrucție completă sau parțială a căilor biliare;
- colangita acută;
- empiemul veziculei biliare;
- pancreatita acută.

Interacțiuni

Nu sunt descrise.

Anghinarea

Anghinarea (*Cynara scolymus*) este folosită de mult timp în afecțiunile hepatice. Ingredientul activ (cynarin) contribuie la protejarea ficatului de acțiunea toxicelor, la eliminarea lor din organism. La fel, cynarinul stimulează regenerarea celulelor ficatului, realizează efect colecistokinetic. Acidul ascorbic, carotina, vitaminele B₁ și B₂, care se conțin în *Cynara scolymus*, la fel contribuie la normalizarea metabolismului. *Cynara scolymus* mai are și un efect diuretic slab.

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.

Efecte adverse

- diaree (la administrarea îndelungată în doze mari);
- reacții alergice.

Contraindicații

- obstrucția căilor biliare;
- litiaza biliară;
- afecțiuni acute ale ficatului, rinichilor și căilor urinare, căilor biliare.

Interacțiuni

Nu sunt descrise.

S Capitolul VI INDROAME ESOFAGIENE

ACALAZIA

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

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

Etiopatogenie

Etiologia nu este cunoscută, dar au loc următoarele leziuni: reducerea numărului celulelor ganglionare în plexul mienteric (Auerbach), leziuni degenerative ale nervului vag, modificări ale nucleului dorsal al vagului. Se consideră că mai afectați sunt neuronii conținând oxidul nitric față de neuronii colinergici. Există date ce arată prezența autoanticorpilor contra proteinelor transportatoare de dopamină de pe suprafața neuronilor.



Fig. 6.1
Microscopia în acalazie (impregnare cu argint).
De notat fragmentarea fibrelor nervoase.
(Colecția conferențiar Rusu S.)

Tablou clinic

Disfagia este simptomul principal (90% bolnavi) și apare precoce, atât pentru lichide, cât și pentru solide (uneori mai pronunțată la lichide - "disfagie paradoxală"); este agravată de stresul emoțional și de mese servite în grabă.

Durerea retrosternală este datorată contracțiilor non-peristaltice ale mușchilor esofagului; odată cu dilatarea esofagului tinde să diminueze.

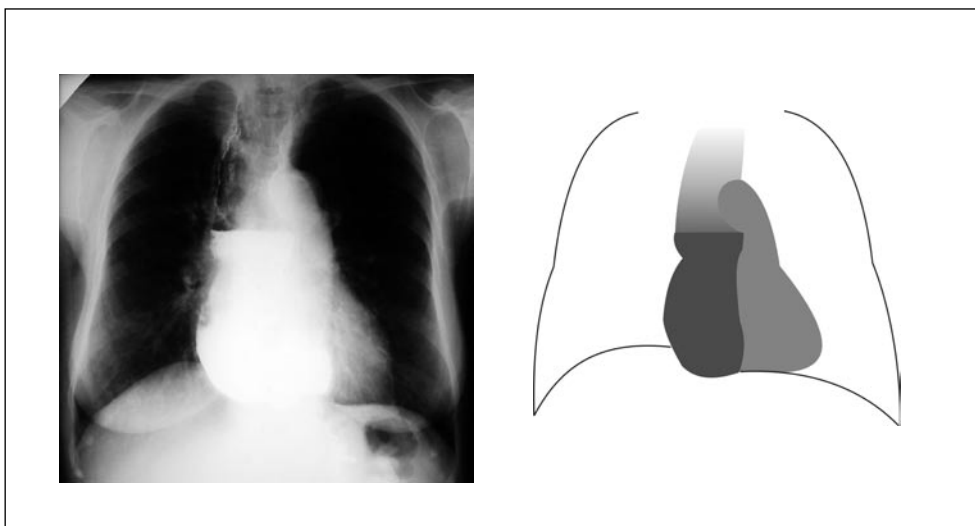


Fig. 6.2
Radiografia în acalazie.

Regurgitația apare tardiv, când esofagul este suficient de dilatat. Se agravează în decubit și poate conduce la pneumonie prin aspirație.

Pirozismul este produs de acidul lactic rezultat din fermentația alimentelor stagnante. Apare tardiv, nu se ameliorează după administrarea de antiacide sau antagoniști H_2 (spre deosebire de pirozismul din esofagita de reflux).

Examenul obiectiv este normal, în absența complicațiilor pulmonare.

Diagnostic

Examenul radiologic poate să ignore boala în stadiile precoce.

În stadiile avansate chiar pe *radiografia toracelui* esofagul apare dilatat (umbra mediastinală lărgită), alungit, cu evidența retenției alimentelor (nivel hidroaeric în mediastinul posterior). Lipsește punga cu aer a stomacului.

Examenul radiologic baritat arată:

- esofagul dilatat;
- aspect de "cioc de pasăre" al esofagului distal (din cauza deschiderii incomplete a sfincterului inferior);
- pierderea peristalticii corpului esofagian;
- golire esofagiană întârziată.

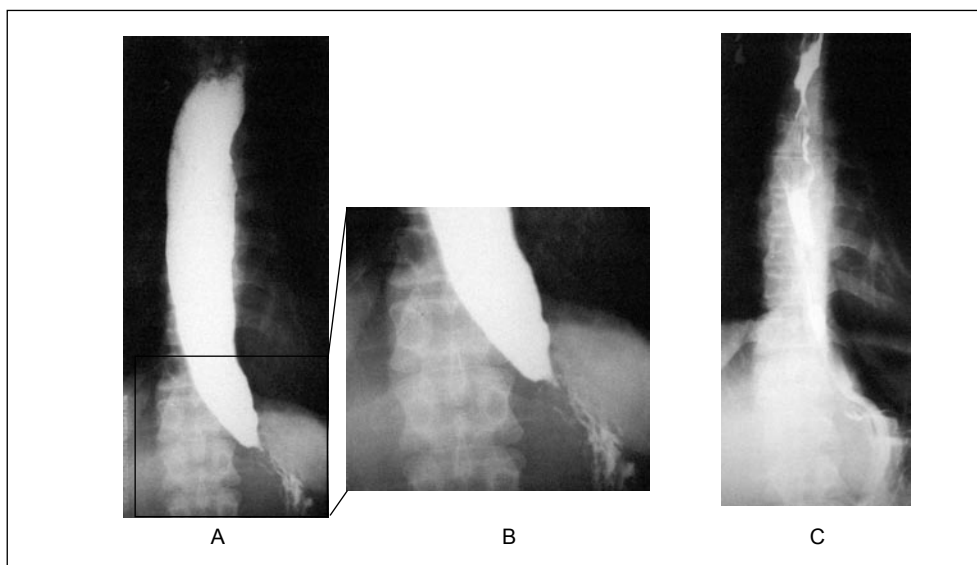


Fig. 6.3

Examenul radiologic la un pacient cu acalazie.

A și B (fragment) - esofagul baritat apare lărgit, partea inferioară cu aspect de cioc, lipsește punga cu aer a stomacului; C - postoperator radiografia arată tranzitul liber al substanței de contrast. (Colecția doctor Rusu S.)

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

Esofagoscopia urmărește excluderea altor afecțiuni ce radiologic mimează acalazia (pseudoacalazia) și examinarea mucoasei esofagiene. Sfincterul esofagian inferior se vizualizează sub formă de rozetă, care se relaxează insuficient. Traversarea cardiei se face aplicând o presiune blândă.

Examenul endoscopic (cu biopsie) este indicat în toate cazurile de acalazie pentru a exclude pseudoacalazia, care are prezentare clinică și radiologică similară, dar este determinată de tumori ale joncțiunii esogastrice, fornixului sau cardiei.

Complicații

- o sporire ușoară (> 10%) a riscului de cancer esofagian;
- refluxul gastroesofagian este complicația principală a tratamentului (incidența circa 20%);
- pulmonare: bronșite, bronșiectazii, atelectazii, abcese pulmonare.

Tratament

Acalazia este o afecțiune incurabilă, obiectivele terapeutice fiind ameliorarea simptomatologiei și îmbunătățirea golirii esofagiene.

Tratamentul medicamentos se efectuează cu nitrați și/sau blocați de calciu înainte de mese (5-10 mg ISDN și 10-30 mg pentru nifedipină) la bolnavii cu risc crescut pentru dilatații și miotomie, pacienții necooperanți sau care refuză forme invazive de tratament. Eficacitatea tratamentului este neconcludentă.

Injecția de toxină botulinică în SEI în cursul endoscopiei s-a dovedit eficientă. Toxina botulinică acționează prin blocarea neuronilor excitatori colinergici din sfincter. Se indică la pacienții vârstnici, cu risc chirurgical și dilatații crescute.

Dilatația sfincteriană cu balonașe pneumatice s-a impus ca metodă de elecție prin eficacitate (între 75% și 95%) și siguranță. Complicația cea mai frecventă este perforația (2%). Trei ședințe de dilatare ineficiente dictează tratamentul chirurgical.

Tratamentul *chirurgical* constă în miotomia extramucoasă a sfincterului esofagian inferior (cardiomiotomia, operația Heller), care se poate face clasic sau laparoscopic. De regulă, se asociază proceduri antireflux. Indicații absolute sunt suspiciunea de malignitate și complicațiile la dilatațiile anterioare, iar relative - vârsta tânără și riscul crescut pentru perforații la manevra dilatatoare.

De reținut

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

Este cauzată de modificări în celulele ganglionare ale plexului mienteric.

Radiologic se manifestă prin lărgirea umbrei mediastinale (dilatarea esofagului) cu nivel hidroaeric în mediastinul posterior. Lipsește punga cu aer a stomacului.

Manifestările radiologice ale acalaziei nu pot fi diferențiate de cele din pseudoacalazie, care este cauzată de obstrucția canceroasă la nivelul joncțiunii esogastrice.

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

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.

Refluxul gastroesofagian (RGE) este trecerea unei părți a conținutului gastric în esofag și care devine patologic când mecanismele antireflux nu funcționează.

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).

Etiopatogenie

RGE fiziologic se produce după mese și foarte rar noaptea, nu produce suferințe clinice și este de durată foarte scurtă. RGE devine patologic când episoadele de reflux sunt foarte frecvente, au o durată mai lungă.

Mecanismele fiziologice antireflux sunt numeroase. Rolul principal îi revine SEI, care rapid se contractă după relaxarea tranzitorie pentru trecerea bolului alimentar în stomac, prin aceasta prevenind RGE. La majorarea presiunii intraabdominale sau intra-gastrice SEI își sporește tonusul. Porțiunea intraabdominală a esofagului acționează ca o valvă flotantă: unghiul His ascuțit și rozeta formată din pliurile mucoasei esofagului distal preîntâmpină refluarea conținutului gastric. La închiderea joncțiunii esogastrice contribuie și contracția piciorușelor diafragmului ("pensa diafragmatică").

La normal conținutul esofagului este rapid înlăturat prin contracții peristaltice secundare.

Numeroase mecanisme sunt implicate în BRGE.

- scăderea presiunii joncțiunii esogastrice și incapacitatea majorării acestui tonus în decubit (cum se întâmplă la normal);
- incapacitatea majorării tonusului SEI în răspuns la presiunea intraabdominală crescută;
- insuficiența sistemului de "curățire a esofagului" (hipoperistaltism esofagian, hiposecreție salivară);
- scăderea rezistenței mucoasei esofagiene la acțiunea acidului;
- tulburarea motilității gastroduodenale și golirea gastrică întârziată;
- pensa diafragmatică relaxată (emfizem pulmonar, obezitate, hernie hiatală).

Pirozismul apare prin stimularea chemoreceptorilor, iar stimularea mecanoreceptorilor produce durere toracică retrosternală.

Tablou clinic

Manifestările clinice specifice BRGE sunt pirozismul și regurgitația apărute izolat sau concomitent. Intesitatea simptomelor de reflux nu se corelează cu prezența sau severitatea leziunilor mucoasei esofagiene.

Pirozismul apare mai frecvent după mese (la 30-60 min), la anteflexie sau în decubit; se calmează la administrarea de antiacide. Sugestiv pentru diagnostic este pirozismul care apare repetat, cel puțin 2 zile pe săptămână și care afectează calitatea vieții pacientului.

Regurgitația (acidă sau cu alimente) în cavitatea bucală este mai frecventă în decubit.

Durerea retrosternală se poate datora spasmului esofagian sau inflamației mucozale. De regulă iriază în regiunea interscapulară și se jugulează cu nitroglicerina, ceea ce face foarte dificil diagnosticul diferențial cu angina pectorală. Rareori RGE poate provoca spasmul arterelor coronare manifestat prin angină pectorală.

Tabelul 6.1

SIMPTOME DATORATE BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

<i>Simptome specifice</i>	<i>Simptome atipice</i>	<i>Simptome "de alarmă"</i>
Pirozism Regurgitație	Durere toracică non-cardiacă Simptome pulmonare datorate aspirației (tuse, astm) Simptome laringiene (disfonie, răgușeală) Sughit cronic Senzația de globus Sialoree Anomalii dentare	Disfagie/odinofagie Scădere ponderală Hemoragie digestivă Anemie

Disfagia apare la peste 1/3 cazuri de BRGE prin stenoză peptică sau malignă, ori prin dismotilitate esofagiană datorată RGE.

Pneumonia prin aspirație este rară în absența unei stenoze esofagiene, însă *tusea nocturnă* cauzată de bronhospasmul secundar microaspirațiilor acide în trahee se observă frecvent. În plus, există date că aciditatea în esofag poate provoca bronhospasmul pe cale reflexă.

Hematemiza, la fel ca și *odinofagia* pot apărea în caz de esofagită severă.

Adeseori boala evoluează asimptomatic și pacientul se prezintă cu o anemie sideropenică secundară hemoragiei cronice din mucoasa esofagului inflamată.

Diagnostic

BRGE reprezintă un diagnostic clinic și pacienții tineri cu simptome tipice de BRGE necomplicată de regulă se tratează fără investigații suplimentare, iar răspunsul favorabil la tratamentul empiric confirmă diagnosticul (test terapeutic).

Simptomele sugestive pentru BRGE complicată ("simptomele de alarmă" - disfagie, odinofagie, hemoragie, anemie, scădere ponderală, durere toracică) dictează o evaluare paraclinică minuțioasă.

Examenul radiologic baritat are o valoare diagnostică redusă: nu demonstrează decât RGE care se produce în timpul examinării, rămânând nediate diagnosticate 60-70% cazuri.

Esofagoscopia decelează repercursiunile RGE asupra mucoasei gastro-esofagiene. În 40-60% mucoasa esofagului prezintă un aspect normal (*BRGE endoscopic negativă*); prin tehnici endoscopice speciale (cromoendoscopie, endoscopie cu magnificare) se reușește vizualizarea unor modificări chiar și în BRGE endoscopic negativă.

Indicațiile clinice pentru endoscopia digestivă superioară cu prelevare de biopsii sunt:

- simptomele de alarmă;
- ineficiența tratamentului empiric;
- simptomatologie cronică de reflux (> 3 ani) la pacienți cu vârsta > 50 ani;
- pacienți care necesită terapie cronică continuă.

La pacienții cu BRGE endoscopic pozitivă se vizualizează la nivelul esofagului distal eroziuni, ulcere, stenoze sau esofag Barrett.

Prelevarea biopsiei endoscopice (numai la bolnavii cu BRGE endoscopic pozitivă) este indicată pentru diferențierea *histologică* a esofagitei de reflux de esofag Barrett.

Leziunile histologice clasice ale BRGE sunt reprezentate de hiperplazia stratului bazal epitelial și alungirea papilelor.

Examenul scintigrafic se efectuează după ingestia unui prânz marcat cu ^{99m}Tc pentru lichide și cu ^{131}I pentru solide, calculându-se conținutul gastric marcat refluat în esofag; când acesta depășește 4% din cantitatea ingerată, se consideră reflux patologic.

Monitorizarea pH-ului esofagian reprezintă un mijloc de diagnostic primordial în cazurile cu simptome atipice. Se observă numărul episoadelor de scădere a pH-ului esofagian sub 4,0 și durata lor totală pe 24 ore exprimată procentual. O valoare de peste 10,5% în ortostatism și peste 6% în clinostatism este considerată patologică.

Testul de provocare Berstein (evaluează sensibilitatea mucoasei esofagului la instilarea soluției de acid) are o valoare limitată în diagnosticul de rutină al BRGE.

Diagnosticul diferențial

Se face cu:

- litiaza biliară;
- gastrita;
- ulcerul;
- angina pectorală;
- afecțiuni motorii ale esofagului;
- esofagita infecțioasă;
- esofagita de iradiere *etc.*

Se bazează pe rezultatele ecografiei abdominale, examenului radiologic gastro-intestinal, endoscopiei digestive superioare, manometriei esofagiene, examenului electrocardiografic și coronarografiei.

Complicații

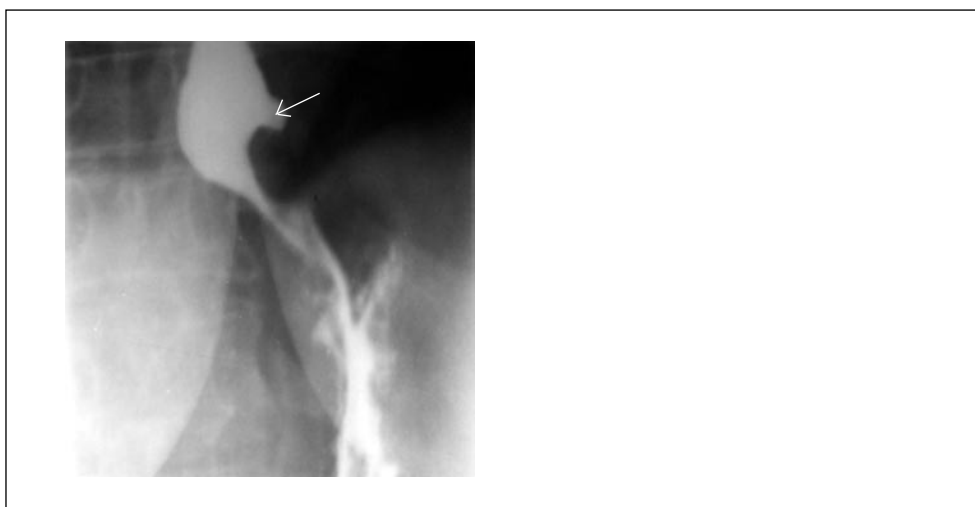


Fig. 6.4

Radiografia esofagului în incidență postero-anteroară relevă o nișă (săgeată) datorată unui ulcer esofagian. Se evidențiază întreruperea pliurilor, strâmtarea spastică a zonei de implantare a nișei cu stază și dilatare amonte.

Tabelul 6.2

STADIALIZAREA ESOFAGITEI DE REFLUX (LOS-ANGELES)

<i>Grad</i>	<i>Descriere</i>
A	Una sau mai multe eroziuni <i>sub 5 mm</i> lungime, care nu se extind între pliurile mucoasei
B	Una sau mai multe eroziuni <i>peste 5 mm</i> lungime, care nu se extind între pliurile mucoasei
C	Eroziuni multiple, dintre care unele se extind între pliurile mucoasei, interesând însă <i>mai puțin</i> de 75% din circumferința esofagiană
D	Eroziuni multiple, dintre care unele se extind între pliurile mucoasei, interesând <i>peste 75%</i> din circumferința esofagiană

- *stenoza peptică* se dezvoltă ca un rezultat tardiv al fibrozei provocate de esofagita ulcerativă. Localizarea caracteristică este esofagul distal, având dimensiuni între 1-4 cm și evoluție îndelungată și progresivă. Se manifestă clinic prin disfagie progresivă. Diagnosticul se bazează pe datele clinice, examenul endoscopic și radiologic. Se diferențiază de stenozele maligne, cele din tratamentul cu AINS, postcaustice și postiradiere;

- *sindromul Barrett* (10-20% din pacienții cu RGE îndelungat);
- *perforația și hemoragia digestivă superioară* (complicații rare).

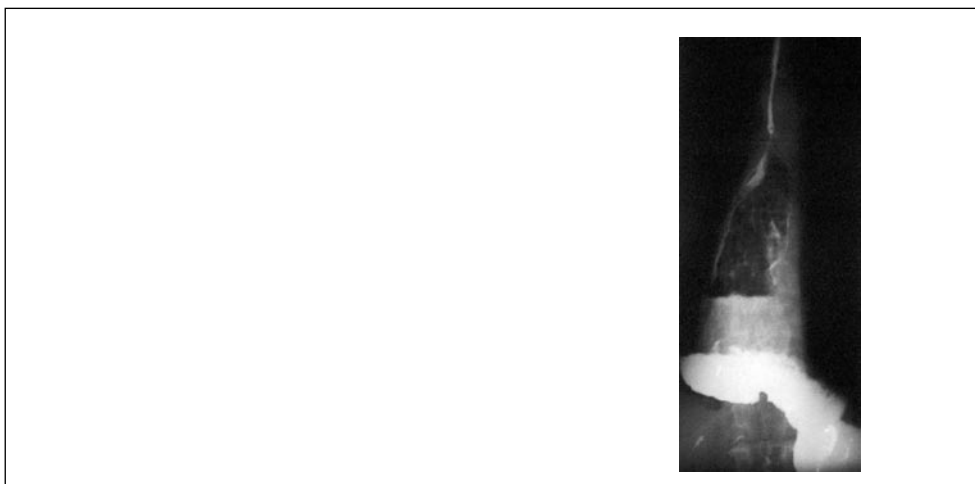


Fig. 6.5

Examenul baritat al stomacului și esofagului.
Esofagul contrastat apare scurtat (se observă clar stomacul situat parțial în mediastin) și îngustat secundar esofagitei de reflux. (Colecția doctor în medicină Cebotari A.)

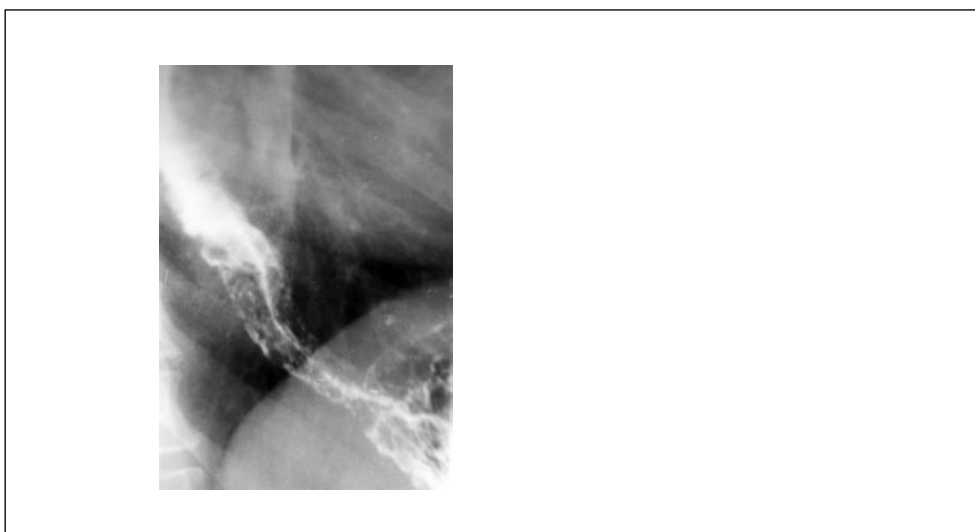


Fig. 6.6

Esfagită de reflux.

Pe mucoasa esofagului multiple depouri de bariu; insuficiența cardiei, reflux gastroesofagian. (Colecția doctor Pripa V.)

Tratament

Măsurile generale pot fi foarte eficiente la majoritatea pacienților cu forme ușoare și moderate de BRGE; trebuie menținute și la pacienții tratați medicamentos. Includ:

- scăderea în greutate;
- oprirea fumatului, oprirea consumului excesiv de alcool;
- recomandări posturale, ridicarea capului patului;
- regimul alimentar: reducerea volumului prânzurilor, masa de seară cu cel puțin 3 ore înainte de culcare;

- evitarea substanțelor ce scad presiunea SEI, sporesc aciditatea sau prelungesc golirea gastrică: cafea, ciocolată, exces de grăsimi, tomate, ceapă, usturoi;

- 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, domperidon - doze de 10 mg 3ori/zi, cu 30 min înainte de masă) crește presiunea SEI, stimulează peristaltismul esofagian,

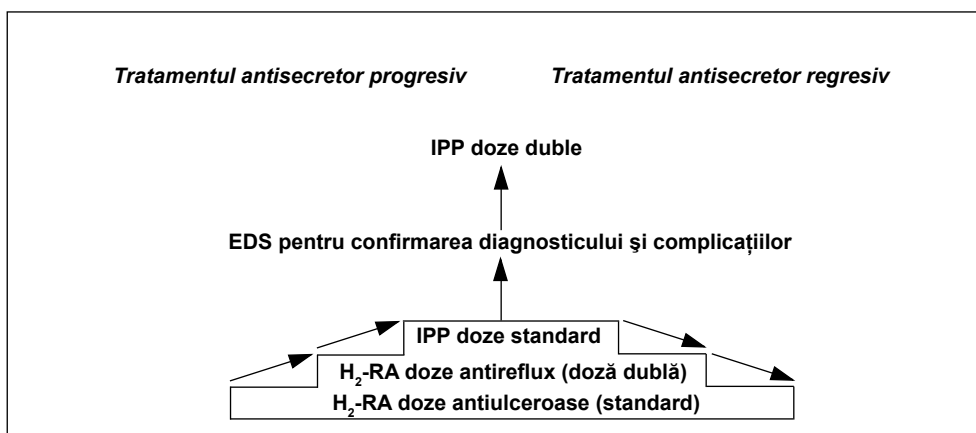


Fig. 6.7

Tratamentul de atac în trepte progresiv și regresiv la pacienții cu BRGE. Tratamentul de atac durează până la dispariția simptomelor și vindecarea esofagitei confirmată endoscopic. Tratamentul de întreținere se efectuează în dozele eficiente, determinate în tratamentul de atac (omeprazol 20 mg/zi, ranitidină 150 mg 2 ori/zi).

acelerează golirea gastrică. Medicația antiacidă (Maalox) neutralizează acidul clorhidric, inactivează pepsina, are efect chelator pe sărurile biliare. Se folosește în formele ușoare, fără esofagită.

Medicația antisecretorie (blocații receptorilor histaminici H₂, inhibitorii pompei de protoni) este indicată la:

- pacienți cu BRGE endoscopic-negativă, la care modificarea stilului de viață este neeficientă;
- pacienți cu esofagită de reflux.

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

Tratamentul de atac antisecretor "în trepte" poate fi realizat 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).

Se poate face prin metoda clasică sau laparoscopic. Cele mai utilizate sunt fundoplicatura completă (Nissen) sau parțială (Toupet) cu o rată de succes de circa 80%, rată de recurență a refluxului de 10% și morbiditate legată de procedură (mai des disfagie) de 5-10%.

De reținut

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 refluxul gastroesofagian 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).

BRGE reprezintă un diagnostic clinic și pacienții tineri cu simptome tipice de BRGE necomplicată de regulă se tratează fără investigații suplimentare, iar răspunsul favorabil la tratamentul empiric confirmă diagnosticul (test terapeutic).

Simptomele sugestive pentru BRGE complicată ("simptomele de alarmă" - disfagie, odinofagie, hemoragie, anemie, scădere ponderală, durere toracică) dictează o evaluare paraclinică minuțioasă.

SINDROMUL BARRETT

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

Afectează preponderent bărbații (B : F = 2 : 1) între vârstele 55-65 ani. Reprezintă o complicație a BRGE, fiind întâlnit la circa 15% din bolnavii cu RGE îndelungat.

Esofagul Barrett este considerat o cauză a sporirii incidenței adenocarcinomului esofagian în ultimele decenii.

Tablou clinic

În 20-30% cazuri, bolnavii sunt asimptomatici, în rest clinica se aseamănă cu cea din RGE sau esofagită, cele mai frecvente simptome fiind disfagia și odinofagia. Pirozisul este rar întâlnit. Alteori bolnavul apare deja cu manifestările complicațiilor locale (disfagie, hematemeză, melenă, anemie) sau extraesofagiene (anorexie, scădere ponderală, disfonie, tuse cronică).

Diagnostic

Se observă endoscopic modificarea colorației (de la roz-pal în roșie) și texturii esofagului distal (*fig. 6.9*). Este necesară și confirmarea histopatologică (metaplazia de tip intestinal) în biopsatele prelevate (*fig. 6.8*). Cromoendoscopia (aplicarea unor colorații intravitale cu soluție Lugol, albastru de metilen, indigocarmin *etc.*) contribuie la depistarea mai precoce a ariilor de metaplazie și ghidarea biopsiei.

Complicații

Complicația majoră o reprezintă displazia și malignizarea (adenocarcinomul). Bolnavii cu metaplazie Barrett au un risc de 30-125 ori mai mare de cancerizare decât restul populației, apreciat la 0,5-0,8% pe an.

Displazia este o stare premalignă, caracterizată prin anomalii arhitecturale și citologice la nivelul mucoasei. Displazia de grad înalt dictează endobiopsii repetate la intervale de 3 luni, iar în cazurile fără displazie la examenele bioptice se repetă la intervale de câțiva (1-3) ani.

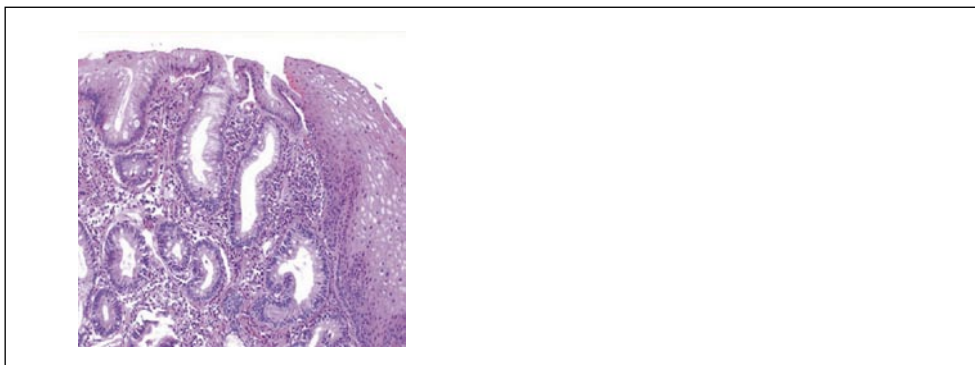


Fig. 6.8

Metaplazie gastrică a mucoasei esofagului (esofag Barrett).

În stânga epiteliu glandular de tip gastric, în dreapta epiteliul este pavimentos pluristartificat nekeratinizat, caracteristic pentru esofagul normal.

(Colecția profesor Vatman V.)

Tratament

Nu există tratament specific pentru esofagul Barrett.

Tratamentul bolii de reflux cu IPP se face cu doze mai mari și timp mai îndelungat față de alți bolnavi cu BRGE. Chirurgia antireflux este indicată bolnavilor, la care medicamentos nu s-a reușit controlul simptomelor.

Rezecția esofagiană este indicată în cazul displaziei de grad înalt sau adenocarcinom precoce la bolnavii tineri, fără boli asociate, având ca scop îndepărtarea completă a esofagului Barrett.

În cazul riscului mare al intervenției chirurgicale, se recomandă ablația endoscopică: electrocoagulare multipolară, coagularea în plasmă de argon, crioterapie, terapia fotodinamică, rezecția mucosală endoscopică.

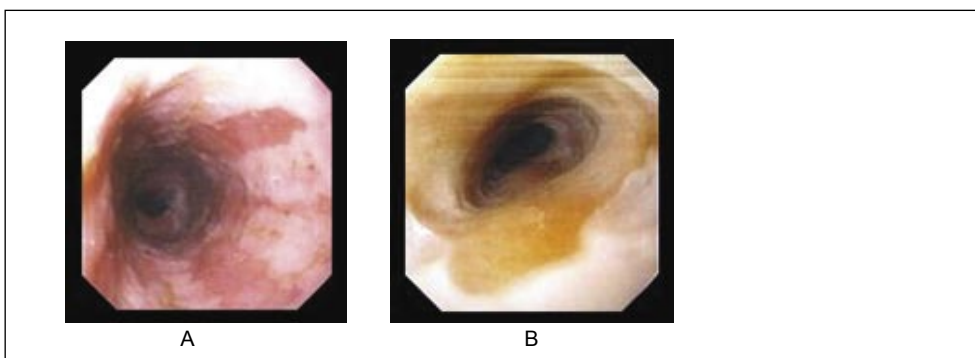


Fig. 6.9

Aspect endoscopic în esofagul Barrett.

A - endoscopie; B - cromoendoscopie cu indigocarmin.

De reținut

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

Tratamentul bolii de reflux cu inhibitorii pompei de protoni se face cu doze mai mari și timp mai îndelungat față de alți bolnavi cu reflux gastroesofagian.

Intervenția chirurgicală antireflux este indicată bolnavilor, la care medicamentos nu s-a reușit controlul simptomelor.

Se recomandă examene endoscopice cu biopsii la intervale de 1-3 ani, iar la bolnavii cu displazie (stare premalignă, caracterizată prin anomalii arhitecturale și citologice la nivelul mucoasei) - la intervale de 3-6 luni.

HERNIA HIATALĂ

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

Sinonime: hernie gastrică hiatală, hernie gastrică transhiatală.

Anatomic distingem 3 tipuri:

- tipul I - *prin alunecare* (*sinonim:* hernii axiale): o parte din stomac este angajată în torace și joncțiunea esogastrică se află deasupra diafragmei;

- 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 (*figura 6.5*).

Herniile hiatale prin alunecare sunt cele mai frecvente, în peste 90% cazuri fiind asociate cu RGE.

Patogenie

Favorizează apariția herniilor gastrice transhiatale:

- slăbirea sistemelor de fixare a segmentului esocardiotuberozitar (senescență, obezitatea, boli de colagen, intervenții chirurgicale în zona cardiotuberozitară);

- lărgirea hiatusului diafragmatic (defecte congenitale, traumatisme diafragmatice, iatrogen);

- creșterea presiunii intraabdominale (tumori, sarcină, ascită, constipație, tuse, cifoscolioză, spondilită anchilopoietică).

Tablou clinic

Frecvent sunt asimptomatice, îndeosebi cele mici prin alunecare. Rar pot apărea dureri sau regurgitații, declanșate de modificări posturale. Spre deosebire de hernia prin alunecare, în cazul herniei prin rulare se pot asocia simptome ale încarcerării (dureri violente, vome, tulburări cardiorespiratorii).

Complicații

- hemoragii: oculte sau manifeste (mai rar);
- esofagită peptică;
- ulcer esofagian;
- gastrita erozivă a pungii herniare;
- cancerul pungii herniare;
- obstrucție esofagiană;
- încarcerarea supradiafragmatică a stomacului;
- volvulus gastric.

Diagnostic

Examenul radiologic. Pe radiografia toracică de față se determină absența camerei de aer a stomacului și prezența imaginii aerice supradiafragmatice.

Examenul baritat se face în incidență oblic anterioară stângă, în decubit dorsal,

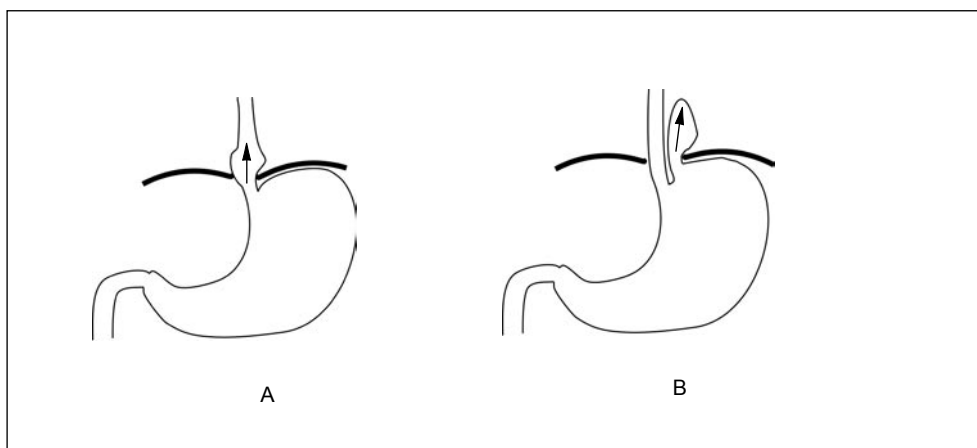


Fig. 6.10

Hernii hiatale (schemă).

A - hernie hiatală prin alunecare; B - hernie hiatală prin rostogolire.

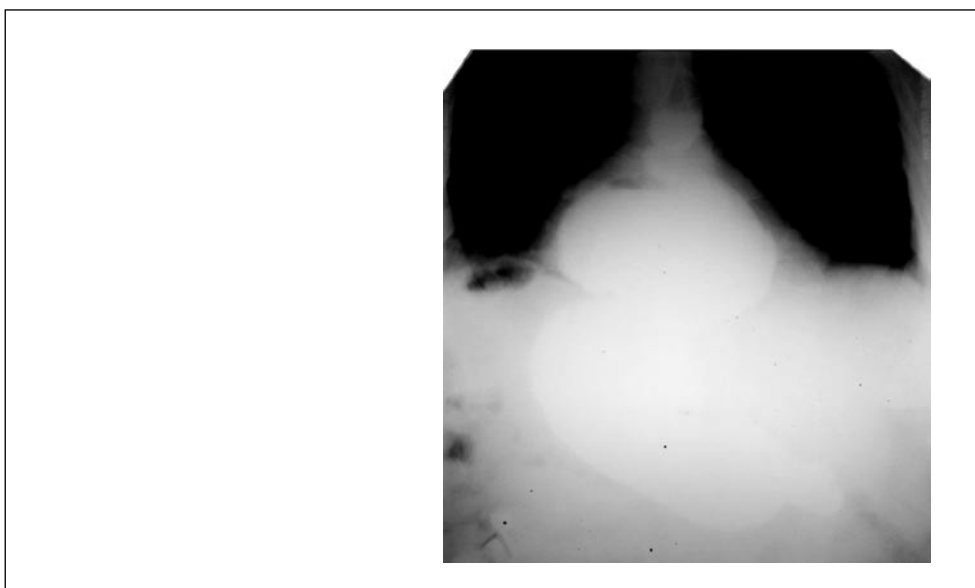


Fig. 6.11
Radiografia stomacului cu substanță de contrast în incidență postero-anterioară demonstrează pe fondalul opacității cardiace o zonă cu nivel hidro-aeric, ce reprezintă stomacul herniat în mediastin prin orificiul esofagian.
(Colecția doctor în medicină Cebotari A.)

în poziția Trendelenburg. Hernia hiatală tip I se prezintă sub forma unei opacități ovalare sau rotunjite, supradiafragmatic (*figura 6.12*); esofagul se deschide la vârful opacității. Colecția pleurală recentă inexplicabilă dictează suspectarea unui ulcer de sac herniar.

Hernia hiatală tip II se caracterizează prin deschiderea esofagului sub diafragm cu imaginea pungii herniate deasupra hemidiafragmului stâng (*figura 6.13*).

Examenul endoscopic apreciază poziția liniei Z față de hiatusul diafragmatic - ridicarea sa deasupra hiatusului, existența mucoasei gastrice între linia Z și hiatus atestă existența herniei hiatale prin alunecare.

Hernia hiatală paraesofagiană poate fi omisă; pentru evidențierea ei este necesară întoarcerea endoscopului cu vârful în sus.

Tratament

Herniile gastrice prin alunecare asimptomatice nu necesită tratament. Herniile simptomatice necesită tratament medicamentos antireflux. Herniile mari, complicate sunt tratate chirurgical.

Herniile gastrice paraesofagiene beneficiază, de regulă, de la început de tratament chirurgical.

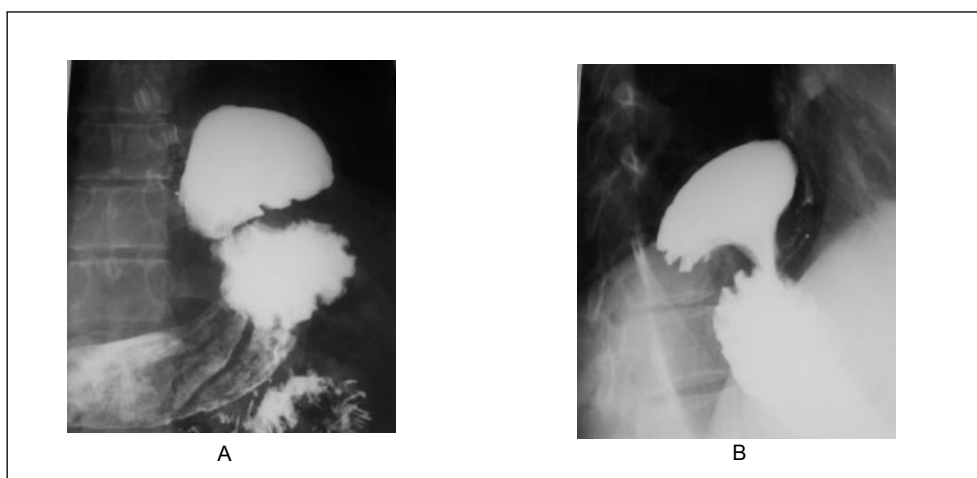


Fig. 6.12

Hernie hiatală.

Radiografia mediastinului inferior și a abdomenului superior executată în decubit dorsal (A) și în decubit lateral (B). Examenul cu substanță de contrast confirmă prezența unei hernii hiatale cu trecerea unei porțiuni mici a stomacului în mediastin. (Colecția doctor Pripa V.)



Fig. 6.13

Hernie paraesofagiană.

Radiografia stomacului și duodenului executată în decubit ventral la un pacient cu tranzit baritat esogastroduodenal. Se vizualizează o porțiune a camerei cu aer a stomacului în cutia toracică. (Colecția doctor Pripa V.)

De reținut

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

Trei tipuri de hernii prin hiatusul esofagian: hernii hiatale cu esofag scurt, hernii hiatale paraesofagiene, hernii hiatale prin alunecare.

Se va suspecta ulcerul gastric în hernia diafragmatică, în cazul apariției unei pleurezii inexplicabile.

Volvulusul gastric se prezintă radiologic prin nivel hidroaeric dublu: supra- și subdiafragmal.

Herniile hiatale la adult sunt de regulă asimptomatice; complicații posibile: reflux, ulceratie, hemoragie, stricturi, strangulare.

DIVERTICULI ESOFAGIENI

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

După nivelul la care se dezvoltă:

- faringoesofagieni;
- parabronșici;
- epifrenici.

După mecanismul de producere:

- diverticuli de pulsiune;
- diverticuli de tracțiune.

Se întâlnesc mai frecvent între 30-50 ani, ceea ce pledează împotriva originii lor congenitale.

Etiopatogenie

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

Diverticuli prin pulsiune

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.

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 frecvent sunt asimptomatici.

Diverticuli de tracțiune

Sunt localizați în 1/3 medie a esofagului, în dreptul vertebrelor Th₄-Th₅, în regiunea bifurcației traheii și a bronhiei primitive stângi. Au coletul larg și nu rețin alimentele, fiind de obicei asimptomatici.

Diagnostic

Examenul radiologic evidențiază imagine sacciformă, care depășește în afară lumenul esofagului.

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

Complicații

- infecția, perforarea, ulcerarea pungii diverticulului;
- fistule (esobronșice);
- hemoragie digestivă superioară (rarisim);
- neoplasm în punca diverticulului (excepțional).

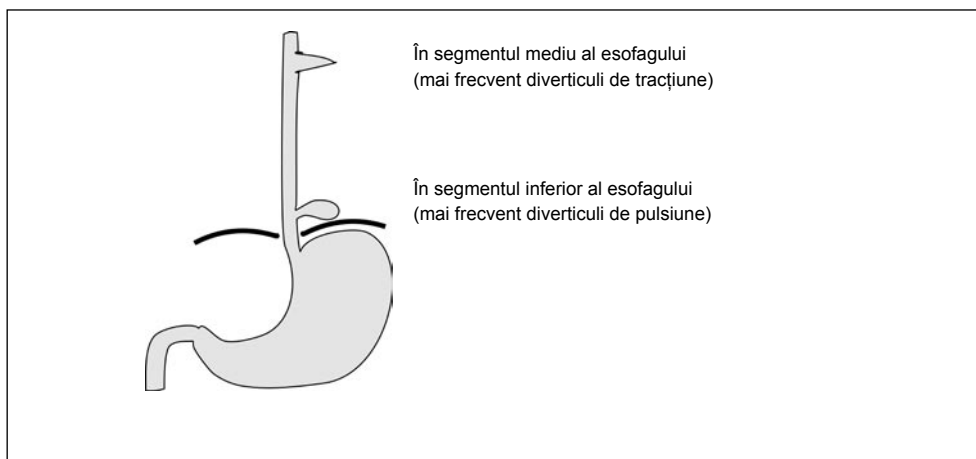


Fig. 6.14
Diverticuli esofagieni.



Fig. 6.15
Diverticul Zenker.
(Colecția doctor Pripa V.)

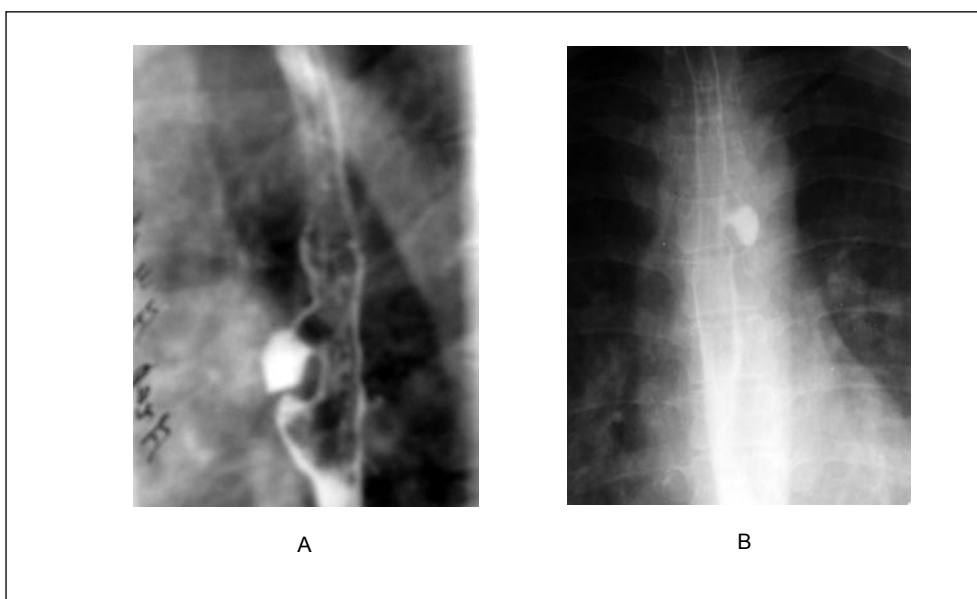


Fig. 6.16
Diverticuli esofagieni.
A - doi diverticuli de tracțiune; B - diverticul de pulsiune.
(Colecția doctor Pripa V.)



Fig. 6.17
Radiografia treimii inferioare a esofagului și stomacului în incidență postero-anterioară demonstrează două nișe (diverticuli) la nivelul joncțiunii eso-gastrice (săgeți). Se constată spasmul regiunii distale toraco-abdominale a esofagului, lipsa unei dilatări amonte.
(Colecția doctor în medicină Cebotari A.)



Fig. 6.18
Diverticul esofagian gigantic.
(Colecția doctor Pripa V.)

Tratament

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

De reținut

Diverticuliile esofagiene reprezintă dilatarea circumscrisă, sacciformă, care interesează toate straturile anatomice ale esofagului (diverticul "adevărat") sau numai mucoasa și submucoasa (pseudodiverticul).

După nivelul la care apar, se disting diverticuli faringoesofagiene, parabronșici și epifrenici; după mecanismul de producere se disting diverticuli de pulsiune și diverticuli de tracțiune.

Când diverticulul este suficient de mare ca să rețină alimente, apar manifestările clinice: regurgitații, disfagie, hipersalivație, voce bitonală, accese nocturne de tuse.

Radiologic prezintă imagine sacciformă, care depășește în afară lumenul esofagului.

TUMORI ESOFAGIENE

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.

Sunt mai frecvente la bărbații după 50 ani.

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

Factori de risc pentru cancerul esofagian:

- consumul de alcool, tutun;
- condiții socioeconomice precare;
- dieta săracă în vitamine (A, C, E, B₂);
- iritanți fizici (lichide fierbinți, alimente dure, substanțe caustice *etc.*);
- sindrom Plummer-Vinson;
- keratoza palmoplantară (*tylosis*);
- sindrom Barrett;
- nitrozaminele;
- acalazia cu evoluție îndelungată.



Fig. 6.19
Radiografia treimii inferioare a esofagului în incidență laterală demonstrează un neoplasm predominant infiltrant cu stenoză strânsă și stază amonte. Gradul de umplere al esofagului indică caracterul stenozei (umplerea accentuată baritată arată o importantă stază amonte).
(Colecția doctor în medicină Cebotari A.)



Fig. 6.20
Aspect endoscopic de tumoră esofagiană vegetantă.
(Colecția doctor Lisnic G.)

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

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%).

Diagnostic

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

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

Tratament

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

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

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

Capitolul VII

S INDROAMELE
GASTRICE

GASTRITELE CRONICE

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

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

Dispepsia reprezintă un concept clinic, care include durerea epigastrică nesistematizată și senzația de disconfort localizate în etajul abdominal superior. Dispepsia poate constitui, dar nu obligatoriu, manifestarea clinică a gastritelor și gastropatiilor.

Clasificare

Clasificarea gastritelor se poate face după criterii clinice, etiologice, endoscopice și histologice. Aceste criterii au fost unificate la Congresul mondial de gastroenterologie de la Sydney (1990) sub denumirea de *sistemul Sydney de clasificare a gastritelor* (tabelul 7.1, figura 7.2).

Clasificarea endoscopică

Endoscopic, inflamația mucoasei gastrice se traduce prin: edem, eritem, friabilitate, exsudate, eroziuni plate și eroziuni varioliforme. Se mai consemnează și aspectul pliurilor, atrofia mucoasei și punctele hemoragice.

Formele endoscopice de gastrită se stabilesc în baza leziunilor endoscopice elementare și sunt următoarele:

- gastrita *eritematos-exsudativă* este cea mai comună; arii de eritem de 2-3 mm, diseminate în mucoasa de aspect normal, care pot fi acoperite de un exsudat albicios punctiform;

- gastrita *maculo-erozivă*; pete eritematoase focale cu diametrul 3-15 mm, în care există ulcerații superficiale acoperite cu detrit fibrinoleucocitar alb-cenușiu. Când aceste ulcerații sunt mari, eritemul înconjurător apare ca un halou roșu la marginea ulcerației. Mucoasa dintre maculele ulcerate este normală;

- gastrita *papulo-erozivă*; leziuni protruzive cu pantă lină, care depășesc planul mucoasei cu 3-4 mm și au un diametru de 3-5 mm, iar centrul lor este erodat. Aspectul general este varioliform sau ulceriform;

- gastrita *atrofică*; o mucoasă plată, fără pliuri, chiar înainte de insuflarea cavității gastrice, cu desen vascular bine vizibil;

- gastrita *hipertrofică*; pliuri înalte, care persistă la insuflație;

- gastrita *hemoragică*; pete hemoragice (echimotice) sau sângerare difuză gastrică;

- gastrita *de reflux entero-gastric*; este mai frecventă la pacienții cu stomac rezecat; prezintă eritem și edem al pliurilor, precum și vizualizarea refluxului biliar în lumenul gastric.

Clasificarea histologică rezultă din examinarea fragmentului de mucoasă gastrică biopsiată (la 2 cm de pilor câte una pentru ambele fețe și la nivelul corpului gastric, separat pentru fața anterioară și posterioară). Ea cuprinde trei componente: morfologică, topografică și etiologică.

Componenta morfologică

Cele 5 semne morfologice (inflamația, activitatea, atrofia, metaplazia intestinală, gradul de colonizare a mucoasei stomacale cu *Helicobacter pylori*) stau la baza divizării gastritelor în forme ușoară, de gravitate medie, gravă (tabelul 7.1, fig. 7.1).

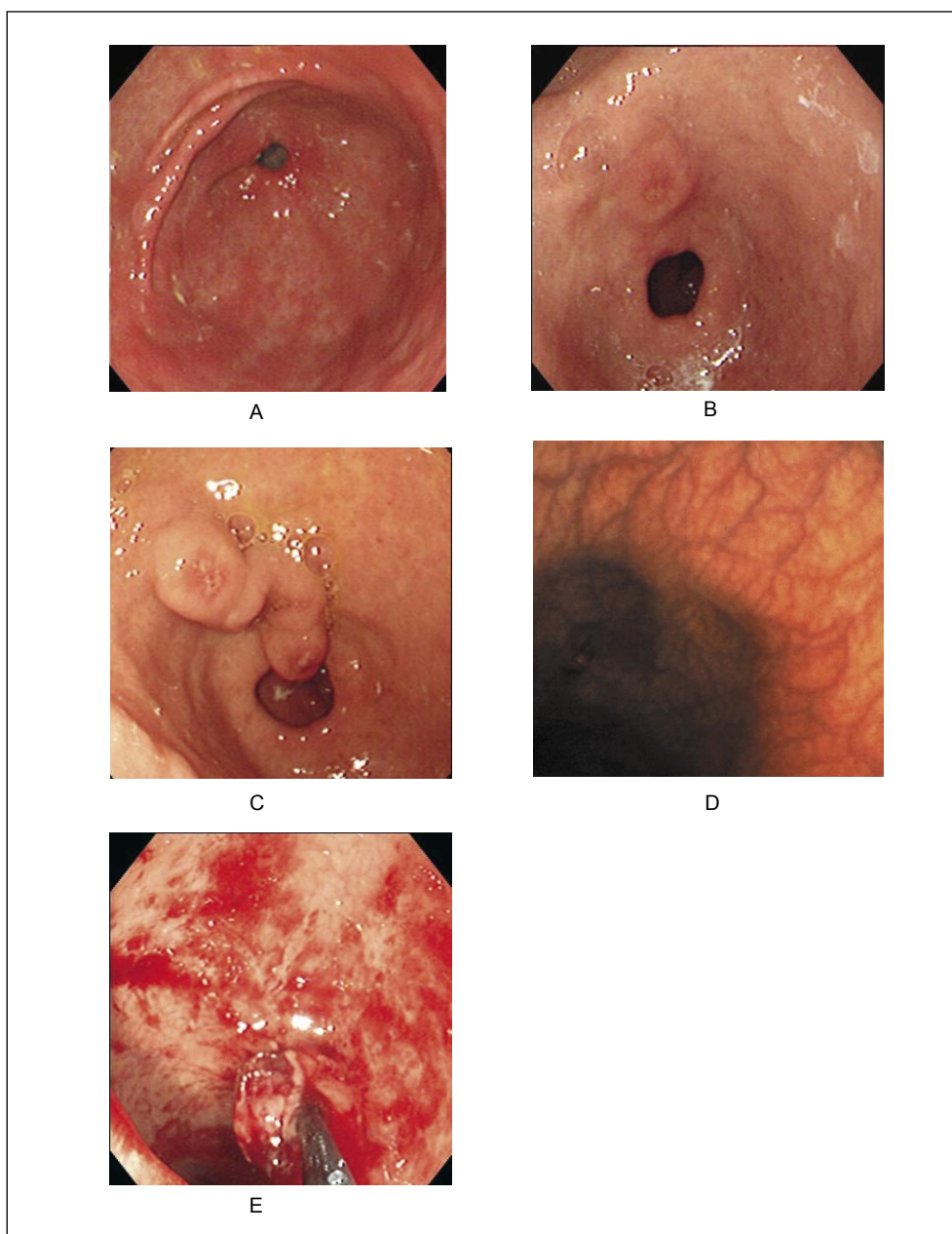


Fig. 7.1

Aspecte endoscopice ale gastritelor.
 A - gastrita eritematos-exsudativă; B - gastrita maculo-erozivă; C - gastrita papulo-erozivă;
 D - gastrita atrofică; E - gastrita hemoragică.
 (Colecția doctor Gaidău R.)

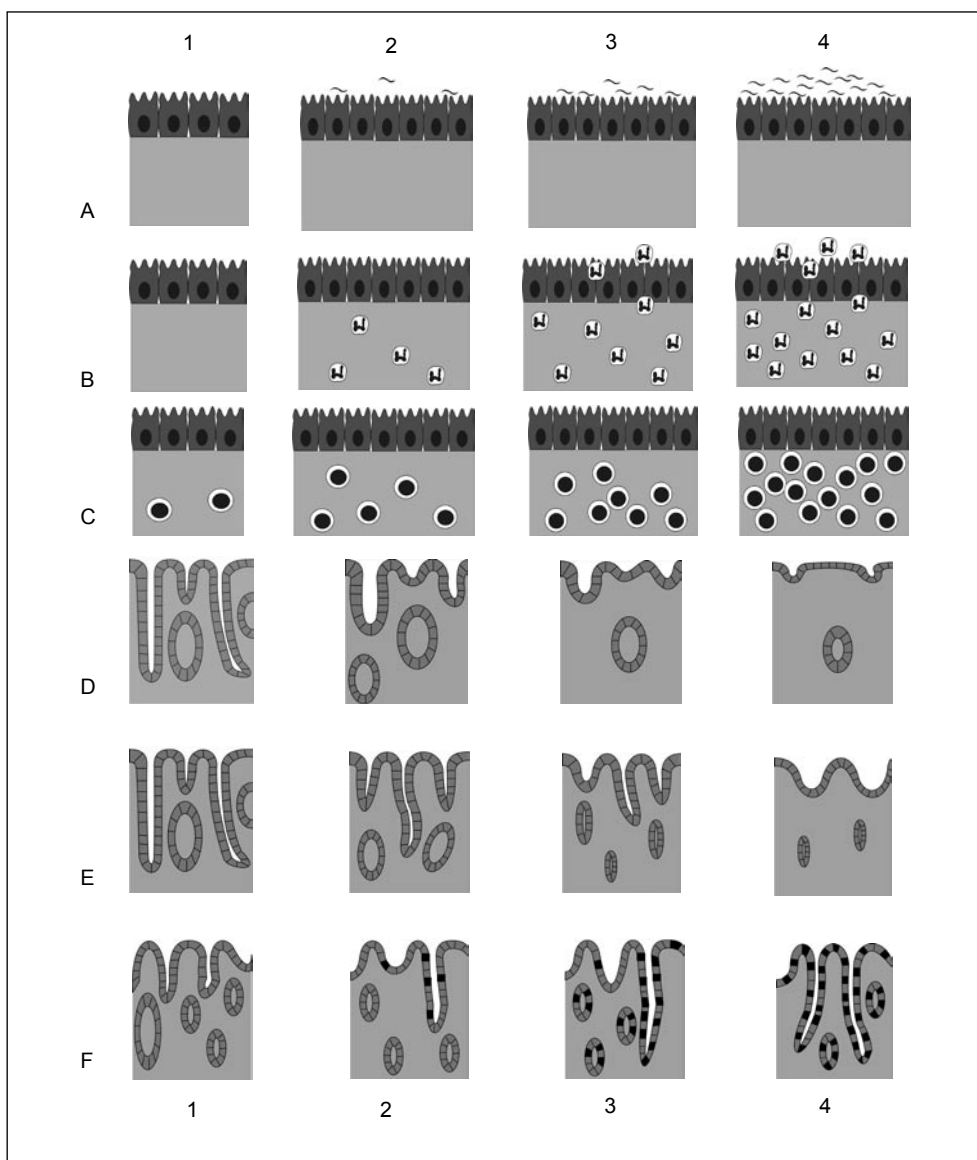


Fig. 7.2

Schema gradării modificărilor histologice în gastrite.

A - colonizarea cu *H. pylori*: 1 - absentă; 2 - blândă; 3 - intermediară; 4 - severă;

B - inflamația acută: 1 - absentă; 2 - ușoară; 3 - moderată; 4 - severă;

C - inflamația cronică: 1 - absentă; 2 - ușoară; 3 - moderată; 4 - severă;

D - atrofia regiunii antrale: 1 - absentă; 2 - blândă; 3 - moderată; 4 - severă;

E - atrofia corporeală/fundică: 1 - absentă; 2 - blândă; 3 - moderată; 4 - severă;

F - metaplazia intestinală: 1 - absentă; 2 - blândă; 3 - moderată; 4 - severă.

Gradul de inflamație se caracterizează prin cantitatea celulelor inflamatorii (mononucleare, polimorfonucleare), care se determină la nivelul mucoasei gastrice. Gastrita cronică *activă* se definește prin prezența în mucoasa gastrică a unui bogat infiltrat cu polimorfonucleare, alături de celulele inflamatorii de tip cronic. Gastrita cronică *inactivă* este caracterizată de prezența celulelor mononucleare, care domină infiltratul inflamator. De menționat faptul, că spre deosebire de gastrita cronică indusă de *Helicobacter pylori*, gastrita de etiologie autoimună tot timpul este inactivă.

Atrofia se caracterizează prin pierderea glandelor gastrice independent de gradul de inflamație. Gradul de colonizare a mucoasei stomacale cu *Helicobacter pylori* se determină cantitativ în preparatele histologice prin colorațiile Gram, Giemsa etc.

Componenta topografică presupune localizarea procesului inflamator:

- gastrita antrului (tipul B) este localizată la antrul gastric anatomic;
- gastrita corporeală (fundică, tipul A) ocupă corpul și fundusul gastric;
- gastrita multifocală (tipul AB), caracterizată prin leziuni de tip atrofic localizate la început la limita dintre aria oxintică și cea antrală, și care se extind prin arii de atrofie atât către pilor, cât și către cardia;
- pangastrita (gastrita totală).

Tabelul 7.1

TRĂSĂTURILE HISTOLOGICE ALE GASTRITELOR (SISTEMUL SIDNEY)

Caracteristici	Definiție	Gradare
Inflamația acută	Predominanța neutrofilelor în <i>lamina propria</i> față de limfoplasmocite	ușoară; moderată; severă (în funcție de densitatea celulară)
Inflamația cronică	Creșterea numărului de limfoplasmocite în <i>lamina propria</i>	ușoară; moderată; severă (în funcție de densitatea celulară)
Activitatea	Infiltrat polimorfonuclear în <i>lamina propria</i> , cripte și epiteliul de suprafață în prezența inflamației cronice	- ușoară: < 1/3 din cripte și epiteliul de suprafață - moderată: 1/3-2/3 - severă: > 2/3
Atrofia	Pierderea glandelor specializate din antrul/corpul gastric	blândă; moderată; severă
Metaplazia intestinală	Toate subtipurile de metaplazie intestinală a epiteliului foveolar sau de suprafață	- blândă: < 1/3 din mucoasă - moderată: 1/3-2/3 din mucoasă - severă: > 2/3 din mucoasă
<i>Helicobacter pylori</i>	Densitatea HP în epiteliul de suprafață	- colonizare blândă: < 1/3 suprafață - colonizare intermediară: 1/3-2/3 - colonizare severă: clustere mari sau srat continuu HP > 2/3 din suprafață

Componenta etiologică va fi precizată atunci când este posibil:

- etiologia infecțioasă: bacterii, virusuri, fungi, paraziți. *Helicobacter pylori* este cel mai important factor etiologic;
- etiologia autoimună;
- agenți chimici (medicamente, alcool, iritante gastrice alimentare);
- reflux duodenogastric;
- gastritele specifice.

H. pylori este de departe cea mai frecventă cauză a gastritelor cronice (peste 80%), care endoscopic are aspectul de eritem antral. Ponderea gastritei autoimune depășește 10% din cazurile de gastrită cronică.

AINS produc gastrită acută eroziv-hemoragică, iar la o durată mare a agresiunii pot provoca ulcer gastric sau gastrite cronice.

Deși s-au propus mai mulți parametri pentru clasificarea gastritelor, diferențierea pe baza *criteriilor clinicoevolutive* în 3 grupe majore este aproape unanim acceptată:

I. Gastrite acute

- gastrita eroziv-hemoragică;
- gastrita acută indusă de HP;
- gastrita flegmonoasă.

II. Gastrite cronice

- gastrita cronică produsă de HP (tipul B);
- gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală:
 - autoimună (tipul A) cu anemie Biermer;
 - produsă de factori de mediu (tipul AB), fără anemie Biermer;
- gastrite/gastropatii chimice (tipul C, gastrite reactive):
 - de reflux;
 - produse de antiinflamatoare;
 - produse de alcool.

III. Gastrite specifice

- gastrite infecțioase (altele decât cele produse de HP: tuberculoza, sifilis, CMV);
- gastrita granulomatoasă idiopatică;
- gastrita eozinofilică;
- gastrita limfocitară;
- gastrita/gastropatia hiperplastică Menetrier.

Diagnosticul de gastrită acută se bazează pe criteriile clinice și endoscopice; *diagnosticul de gastrită cronică necesită obligatoriu examen histologic al mucoasei gastrice*, deoarece manifestările clinice sunt nespecifice sau absente.

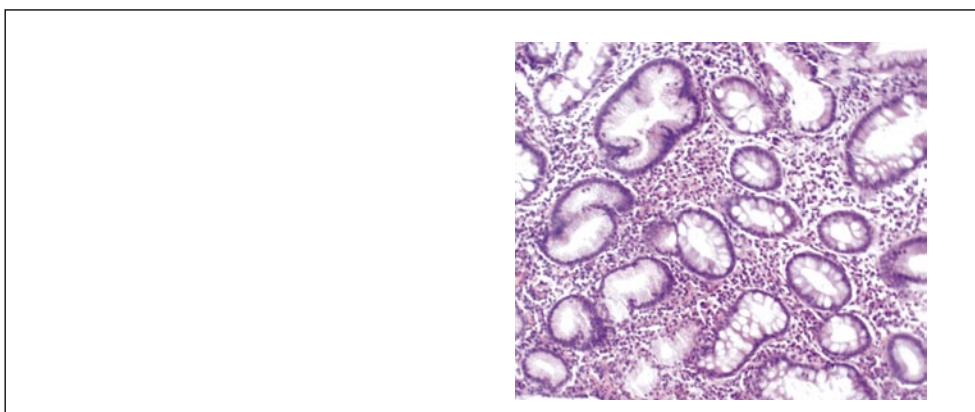


Fig. 7.3

Metaplazie intestinală a mucoasei gastrice.
În dreapta și în colțul de sus din stânga glande de tip intestinal cu multiple celule caliciforme, în rest - glande gastrice aparent intacte.
(Colecția profesor Vataman V.)

Exemple de formulare a diagnosticului:

1. Gastrită cronică papulo-erozivă, localizată antral cu activitate moderată a procesului inflamator și colonizare severă cu *Helicobacter pylori*.
2. Gastrită cronică atrofică, localizată pe toată suprafața mucoasei stomacului (pangastrită), cu metaplazie intestinală tip III blândă, HP negativă.
3. Gastrită/gastropatie cronică eritematos-exsudativă a corpului stomacal cu infiltrat inflamator minim, produsă de consumul cronic de AINS.
4. Gastrită/gastropatie cronică de reflux a bontului gastric post-gastrectomie și anastomoză tip Billroth II, cu activitate inflamatorie ușoară și metaplazie intestinală moderată.
5. Gastropatie portal-hipertensivă blândă (aspect de rush scarlatiniform) a cardiei, regiunii fundice și a corpului stomacului fără semne de hemoragie.

GASTRITA CRONICĂ BACTERIANĂ

Sinonime: gastrita cronică *Helicobacter pylori* pozitivă, gastrita tip B, gastrita antrală.

Se definește prin inflamația mucoasei gastrice (predominant antrală) indusă de *Helicobacter pylori*.

Incidența și prevalența gastritei bacteriene cresc cu vârsta. Sursa de infecție este omul infectat (bolnav sau purtător asimptomatic). Transmiterea se face pe cale fecal-orală, oral-orală și gastro-orală (prin intubație, gastroscopie, pH-metrie cu instrumente insuficient sterilizate).

Etiopatogenie

Cauza bolii este HP, bacil specific uman, Gram-negativ, cu lungimea de 2-3 μ , spiralat, flagelat unipolar, microaerofilic; localizat în stomac sub stratul de mucus în jurul criptelor gastrice și între celulele epiteliale. Are un bogat echipament enzimatic, (ureaza, catalaza, fosfolipaza, proteaza, mucinaza *etc*).

Capacitatea de aderare la epiteliul gastric permite menținerea bacteriei timp îndelungat în stomac. Prin intermediul unui factor citotoxic HP induce leziuni celulare. Prezența bacteriei în mucoasa gastrică implică participarea mediatorilor inflamației.

Hipoclorhidria este tranzitorie în infecția cu HP. După eradicarea infecției nivelul secreției de HCl revine la valori normale.

Gastrina serică crește datorită pH-ului alcalin (realizat de amoniacul generat de bacterie la suprafața epiteliului gastric) și a reducerii de către bacterie a secreției de somatostatină. Hipergastrinemia de durată determină proliferarea celulelor endocrine (*ECL-like*), cu posibilitatea apariției tumorilor carcinoide.

Pepsinogenul I și pepsinogenul II cresc semnificativ la bolnavii infectați, iar raportul dintre tipul I și II scade.

Capacitatea de apărare a mucusului gastric scade datorită modificării glicoproteinelor de către proteazele bacteriene.

Morfologie

Aspectul endoscopic este variabil: congestie difuză sau peteșială a mucoasei gastrice, predominant în antru, eroziuni acute sau cronice.

Particularități histologice:

- infiltrarea mucoasei cu PMN;
- afectarea criptelor gastrice (criptită sau abces criptic);
- "agregate limfoide" (foliculi limfoizi);
- reducerea mucusului din celulele epiteliale.

Tablou clinic

Gastrita cronică bacteriană nu are manifestări clinice caracteristice.

Simptomatologia de tip dispepsie non-ulceroasă este frecventă în gastrita cronică HP-pozitivă, dar se pare, că eradicarea microorganismului nu ameliorează simptomele la bolnavii fără ulcer.

Diagnostic

În diagnosticul gastritei cronice bacteriene se urmăresc două obiective: evidențierea gastritei și documentarea infecției cu HP.

Examenul endoscopic cu biopsie din zonele modificate reprezintă metoda suverană, prin care se stabilește diagnosticul de gastrită.

Evidențierea HP se face prin:

- colorațiile pe secțiuni histologice (hematoxină/eozină, Giemsa, Warthin-Starry), pe amprenta de mucoasă gastrică (Wayson) sau pe fragmentul bioptic proaspăt (Gram);

- testul ureazei în materialul bioptic (are o sensibilitate și specificitate peste 90%; este ieftin; constituie prima examinare când se efectuează endoscopia);

- anticorpi serici prin testul ELISA (anticorpii IgA apar în formele severe, iar IgM în infecția acută; IgG anti-HP traduce eradicarea infecției în cazul scăderii titrului de 2 ori sub tratament).

Mai puțin utilizate sunt:

- tehnicile de cultură bacteriană (necesită laborator performant; rezultatele sunt influențate de condițiile de izolare și transportare a biopatului);

- testul respirator cu uree marcată radioactiv (^{13}C sau ^{14}C); (test simplu de efectuat, dar de o utilitate restrânsă prin cost înalt);

- testele moleculare - detectarea ADN-ului HP prin PCR în fragmentele bioptice, salivă, suc gastric sau fecale.

Evoluția și prognosticul

Inițial gastrita este superficială. Dacă infecția persistă, se dezvoltă gastrita cronică atrofică, iar prin apariția metaplaziei intestinale infecția este treptat eliminată. Progresarea atrofiei spre aria oxintică crează tabloul gastritei cronice tip AB.

Metaplazia intestinală și displazia sunt leziuni cu risc de dezvoltare a cancerului. Se consideră că aproximativ 1% dintre pacienții cu gastrită cronică bacteriană evoluează spre cancer gastric difuz sau limfom gastric primar (MALT - *mucosal associated lymphoid tissue*).

Prognosticul bolii este bun. Prin tratament cu antibiotice bacteria poate fi eradicată, iar leziunile gastrice (cu excepția gastritei atrofice) retrocedează. Pe termen lung, prognosticul este nefavorabil, dat fiind riscul dezvoltării cancerului gastric.

Tratamentul

Scopul tratamentului este eradicarea HP.

Tratamentul de eradicare se face în toate cazurile cu HP confirmat. Prin consensus terapia de eradicare se recomandă și în următoarele cazuri:

- pacienții cu gastrită atrofică;
- bolnavii după rezecția cancerului gastric;
- bolnavii cu risc crescut pentru cancer gastric (cancer gastric sau sindrom de cancer familial Lynch II la rude de gradul I);
- pacienții cu limfom MALT.

Comitetul European privind tratamentul de eradicare a infecției *Helicobacter pylori* (Maastricht 2, anul 2000) recomandă un regim terapeutic din trei medicamente (tripla terapie) pentru minimum 7 zile:

- un inhibitor al pompei de protoni (omeprazol 20 mg x 2 ori/zi sau lansoprazol 30 mg x 2 ori/zi sau pantoprazol 40 mg x 2 ori/zi)

- asociat cu metronidazol 500 mg x 2 ori/zi + claritromicină 500 mg x 2 ori/zi (sau amoxicilină 1000 mg x 2 ori/zi + claritromicină 500 mg x 2 ori/zi - în caz de HP rezistent la metronidazol).

Cvadrupla terapie (indicată în cazul eșecului triplei terapii) asociază:

- citrat coloidal de bismut 120 mg x 4 ori/zi;

- metronidazol 500 mg x 3 ori/zi;

- tetraciclină 500 mg x 4 ori/zi;

- IPP (omeprazol 40 mg/zi sau lansoprazol 60 mg/zi).

GASTRITA CRONICĂ ATROFICĂ

Gastrita atrofică se caracterizează prin subțierea mucoasei gastrice, reducerea numărului glandelor și apariția modificărilor epiteliale (metaplazie), la care se asociază un infiltrat inflamator.

Se disting două tipuri de gastrită atrofică: gastrita cronică atrofică a corpului gastric (autoimună, tip A) și gastrita cronică atrofică predominant antrală (indusă de factori de mediu, tip AB).

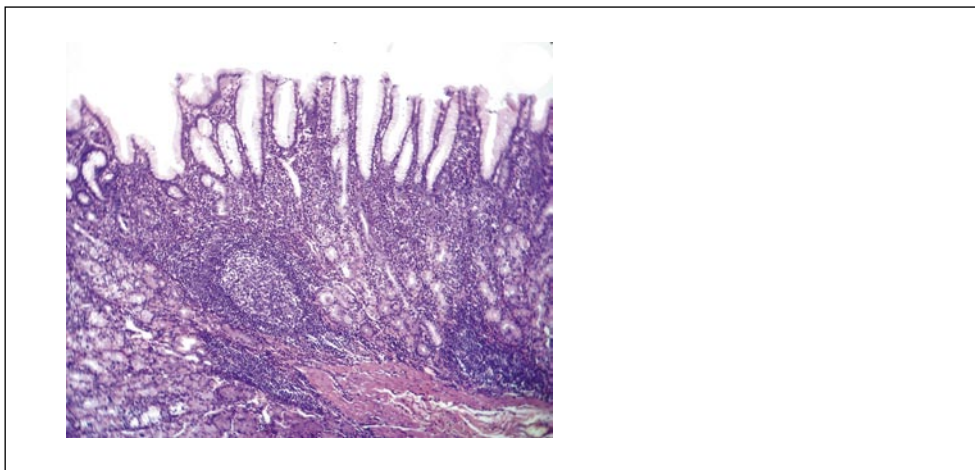


Fig. 7.4

Microscopia optică în gastrita cronică atrofică.

Mucoasa gastrică subțiată, criptele alungite, infiltratul inflamator predominant limfocitar pătrunde până la musculara mucoasei.

(Colecția profesor Vataman V.)

Deși topografic și patogenetic cele două forme de gastrită sunt distincte, histologic ele prezintă o leziune comună - metaplazia: pseudopilorică (pilorică) sau intestinală.

Metaplazia pseudopilorică se definește prin înlocuirea celulelor parietale și principale din glandele oxintice prin celule de tip antral secretoare de mucus, dar neacompaniate de celule endocrine, în special celule G.

Metaplazia intestinală semnifică apariția în antru sau în corpul gastric a epiteliului de tip intestinal (*figura 7.3*).

Gastrita cronică atrofică autoimună

Sinonim: gastrita cronică tip A.

Se definește prin agresiune imună directă împotriva celulelor parietale (deci este localizată la corpul și fundusul gastric), fiind o formă ereditară de gastrită. Deseori se asociază cu boli autoimune. Deficitul de vitamina B₁₂ (rar ajungând până la anemia pernicioasă Biermer) se dezvoltă ca o consecință a pierderii celulelor parietale și absenței sintezei factorului intrinsec.

Tabelul 7.2

**CRITERIILE DE DIFERENȚIERE A GASTRITEI ATROFICE AUTOIMUNE
DE GASTRITA ATROFICĂ ANTRALĂ**

criterii	Gastrita atrofică autoimună	Gastrita indusă de factori de mediu
Morfologice		
Localizarea	Fundusul, corpul gastric	Predominant antrul
Gradul inflamației	Minimal sau moderat	Marcat
Atrofia epiteliului	Primară	Secundară
Prezența eroziunilor	Rar	Frecvent
Factorul infecțios		
<i>H. pylori</i>	Absent	Prezent
Imunologice		
Anticorpi la HP	Absenți	Prezenți
Anticorpi anticelulă parietală	Prezenți	
Absenți		
Anticorpi antifactor intrinsec	Prezenți	Absenți
Clinice		
Gastrinemia marcată	Prezentă	Absentă
Secreție gastrică acidă	Absentă/redușă	Redușă/normală
Anemia Biermer	Prezentă	Absentă
Asocierea cu ulcerul gastric	Nu s-a depistat	Frecvent
Asocierea cu cancerul gastric	Rar	Frecvent

Etiopatogenie

Este o afecțiune ereditară, autozomal dominantă, afectând în special nord-europenii, mai frecvent sexul feminin. Boala este autoimună. Pentru acest mecanism pledează o serie de anomalii imunologice: prezența anticorpilor anti-celulă parietală la peste 90% dintre bolnavi; anticorpii anti-factor intrinsec; asocierea cu boli autoimune (tiroidita Hashimoto, sindromul Sjögren, boala Addison, vitiligo).

Pierderea masei de celule parietale determină hipo- sau aclorhidria histamino-refractară, sinteza deficitară de factor intrinsec, cu absorbție inadecvată de vitamina B₁₂ și anemie Biermer. Gastrina serică este mult crescută și exprimă hiperplazia celulelor G din antru.

Morfologie

Endoscopic mucoasa se prezintă atrofică: este palidă, cu pliuri șterse și desenul venos vizibil (*figura 7.1*).

Histologic se remarcă gastrita cronică atrofică (cu atrofie glandulară severă), metaplazia pseudopilorică și intestinală.

Tablou clinic

Gastrita atrofică autoimună este, în general, asimptomatică până când deficitul de vitamina B₁₂ devine manifest. Clinic se prezintă prin sindromul anemic (cu glosodinie) și neurologic (neuropatie simetrică la membrele inferioare, caracterizată prin parestezii și dificultate la mers) și dispepsie nespecifică (inapetență, grețuri, balonări postprandiale *etc*).

Pacienții mai pot prezenta afecțiuni autoimune: tiroidita Hashimoto, sindromul Sjögren, boala Addison, vitiligo *etc*.

Diagnostic

Examenul endoscopic și cel histologic sunt esențiale pentru diagnostic.

Autoanticorpii serici anti-celulă parietală (împotriva pompei H⁺/K⁺-ATP-aza) sunt prezenți la majoritatea pacienților, iar anticorpii anti-factor intrinsec la 50% din pacienți.

Valorile serice ale pepsinogenului total și raportul celor două izoenzime pepsinogen I/pepsinogen II este scăzut, gastrina serică este mult crescută.

Malabsorbția de vitamina B₁₂ este evidențiată prin testul Schilling.

Funcțional se impune sondajul gastric bazal și stimulat cu histamină.

În momentul stabilirii diagnosticului la pacienții cu anemie pernicioasă este indicată endoscopia cu biopsie.

Evoluția, prognosticul

Aclorhidria duce la hipergastrinemie pronunțată, datorită pierderii inhibiției acide a celulelor G. Gastrinemia crescută induce proliferarea celulelor *ECL-like* și posibilitatea apariției tumorilor carcinoide de mică agresivitate la 5% pacienți.

Metaplazia intestinală tipul III se asociază cu cancerul gastric în aproximativ 90% din cazuri. Adenocarcinomul gastric apare la bolnavii cu gastrită cronică atrofică tip A, după aproximativ 15-20 ani de aclorhidrie.

Pacienții cu metaplazie tip III și cei cu mici carcinoizi necesită supraveghere endoscopică periodică.

Tratament

Tratamentul în fond este substitutiv (suc gastric natural sau preparat în pastile).

Anemia pernicioasă, confirmată prin examenul măduvei osoase și/sau determinarea, acolo unde posibil, a nivelului vitaminei B₁₂ în ser (< 150 ng/l) se va trata cu vitamina B₁₂ pe tot parcursul vieții.

Gastrita cronică atrofică predominant antrală

Sinonime: gastrita atrofică indusă de factori de mediu, gastrita multifocală, pangastrita idiopatică, gastrita tip AB.

Este o formă de gastrită cronică caracterizată prin modificări de tip atrofic, metaplastic și inflamator, cu afectarea inițială și preponderentă a antrului și, ulterior, a corpului gastric, cu o distribuție multifocală a leziunilor, determinată de factori exogeni, în special HP.

Incidența afecțiunii crește cu vârsta și este mai mare la persoanele cu un nivel socioeconomic scăzut.

Morfologie

Leziunile sunt focale și mai severe în antru. Endoscopic se remarcă atrofia mucoasei, vasele sangvine vizibile.

Histologic se descriu atrofia, inflamația cronică și metaplazia pseudopilorică și intestinală.

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt nespecifice. Se remarcă asocierea frecventă cu ulcerul și cancerul gastric.

Diagnostic

Examenul endoscopic și cel histologic sunt suverane pentru diagnostic.

Comparativ cu gastrita atrofică autoimună, explorarea funcției secretorii a stomacului determină o reducere a secreției de HCl, dar nu aclorhidrie histamino-refractară, iar gastrinemia serică nu este crescută. Se constată o creștere a pepsinogenului I și a raportului pepsinogen I/pepsinogen II. Nu se detectează anticorpii anti-celulă parietală sau anti-factor intrinsec.

Sunt pozitive testele pentru evidențierea HP.

Evoluție

Considerând riscul crescut de cancer gastric, pacienții cu gastrită cronică atrofică predominant antrală necesită observare periodică.

GASTRITELE CHIMICE

Sinonime: gastrite reactive, gastrite tip C, gastropatii chimice.

Sunt definite prin leziuni histologice și manifestări clinice, cauzate de expunerea prelungită a mucoasei gastrice la agenți chimici endogeni (săruri biliare, enzime pancreatice) și exogeni (alcool, antiinflamatoare). Se caracterizează histologic prin hiperplazie foveolară și infiltrat inflamator minim.

Gastrita cronică de reflux

Gastrita de reflux se caracterizează prin inflamația mucoasei gastrice, consecința regurgitării sucului duodenal (jejunal) în stomac.

Incidența gastritei de reflux la persoanele cu stomac anatomic normal este joasă. În condițiile stomacului operat, gastrita cronică superficială apare până la 100% dintre bolnavi, în funcție de tipul de anastomoză.

Etiopatogenie

Acizii biliari acționează ca "adevărați detergenți", îndepărtând stratul de mucus de pe suprafața epitelului gastric. Mucoasa antrală este mai sensibilă la acizii biliari decât mucoasa corpului gastric.

Lizolecitina, de asemenea, modifică proprietățile reologice ale mucusului gastric și este toxică celular. Injuria barierei mucosale gastrice, cauzată de prezența acizilor biliari și lizolecitinei, permite retrodifuziunea ionilor de hidrogen în interstițiu, rezultând acidoza tisulară. În mediul acid are loc transformarea autocatalitică a pepsinogenului în pepsină și, în final, liza celulei.

Morfologie

Endoscopic mucoasa gastrică apare congestionată, friabilă, uneori cu aspect granular. Leziunile sunt mai severe în antru și în jurul anastomozei. Histologic se atestă hiperplazia foveolară, vasodilatația și congestia în *lamina propria*, edemul interstițial și număr redus de celule inflamatorii (de unde și termenul de gastropatie).

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt inconstant prezente, polimorfe, nesistematizate. Durerea epigastrică postalimentară, refractară la mijloacele antiulceroase, poate sugera gastrita de reflux. Grețurile și vărsăturile bilioase sunt frecvent întâlnite în gastrita de reflux.

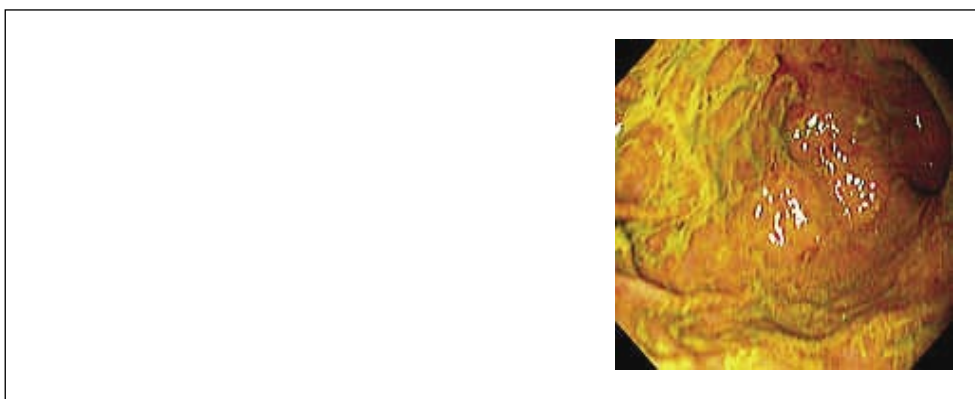


Fig. 7.5
Gastrită de reflux duodeno-gastric.
(Colecția doctor Gaidău R.)

Diagnostic

Examenul endoscopic și histologic sunt mijloacele de diagnostic obligatoriu, ca și pentru orice altă gastrită, iar documentarea refluxului se poate face prin:

- analiza biochimică a sucului gastric (acizi biliari, lizolecitină, bilirubină *etc.*);
- pH-ul sucului gastric (devine hipoacid prin neutralizare);
- scintigrafie.

Tratament

Prevenirea refluxului duodeno-gastric se poate face prin medicația prokinetică, care crește rata evacuării gastrice și tonusul sfincterului piloric. Cele mai frecvent utilizate sunt metoclopramida (10 mg cu 30 min înainte de mesele principale) și domperidona (10-20 mg cu 30 min înainte de mesele principale).

Neutralizarea substanțelor refluate se poate face prin alimentație (proteinele din lapte și fibrele vegetale au capacitatea de a lega acizii biliari și lizolecitina) sau medicamentos (colestiramină, sucralfat).

Tratamentul chirurgical se impune în cazurile severe (anastomoza Roux-en-Y sau procedeul ansei lui Henley).

Gastrita cronică medicamentoasă

Gastrita (gastropatia) cronică medicamentoasă endoscopic apare la 50% dintre pacienții, care consumă regulat AINS și este considerată o leziune adaptivă a mucoasei gastrice la AINS (la unii subiecți, care nu dezvoltă această leziune adaptivă, poate apărea *gastrita acută* eroziv-hemoragică post-antiinflamatoare nesteroidiene). Prin folosirea cronică a antiinflamatoarelor apare supresia regenerării celulelor epiteliale și inhibarea sintezei de prostaglandine.

Morfologie

Endoscopic aspectul este de gastrită eritematos-exsudativă, rareori de gastrită maculo-erozivă.

Histologic apare hiperplazia foveolară cu infiltrat inflamator minim (gastropatie), uneori cu eroziuni epiteliale, fără leziuni hemoragice.

Tablou clinic

Simptomele gastritei medicamentoase (durere epigastrică, grețuri, vărsături) apar la aproximativ 10% dintre pacienți. Se ameliorează la întreruperea tratamentului cu AINS.

Hemoragia digestivă superioară cu anemie secundară este complicația majoră a gastritei prin AINS.

Tratament

Simptomele se pot ameliora la întreruperea tratamentului, reducerea dozei de AINS sau administrarea în timpul meselor. Dacă simptomele persistă, se indică endoscopia (risc mare de ulcer indus de AINS). Cazurile fără ulcerații vor fi tratate simptomatic cu sucralfat, cu antagoniștii receptorilor H₂ sau IPP. Prostaglandinele (misoprostol) sunt cele mai eficiente citoprotectoare în tratamentul gastritei medicamentoase.

Gastrita alcoolică

Etanolul reprezintă un factor agresiv asupra mucoasei gastrice, astfel că persoanele ce consumă cronic alcool concentrat pot prezenta gastrită (chiar și în absența hipertensiunii portale din ciroză), care mai des este erozivă și hemoragică. Hemoragiile sunt de obicei ușoare și răspund la abținerea de alcool. Medicația este similară celei din gastrita de reflux.

FORME SPECIALE DE GASTRITĂ CRONICĂ

Formele speciale de gastrită cronică se caracterizează prin prezența infiltratului inflamator cronic asociat cu o leziune histologică specială (granulom, infiltrat eozinofilic, infiltrat limfocitar).

Gastrita granulomatoasă

Gastrita granulomatoasă se definește prin prezența granulomului la nivelul mucoasei gastrice. Este o formă rară de gastrită cronică, cu un spectru etiologic variat:

- afecțiuni infecțioase (tbc, sifilis, histoplasmoză);

- afecțiuni non-infecțioase (boala Crohn, sarcoidoza, vasculite);
- gastrita granulomatoasă idiopatică.

Morfologie

Endoscopic aspectul este divers: gastrită eritematos-exsudativă, gastrită maculo-erozivă sau gastrită cu pliuri hipertrofice. Localizarea leziunilor este preponderent antrală.

Histologic leziunea tipică este granulomul alcătuit din celule epitelioid, celule gigante multinucleate și limfocite.

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt variabile în funcție de etiologie. Durerea epigastrică postprandială, grețurile, vărsăturile și hemoragia digestivă superioară sunt comune gastritelor granulomatoase. Complicații mai frecvente sunt hemoragia, stenoza, perforația și fistulizarea.

Diagnostic

Examenul endoscopic și histologic sunt obligatorii pentru precizarea substratului morfologic.

Examenul radiologic cu substanță baritată relevă îngroșarea și distorsionarea pliurilor mucoale, îngustarea lumenului gastric, fistule și ulcerații.

Tratament

Este specific substratului etiologic. Tratamentul chirurgical este indicat în prezența perforației, fistulei sau stenozei.

Gastrita eozinofilică

Gastrita eozinofilică reprezintă o afecțiune rară caracterizată printr-un infiltrat eozinofilic ce interesează toate straturile stomacului sau numai mucoasa și submucoasa.

Etiologia este necunoscută, posibil alergică.

Morfologie

Aspectul endoscopic este cel de gastrită cu pliuri hipertrofice sau gastrită papulo-erozivă.

Histologic se caracterizează prin infiltrat eozinofilic masiv în oricare sau în toate straturile peretelui gastric.

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt reprezentate prin durere abdominală nesistematizată, diaree, greață și vărsături. Adesea bolnavii au manifestări de tip alergic.

Eozinofilia periferică crescută este întâlnită în 20-90% cazuri.
Diagnosticul diferențial se face cu alte gastrite, în care poate apărea infiltratul eozinofilic (gastrite reactive, gastrite cu HP).

Tratament

Se face cu corticosteroizi sau cromoglicat de sodiu.

Gastrita hiperplastică Menetrier (boala Menetrier)

Este o formă rară de gastropatie caracterizată prin prezența pliurilor gastrice gigante și hiperplazie foveolară marcată, cu aspect chistic.

Etiopatogenie

Etiopatogenia este neclară, supraexpresia factorului alfa de creștere tumorală pare a avea un rol important.

Are loc hipertrofia pliurilor mucoasei gastrice, afectând predominant corpul gastric. Pierderile de proteine pot cauza hipoproteinemie și hipoalbuminemie. Secreția gastrică acidă scade în raport cu durata bolii.

Morfologie

Endoscopic se evidențiază pliuri hipertrofice gigante (peste 1,5 cm înălțime și 1 cm lățime) cu aspect cerebriform, mai frecvent la nivelul corpului și fornixului gastric, mai rar al antrului.

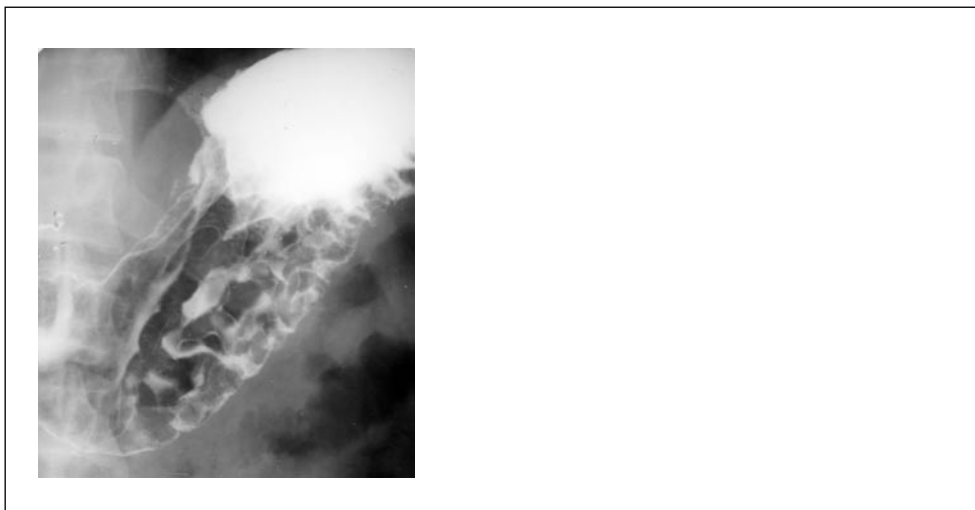


Fig. 7.6
Gastrita Menetrier.

Histologic se determină hiperplazie foveolară marcată cu aspect chistic și atrofia glandelor oxintice, în absența infiltratului limfocitar.

Tablou clinic

Boala afectează preponderent bărbații cu vârsta > 50 ani și se manifestă prin durere epigastrică, grețuri și vărsături, diaree, scădere ponderală. Edeemele (uneori până la anasarcă) sunt datorate hipoalbuminemiei. Riscul de dezvoltare a adenocarcinomului gastric depășește 10%.

Diagnostic

Examenul radiologic relevă pliuri gigante la nivelul corpului și fornixului gastric.

Diagnosticul de certitudine este endoscopic și bioptic.

Proteinele totale și albuminele din ser sunt scăzute.

Diagnosticul diferențial se face cu alte afecțiuni asociate cu prezența pliurilor gastrice hipertrofice: gastropatia hiperplazică din sindromul Zollinger-Ellison, carcinomul și limfomul gastric, gastritele granulomatoasă, limfocitară și eozinofilică.

Tratament

Nu există tratament medicamentos specific.

Dieta bogată în proteine și tratamentul de substituție sunt indicate în cazurile cu hipoproteinemie marcată. La tratamentul cu anticolinergice a fost remarcată o creștere a albuminelor serice, iar medicația antiacidă poate fi necesară în cazurile cu hemoragii.

Rezecția chirurgicală este rareori necesară: în cazurile cu hipoalbuminemie și edeme, stenoză pilorică, hemoragie digestivă și la pacienții, la care nu poate fi exclusă o afecțiune malignă.

Gastrita limfocitară

Este caracterizată prin prezența limfocitelor, care în număr mare infiltrază epiteliul de suprafață și foveolar, mai intens în corpul gastric.

Gastrita limfocitară este rară, predomină la femei.

Etiologie

Etiologia este necunoscută. Se discută asocierea cu infecția HP și enteropatia glutenică, gastrita fiind prezentă la peste 50% dintre pacienții cu enteropatie glutenică.

Morfologie

Endoscopic, imaginea clasică este de gastrită papulo-erozivă (varioliformă), localizată preponderent la nivelul corpului gastric.

Histologic se evidențiază un bogat infiltrat inflamator limfocitar la nivelul epitelului de suprafață și foveolar.

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt de tip dispeptic, nespecifice.

Diagnostic

Examenul endoscopic și histologic sunt singurele metode de diagnostic în gastrita limfocitară.

Tratament

Tratamentul este nespecific.

Gastropatia portal-hipertensivă

Hipertensiunea portală cauzează congestia mucoasei și submucoasei gastrice.

Histologic se evidențiază modificări de tip congestiv (ectazii vasculare) în microcirculația gastrică cu minimă/absentă inflamație.

Endoscopic se descriu de la forme blânde (aspect mozaicat "în piele de șarpe", aspect hiperemic/"vărgat", aspectul de raș scarlatiform) până la severe: spoturi hemoragice și sângerare difuză gastrică.

Hemoragiile prin gastropatie congestivă sunt responsabile de 25% din episoadele de HDS la pacienții cu hipertensiune portală. Poate apărea brusc cu hematemeză sau insidios cu anemie feriprivă. Recidivele sunt frecvente.

Tratamentul cu propranolol reduce incidența sângerărilor acute recurente prin scăderea presiunii portale.

ULCERUL GASTRIC ȘI DUODENAL

Sinonime: boala ulceroasă, ulcerul peptic

Termenul se referă la leziunile mucoasei stomacului/duodenului (de obicei, cu un diametru peste 5 mm), ce se extind în profunzime dincolo de stratul muscular al mucoasei (fig. 7.7), fiind înconjurate de un infiltrat inflamator de tip acut sau cronic, iar în ulcerele vechi, și de procese de fibroză.

Ulcerule peptice pot fi *acute* sau *cronice*. Atât ulcerule acute, cât și cele cronice penetrează stratul muscular al mucoasei, însă cele acute nu au semne de fibroză la examenul endoscopic.

Abraziunile și eroziunile gastrice nu penetrează stratul muscular al mucoasei (figura 7.7).

Ulcerule duodenale se întâlnesc de cinci ori mai frecvent față de cele gastrice. În duoden 95% din ulcere se localizează în bulb sau în canalul piloric. Jumătate din ulcerule duodenale se află pe peretele anterior al duodenului.

În stomac ulcerule se localizează în proporție de 90% pe curbura mică, mai des în antru (60%) și la joncțiunea dintre antrul și corpul stomacului (25%).

Incidență, prevalență și risc relativ

Aproximativ 10% din populația generală adultă va suferi de ulcer într-un moment oarecare al vieții. Incidența și prevalența ulcerului duodenal au scăzut dramatic

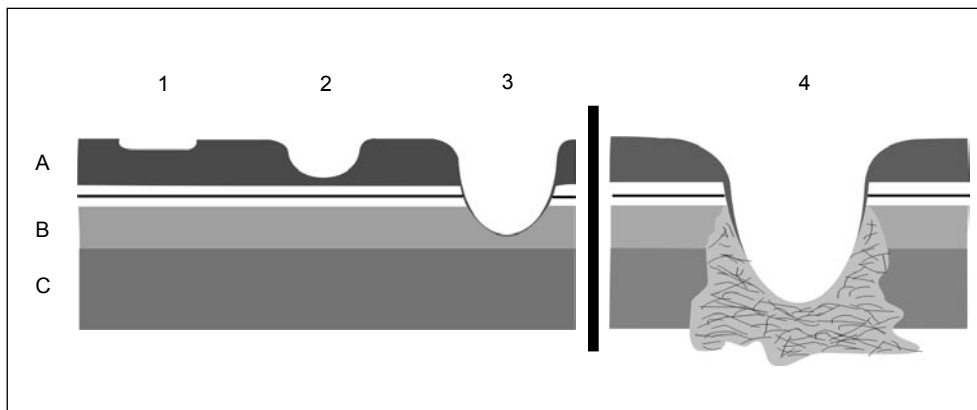


Fig. 7.7

Pierderile de substanță la nivelul peretelui gastric (schemă).

A - mucoasa; B - submucoasa; C - stratul muscular.

1 - abraziune - interesarea epiteliului și a stratului superficial al criptelor;

2 - eroziune - pierdere de substanță cu respectarea stratului muscular al mucoasei;

3 - ulcerație - interesarea *muscularis mucosae* și a submucoasei; 4 - ulcer - pierdere de

substanță, interesând musculara proprie, cu fibrozare.

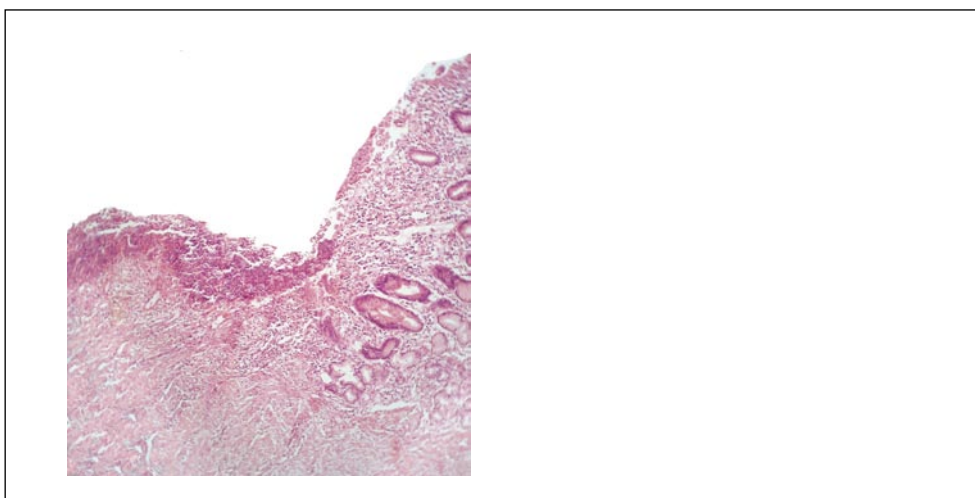


Fig. 7.8

Ulcer gastric cronic în acutizare.

Marginea distală a ulcerului (în dreapta) cu infiltrație inflamatorie cronică; fundul (baza) ulcerului este format de o zonă de necroză fibrinoidă (colorată intens eozinofil) cu infiltrație leucocitară difuză, care trece treptat în țesut de granulație bogat în vase, țesut fibroconjunctiv și stratul muscular. (Colecția profesor Vataman V.)



Fig. 7.9

Ulcer gastric cronic în acutizare (mărire mai slabă).

În baza și marginile ulcerului o zonă de necroză fibrinoidă și exsudat leucocitar; stratul muscular parțial distrus și înlocuit cu țesut de granulație și fibroconjunctiv; în grosimea peretelui se observă vase sclerozate, iar pe suprafața externă - fragmente de țesut adipos, care aderă la perete în urma perigastriței locale. (Colecția profesor Vataman V.)

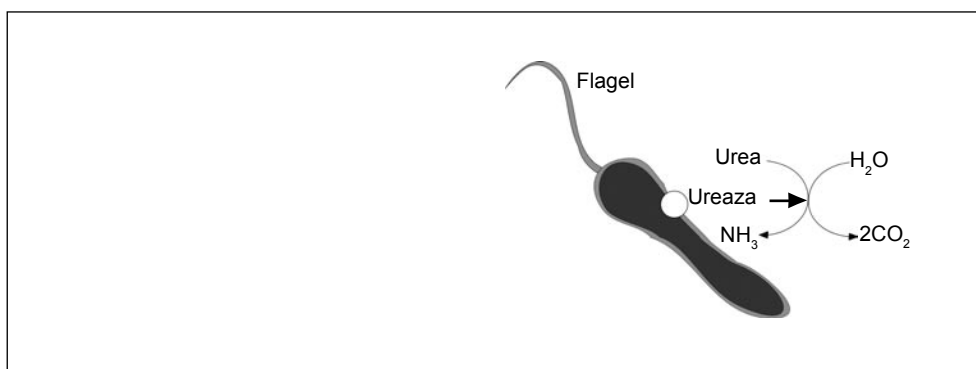


Fig. 7.10
Helicobacter pylori.

Procesul dezintegrării ureei sub acțiunea enzimei ureaza la suprafața microorganismului, ca urmare se acumulează amoniacul, care joacă un rol protector pentru bacterie.

Tablelul 7.3

CAUZELE ULCERULUI PEPTIC

Cauze frecvente

Helicobacter pylori
AINS
Ulcere de stres

Cauze specifice rare

Hipersecreție de acid gastric
Gastrinom: sporadic sau ereditar (MEN I)
Creșterea numărului de mastocite/bazofile
Mastocitoză: ereditară sau sporadică
Leucemii bazofilice
Hiperfuncția/hiperplazia celulelor G antrale

Alte infecții

Infecții virale: HSV I, CMV
Alte infecții (?)

Alte cauze

Obstrucție duodenală (benzi congenitale, pancreas inelar)
Insuficiență vasculară (perforări după utilizarea cocainei)
Radiație ionizantă
Chimioterapie (infuzii în artera hepatică)
Subtipuri genetice rare (?)
Amiloidoză tip III (?)

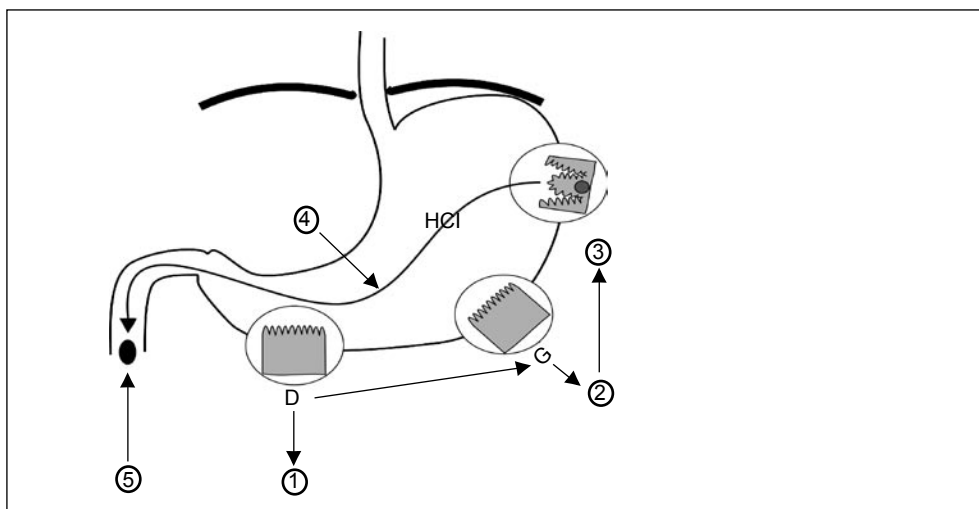


Fig. 7.11

Fiziopatologia ulcerului duodenal: consecutivitatea evenimentelor.

1 - depleția producției de somatostatina de către celulele D; 2 - sporirea producției de gastrină de către celulele G; 3 - hipersecreția de HCl; 4 - duodenul este expus unei încărcări acide crescute, provocând leziuni epiteliale și metaplazie gastrică; 5 - insulele de metaplazie gastrică sunt colonizate de *H. pylori*; agresiunea acidă și inflamația produc ulcer duodenal.

În ultimii 30 ani, în special, datorită scăderii prevalenței infecției cu *H. pylori* ca urmare a îmbunătățirii măsurilor sanitare și a creșterii nivelului de viață, precum și a medicației antiulceroase moderne (antibiotice, H_2 -blocante, IPP). Din contra, incidența și prevalența ulcerului gastric par să crească, probabil din cauza utilizării largi a AINS. Chiar și doza mică de aspirină (75-80 mg/zi) se asociază cu un risc de 1-2% pe an de ulcer cu hemoragie.

Raportul bărbați/femei variază în funcție de localizarea ulcerului (de la 5:1 până la 2:1 în ulcerul duodenal și 2:1 sau mai puțin în ulcerul gastric). Ulcerul duodenal de obicei apare la persoane între 25-55 ani, iar cel gastric la persoane între 40-70 ani.

Etiologie

Helicobacter pylori

În țările industrializate prevalența infecției cu *H. pylori* în populația generală sporește rapid cu vârsta. De exemplu, în Marea Britanie aproximativ 50% din persoanele peste 50 ani sunt infectate. În multe țări aflate în curs de dezvoltare infecția este mult mai frecventă și persoanele devin infectate deja în copilărie. În unele țări până la 90% din populație este infectată către atingerea vârstei mature. Majoritatea persoanelor colonizate rămân sănătoase și asimptomatice și doar un număr mic din ei dezvoltă

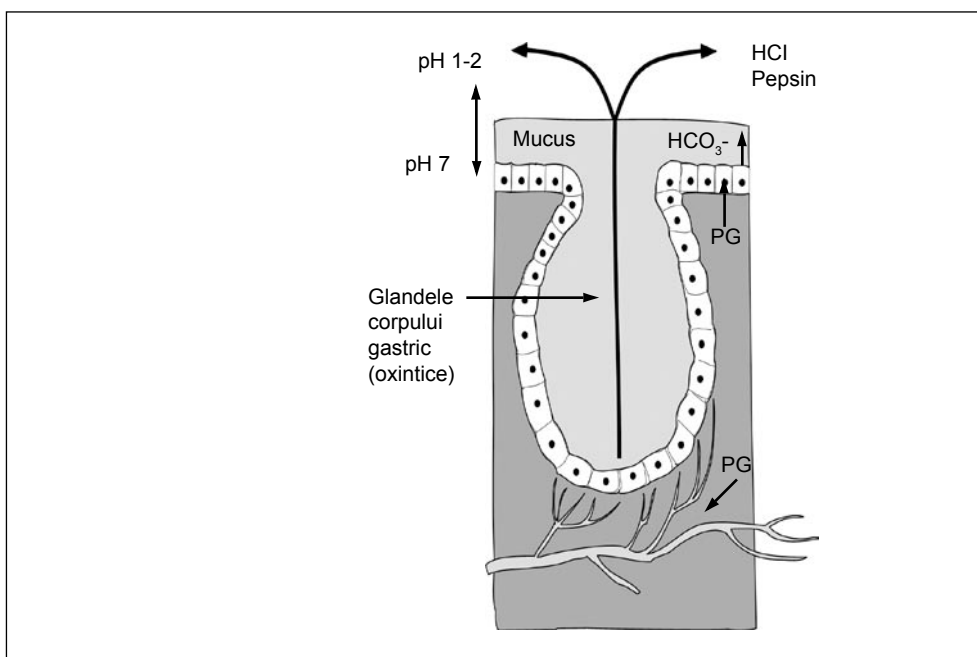


Fig. 7.12

Factori protectori ai mucoasei gastrice.

Prostaglandinele (PG) stimulează secreția de mucus și de bicarbonat și sporesc fluxul sanguin spre mucoasă. Ionii de bicarbonat sunt secretați pentru a neutraliza protonii, care prin retrodifuziune penetrează stratul de mucus spre epiteliu.

boala. Aproximativ 90% din pacienții cu ulcer duodenal (după alte date 70-75%) și 70% din pacienții cu ulcer gastric sunt infectați cu *H. pylori*.

Antiinflamatoarele nesteroidiene

Utilizatorii cronici de AINS au o prevalență de 10-20% a ulcerului gastric și 2-5% a celui duodenal. Persoanele care folosesc AINS au un risc de trei ori mai mare față de non-utilizatori de a suferi complicații gastrointestinale serioase cauzate de ulcere, precum hemoragie, perforare sau deces. Aproximativ 1-2% din utilizatorii cronici de AINS suferă de o complicație majoră în primul an de folosire. Cel mai ulcerogenic AINS este aspirina. Risc major comportă administrarea dozelor mari, primele 3 luni de administrare, vârsta avansată, anamneza de boală ulceroasă, administrarea concomitentă de corticosteroizi, comorbiditățile importante.

Inhibitorii selectivi de ciclooxygenază-2 (COX-2), care este principala enzimă implicată în producerea prostaglandinelor în focarele de inflamație, nu inhibă COX-1, care este principala enzimă implicată în producerea prostaglandinelor în mucoasa gastroduodenală. Administrarea lor minimalizează rata efectelor adverse gastrointestinale.

Tabelul 7.4

**ETIOPATOGENIA ULCERELOR EXPLICATĂ PRIN DEZECHILIBRUL
DINTRE FACTORII AGRESIVI ȘI CEI DE APĂRARE A MUCOASEI**

<i>Factorii agresivi (ulcerogeni)</i>	<i>Factorii de apărare (protectori)</i>
a) <i>Endogeni</i> - acidul clorhidric; - pepsina; - întârzierea/accelerarea golirii gastrice; - refluxul duodeno-gastric; b) <i>Exogeni</i> - <i>Helicobacter pylori</i> ; - AINS; - fumatul; - corticoterapia.	- mucusul; - prostaglandinele (PGE ₂ , PGI ₂); - bicarbonații; - fosfolipidele (surfactantul); - suprafața celulelor epiteliale; - microcirculația intactă.

Ulcere de stres

Majoritatea pacienților în primele ore după intervenții chirurgicale majore dezvoltă leziuni superficiale ale mucoasei stomacului (peteșii și eroziuni). Aceste leziuni de obicei sunt asimptomatice și foarte rar, mai ales în prezența unei coagulopatii severe, pot provoca hemoragii semnificative.

Sunt recunoscute ulcerele de stres în leziunile craniocerebrale (ulcerele Cushing), la arși (ulcerele Curling) și în stările septic.

Fiziopatologie

Ulcerule cauzate de *H. pylori*

H. pylori este cofactorul necesar pentru dezvoltarea majorității ulcerelor duodenale și a celor gastrice care nu sunt provocate de AINS.

Motilitatea microorganismului îi permite să se dezvolte sub stratul de mucus în adiacență strânsă cu suprafața epitelului, unde neutralizează orice aciditate cu ajutorul enzimei ureaza (*figura 7.10*): enzima catalizează producerea de amoniac din uree, asigurând creșterea pH-ului în jurul bacteriei. Deși este neinvazivă, bacteria provoacă o reacție inflamatorie locală prin eliberarea de citotoxine (VacA, CagA, fosfolipaze, porine), inclusiv și endotoxine (lipopolizaharide).

La majoritatea persoanelor *H. pylori* cauzează o gastrită antrală cu depleția somatostatinei din celulele D (prin efect paracrin somatostatina inhibă celulele G - a se vedea *figura 1.5*), astfel cauzând eliberarea sporită de gastrină din celulele G. Mediul

alcalin format de către HP, la fel stimulează celulele G. Hipergastrinemia stimulează producerea de acid clorhidric din celulele parietale. La majoritatea pacienților acest lucru nu are importanță clinică. Într-un număr mic de cazuri (probabil, la pacienții cu număr mare de celule parietale) efectul este exagerat, cu hiperproducere de acid. Expunerea mucoasei duodenale la acid provoacă apariția în duoden a insulelor de metaplazie gastrică. Colonizarea acestor insule cu *H. pylori* poate duce la duodenită sau ulcer duodenal (*figura 7.11*). Este important de menționat că *H. pylori* colonizează în exclusivitate epiteliul de tip gastric și poate fi depistat în duoden numai pe insulele de metaplazie gastrică.

Asociația dintre *H. pylori* și ulcerul gastric este mai puțin clară, însă *H. pylori* se depistează la majoritatea pacienților cu ulcer gastric cărora nu li se poate incrimina folosirea AINS. Probabil, că în cazul ulcerului gastric *H. pylori* acționează prin reducerea rezistenței mucoasei gastrice față de acid și pepsină.

La aproximativ 1% din persoanele infectate *H. pylori* cauzează o pangastrită, care eventual conduce la atrofie gastrică și hipoclorhidrie. Insuficiența de acid în stomac permite bacteriilor să prolifereze și să producă nitriți mutagenici din nitrații care se conțin în produsele alimentare, astfel sporind riscul de cancer gastric.

Ulcerale cauzate de AINS

Aspirina și alte AINS tradiționale inhibă enzima COX-1 (constituitivă, fiziologică), care catalizează formarea din acidul arahidonic (derivat din fosfolipidele membranei celulare) a prostaglandinelor cu funcții importante în protecția mucoasei (*figura 7.12*). COX-2 este o enzimă inductibilă de către stimulii inflamatori și catalizează sinteza prostaglandinelor modulate ale procesului inflamator acut. Din cauza inhibării sintezei prostaglandinelor protectoare AINS deteriorează mecanismele de apărare a mucoasei atât la nivel preepitelial (modificarea barierii de mucus, scăderea secreției de bicarbonat), cât și epitelial (efectul trofic al PG) și postepitelial (ischemie microvasculară).

Fumatul și stresul

Fumatul și stresul sporesc secreția de acid în stomac și, eventual, cantitatea de acid în duoden. Fumatul, de asemenea, crește indirect concentrația de acid în duoden prin inhibarea producerii de bicarbonat de către mucoasa duodenală și pancreas, ceea ce reduce capacitatea duodenului de a neutraliza acidul venit din stomac.

Un pacient fumător cu ulcer are risc sporit de a face complicații și ulcerul se vindecă mai greu sub influența regimurilor standard de tratament, dacă pacientul continuă să fumeze.

Manifestări clinice

Ulcerul peptic este o afecțiune cronică cu perioade de remisii și exacerbări spontane.

Anamneza bolii nu permite a deosebi cu certitudine ulcerul gastric de cel duodenal și de multe ori nu ne permite să presupunem prezența unui ulcer.

Cel mai caracteristic simptom este *dispepsia de tip ulceros* - durere abdominală recurentă, cu trei trăsături esențiale: localizarea în epigastru; relația în timp cu consumul de alimente și apariția periodică. Însă, acest simptom nu este suficient de sensibil sau specific pentru a servi în calitate de criteriu sigur de diagnostic.

Durerea are intensitate moderată și este caracterizată de bolnavi drept arzătoare, surdă, sâcâitoare sau de tipul "foamei dureroase". Jumătate din pacienți menționează scăderea durerii la administrarea hrăni sau a antiacidelor (mai ales în cazul ulcerului duodenal) și reparația durerii 2-4 ore mai târziu. Însă, mulți pacienți neagă prezența relației dintre durere și alimente sau menționează agravarea durerii de către alimente. Două treimi din pacienții cu ulcer duodenal și o treime din cei cu ulcer gastric menționează dureri nocturne, care îi trezesc din somn.

Studiile endoscopice au arătat că circa 70% dintre pacienții cu durere epigastrică nu au ulcer (*dispepsie funcțională de tip ulceros*), iar 40% dintre pacienții cu leziuni ulceroase confirmate endoscopic neagă prezența durerii abdominale.

Modificarea caracterului durerii și apariția unei dureri intense constante poate sugera penetrarea sau perforarea ulcerului.

Voma ocazională este prezentă la 40% dintre pacienți. Voma persistentă zilnică și scăderea ponderală nu este caracteristică și sugerează obstrucția gastrică sau cancerul gastric.

La o treime din pacienți anamneza este mai puțin caracteristică, mai ales în cazul persoanelor cu vârstă înaintată ce administrează AINS. La aceste persoane durerea poate fi absentă sau ușoară sub formă de greutate în epigastru. Ocazional unicele simptome sunt anorexia și greața sau senzația de umplere excesivă după mâncare.

Unii pacienți se prezintă cu complicații ale ulcerului fără a menționa simptome în anamneză (ulcere silențioase). Jumătate din ulcerele induse de AINS sunt asimptomatice.

Examenul fizic la pacientul cu ulcer este deseori normal. La palparea profundă se poate evidenția durere moderată, localizată în epigastru.

Investigații

Testele de laborator în ulcerul fără complicații sunt de obicei normale.

Anemia poate exprima hemoragia acută sau cronică. Leucocitoza sugerează penetrarea sau perforarea ulcerului. Creșterea amilazei serice la un pacient cu durere epigastrică severă poate indica penetrarea ulcerului în pancreas.

Tabelul 7.5
METODE DE DIAGNOSTICARE A INFECȚIEI CU *H. PYLORI*

Teste	Avantaje	Dezavantaje
<i>Neinvazive</i> <i>Serologice</i>	Rapiditatea	Sensibilitate și specificitate joase. Nu diferențiază infecția curentă de cea din trecut.
<i>Testul respirator</i>	Sensibilitate și specificitate înalte	Folosesc substanțe radioactive. Necesită aparataj costisitor.
<i>Invazive</i> <i>Histologice</i> (endoscopie cu biopsie)	Sensibilitate și specificitate înalte	Durează câteva zile Ocazional rezultate fals negative
<i>Testul rapid la urează</i> <i>Cultivarea</i>	Ieftin, rapid, specific Standard de aur Definește sensibilitatea la antibiotice	Insensibil Lent și laborios Insensibil

Stabilirea diagnosticului se face prin intermediul examenului endoscopic sau radiologic cu substanță baritată. Endoscopia este preferată pentru precizia superioară, posibilitatea biopsiei leziunilor suspecte și determinării *H. pylori* în materialul biptic/amprenta de mucoasă gastrică.

Sensibilitatea metodei radiologice pentru diagnosticul ulcerului este în funcție de mai mulți factori: mărimea și localizarea ulcerului, experiența medicului radiolog,



Fig. 7.13
Aspecte radiologice de nișă gastrică benignă.

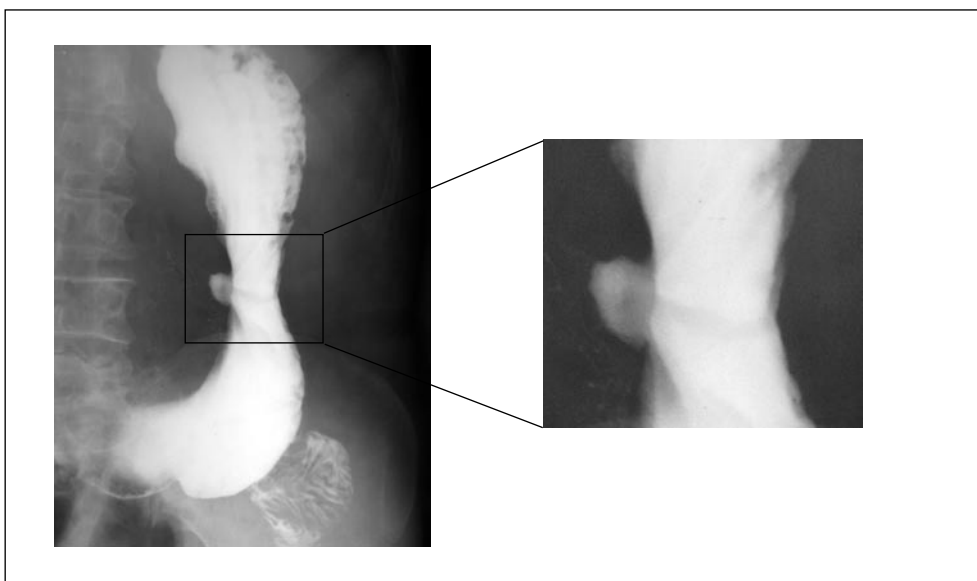


Fig. 7.14
Aspect radiologic de nișă gastrică benignă.

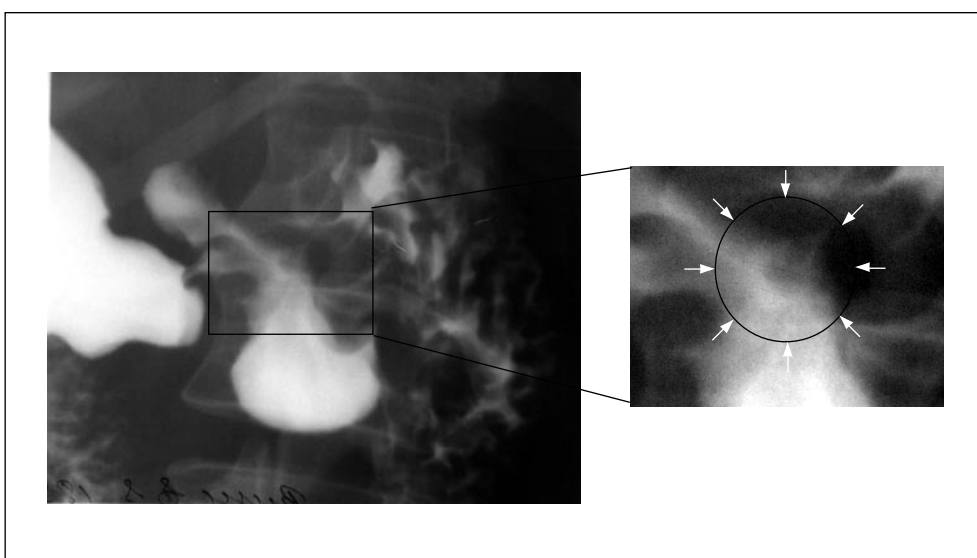


Fig. 7.15
Aspect radiologic de ulcer duodenal.
(Examenul în decubit ventral)

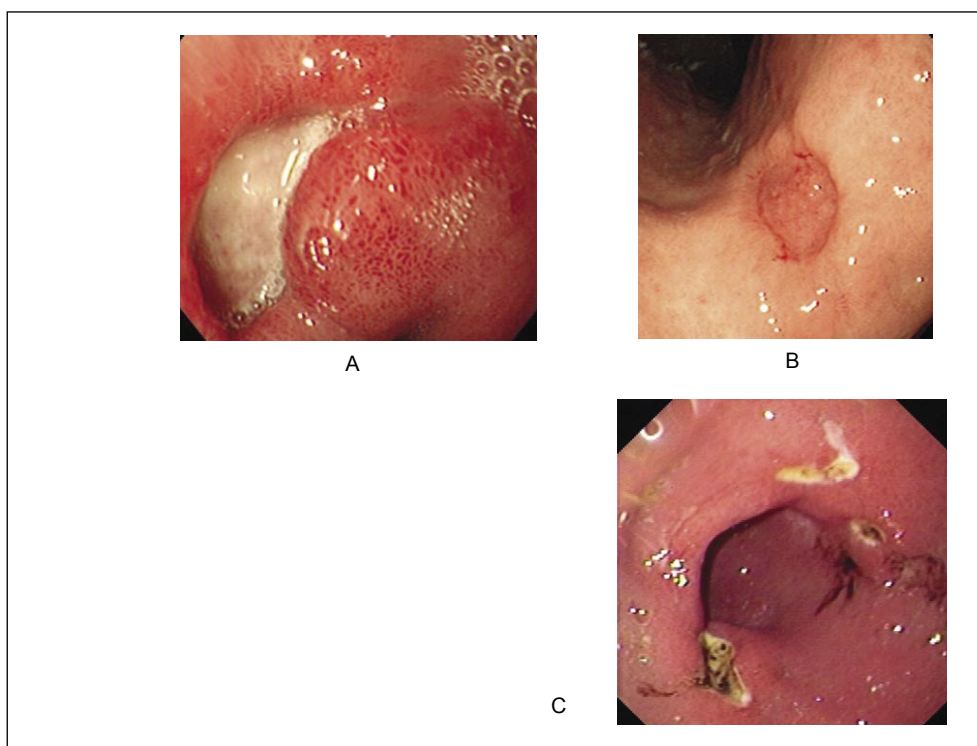


Fig. 7.16

Aspecte endoscopice de ulcere gastroduodenale.

A - nișă duodenală ovală; B - nișă gastrică rotundă; C - nișă gastrică neregulată, ulceratăii acute.

(Colecția doctor Lisnic G.)

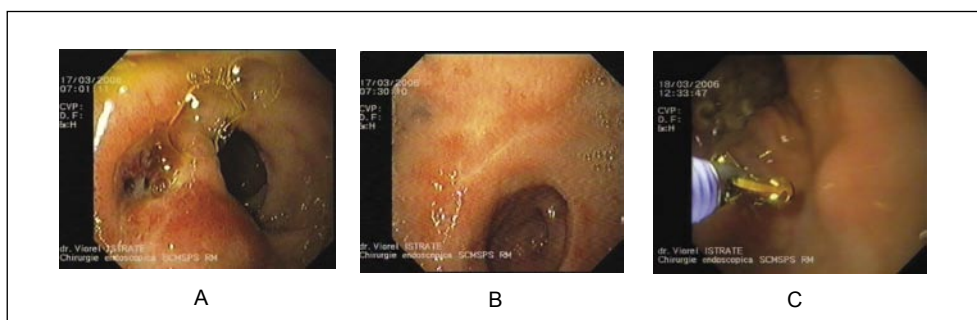


Fig. 7.17

A - ulcer cronic bulbar; B - cicatrice postulceroasă la nivelul mucoasei duodenale;

C - biopsie endoscopică cu forțeps la nivelul stomacului.

(Colecția doctor Istrate V.)

buna cooperare a pacientului, tehnica radiologică utilizată (mai eficiente fiind tehnica de compresie, de dublu contrast, duodenografia hipotonă).

Sarcinile examenului radiologic constau în identificarea craterului ulceros (prezența bariului la nivelul nișei), depistarea modificărilor secundare la nivelul stomacului și duodenului (pliuri convergente către craterul ulceros, deformări regionale datorate spasmului, edemului sau cicatricii), precum și diferențierea nișei gastrice benigne de cea malignă. Semnele radiologice care indică caracterul benign al nișei gastrice sunt:

- proiecția nișei în afara lumenului gastric;
- simetricitatea, convergența și vizibilitatea pliurilor mucoasei gastrice până la marginile nișei sau până la zona de edem periulceros;
- eventuala prezență a unui colet radiotransparent regulat (datorat edemului), care înconjoară craterul ulceros;
- eventuala prezență a unei linii radiotransparente de aproximativ 1 mm grosime, care înconjoară craterul (linia Hampton) și care semnifică tranziția abruptă dintre mucoasa normală și craterul ulceros;
- prezența incizurii spastice pe peretele opus nișei.

Chiar dacă un ulcer gastric este evidențiat la examenul radiologic, este necesară endoscopia cu biopsie pentru a exclude un proces malign și, ulterior, pentru a confirma vindecarea ulcerului după cura de tratament. În cazul ulcerelor duodenale descoperite radiologic endoscopia nu este necesară pentru că ulcerele duodenale excepțional de rar sunt maligne. Din contra, 3-5% dintre ulcerele gastrice cu aspect benign se dovedesc a fi tumori maligne.

Infecția cu *H. pylori* se poate confirma prin diverse metode (tabelul 7.5). La pacienții cu diagnosticul de ulcer confirmat prin endoscopie se efectuează testul rapid la urează sau examenul histologic. Dacă diagnosticul de ulcer se stabilește radiologic, atunci prezența *H. pylori* se determină prin metode neinvazive: teste serologice, testul respirator, teste moleculare. Inhibitorii pompei protonice pot cauza rezultate fals-negative în cazul testului respirator și testului cu antigen în masele fecale. Ei trebuie sistați cel puțin șapte zile până la efectuarea acestor teste.

Diagnostic diferențial

Ulcerul peptic trebuie diferențiat de alte cauze de durere în epigastru. Mai mult de jumătate din persoanele cu dispepsie nu au o explicație organică pentru simptome și sunt diagnosticați cu dispepsie funcțională. Alte afecțiuni ce pot simula ulcerul sunt refluxul gastroesofagian, afecțiunile căilor biliare, pancreatita, insuficiența coronariană, insuficiența mezenterială, neoplasmul intraabdominal (gastric, pancreatic și hepatic), sindromul de intestin iritabil, afecțiunile inflamatorii ale intestinului și altele.

Exemple de formulare a diagnosticului

1. Ulcer cronic duodenal, activ, localizat pe peretele anterior al bulbului duodenal (tip rotund cu diametrul 1 cm), *H. pylori* pozitiv.
2. Ulcer gastric *H. pylori* negativ, localizat pe mica curbura în stadiul de cicatrizare roșie.
3. Ulcer gastric "gigant" la nivelul zonei prepilorice (rotund cu diametrul 25 mm), *H. pylori* pozitiv cu o stenoză piloroduodenală subcompensată.
4. Ulcere duodenale duble ("kissing ulcers"), localizate pe fața anterioară și posterioară a bulbului duodenal (tip liniar cu lungimea de 6-8 mm și lățimea 2 mm) *H. pylori* pozitive.

Tratament medicamentos

Pacienții trebuie încurajați să aibă o dietă echilibrată cu mese la intervale regulate de timp. Dietele restrictive nu sunt justificate și nu se recomandă un regim dietetic special. Fumatul și AINS trebuie evitate. Alcoolul în cantități moderate nu este dăunător.

Tratamentul medicamentos al ulcerului peptic se efectuează cu trei categorii de preparate: agenți antisecretori, agenți protectori ai mucoasei și preparate împotriva *HP*.

Agenții antisecretori

1. *Inhibitorii pompei protonice*. Aceste substanțe se leagă covalent cu enzima H^+-K^+ -ATPaza și o inactivează permanent. IPP sunt cei mai puternici inhibitori ai secreției stomacale de acid. Agenții disponibili (omeprazol, rabeprazol, lansoprazol, pantoprazol și ezomaprazol) inhibă peste 90% din secreția acidă a stomacului, în comparație cu doar 65% realizate de antagoniștii receptorilor H_2 . Fiecare preparat din această clasă realizează cicatrizarea a peste 90% de ulcere duodenale după patru săptămâni de utilizare și 90% de ulcere gastrice după opt săptămâni de utilizare în doză unică pe zi. În comparație cu antagoniștii receptorilor H_2 , inhibitorii pompei protonice oferă ameliorarea mai rapidă a durerii și vindecarea mai accelerată a ulcerului.

Preparatele din acest grup se caracterizează printr-un profil de siguranță deosebit de bun. La 10% din pacienți ce administrează cronic IPP nivelul seric de gastrină crește semnificativ (peste 500 pg/ml) datorită dispariției *feedback*-ului negativ (scăderea prelungită a secreției de HCl). Acest lucru este asociat cu hiperplazia celulelor enterocromafine din stomac la oameni și apariția tumorilor carcinoide gastrice la șobolani. Însă experiența clinică de peste 10 ani cu acești agenți nu a demonstrat efecte adverse semnificative la oameni.

IPP sunt componentă importantă a regimurilor de eradicare a *H. pylori*.

2. *Antagoniștii receptorilor H_2* . La moment sunt disponibile patru preparate din această clasă: cimetidina, ranitidina, famotidina și nizatidina. Toți agenții inhibă eficient secreția bazală (nocturnă) de acid gastric, și mai puțin secreția acidă stimulată de gastrină (postprandială). Rata de vindecare a ulcerelor duodenale și gastrice este de

Tabelul 7.6

**RECOMANDĂRI TERAPEUTICE ACTUALE PENTRU TRATAMENTUL
ULCERULUI GASTRIC ȘI DUODENAL**

<i>Medicamente</i>	<i>Tratamentul de atac</i>	<i>Tratamentul de întreținere</i>
<i>Antagoniștii de H₂-receptori (se administrează într-o singură doză seara)</i>		
Cimetidina	800 mg	400 mg
Ranitidina	300 mg	150 mg
Nizatidina	400 mg	200 mg
Famotidina	40 mg	20 mg
<i>Inhibitorii pompei de protoni (se administrează într-o singură doză dimineața)</i>		
Omeprazol	20 mg	20 mg
Lansoprazol	30 mg	30 mg
Rabeprazol	20 mg	20 mg
Pantoprazol	40 mg	40 mg
		Sucralfat 1 g x 2 ori/zi Misoprostol 200 μg x 3 ori/zi (pentru profilaxia ulcerelor induse de AINS)
<p><i>Durata tratamentului de atac:</i> 4 săptămâni pentru ulcerul duodenal; 8 săptămâni pentru ulcerul gastric.</p> <p><i>Durata tratamentului de întreținere nu este standardizată:</i> 2 ani pentru ulcerul recidivant necomplicat; 5 ani pentru ulcerul recidivant complicat.</p> <p><i>Terapia de întreținere</i> doar pentru pacienții din grupul cu risc crescut de recidivă: - istoric de complicații; - recidive frecvente; - ulcerul refractar (cel la care vindecarea nu este evidentă după 8 săptămâni de tratament pentru UD și după 12 săptămâni pentru UG); - ulcerul gigant; - pacienții HP-negativi; - pacienții, la care terapia de eradicare a HP a eșuat.</p>		

85-90% după șase și, respectiv, opt săptămâni de tratament.

Toate preparatele sunt tolerate bine și efectele adverse serioase sunt rare. Cimetidina se folosește rar datorită blocării citocromului hepatic P₄₅₀ (cu sporirea concentrațiilor serice ale teofilinei, warfarinei, lidocainei și fenitoiniei); efectul antian-drogenic (ginecomastie, impotență) a fost semnalat la dozele mari, utilizate în trecut în sindromul Zollinger-Ellison.

În terapia antisecretorie se distinge etapa inițială - *tratamentul de atac*, după care urmează *tratamentul de întreținere* pentru pacienții din grupul cu risc crescut de recidivă (tabelul 7.6).

Tabelul 7.7

TRATAMENTUL ULCERULUI PEPTIC în SUA (CMDT, 2002)

Ulcer activ asociat cu *H. pylori*

1. Eradicarea infecției, folosind unul din următoarele regimuri terapeutice timp de 10-14 zile

a) IPP 2 ori/zi (de exemplu, omeprazol 20 mg 2 ori/zi)

asociat cu

- claritromicină 500 mg 2 ori/zi + amoxicilină 1 g 2 ori/zi

sau cu

- claritromicină 500 mg 2 ori/zi + metronidazol 500 mg 2 ori/zi

sau (în caz de eșec) cu

- subsalicilat de bismut 2 pastile 4 ori/zi + tetraciclină 500 mg 4 ori/zi + metronidazol 250 mg 4 ori/zi

b) ranitidină bismut citrat 400 mg 2 ori/zi + claritromicină 500 mg 2 ori/zi + amoxicilină 1g (**sau** tetraciclină 500 mg **sau** metronidazol 500 mg) 2 ori/zi

2. După finisarea curei de eradicare (de 10-14 zile) tratamentul continuă cu IPP o dată pe zi sau inhibitor al receptorilor H₂ timp de 4-8 săptămâni.

Ulcer activ fără *H. pylori*

Se vor lua în considerare alte cauze: AINS, sindrom Zollinger-Ellison, neoplasm gastric.

Opțiuni de tratament:

- inhibitori ai pompei de protoni:

a) ulcer *duodenal necomplicat*: tratament timp de 4 săptămâni înainte de micul dejun (de exemplu, omeprazol 20 mg o dată pe zi, lansoprazol 15 mg o dată pe zi)

b) ulcer *duodenal complicat sau ulcer gastric*: tratament timp de 8 săptămâni în două prize (de exemplu, omeprazol 20 mg 2 ori/zi, lansoprazol 15 mg 2 ori/zi)

- antagoniști ai receptorilor H₂:

a) ulcer duodenal necomplicat: o dată pe zi înainte de somn timp de 6 săptămâni

b) ulcer gastric necomplicat: 2 ori/zi timp de 8 săptămâni

În ulcerelor complicate nu sunt recomandați antagoniștii receptorilor H₂.

Profilaxia recurențelor

1. Ulcerul indus de AINS: tratamentul profilactic rezervat pacienților cu risc mare (antecedente de boală ulceroasă sau complicații ale ulcerului, tratament cu corticosteroizi sau cu anticoagulante, vârsta peste 70 ani cu importante comorbidități).

Opțiuni:

- IPP o dată pe zi;

- folosirea AINS COX-2 selective (rofecoxib, celecoxib);

- misoprostol (în circumstanțe speciale): 200 μg 3-4 ori/zi.

2. Terapia cronică "de menținere" (indicată pacienților cu ulcere recurente care sunt *H. pylori*-negativi sau la care au eșuat tentativele de eradicare):

- IPP o dată pe zi înainte de micul dejun sau

- antagoniști ai receptorilor H₂ o dată pe zi înainte de somn

Agenții protectori ai mucoasei

Sucralfatul, bismutul, misoprostolul și dozele mici de antiacizi cu conținut de aluminiu promovează vindecarea ulcerului prin sporirea mecanismelor de apărare a mucoasei. Din cauza eficacității și profilului de siguranță superioare ale agenților antisecretori, sucralfatul și celelalte substanțe mucoprotectoare nu mai sunt preparate

de primă linie în tratamentul ulcerelor active.

Antiacidele sunt folosite la nevoie pentru suplimentarea agenților antisecretori în primele zile de tratament din cauza efectului rapid asupra simptomelor. Majoritatea antiacidelor au în componența lor săruri de calciu, aluminiu sau magneziu. Compușii de calciu pot cauza constipație, iar compușii de magneziu provoacă diaree. Compușii aluminiului inhibă absorbția digoxinei, tetraciclinei și a fosfaților alimentari. Majoritatea antiacidelor au un conținut mare de ioni de sodiu și pot exacerba insuficiența cardiacă.

Sucralfatul este uneori folosit la pacienții cu ulcere refractare. El se leagă cu factorul de creștere a fibroblaștilor de la baza ulcerăției, formând o barieră protectoare împotriva bilei, acidului și pepsinei.

Bismutul posedă acțiune antibacteriană directă pe *H. pylori* și este inclus în unele scheme de eradicare. Mai favorizează vindecarea ulcerului prin stimularea producerii bicarbonatului și prostaglandinelor de către mucoasă. Preparatele de bismut sunt bine tolerate, pot produce o înnegrire a scaunelor.

Misoprostolul este un analog de prostaglandină, care sporește secreția gastroduodenală de bicarbonat și mucus. El este eficient în profilaxia ulcerelor cauzate de AINS neselective, dar trebuie administrat de trei sau patru ori pe zi și cauzează diaree la 10-20% de pacienți, de aceea este astăzi folosit mai rar.

Preparatele împotriva *H. pylori*

Comitetul European privind tratamentul de eradicare a infecției *Helicobacter pylori* (Maastricht 2, anul 2000) recomandă un regim terapeutic din trei medicamente (*tripla terapie*) pentru minimum 7 zile:

- un inhibitor al pompei de protoni (omeprazol 20 mg x 2 ori/zi sau lansoprazol 30 mg x 2 ori/zi sau pantoprazol 40 mg x 2 ori/zi)
- asociat cu metronidazol 500 mg x 2 ori/zi + claritromicină 500 mg x 2 ori/zi (sau amoxicilină 1000 mg x 2 ori/zi + claritromicină 500 mg x 2 ori/zi - în caz de HP rezistent la metronidazol).

Cvadrupla terapie (indicată în cazul eșecului triplei terapii) asociază:

- citrat coloidal de bismut 120 mg x 4 ori/zi;
- metronidazol 500 mg x 3 ori/zi;
- tetraciclină 500 mg x 4 ori/zi;
- IPP (omeprazol 40 mg/zi sau lansoprazol 60 mg/zi).

În majoritatea centrelor medicale din SUA schema curentă este terapia triplă timp de 10-14 zile cu un IPP + amoxicilină + claritromicină. Dacă această schemă nu este eficientă, se poate recurge la tratamentul cu patru preparate: IPP + bismut subsalicilat + tetraciclină + metronidazol (*tabelul 7.7*).

Rezistența se dezvoltă rapid la metronidazol și claritromicină, însă nu și la amoxicilină sau tetraciclină. În SUA, de exemplu, până la 50% din tulpini sunt rezistente la metronidazol, iar 7% sunt rezistente la claritromicină.

Tratament chirurgical

Indicațiile principale pentru intervenția chirurgicală de urgență sunt perforarea și hemoragia. Indicațiile absolute mai includ suspiciunea de cancer gastric, stenoza decompensată.

Indicații relative sunt: ulcerul refractar, ulcerele penetrante, intoleranța/non-complianța la tratamentul medical, stările cu risc sporit de a dezvolta complicații (corticoterapia cronică, tratamentul cronic cu AINS, ulcerul gigant), dorința pacientului.

Intervențiile chirurgicale pentru ulcer sunt:

1. *fără rezecție gastrică:*

- vagotomie (trunculară, proximală, supraselectivă);
- piloroplastie;
- gastroenteroanastomoză.

2. *cu rezecție gastrică:*

- antrectomie;
- hemigastrectomie;
- gastrectomie subtotală (rezecție 2/3 din stomac);
- anastomoze: terminoterminală Billroth I (Pean-Billroth I); terminolaterală Billroth II (Pean-Billroth II).

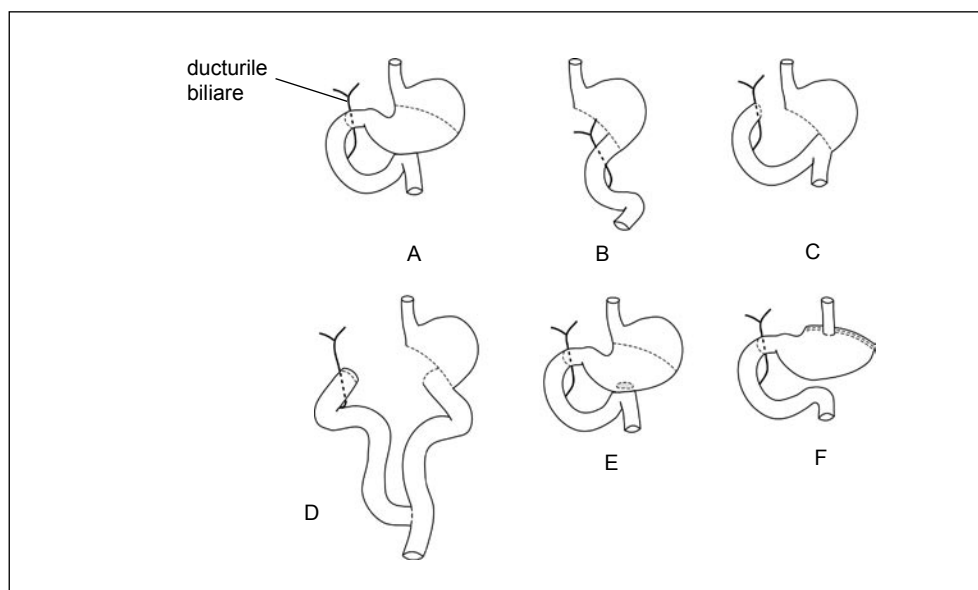


Fig. 7.18

Tipuri de gastrectomie (schemă).

- A - stomacul normal; B - rezecția Billroth I; C - rezecția Billroth II; D - gastroectomia distală subtotală (Roux-en-Y); E - gastroenterostomă posterioară; F - anastomoză esofagogastrică cu piloroplastie.

**STADIILE FORREST ALE HEMORAGIEI DIGESTIVE SUPERIOARE LA EXAMENUL
ENDOSCOPIC**

I. Leziune prezentă cu hemoragie activă
I a - sângerare în jet
I b - sângerare laminară
II. Leziune prezentă cu stigmat de hemoragie recentă
II a - vase vizibile
II b - chiaguri
II c - membrane hemactice
III. Leziune prezentă fără stigmat sau lipsa leziunii

3. rezecție gastrică cu vagotomie.

Operația de elecție pentru un ulcer gastric cronic care nu se cicatrizează este gastrectomia parțială, preferabil cu anastomoză de tip Billroth I. Pentru ulcerile duodenale nu se mai recomandă intervențiile de vagotomie cu drenaj (piloroplastie sau gastroenterostomie) sau vagotomie înalt selectivă.

Complicațiile ulcerului peptic

Hemoragia gastrointestinală

Aproximativ 50% din cazurile de hemoragie gastrointestinală superioară se datorează ulcerului peptic. Semnele frecvente cu care se prezintă pacientul sunt melena sau hematemeza. Circa 80% de hemoragii se opresc de la sine.



Fig. 7.19

Examenul baritat al stomacului arată contrastarea de căi biliare - ulcer penetrant; se mai observă orizontalizarea porțiunii antrale gastrice.
(Colecția doctor Pripa V.)

Lavajul nazogastric care demonstrează "zațul de cafea" sau sânge roșu aprins confirmă sursa la nivelul tractului superior. Procedura preferată de diagnostic este endoscopia. Ea permite și efectuarea intervențiilor terapeutice, precum injectarea de epinefrină în jurul vasului care sângerează sau termocoagularea.

Tratamentul medicamentos în hemoragiile ulceroase se face cu IPP administrați intravenos sau peroral în doze mari. Alte preparate cu rol mai puțin definit sunt somatostatina și octreotidul administrate intravenos.

Tratamentul chirurgical este necesar în ulcerele cu risc sporit de repetare a hemoragiei (acest risc se determină la endoscopie) sau în ulcerele cu hemoragie persistentă în pofida tratamentului hemostatic.

Perforarea ulcerului

Mai des perforază ulcerele localizate pe peretele anterior al stomacului sau duodenului. Ulcerele duodenale perforază mai des decât cele gastrice. Perforarea duce la o peritonită chimică, care cauzează durere abdominală generalizată severă și instalată brusc. Poate apărea durerea în umăr cauzată de iritarea diafragmului.

Matitatea ficatului se poate diminua din cauza apariției aerului sub diafragm. La acești pacienți radiografia abdominală în poziție verticală demonstrează aer intraperitoneal în 75% cazuri și este diagnostică. În celelalte cazuri se administrează peroral contrast hidrosolubil (masa baritată este contraindicată).

Circa 40% de perforări se acoperă spontan cu oment sau organele adiacente. Dogma chirurgicală tradițională susținea că majoritatea pacienților cu ulcere perforate trebuie să fie operați de urgență prin laparotomie. În prezent această abordare se modifică în favoarea unui tratament mai conservativ.

Penetrarea ulcerului

Un ulcer localizat pe peretele posterior al stomacului sau al duodenului poate penetra în structurile adiacente, precum pancreas, ficat sau căile biliare. Pacienții se prezintă cu modificarea intensității și ritmicității durerii ulceroase. Durerea devine mai severă și constantă, poate iradia în spate și nu răspunde la antiacide sau alimente.

Obstrucția gastrică

Obstrucția gastrică se datorează edemului sau îngustării cicatriceale a pilorului sau bulbului duodenal. Simptomele frecvente sunt sașietatea precoce, voma și scăderea ponderală. La examenul fizic se poate atesta zgomotul de succsiune gastrică. Prezența undelor vizibile de peristaltism gastric este un semn diagnostic. Examenul endoscopic se efectuează cu scop diagnostic și curativ prin dilatare cu balon. Cazurile refractare se tratează chirurgical prin vagotomie și piloroplastie sau antrectomie.

De reținut

Ulcerul reprezintă un defect al mucoasei gastrice sau duodenale, care depășește în profunzime musculara mucoasei, fiind înconjurat de un infiltrat celular inflamator.

Ulcerul este o boală cu etiologii multiple. Cele mai multe cazuri (80-90% din ulcerele duodenale și 60-70% din ulcerele gastrice) au ca agent etiologic *Helicobacter pylori* (HP). A doua categorie etiologică este utilizarea de AINS (determină mai adesea ulcere gastrice). Printre factorii de mediu importanți este și fumatul, iar predispoziția genetică duce la hipersecreția de acid și pepsină fără o cauză decelabilă.

Simptomele nu sunt suficient de sensibile nici specifice pentru a distinge dispepsia organică ulceroasă (prezența ulcerului) de dispepsia de tip ulceros funcțională (în absența ulcerului).

Examenul endoscopic este o metodă inofensivă, foarte sensibilă și cu specificitate înaltă în detectarea afecțiunilor gastroduodenale.

Complicații ale ulcerului gastroduodenal sunt hemoragia gastrointestinală, perforarea, penetrarea și obstrucția gastrică ("stenoza pilorică").

Rolul dietei în evoluția ulcerului nu este stabilit. Dietele restrictive nu sunt justificate și nu se recomandă un regim dietetic special, cu excepția alimentelor rău tolerate. Fumatul și AINS trebuie evitate.

Pe termen scurt scopul tratamentului este cicatrizarea craterului ulceros, ameliorarea simptomelor și eradicarea *Helicobacter pylori* (atunci când prezent).

Cicatrizarea ulcerului se poate atinge cu diferite medicamente antisecretoorii (blocante de receptori H₂-histaminici, inhibitori ai pompei protonice), chiar dacă ele sunt lipsite de efecte pe HP. Tratamentul anti-helicobacter sporește rata cicatrizărilor.

Tratamentul antisecretor reduce riscul recurențelor fără a modifica evoluția naturală a bolii. Eradicarea HP constituie metoda de elecție în profilaxia recurențelor pe termen scurt și pe termen lung și în prevenirea complicațiilor bolii.

NEOPLASMELE STOMACULUI

Neoplasmele stomacului sunt predominant maligne, iar majoritatea absolută (90-95%) din cele maligne constituie adenocarcinoamele. Celelalte neoplasme sunt limfoamele (mai ales limfomul non-Hodgkin), carcinoizii și sarcoamele, precum leiomiiosarcomul. Neoplasmele benigne sunt leiomiioamele și lipoamele.

Adenocarcinomul stomacului

Epidemiologie

Adenocarcinomul gastric este cea mai frecventă tumoră gastrică. Există o variație foarte mare în ceea ce privește incidența cancerului gastric. Este o maladie frecventă la bărbații din regiunea tropicală a Americii de Sud și din Europa de Est. Adenocarcinomul gastric este cel mai frecvent cancer în China și Japonia, indiferent de sex. Cancerul gastric apare între 50-70 ani și este rar întâlnit la persoane sub 30 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. Aproximativ 20% apar în zona cardiei și această localizare se întâlnește tot mai frecvent în ultimul timp.

Etiologie

Factorii de risc pentru apariția adenoarcinomului gastric pot fi împărțiți în cei de mediu și genetici, precum și afecțiuni precursore (*tabelul 7.9*). Ulcerele gastrice benigne nu sporesc riscul de dezvoltare a cancerului gastric.

Infecția cu *H. pylori* poate conduce la gastrită atrofică cronică și cancer gastric distal. Deși majoritatea persoanelor infectate cu *H. pylori* au secreție acidă normală sau crescută, un număr mic de persoane devin hipo- sau aclorhidrici și aceste persoane au risc sporit de apariție a cancerului. Se estimează că între 60-70% din cancerele gastrice distale pot fi atribuite *H. pylori*. Sub 1% din persoanele infectate cronic cu *H. pylori* vor dezvolta cancer.

Patogenie

Histologic adenocarcinomul gastric poate fi împărțit în două tipuri: intestinal și difuz. Tipul intestinal (care este mai frecvent) apare de obicei în partea distală a stomacului și se prezintă sub formă de ulcerăție. Acest tip apare pe regiuni de metaplazie intestinală și are trăsături histologice asemănătoare cu epiteliul intestinal.

Tipul difuz apare din mucoasa gastrică normală și se manifestă prin îngroșarea răspândită a stomacului (*figura 7.21B*), mai ales în regiunea cardiei, deseori afectează persoane mai tinere și este slab diferențiat histologic. Tipul difuz se poate prezenta sub formă de linită plastică (*linitis plastica*) - stomac neextensibil cu absența pliurilor și lumen îngustat ca urmare a infiltrării pereților cu celule tumorale. (*Linitis plastica*)

Tabelul 7.9

AFECȚIUNI PREDISPOZANTE SAU ASOCIATE CU CANCERUL GASTRIC

Factori de mediu

Infecția cu *H. pylori*;
Dietetici: exces de sare (produse murate), nitrați/nitriți, glucide, produse afumate;
deficit de fructe, legume, vitamine A și C;
Statut socio-economic nefavorabil;
Fumatul;
Alcoolul;

Factori genetici

Cancer gastric familial (rar);
Asociere cu cancer colorectal ereditar non-polipos (HNCC);
Grupa sanguină A;
Polipoză adenomatoasă familială;

Afecțiuni predispozante

Gastrita cronică, mai ales gastrita atrofică cu sau fără metaplazie intestinală;
Anemia pernicioasă;
Metaplazia intestinală;
Polipi gastrici adenomatoși mai mari de 2 cm;
Bont post-gastrectomie;
Displazie epitelială gastrică;
Boala Menetrier (gastropatia hipertrofică).

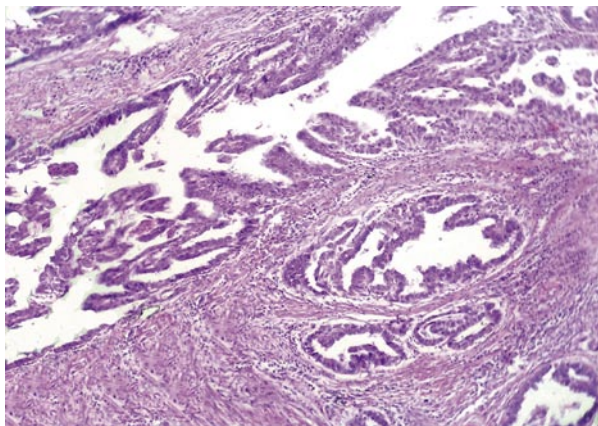


Fig. 7.20

Adenocarcinom gastric papilar; structuri papilare polimorfe, care infiltrează stratul muscular al peretelui gastric.
(Colecția profesor Vataman V.)

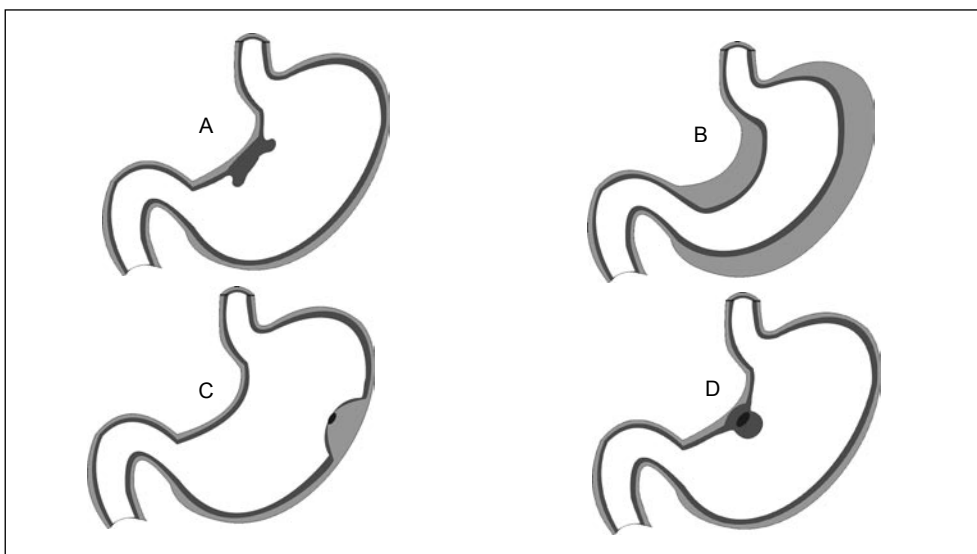


Fig. 7.21

Unele neoplazii gastrice (schemă).

A - carcinom ulcerat; B - carcinom difuz infiltrativ parietal (*linitis plastica*);
C - leiomiom; D - polip gastric.

mai poate fi cauzată și de alte afecțiuni, precum limfomul, tuberculoza, sifilisul sau amiloidoza.)

Morfologic tumorile pot fi clasificate în polipoide, ulcerante, fungiforme, difuze (*linitis plastica*) și cu răspândire superficială (cancere precoce).

Manifestări clinice

Cancerul gastric incipient, respectiv cel care nu a penetrat în musculara proprie, este asimptomatic în peste 80% dintre cazuri. Restul pacienților pot prezenta un sindrom dispeptic ulceros.

Cei mai mulți dintre pacienți sunt diagnosticați în forme avansate.

Cancerle avansate se prezintă cu scădere ponderală la 2/3 dintre pacienți și durere de tipul celei ulcerose la 50% dintre pacienți. Anorexia și greața apar la 1/3 din pacienți. Senzația de sațietate precoce, hematemeza și melena se întâlnesc mai rar. Tumorile cardiei se pot prezenta cu disfagie din cauza obstruării joncțiunii esofago-gastrice (figura 4.26).

Deseori este prezentă anemia din cauza hemoragiei oculte.

Examenul fizic poate fi normal, însă de multe ori se depistează scădere ponderală și semnele anemiei. Rareori (la mai puțin de o cincime din pacienți) poate fi palpată o formațiune de volum în zona epigastriacă. Icterul sau ascita pot indica un proces metastatic. Ocazional tumoarea afectează nodulii limfatici supraclaviculari pe stânga

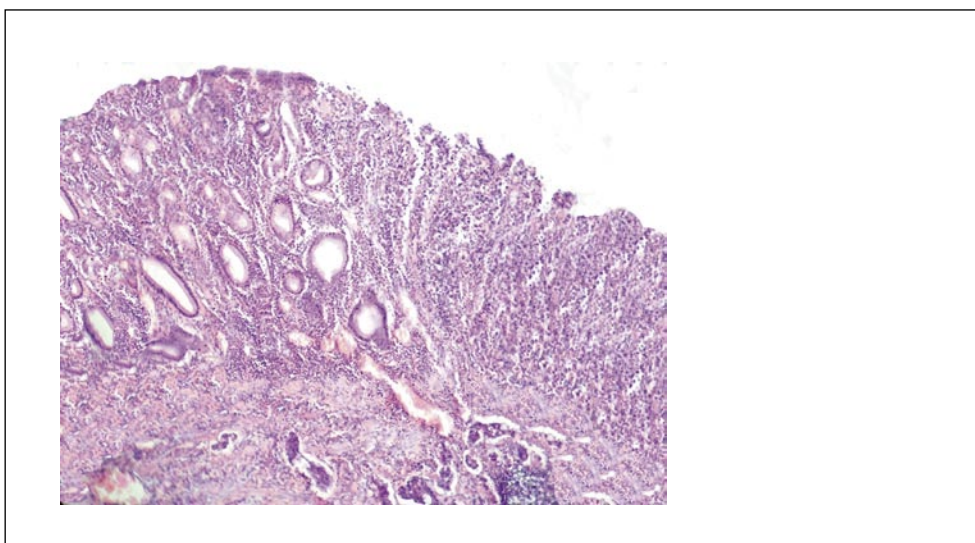


Fig. 7.22

Aspect morfologic în carcinom gastric nediferențiat
 În mucoasa gastrică (partea dreaptă) desenul glandular estompat, zonă compactă de țesut carcinomatos, constituit din celule nediferențiate, polimorfe, care străbat musculara mucoasei, formând și emboli în vasele limfatice mici.
 (Colecția doctor Pretula R.)

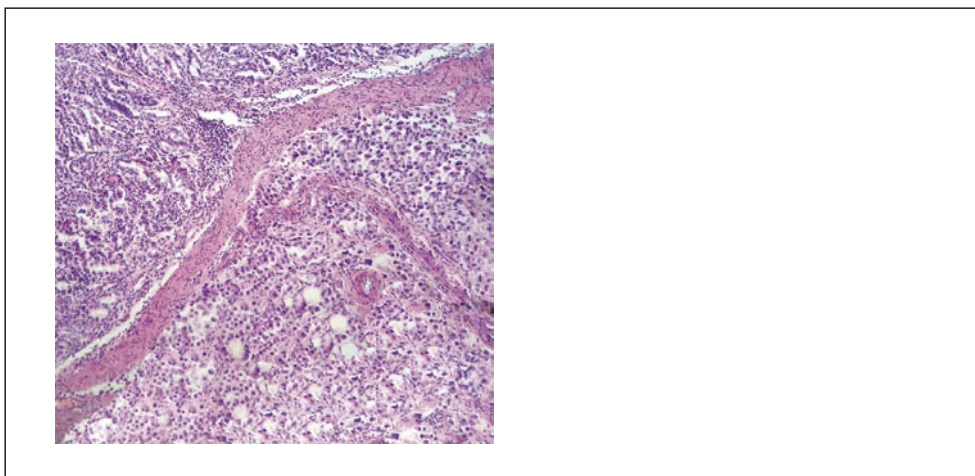


Fig. 7.23

Aspect morfologic în carcinom gastric nediferențiat din celule "în inel cu pecete"; țesutul carcinomatos infiltrază peretele gastric sub musculara mucoasei, fiind constituit din celule mari cu citoplasma bogată, nucleul deplasat spre membrană.
 (Din colecția profesor Vataman V.)

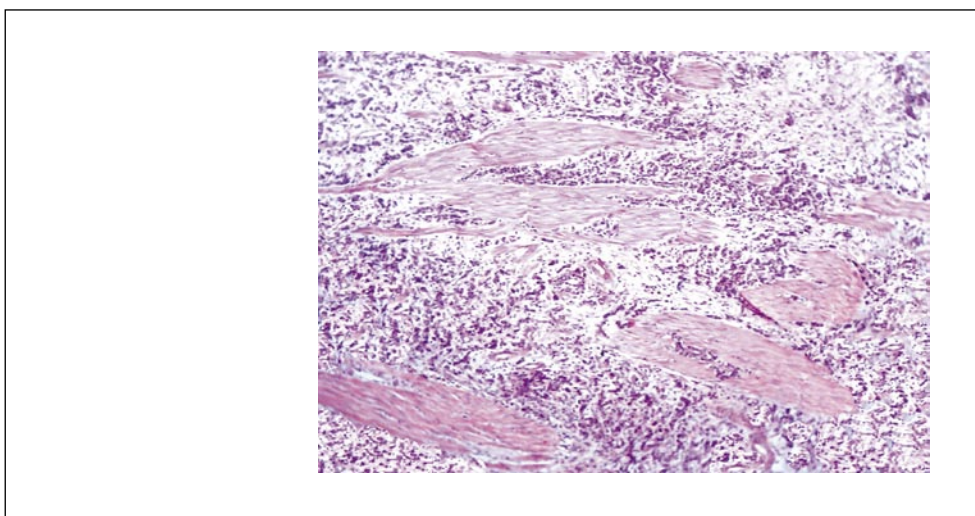


Fig. 7.24
 Aspect morfologic în carcinomul gastric nediferențiat.
 Infiltrația stratului muscular.
 (Colecția profesor Vataman V.)

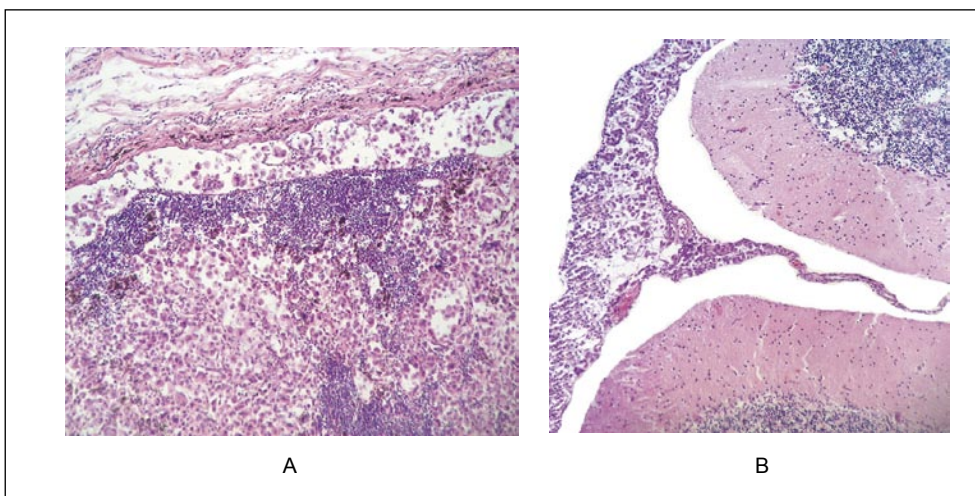


Fig. 7.25
 Aspect morfologic de metastaze de carcinom gastric nediferențiat.
 A - în limfoganglion regional: celule canceroase "în inel cu pecete" în sinusul subcapsular și în stratul cortical al ganglionului limfatic; B - în leptomeninge: celule canceroase "în inel cu pecete" în leptomeninge în regiunea cerebelului.
 (Din colecția profesor Vataman V.)

Tabelul 7.9
CLASIFICAREA TNM A CANCERULUI GASTRIC

Tumoare	
T ₁	Tumoare limitată la mucoasă sau submucoasă
T ₂	Tumoarea implică stratul muscular propriu
T ₃	Tumoarea implică seroasa fără atingerea structurilor învecinate
T ₄	Tumoarea implică seroasa cu atingerea structurilor învecinate
Noduli limfatici	
N ₀	Lipsa metastazelor în nodulii limfatici
N ₁	Afectarea regională a nodulilor limfatici în limitele a 3 cm de la tumoare pe curbura mare sau mică
N ₂	Afectarea regională a nodulilor limfatici situați la peste 3 cm de la tumoare
N ₃	Afectarea altor noduli limfatici intraabdominali nerezecabili
Metastaze	
M ₀	Lipsa metastazelor la distanță
M ₁	Prezența metastazelor la distanță

(nodulul Virchow), ombilicul (nodulul maicii Mary Joseph) sau ovarele (tumoarea Krukenberg). Rareori pot apărea fenomene paraneoplastice, precum *acanthosis nigricans* (leziuni supradenivelate și hiperpigmentate în regiunile flexoare ale pielii), tromboflebita superficială migratoare (semnul Trousseau) sau dermatomiozita. Metastazele se întâlnesc cel mai des în ficat, plămâni, peritoneu și măduva osoasă. Carcinomatoza peritoneală poate duce la ascită malignă care nu răspunde la diuretice.

Diagnostic și stadializare

Nu există markeri de laborator de precizie suficientă pentru diagnosticarea cancerului gastric. Nivelul seric al antigenului carcinoembrionic poate fi crescut. Acest marker se folosește pentru monitorizarea pacienților după intervenția chirurgicală.

Metoda de elecție pentru stabilirea diagnosticului este endoscopia superioară cu biopsie și trebuie efectuată neapărat la orice pacient dispeptic cu "semne de alarmă" (scădere ponderală, anemie, vomă, hematemeză și/sau melenă, disfagie, formațiune palpabilă în abdomen). În cancerul de tip *linitis plastica* poate fi dificil de obținut un specimen biptic adecvat prin endoscopie, impunându-se biopsia prin laparotomie.

Tabelul 7.10
STADIILE ADENOCARCINOMULUI GASTRIC

Stadiul I	-	T ₁ N ₀ , T ₁ N ₁ , T ₂ N ₀ , toate M ₀
Stadiul II	-	T ₁ N ₂ , T ₂ N ₁ , T ₃ N ₀ , toate M ₀
Stadiul III	-	T ₂ N ₂ , T ₃ N ₁ , T ₄ N ₀ , toate M ₀
Stadiul IV	-	T ₄ N ₂ M ₀ , orice M ₁

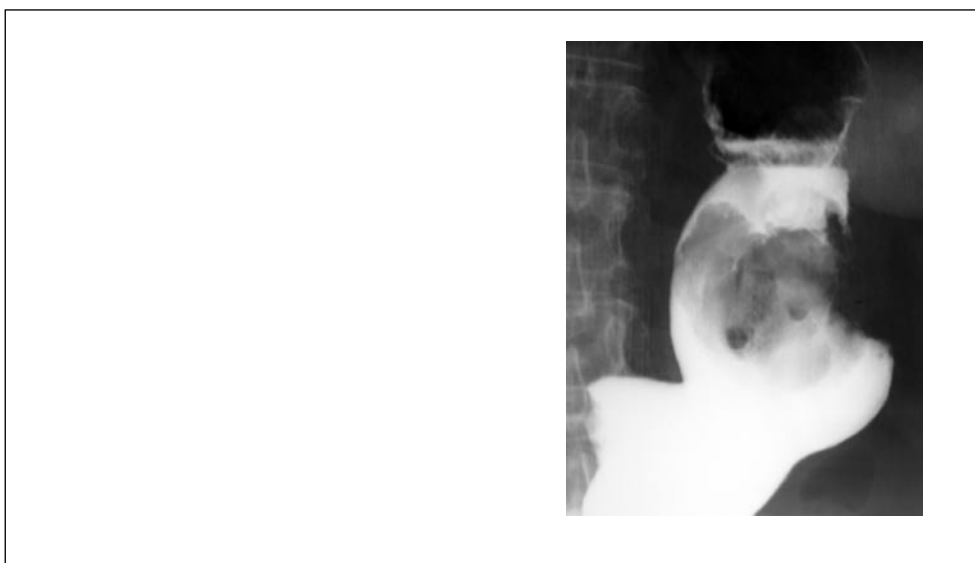


Fig. 7.26
Cancer gastric cu creștere endoluminală (exofită).

Examenul cu bariu este o metodă alternativă nesatisfăcătoare și poate să nu depisteze tumorile mici sau superficiale. Orice leziune suspectă detectată astfel trebuie investigată prin endoscopie pentru a obține biopsia.

După stabilirea diagnosticului sunt necesare investigații imagistice ulterioare pentru stadializare (*tabelele 7.9 și 7.10*) și determinarea posibilității intervenției chirurgicale.

CT-ul poate să omită afectarea nodulilor limfatici mici, dar evidențiază bine răspândirea intraabdominală a procesului sau metastazele hepatice.

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

Laparoscopia este necesară chiar și după efectuarea CT pentru a determina dacă tumoarea este rezecabilă și pentru a detecta răspândirea pe peritoneu.

Tratament

Unica speranță de vindecare este intervenția chirurgicală, care este curativă în 90% de cancere precoce, dar care este posibilă în doar 25-30% cazuri.

Pentru pacienții cu afectare locală avansată intervenția de elecție este gastrectomia totală cu limfadenectomie și păstrarea splinei (dacă este posibil). Tumorile proximale, care implică joncțiunea esofago-gastrică, mai necesită și esofagectomie distală.

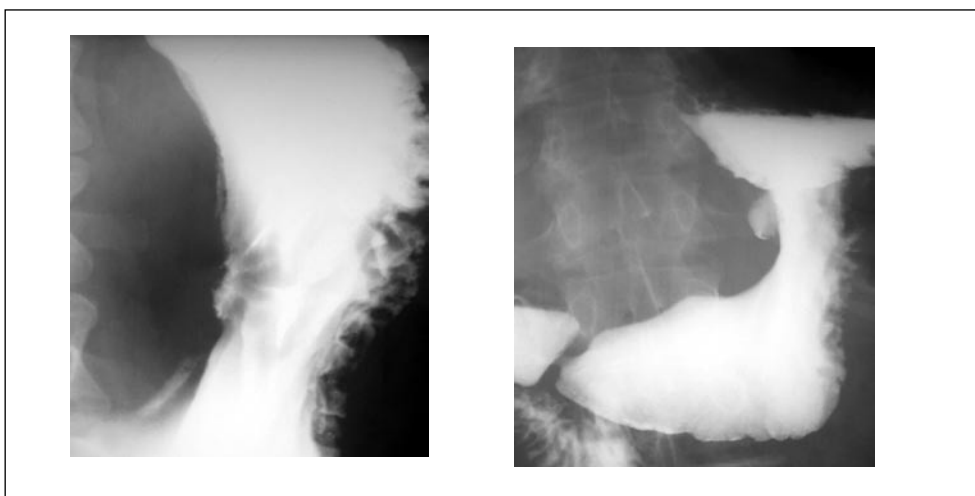


Fig. 7.27
Aspecte radiologice de nișă gastrică malignă.

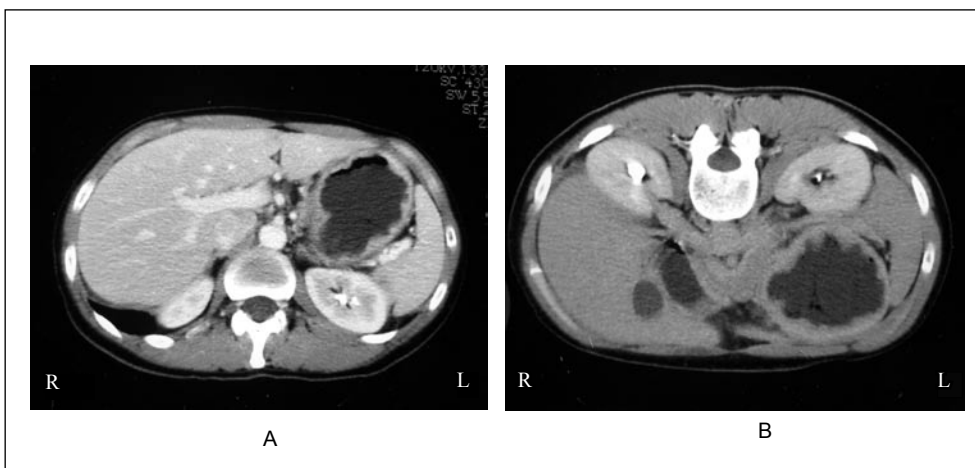


Fig. 7.28
Aspecte CT de cancer gastric infiltrativ (*linitis plastica*).
A - poziție decubit dorsal; B - poziție decubit ventral.
Se atestă îngroșarea peretelui gastric.

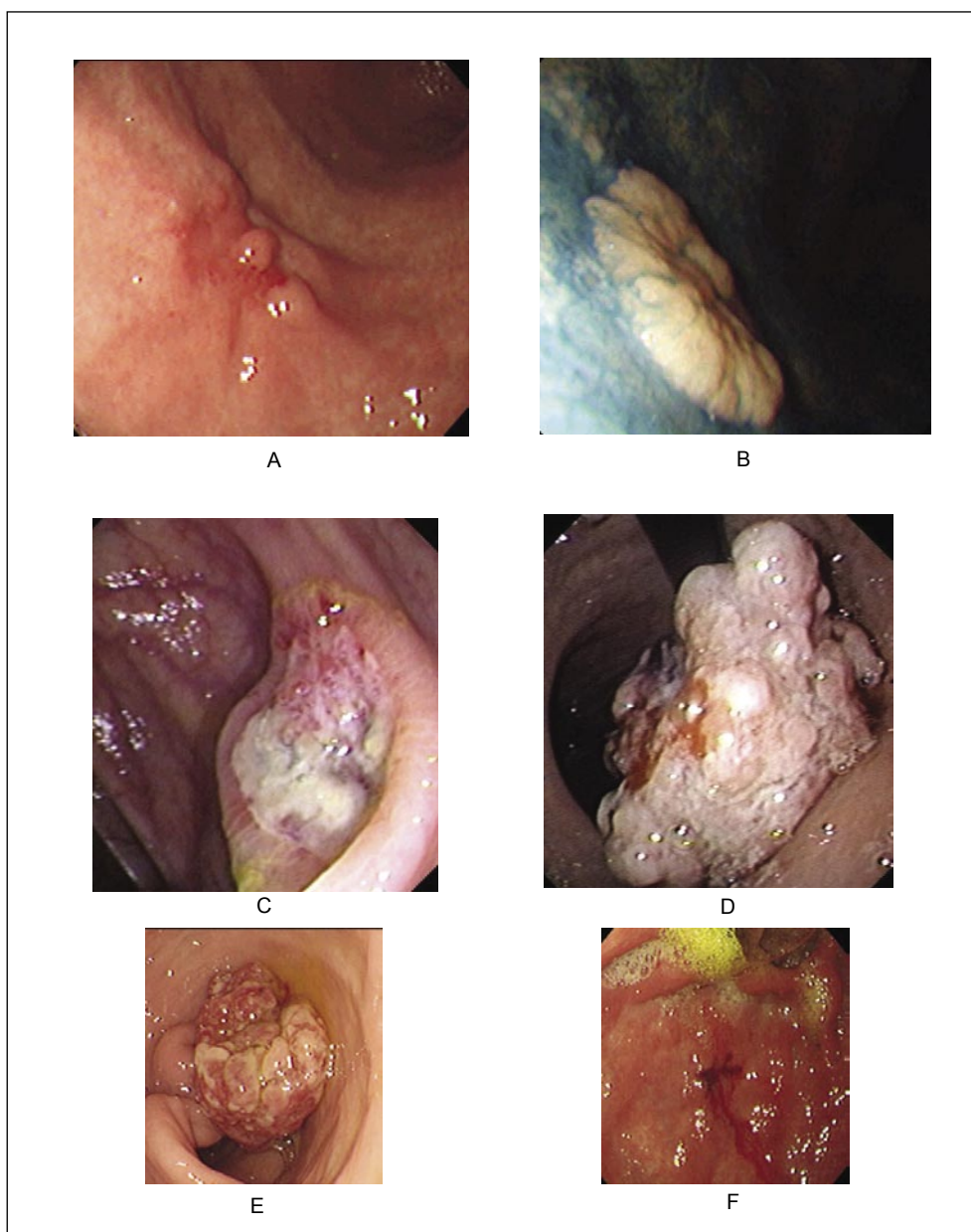


Fig. 7.29

Aspecte endoscopice de neoplazii gastrice.

A - cancer gastric precoce; B - cancer gastric precoce (cromoendoscopie cu indigocarmin);

C - cancer gastric ulcerat; D - cancer gastric vegetant; E - tumoare gastrică polipoidă;

F - cancer gastric antral infiltrativ-stenozant.

(Colecția doctor Lisnic Gh.)



Fig. 7.30
Gastrectomie totală cu esofagojejunostomie.

Tumorile mici distale pot fi tratate prin gastrectomie parțială și limfadenectomie cu reconstrucție Billroth I sau Roux-en-Y.

Între 80-85% din tumori reapar, mai ales tumorile care au penetrat seroasa.

Cancerul gastric este unul dintre puținele cancere gastrointestinale, care răspund într-o măsură oarecare la chimioterapie. Chimioterapia neoadjuvantă (în baza 5-fluorouracilului) poate crește rata de supraviețuire.

Radioterapia post-operatorie nu are valoare. Chiar și în cazurile avansate de cancer gastric de multe ori se recurge la rezecția paliativă a tumorii, ceea ce înlătură riscul de hemoragie sau de obstrucție și îmbunătățește calitatea vieții.

Prognostic

Cu excepția cazurilor rare de cancer precoce, prognosticul este foarte rezervat datorită stadiului avansat la momentul depistării (supraviețuirea pe termen lung este sub 15%).

Supraviețuirea depinde de stadiul tumorii, localizarea și de tipul histologic. La pacienții cu tumori aflate în stadiile I-II și rezecate cu intenție curativă supraviețuirea pe termen lung atinge 50%. Pacienții cu tumori în stadiul III au un prognostic rezervat (supraviețuire pe termen lung sub 20%). Cancerele distale au un prognostic mai favorabil față de cele proximale (chiar și în afectarea aparent localizată, doar 15% din pacienții cu tumori proximale supraviețuiesc la cinci ani). Linita plastică și leziunile infiltrative au un prognostic mult mai rezervat decât tumorile exofite. Tumorile cu celule "în pecete" au un prognostic mai rezervat decât cele cu celule de tip intestinal.

Unica speranță de îmbunătățire a supraviețuirii este detectarea tumorii la un stadiu precoce. Din cauza incidenței scăzute a cancerului gastric în țările vestice *screening*-ul endoscopic în masă nu este fezabil, însă el este practicat în Japonia.

Limfomul gastric

Limfomul gastric primar constituie mai puțin de 5% din tumorile gastrice maligne. Însă, stomacul este cel mai frecvent loc de apariție a limfoamelor non-Hodgkin extranodale (30%) și aici apar 60% din totalul de limfoame gastrointestinale primare. Pacienții cu limfom gastric sunt în general mai tineri decât cei cu adenocarcinom, deși raportul bărbați/femei este același. Infecția cronică cu *H. pylori* cauzează un răspuns inflamator limfocitar intens care poate duce la dezvoltarea agregatelor limfoide. Există o asocierie foarte strânsă între *H. pylori* și limfoamele de grad histologic scăzut (MALT-oame). Riscul de apariție a limfoamelor la pacienții infectați cronic cu *H. pylori* este de șapte ori mai mare în comparație cu cei neinfecțați. MALT-oamele superficiale pot fi vindecate prin eradicarea infecției cu *H. pylori*.

Prezentarea clinică este asemănătoare cu cea a adenocarcinomului gastric. Endoscopic tumoarea apare polipoidă sau ulcerantă. Stadiul tumorii se stabilește prin CT abdominală și toracică. Ultrasonografia endoscopică este cea mai sensibilă investigație pentru determinarea limfadenopatiei perigastrice. Mai mult de 95% din limfoamele gastrice sunt de tip non-Hodgkin cu limfocite B. Limfomul, care se prezintă sub formă de *linitis plastica*, este mai des un limfom secundar. Uneori poate fi dificil a deosebi un limfom gastric primar avansat cu răspândire în nodulii limfatici adiacenți de afectarea secundară a stomacului în urma unui proces primar în nodulii limfatici. Însă, această distincție este importantă deoarece prognosticul și tratamentul limfomului gastric primar și secundar sunt diferite. Limfoamele de grad histologic înalt se tratează prin chimioterapie combinată, intervenție chirurgicală și/sau radioterapie. Supraviețuirea la cinci ani este de 40-60%. Prognosticul depinde de stadiul tumorii la momentul diagnosticării. Factorii de prognostic favorabil sunt stadiile I sau II, tumori mici și rezecabile, grad histologic scăzut și vârsta pacientului sub 60 ani.

Alte tumori ale stomacului

Polipii gastrici întâlniți frecvent sunt cei hiperplastici și cei din glandele chistice fundice și nu au semnificație clinică. Polipii adenomatoși se întâlnesc mai rar. Ei constituie 10-20% din toți polipii gastrici și sunt de obicei solitari. Ei pot fi pre-maligni și necesită înlăturare endoscopică.

Tumorile carcinoide pot fi sporadice sau pot fi secundare unei hipergastrinemii cronice. Tumorile carcinoide secundare hipergastrinemiei se întâlnesc în corpul și fundusul gastric la pacienții cu anemie pernicioasă de mulți ani sau la cei cu sindrom Zollinger-Ellison, aproape în exclusivitate în cadrul sindromului MEN 1. Aceste

tumori apar din celulele de tipul celor enterocromafine sau din alte celule endocrine, sunt deseori multiple, dar de obicei nu sunt invazive. În contrast, carcinoizii sporadici sunt solitari, au peste 2 cm în diametru și tendință spre metastazare. Pacienții cu tumori carcinoide sporadice se prezintă deseori cu sindrom carcinoid, ceea ce semnifică metastazarea în ficat.

Tumorile stromale maligne (leiomiiosarcomul, fibrosarcomul) sunt ocazional descoperite la endoscopie și sunt extrem de rare. Ele sunt foarte agresive și nu beneficiază de tratament eficient.

Exemple de formulare a diagnosticului

1. Adenocarcinom ulcerant (cu celule de tip intestinal) în regiunea antrală a stomacului cu afectarea ganglionilor limfatici regionali ($T_2N_1M_0$) - stadiul II. Anemie hipocromă.

2. Adenocarcinom fungiform (diametrul 3 cm) al curburii mari gastrice (cu celule în pecete), metastaze în ganglionii limfatici intraabdominali, supraclaviculari pe stânga, peritoneu și ficat - stadiul IV ($T_4N_3M_1$). Tromboflebită a venelor superficiale gambă dreaptă și braț stâng.

3. Neoplazie gastrică difuză infiltrativă tip *linitis plastica* (adenocarcinom?, limfom non-Hodgkinian?) cu afectarea ganglionilor limfatici regionali ($T_3N_2M_0$).

De reținut

Adenocarcinomul gastric este cea mai frecventă tumoră gastrică. Evoluția asimptomatică în stadiile incipiente, caracterul insidios și nespecific al simptomelor îngreunează diagnosticul și conduc la depistarea în stadiile avansate.

H. pylori este considerat carcinogen important - se estimează că între 60-70% dintre cancerile gastrice distale pot fi atribuite HP. Sub 1% din persoanele infectate cronic cu *H. pylori* vor dezvolta cancer.

Din cauza incidenței scăzute a cancerului gastric în țările vestice *screening*-ul endoscopic în masă nu este fezabil. Apariția unei dispepsii la persoanele peste 45 ani, în special de sex masculin și fumătoare, impune examenul endoscopic în cazul când simptomele persistă peste 4-6 săptămâni; endoscopia este obligatorie în cazurile cu cancer gastric la rudele de gradul I.

Cu excepția cazurilor rare de cancer precoce, prognosticul este foarte rezervat datorită stadiului avansat la momentul depistării (supraviețuirea pe termen lung este sub 15%). Doar în 30-50% cazuri se poate practica intervenția chirurgicală cu intenții curative.

Stomacul este cel mai frecvent loc de apariție a limfoamelor non-Hodgkin extranodale (30%).

Există o asociere foarte strânsă între *H. pylori* și limfoamele de grad histologic scăzut (MALT-oame). Riscul de apariție a limfoamelor la pacienții infectați cronic cu *H. pylori* este de șapte ori mai mare în comparație cu cei neinfecțați. MALT-oamele superficiale pot fi vindecate prin eradicarea infecției cu *H. pylori*.

SUFERINȚELE STOMACULUI OPERAT

Suferințele stomacului operat reprezintă totalitatea tulburărilor funcționale și leziunilor organice apărute în urma intervențiilor chirurgicale pentru ulcerul gastric și duodenal. Nu sunt incluse suferințele, care apar după intervențiile pentru cancerul gastric sau tumorile benigne gastrice.

Clasificare

Complicațiile postoperatorii ale stomacului operat sunt precoce și tardive. Suferințele *precoce* survin în primele patru săptămâni de la intervenția chirurgicală. Ele se datorează deficiențelor de tehnică chirurgicală. Suferințele *tardive* apar după 6-8 săptămâni de la operație și sunt cele mai importante clinic. Ele se produc prin alterarea funcțiilor fiziologice ale stomacului, duodenului și uneori ale organelor învecinate.

Suferințele stomacului operat depind de tipul intervențiilor chirurgicale. Rezeccțiile gastrice sunt mai frecvent urmate de sindromul *dumping*, pe când vagotomia este urmată mai adesea de recurența ulcerului și de un sindrom diareic.

Tulburările metabolice carentiale, sindromul de ansă aferentă, diareea severă se întâlnesc foarte rar în prezent, datorită folosirii tehnicilor operatorii mai noi.

Fiziopatologia stomacului operat

Chirurgia gastrică, indiferent de tipul intervenției, determină reducerea secreției acide gastrice și tulburări de motilitate gastrică.

Scăderea secreției acide gastrice favorizează poluarea bacteriană gastrică și intestinală și maldigestia proteinelor, iar pe termen lung produce malabsorbția fierului și a calciului. Colonizarea bacteriană a stomacului are ca efect apariția în lumenul gastric a substanțelor implicate în carcinogeneză.

Maldigestia gastrică a proteinelor are consecințe minore, fiind compensată în segmentele subiacente prin secrețiile pancreatice și intestinale.

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

Pierderea funcției de rezervor a porțiunii verticale a stomacului se datorează întreruperii reflexelor vagale de relaxare receptivă (scăderea tonusului polului superior gastric în momentul, în care începe masticția) și de relaxare adaptivă (scăderea tonusului în continuare în momentul, în care alimentele ajung în stomac). Ca rezultat se produce evacuarea rapidă a alimentelor din stomac.

Pierderea funcției de măcinare și mărunțire, exercitată de stomacul distal, se datorează lipsei antrului și are ca efect pasajul alimentelor solide în fragmente mari, hiperosmolare în duoden.

Evacuarea gastrică rapidă a lichidelor și solidelor constituie fenomenul fiziopatologic major în cadrul suferințelor stomacului operat.

Ulcerul peptic postoperator

Ulcerul peptic postoperator este considerat drept dovada unei intervenții chirurgicale nereușite. Incidența sa variază mult în funcție de tipul de operație și de localizarea primară a ulcerului. Este maximă după gastroenteroanastomoză, care lasă intacte mecanismele patogenetice ulcerogene (40-50%), și mult mai redusă după rezecțiile gastrice. Vagotomia cu antrectomie are cea mai mică rată de recurență, care nu depășește 1% la 5 ani după operație. Vagotomia proximală dă cea mai mare rată de recurență (circa 35%) pe o perioadă de 5 ani.

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

Tabelul 7.11

SUFERINȚELE STOMACULUI OPERAT

- | |
|--|
| <p>1. Suferințe precoce:</p> <ul style="list-style-type: none">a) hemoragia postoperatorie (intraluminală, peritoneală)b) supurații, fistulec) pancreatita acutăd) stenoza gurii de anastomozăe) invaginația retrogradă jejunogastrică <p>2. Suferințe tardive:</p> <ul style="list-style-type: none">a) ulcerul peptic postoperatorb) tulburări fiziopatologice, secundare tehnicii operatorii:<ul style="list-style-type: none">- sindromul postprandial precoce (sindromul <i>dumping</i>)- sindromul postprandial tardiv- diareeac) tulburări de tip mecanic - consecutive actului operator:<ul style="list-style-type: none">- gastrita de reflux- refluxul gastroesofagian- hernia gastrică transhiatală- sindromul de ansă aferentă- cancerul primitiv de bont gastricd) tulburări metabolice carentiale:<ul style="list-style-type: none">- denutriția- steatoreea- anemia carentială- osteopatia postgastrectomie |
|--|

Etiopatogenia ulcerului peptic postoperator este complexă.

Mecanismele principale sunt persistența agresiunii clorhidropeptice din cauza reducerii operatorii insuficiente a masei de celule secretante și contactul direct al mucoasei jejunale cu sucul gastric acid.

Cauzele apariției ulcerului peptic postoperator:

I) *Procedee chirurgicale necorespunzătoare:*

- gastroenteroanastomoza simplă - această tehnică nu reduce masa de celule parietale și nici stimularea vagală;

- rezecția gastrică insuficientă - apariția ulcerului se datorează antrului exclus, în rezecțiile gastrice cu anastomoză Billroth I, sau antrului restant, în rezecțiile gastrice cu anastomoză Billroth II (astfel antrul continuă să secrete gastrină, care stimulează continuu secreția acidă);

- drenajul antral insuficient - favorizează staza gastrică și stimularea secreției de gastrină antrală;

- vagotomia incompletă - se datorează secționării incomplete, în special a vagului posterior.

II) *Cauze endocrine:*

- sindrom Zollinger-Ellison;

- hiperplazia celulelor G secretoare de gastrină (în intervențiile, care păstrează antrul);

- adenomatoza endocrină multiplă tip I (sindrom MEN tip I) - sindrom Werner: gastrinom, insulinom, adenom de paratiroidă;

- afecțiuni care evoluează cu hipercalcemii (hiperparatiroidismul primar, sindromul Cushing).

III) *Medicamente ulcerogene* (consumul cronic de AINS, cortizonice etc).

Tablou clinic

Jumătate dintre ulcerele peptice postoperatorii descoperite endoscopic sunt asimptomatice. Clinic, ulcerul peptic postoperator se manifestă prin durere, prezentă la 95% dintre pacienții simptomatici, mai adesea continuă, cu iradiere dorsală; cedează mai greu la antiacide.

Hemoragia este prezentă la 60-65% pacienți și se manifestă de obicei sub formă de melenă, mai rar hematemeză.

Stenoza este rară și se manifestă prin sindromul insuficienței evacuatorii. Penetrația ulcerului peptic postoperator este mai puțin frecventă.

Diagnosticul paraclinic are două obiective:

1) demonstrarea ulcerului - se face de regulă prin endoscopie, aceasta fiind superioară ca acuratețe examenului radiologic;

2) precizarea etiopatogeniei.

Schema de investigație variază în funcție de tipul intervenției chirurgicale inițiale.

În cazul vagotomiei, trebuie confirmată vagotomia incompletă prin testarea secreției acide (debitul acid bazal, testul prânzului fictiv, testul cu insulină). Se consideră că la o secreție bazală de peste 10 *mmol/oră*, probabilitatea ulcerului peptic postoperator este de 80%.

La pacienții operați prin gastrectomie cu anastomoză terminoterminală sau terminolaterală este esențială măsurarea gastrinemiei. Scintigrama cu tehnețiu poate fi utilă în decelarea antrului restant.

Tratamentul se face prin medicamente inhibitoare ale secreției gastrice: inhibitorii pompei de protoni (omeprazol 40 *mg*, pantoprazol 40 *mg*, lansoprazol 30 *mg*) timp de 6-8 săptămâni. Antagoniștii receptorilor H₂ au efecte mai slabe în ulcerul recurent. În situațiile în care antrul este păstrat (vagotomie) se indică eradicarea HP.

Intervenția chirurgicală este indicată în caz de eșec al tratamentului medical și în caz de vagotomie incompletă, drenaj insuficient, antru restant, sindrom Zollinger-Ellison.

Sindromul postprandial precoce

Sindromul postprandial precoce (sindromul *dumping*, SD) reprezintă 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 al SD îl reprezintă lipsa pilorului, fie prin rezecție, fie prin piloroplastie. Mecanismul fiziopatologic constă în trecerea rapidă în jejun a unei cantități mari de alimente insuficient mărunțite, care produc distensie jejunală și hiperosmolaritate intrajejunală cu atragerea lichidului din sectorul vascular în lumenul intestinal. Astfel apar hipovolemia și hemoconcentrația sistemică, și eliberarea de substanțe vasoactive (substanța P, VIP, bradikinină, neurotensină, serotonină) responsabile de vasodilatația periferică și *flush*-ul facial.

Tablou clinic

SD precoce se manifestă prin simptome digestive și generale ce apar în prima oră postprandial.

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

Simptomele digestive urmează celor sistemice și constau în distensia moderată sau marcată a abdomenului, durere, borborisme, diaree imperioasă.

Simptomatologia este agravată de ingestia lichidelor în cantitate mare sau a dulciurilor concentrate.

Simptomele nu apar în decubit dorsal și se ameliorează dacă bolnavul ia această poziție imediat după apariția lor.

Diagnostic

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

Timpul de golire a stomacului se determină prin administrarea unui prânz standard marcat cu ^{99m}Tc . Timpul de înjumătățire a radioizotopului este de 10-15 *min* în stomacul rezecat față de 40-70 *min* în condiții normale.

Testul de provocare a SD se efectuează prin administrarea unei soluții de glucoză hipertona, urmată de monitorizarea simptomelor și a hematocritului la fiecare 30 *min* timp de 2 ore.

Tratamentul constă în măsuri igienico-dietetice:

- evitarea glucidelor concentrate (dulciurilor);
- ingestia unor cantități mici de lichide la 45-60 *min* după masă;
- mese reduse cantitativ;
- clinostatism imediat postprandial pentru cel puțin 20-30 *min*.

Administrarea somatostatinei, mai ales a analogului său sintetic octreotid, ameliorează simptomele prin inhibarea eliberării peptidelor vasoactive și prin reducerea secreției și motilității intestinale.

Tratamentul chirurgical este indicat numai în cazurile rezistente la tratamentul medicamentos, însoțite de denutriție progresivă. Se practică inserția unui scurt segment jejunal antiperistaltic între bontul gastric și duoden.

Sindromul postprandial tardiv

Se manifestă prin simptome de hipoglicemie, care apar la 2-3 ore postprandial, la persoanele cu intervenție chirurgicală pentru ulcerul gastric și duodenal.

Factorul etiologic îl constituie lipsa pilorului, consecutivă rezecției sau piloroplastiei.

Prânzurile bogate în glucide determină pătrunderea rapidă a acestora în jejun și absorbția lor rapidă la nivelul jejunului cu hiperglicemie precoce. După 2-3 ore hiperglicemia declanșează o secreție exagerată de insulină, care produce hipoglicemie, responsabilă de simptomatologia bolnavului.

Tabloul clinic se manifestă prin simptome de hipoglicemie (senzație de slăbiciune, amețeli, transpirații, tremurături, vertij), care apar la 2-3 ore după o alimentație bogată în hidrocarbonate.

Simptomele sunt ameliorate după ingestia de glucoză.

Tratamentul constă în reducerea ingestiei de hidrocarbonate. Administrarea analogilor de somatostatină (octreotid) ameliorează simptomatologia.

Diareea

Diareea este o complicație obișnuită a chirurgiei ulcerului gastroduodenal; ea apare în special după vagotomie, motiv pentru care este cunoscută sub denumirea de diaree postvagotomie.

Diareea apare la 25% dintre pacienții, care au suferit vagotomie tronculară și antrectomie, la 1% dintre pacienți fiind netratabilă.

Mecanismele patogenetice nu au fost complet elucidate, de bază fiind considerate:

- golirea rapidă a stomacului;
- tranzitul intestinal accelerat cu hipersecreție intestinală;
- malabsorbția ileală de acizi biliari, care inhibă absorbția apei la nivelul colonului;
- poluarea bacteriană a intestinului subțire.

Tabloul clinic

Diareea apare la 2-3 ore postprandial, scaunele fiind adesea abundente și imperioase.

Tratamentul este destul de dificil, dat fiind patogenia neclară. Se recomandă evitarea laptelui, dulciurilor concentrate. Administrarea de antidiareice (opioace sau anticolinergice) poate da unele rezultate temporare. Colestiramina, prin fixarea acizilor biliari, poate avea efect favorabil.

Sindromul de ansă aferentă

Reprezintă o manifestare a rezeecției gastrice cu anastomoză terminolaterală. Are o importanță mai mult istorică, deoarece în prezent această operație se practică în mod excepțional în tratamentul ulcerului.

Se datorează stagnării conținutului alimentar cu secrețiile biliopancreatice în ansa aferentă, distensiei acesteia și evacuării intempestive.

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

Examenul radiologic poate evidenția o ansă aferentă dilatată, cu stagnarea îndelungată a substanței de contrast în aceasta. Ecografic, se vor exclude suferințele biliare, având în vedere localizarea durerii, caracterul colicativ posibil și simptomele însoțitoare (grețuri, vărsături).

Tratamentul este chirurgical, cu reconversia anastomozei.

Gastrita de reflux

Gastrita de reflux este leziunea inflamatorie a bontului gastric, care se produce ca urmare a refluxului duodenogastric. Apare frecvent după intervențiile chirurgicale care favorizează refluxul conținutului duodenal în stomac (gastrectomia cu anastomoză tip Billroth II) și, mult mai rar, după gastrectomia cu anastomoză tip Billroth I, și după vagotomia tronculară cu drenaj.

Prin dispariția pilorului se produce un reflux abundent de bilă, suc pancreatic și secreție intestinală în stomac. 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.

Morfologic se caracterizează prin hiperplazie foveolară cu infiltrat inflamator minim.

Clinic pot apărea jena epigastrică postprandială, senzația de greață, vărsături bilioase, deși majoritatea pacienților rămân asimptomatici. Uneori poate apărea scăderea apetitului și pierderea în greutate.

Diagnosticul clinic se confirmă prin demonstrarea refluxului duodeno-gastric.

Examenul endoscopic evidențiază prezența refluxului biliar, modificările macroscopice ale mucoasei gastrice și permite efectuarea biopsiilor de mucoasă necesare pentru diagnosticul histologic al gastritei.

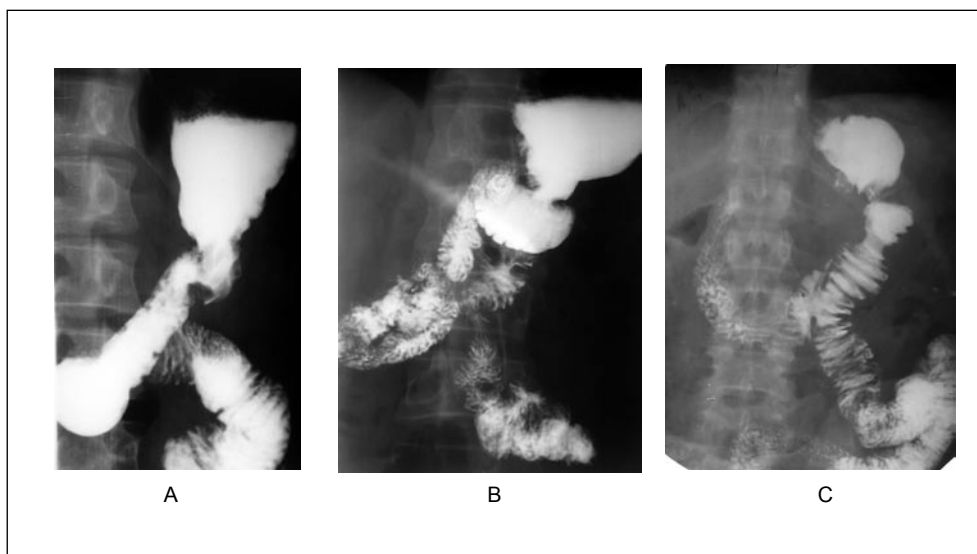


Fig. 7.31

Examen baritat la pacienți cu stomacul operat.

A - rezecție gastrică tip Billroth I (anastomoză terminoterminală); B - rezecție gastrică tip Billroth II (anastomoză terminolaterală); C - rezecție gastrică tip Roux en Y.

Evaluarea directă a refluxului duodenal se poate face prin determinarea concentrației intragastrice a acizilor biliari (*fasting bile reflux* - FBR - semnificativă fiind valoarea peste 120 mmol/oră) și prin măsurarea indexului de reflux enterogastric, utilizând un coloid marcat cu ^{99m}Tc .

Sondajul bazal evidențiază anaciditatea bazală și un răspuns minim la stimularea cu pentagastrină.

Tratament

Pacienții simptomatici pot răspunde la prokinetice. Tratamentul chirurgical constă în intervenții care să permită deversarea bilei.

Refluxul gastroesofagian

Se produce cu incidență mică după vagotomie și antrectomie și se datorează dilatării hiatusului în timpul executării vagotomiei tronculare.

Cancerul primitiv de bont gastric

Reprezintă consecința tardivă a rezecției gastrice și a gastritei de reflux. Frecvența crește după rezecțiile gastrice cu anastomoză tip Billroth II.

Mecanismele patogenetice de bază constau în:

- hipoclorhidria instalată postoperator, care permite colonizarea bacteriană gastro-intestinală;

- refluxul de acizi biliari;

- ingestia de nitrați.

Enzimele bacteriene duc la transformarea sărurilor biliare, ajunse în bontul gastric, în substanțe cancerigene.

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt puțin evidente: plenitudine postprandială, durere, anemie, pierdere în pondere. La momentul apariției simptomelor, cancerul este, de regulă, inoperabil.

Diagnostic

Triada care sugerează diagnosticul clinic este reprezentată de:

- istoric de intervenție chirurgicală pe stomac sau duoden;

- interval liber asimptomatic de minimum 12 ani;

- apariția simptomatologiei.

Diagnosticul se face endoscopic și biptic. Radiologic este greu de pus în evidență, îndeosebi formele infiltrative.

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

Tratamentul este numai chirurgical.

Tulburările metabolice carentiale

Apar tardiv după intervenția chirurgicală, de regulă, după rezecțiile gastrice cu anastomoză tip Billroth II. Ele prezintă un interes mai mult istoric, dat fiind indicația excepțională a acestei operații.

Principalele tulburări metabolice carentiale întâlnite în stomacul operat sunt:

- *denutriția*, care apare prin reducerea aportului caloric, în scopul evitării tulburărilor postprandiale;

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

- *anemia feriprivă*, legată de malabsorbția fierului, în prezența aclorhidriei și anastomozelor gastrojejunale;

- *anemia megaloblastică B₁₂-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.

Tratamentul tulburărilor metabolice carentiale constă în substituirea principiilor insuficiente.

Exemple de formulare a diagnosticului

1. Ulcer peptic al ansei eferente (anastomoza tip Billroth II) tip liniar (5x2 mm).
2. Sindrom postprandial precoce (sindrom *dumping*), rezecție gastrică cu anastomoză tip Billroth I.
3. Gastrită/gastropatie cronică de reflux a bontului gastric (gastrectomie cu anastomoză tip Billroth II) cu activitate inflamatorie ușoară și metaplazie intestinală ușoară.
4. Cancer de bont gastric (gastrectomie cu anastomoză tip Billroth II în 1976) tip ulcerant cu diametrul 8 mm, metastazare în ganglionii limfatici regionali - stadiul II (T₂N₁M₀).

A *Capitolul VIII* **FECTIUNI** **ALE INTESTINULUI**

ENTEROPATIA GLUTENICĂ

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).

Deși în general devine manifestă în primul an de viață (de regulă, după ablactare și introducerea cerealelor în dietă), poate debuta clinic între decadele a doua și a patra de viață sau chiar mai târziu. Se întâlnește mai ales la nord-europeni, dar prevalența reală nu este cunoscută (variind de la 1 caz la 2000 populație la 1 : 300 populație), multe cazuri moderate rămânând nediagnosticate.

Etiopatogenie

Glutenul este o componentă proteică a cerealelor cum ar fi grâul, secara, orzul și ovăzul, dar nu a orezului și porumbului. Solubilizat în alcool, glutenul produce mai multe fracțiuni, dintre care α -gliadina este cea mai toxică. Mecanismul este imunologic, dar incomplet elucidat, se presupune că la gazdele susceptibile genetic glutenul (eventual în combinație cu o infecție virală) stimulează un răspuns imun mediat celular și umoral, al cărui rezultat este inflamația și distrugerea mucoasei, soldate cu reducerea suprafeței absorbante și anomalia funcțională a enterocitelor, la care se adaugă frecvent o enteropatie exsudativă.

Morfopatologie

Enteropatia glutenică interesează numai mucoasa intestinală; submucoasa, tunica musculară și seroasa nu sunt afectate. Severitatea maximă a leziunilor este la nivelul intestinului proximal (duoden și jejun proximal), descumarea enterocitelor se produce mai rapid decât în mod normal (la 1,5 zile față de 3 zile).

Modificările histologice definitorii sunt atrofia vilozitară totală/subtotală, hiperplazia glandulară și infiltratul inflamator cronic din *lamina propria* (enterită limfocitară).

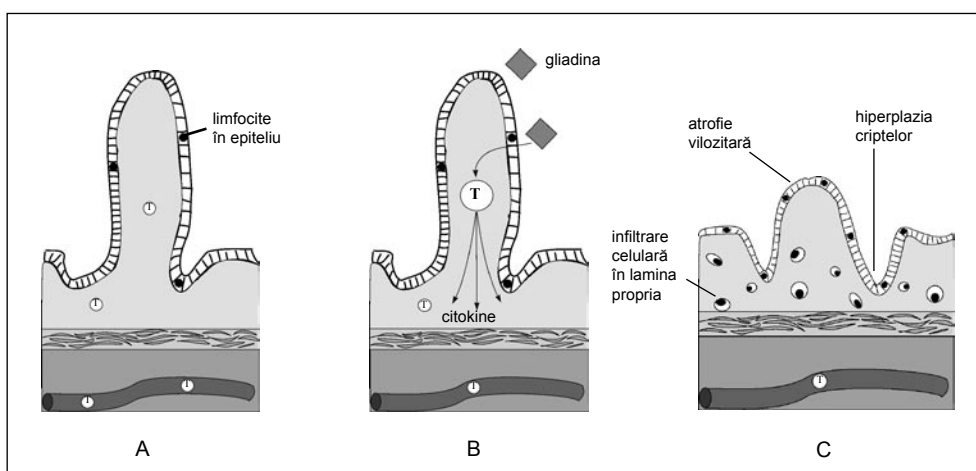


Fig. 8.1

Patogenia celiachiei.

A - limfocite T sensibilizate la gluten circulante și în mucoasa intestinală; B - gliadina din alimente pătrunde subepitelial și sensibilizează limfocitele T, care eliberează citokine; C - citokinele provoacă procese ce conduc la: atrofie vilozitară, hiperplazia criptelor, creșterea numărului de limfocite intraepiteliale, infiltrare celulară în *lamina propria*.

Manifestări clinice

Manifestările enteropatiei glutenice la adult sunt variabile și complexe, în funcție de segmentul afectat și de gradul afectării; acestea fiind digestive și carentiale.

Cei mai mulți pacienți acuză diaree, flatulență (datorită fermentării de către bacteriile colonice a produselor neabsorbite în intestinul subțire), scădere ponderală și astenie. Scaunele sunt moi sau apoase, de volum mare, flotante, grăsoase și cu miros respingător. Uneori pacienții pot prezenta dureri de tip neuropatie periferică, echimoze prin traumatisme minime (datorită deficitului de vitamină K), crampe musculare, dureri osoase datorită osteomalaciei (malabsorbția calciului).

Examenul clinic poate fi în întregime normal în cazurile ușoare sau poate evidenția 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. Mai rar se atestă hipocratismul digital, echimoze, neuropatie periferică, edeme/ascită (din hipoproteinemie), semnele tetaniei.

Dermatita herpetiformă este o erupție cutanată, care apare la mai puțin de 10% dintre pacienții cu celiachie. Pe suprafețele extensorii ale extremităților, pe trunchi, scalp și gât apare o erupție papulo-veziculoasă pruriginoasă.

Enteropatia glutenică se poate asocia cu afecțiuni autoimune (tiroidita autoimună, DZ insulinodependent, ciroză biliară primitivă, polimiozita, sindromul Sjögren), cu atrofie splenică, cu afecțiuni inflamatorii ale colonului.

Examenle paraclinice

Vizează confirmarea diagnosticului și depistarea sechelelor malabsorbției.

Biopsia de mucoasă din duoden și jejunul proximal reprezintă standardul de aur. Actualmente fragmentele bioptice se obțin cât mai distal posibil față de bulbul duodenal în cadrul endoscopiei digestive superioare, utilizarea tubului de biopsie cu aspirație fiind foarte restrânsă.

Se evidențiază modificările histologice menționate, dar se impune diagnosticul diferențial cu afecțiunile, ce produc leziuni morfologice similare (atrofia vilozităților): sindroame de imunodeficiență dobândită sau ereditară, sprue tropical, limfomul intestinal, infestări parazitare.

Reversibilitatea modificărilor histopatologice la repetarea biopsiei după ce pacientul a fost trecut pe dietă fără gluten, stabilește diagnosticul.

Teste serologice

Anticorpii (IgA și IgG) anti-gliadină și anticorpii anti-endomisiali sunt prezenți în peste 90% cazuri; dispar în cazul tratamentului eficient. Acolo unde sunt accesibile, aceste teste au devenit o metodă *screening* importantă, care ar putea înlocui biopsia de mucoasă.

Teste de rutină

Modificările depind de gradul de afectare intestinală.

La toți pacienții suspecți de malabsorbție este necesară hemoleucograma completă, care poate arăta anemie (microcitară, macrocitară sau normocitară în funcție de deficitul de fier sau de folat prezent), manifestări de hiposplenism în aproximativ 30% cazuri (trombocitoză, corpusculi Howell-Jolly - particule mici de nucleu reminescent în unele eritrocite).

Hipoproteinemia, hipocalciemia și hipomagneziemia sunt frecvente, iar fosfataza alcalină poate fi elevată în cazurile cu osteomalacie. În toate cazurile confirmate sau suspecte de celiachie la adult este necesară determinarea densității osoase.

Timpul protrombinei este crescut în cazurile cu deficiență de vitamină K. Diareea severă poate provoca tulburări hidroelectrolitice.

Examenul radiologic al intestinului subțire (enteroclima, pasajul bariului administrat *per os*) are o semnificație limitată prin sensibilitate joasă și caracterul nespecific al modificărilor. Pot fi prezente dilatarea anselor intestinale, fragmentarea, precipitarea și diluția coloanei baritate, timpul de tranzit prelungit, înlocuirea desenului delicat al mucoasei intestinale cu falduri de mucoasă îngroșate, distorsionate.

Teste specifice pentru malabsorbție

Steatoreea este de obicei prezentă în analiza calitativă a scaunului (colorație Sudan) sau cantitativă (colectarea materiilor fecale pe 72 ore; rar practică). Odată cu disponibilitatea controlului serologic la boala celiacă, nu mai sunt necesare alte teste de evaluare a absorbției intestinale (testul cu d-xiloză și testul respirator lactoză/hidrogen).

Exemple de formulare a diagnosticului:

1. Enteropatie glutenică, forma tipică. Sindrom de malabsorbție. Dermatită herpetiformă.
2. Enteropatie glutenică, forma latentă. Anemie B₁₂-deficitară. Osteopatie metabolică. Tiroidită autoimună.

Management

Eliminarea totală a glutenului din alimentație este esențială (produse de grâu, secară, orz). Produsele cu ovăz pot fi consumate în cantități limitate, iar făina de orez, cartof, soia sau porumb pot fi consumate fără restricții. Ameliorarea simptomelor este evidentă după câteva zile de tratament.

Suplimentarea cu minerale și vitamine este rareori necesară în condițiile unei diete stricte fără gluten.

Cazurile refractare pot necesita corticoterapie pentru inducerea remisiunilor.

Prognostic și complicații

Complicațiile majore sunt reprezentate de afecțiuni maligne, îndeosebi limfomul intestinal, dar și cancerle solide ale tractului digestiv (esofagian, faringian, adenocarcinomul intestinului subțire); important este faptul că aderența strictă la dieta fără gluten reduce riscul complicațiilor maligne până la nivelul de risc al populației generale. La pacientul cu enteropatie glutenică stabilă reapariția diareei și pierderii ponderale impune suspectarea ingestiei necunoscute de gluten sau asocierea limfomului intestinal primitiv.

O parte mică din pacienți dezvoltă jejunoleita ulcerativă nespecifică, manifestată prin malabsorbție, febră, dureri, ocluzie intestinală sau perforații. Diagnosticul se stabilește prin examene baritate, enteroscopie, iar uneori și prin laparotomie cu biopsie de întreg perete intestinal. Tratamentul este dificil. Se aplică corticoterapia cu o rată diferită a succesului, uneori se recurge la rezecții și la alimentare parenterală.

Osteopatia metabolică și complicațiile neurologice pot apărea la pacienții cu o evoluție îndelungată a bolii prost controlate.

De reținut

În celiachie glutenul din produsele alimentare cauzează leziuni histopatologice la nivelul intestinului. Boala se tratează prin dietă fără gluten.

Poate debuta clinic la adult, multe cazuri moderate rămânând nediagnosticate. Prevalența reală nu este cunoscută (variind de la 1 caz la 2000 populație la 1 : 300 populație) și este mai mare în țările, unde medicii sunt mai informați și posibilitățile diagnostice sunt mai mari.

Manifestările clinice s-au modificat în ultima perioadă, în timp ce muți medici tot mai asociază celiachia doar cu diareea severă.

De regulă, diagnosticarea este tardivă.

Enteropatia glutenică se poate asocia cu afecțiuni autoimune (tiroidita autoimună, diabet zaharat insulinodependent, ciroză biliară primitivă), cu atrofie splenică, cu afecțiuni inflamatorii ale colonului.

În toate cazurile confirmate sau suspecte de celiachie la adult este necesară determinarea densității osoase.

BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE IDIOPATICE: COLITA ULCERO-HEMORAGICĂ ȘI BOALA CROHN

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*. Din punct de vedere clinicoevolutiv ele ar trebui denumite "cronice".

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 remisiuni.

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.

În 10-15% cazuri nu se poate face o distincție din punct de vedere clinic, radiologic și histologic între colita ulcero-hemoragică și boala Crohn - **colita nedeterminată**.

Epidemiologie

BII este o afecțiune ubicuitară. 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.

Raportul bărbați/femei constituie 1 : 1, deși în ariile cu incidență înaltă morbiditatea este cu 30% mai mare la sexul feminin. BII are 2 vârful 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.

Etiologie și patogenie

Etiologia este necunoscută. BII este mai frecventă la rasa albă. De rând cu agregarea familială aceasta sugerează posibilitatea existenței unei predispoziții genetice.

Deși nu s-au depistat până acum microorganisme specifice pentru BII, totuși, se consideră, că unele bacterii comensale pot deveni patogene în anumite circumstanțe, dar fără provocarea unei boli infecțioase, inducând doar pierderea toleranței sistemului imun al mucoasei.

Teoria, conform căreia ar putea fi implicat un mecanism imunologic, este confirmată și de faptul, că manifestările extraintestinale pot reprezenta fenomene autoimune și că agenții terapeutici de tipul glucocorticoizilor sunt eficienți.

Pacienții cu BII prezintă anticorpi orientați împotriva celulelor colonice, antigenelor bacteriene de tipul *Escherichia coli* și proteinelor străine. În general, titrurile acestor anticorpi nu se corelează cu activitatea bolii. Deficitul local de IgA ar fi răspunzător de intoleranța față de antigeni endoluminali. Complexele imune antigen-anticorp, chiar dacă se depistează în serul multor bolnavi, nu s-au dovedit a fi patogene. Nu există un dezechilibru între T-helperi și T-supresori, dar este exagerată funcția citolitică a limfocitelor citotoxice.

De multe ori debutul bolii este legat de un stres psihologic major.

COLITA ULCEROASĂ

Morfopatologie

Rectita hemoragică se extinde în cursul evoluției - peste 50% dintre bolnavi au numai leziuni rectosigmoidiene, la peste 25% ele sunt extinse până la unghiul stâng, iar sub 20% au pancolită.

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

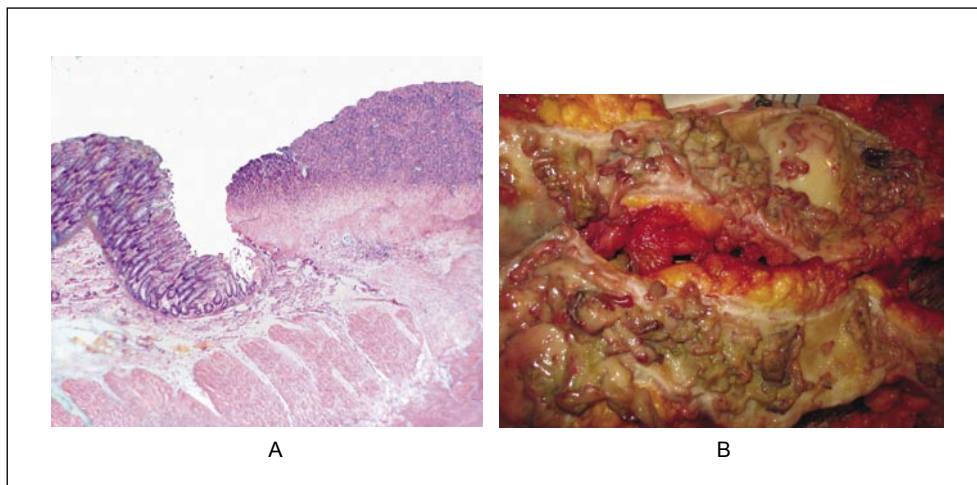


Fig. 8.2

A - aspect microscopic al colitei ulceroase: defect al mucoasei, acoperit cu mase necrotice și fibrină, infiltrate cu leucocite neutrofile;
B - aspect macroscopic de pseudopolipoză în colita ulceroasă.
(Colecția doctor Pretula R.)

Tabelul 8.1
ACTIVITATEA COLITEI ULCERO-HEMORAGICE
 (Truelove și Witts, 1955)

puseu	număr de scaune/zi	t°	FCC	Hb	VSH mm/oră
ușor	< 4	fără febră	normală	> 9 g%	< 30
sever	> 6	> 37,5°C	> 90 /min	< 7,5 g%	> 30
moderat			valori intermediare		

În **faza acută** mucoasa este hiperemică și edemațiată; lipsită de desen vascular; cu suprafața granulară; cu eroziuni punctiforme; cu ulcerații superficiale; cu pseudopolipi (polipii inflamatori) - formațiuni protruzive, având ca substrat țesutul de granulație reparator; sângerează spontan sau la atingere. (În formele *fulminante* în afară de mucoasă, pot fi afectate submucoasa și *muscularis propria*).

Histologic se remarcă două modificări majore:

1) alterarea arhitectonicii criptelor glandulare, ele devenind distorsionate, ramificate, neregulate;

2) prezența infiltratului inflamator difuz cu predominanța neutrofilelor.

În epiteliul glandular pătrund neutrofile, care constituie "abcesele criptice" caracteristice, dar nu specifice pentru CU.

În **faza subacută** este persistentă ulcerația epiteliului în paralel cu procesele reparatorii. Infiltratul inflamator este redus în intensitate, dispar abcesele criptice.

În **faza de remisie** aspectul microscopic este normal sau aproape normal - infiltratul inflamator lipsește sau pot fi mici focare de limfo-plasmocite.

În evoluția cronică a bolii intestinul se scurtează, se dehaustrează și se îngustează (*fig. 8.5*). Microscopic se evidențiază infiltrație limfo-plasmocitară, atrofia criptală - reducerea numărului de cripte glandulare, scurtarea și ramificarea lor. În caz de evoluție prelungită, epiteliul mucoasei poate prezenta modificări displastice.

Clasificare

1) În funcție de răspândirea procesului se disting:

- 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.

2) În funcție de evoluția bolii:

- *forma acută (fulminantă)* se caracterizează prin existența unui singur puseu de activitate severă și durată sub 6 luni;

- *forma cronică recurentă* se caracterizează prin pusee de activitate ușoară, moderată sau severă, separate prin perioade de remisiune clinică, având o evoluție de peste 6 luni;

- *forma cronică continuă* se caracterizează prin pusee ușoare sau moderate, continue, fără perioade de remisiuni, datând de peste 6 luni.

3) În funcție de activitate (*tabelul 8.1*):

- puseu ușor;

- puseu moderat;

- puseu sever;

4) În funcție de complicații:

- sistemice;

- locale.

Diagnosticul corect al CU trebuie să cuprindă încadrarea puseului de activitate, extensia bolii, evoluția și notificarea complicațiilor.

Exemple de formulare a diagnosticului:

1. Rectocolită ulcerohemoragică, forma cronică continuă, puseu de activitate moderată extins la colonul stâng. Steatoză hepatică. Uveită.

2. Colită ulceroasă, forma fulminantă, activitate severă, pancolită. Hemoragie digestivă inferioară severă. Anemie. Eritem nodos.

Manifestări clinice

Simptomele principale sunt diareea hemoragică și durerea abdominală, frecvent asociate cu scădere ponderală și febră/subfebrilitate în pusee.

Diareea este reprezentată prin scaune frecvente (4-20 /24 ore), de volum mic. În proctite, proctosigmoidite și la vârstnici diareea poate lipsi sau poate fi înlocuită de constipație (ca urmare a spasmului rectal).

Inflamația rectală determină *tenesme* rectale, *senzație de defecație imperioasă*, *proctalgii*.

Rectoragia are caracter diferit: în caz de proctită, proctosigmoidită se manifestă prin sânge pe suprafața scaunului; în formele extinse sângele este amestecat cu scaunul, în cele severe - este amestecat cu puroi.

Durerea are caracter de crampă sau poate fi prezentată prin disconfort abdominal.

Se întâlnesc și alte simptome ca: anorexie, grețuri, vome.

Examenul obiectiv este sărac. În formele severe se remarcă paloare, tahicardie, deshidratare, denutriție. Palparea abdomenului în proiecția colonului este dureroasă. Pot fi prezente manifestările extraintestinale sistemice.

Complicații locale și sistemice

Complicații locale

Megacolonul toxic reprezintă o dilatație acută toxică a colonului. Factori precipitanți sunt hipokaliemia, utilizarea anticolinergicilor și a opiaceelor în formele severe ale bolii, examenul endoscopic sau irigografia.

Se manifestă prin febră înaltă, tahicardie, depleție volemică, dezechilibru electrolitic, durere abdominală. Abdomenul apare destins, meteorizat, dureros cu zgomotele intestinale diminuate, uneori absente. Diareea se poate reduce mult datorită atoniei colonice, sugerând o falsă ameliorare a bolii. Risc major de perforație și peritonită.

Pe radiografia abdominală simplă diametrul colonic depășește 6 cm.

Megacolonul toxic reprezintă o urgență chirurgicală, care necesită spitalizare imediată, transfuzii, corticosteroizi în doze mari, antibiotice cu spectru larg și consult chirurgical.



Fig. 8.3
Radiografia în colita ulceroasă avansată (stenoze pe parcurs).
(Colecția doctor Pripa V.)



Fig. 8.4
Radiografia în colita ulceroasă.
(Colecția doctor Pripa V.)



Fig. 8.5
Radiografia în colita ulceroasă în stadiu avansat.
Aspect de microcolon.
(Colecția doctor Pripa V.)

Perforația intestinală. Datorită ulcerărilor extinse, peretele intestinal poate deveni extrem de subțire, ceea ce provoacă perforația intestinală. Se manifestă prin peritonită acută. Radiografia abdominală simplă în ortostatism arată prezența aerului liber sub diafragm (pneumoperitoneu).

Hemoragia digestivă inferioară severă este rară și se asociază formelor grave de boală.

Stenozele se întâlnesc rar, de obicei, în cazurile cu o evoluție îndelungată a bolii. Deoarece pot fi cauzate de cancerul colonic, ele se evaluează agresiv endoscopic (biopsii multiple).

Cancerul de colon. Factori de risc pentru dezvoltarea acestei complicații sunt pancolita, evoluția CU de peste 10 ani, debutul la vârsta tânără.

Complicații sistemice (pentru CU și BC)

Nutriționale și metabolice

- scădere ponderală, scăderea masei musculare;
- deficit electrolitic;
- hipoalbuminemie (reducerea aportului nutritiv, enteropatie cu pierdere de proteine);

- anemie carențială.

Musculoscheletice

- artralgi periferice, poliartrite, monoartrite;
- spondilită anchilozantă, sacroileită;
- miozită granulomatoasă.

Boli hepatobiliare

- steatoză hepatică;
- colelitiază;
- pericolangită, ciroză biliară (rar);
- colangită sclerozantă;
- carcinom al canalelor biliare;
- hepatită autoimună și ciroză.

Complicații cutanate și mucoase

- eritem nodos;
- *pyoderma gangrenosum*;
- stomatită aftoasă;
- boală Crohn a mucoasei bucale, gingivale sau vaginale (pentru BC).

Complicații oftalmologice

- iridociclită;
- uveită;
- episclerită.

Hematologice

- anemie hemolitică autoimună;

- predispunere la tromboze venoase și tromboembolism.

Pulmonare

- alveolită fibrozantă.

Renale

- amiloidoză.

Cardiace

- pericardite;

- miocardite.

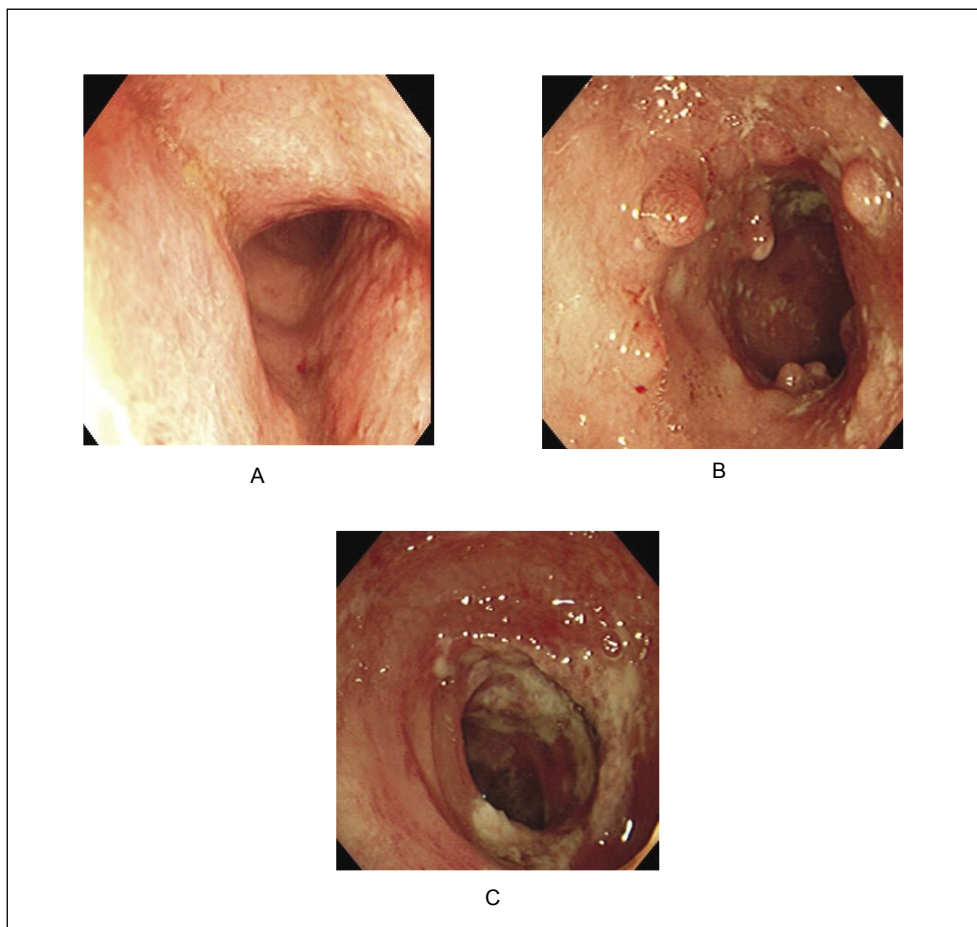


Fig. 8.6

Aspecte endoscopice în colita ulceroasă
A - mucoasă granulară; B - polipi inflamatori (pseudopolipi); C - ulcere cu purulență.
(Colecția doctor Gaidău R.)

Diagnostic

CU trebuie suspectată la toți pacienții, care acuză diaree (mai ales hemoragică) și durere abdominală. De asemenea pot fi și debuturi atipice, cu febră inexplicabilă, în absența manifestărilor intestinale sau cu manifestări extracolonicе de tipul artritei sau a afectării hepatice.

În datele de laborator semnalăm majorarea VSH, leucocitoză sau leucopenie, anemie, scăderea albuminelor cu majorarea γ -globulinelor și α_2 -globulinelor, fibrinogenului, proteinei C-reactive, tulburări hidroelectrolitice (hipocalciemie, hipomagneziemie).

Creșterea fosfatazei alcaline serice reflectă dezvoltarea colangitei sclerozante. Ulterior sporesc aminotransferazele, bilirubina.

Colonoscopia. Megacolonul toxic și perforația sunt contraindicații pentru efectuarea colonoscopiei. Se poate efectua doar în stadiul de rezoluție, pentru aprecierea extinderii leziunilor. În puseu, de obicei, este suficientă rectosigmoidoscopia.

Tabelul 8.2

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎNTRE COLITA ULCEROASĂ ȘI BOALA CROHN

Trăsătura	CU	BC
Distribuția topografică	strict colonică	orice segment al tractului gastrointestinal
Interesarea rectală	obligatorie	50%
Leziuni "pe sărite"	nu sunt întâlnite	caracteristice
Leziuni simetrice	frecvente	rareori
Ulcerații aftoide	rareori	caracteristice
Ulcerații liniare	nu sunt întâlnite	caracteristice
Fisuri	nu sunt întâlnite	caracteristice
Aspect de "piatră de pavaj"	nu este întâlnit	caracteristic
Mucoasa normală între leziuni	nu este întâlnită	caracteristic
Îngroșarea peretelui	nu este întâlnită	frecventă
Stenoze	scurte, "largi", reversibile	caracteristice
Fistule	nu sunt întâlnite	caracteristice
Inflamație transmurală	-	+++
Granulom sarcoid	-	+++
Criptita sau abcesul criptei	+++	-
Atrofia criptică	+++	-/+
Distorsiunea criptelor glandulare	+++	-/+
Necroza axonală a nn.autonomi	-	+++

Mucoasa apare congestionată, edemațiată cu absența desenului vascular, cu sângerare la atingere, cu eroziuni, ulcerații. În stadiile avansate ulcerele sunt mai mari, profunde; se evidențiază secrețiile mucopurulente (*fig. 8.6*). În formele cronice colonul este scurtat, fără haustre, cu lumenul îngustat.

Biopsia oferă date definitive pentru diagnostic.

Examenul radiologic. Examenul radiologic simplu se utilizează pentru diagnosticarea megacolonului toxic și perforației intestinului.

Examenul radiologic cu dublu contrast *este contraindicat* în colitele severe - injectarea de bariu și insuflația colonului inflammat pot provoca megacolonul toxic.

În stadiul inițial de congestie a mucoasei, aspectul irigoscopic poate fi normal. Odată cu apariția edemului, se remarcă diminuarea calibrului segmentului afectat, ștergerea haustrelor, relieful parietal neregulat, crenelat (pseudopolipi).

În stadiul ulcerațiilor apar spiculi marginali destul de regulați și egali ca formă, având contur dințat. Ulcerațiile profunde dau aspectul de "buton de cămașă" sau dublu contur.

În CU cu evoluție îndelungată relieful mucoasei este șters, haustrele dispar complet, calibrul este redus, distensibilitatea scade mult și unghiurile colonului se rotunjesc. Aspectul este cel al unui tub rigid și scurtat (microcolie).

Scintigrafia cu leucocite marcate cu ^{111}In sau cu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (acolo unde este accesibilă) evidențiază o acumulare a neutrofilelor în țesutul inflammat, permițând aprecierea localizării, extensiei și severității procesului inflamator.

Tratament

Sunt contraindicate alimentele, care stimulează motricitatea intestinului (fructe, legume *etc.*), alcoolul, cafeaua. În formele severe chiar lichidele limpezi administrate pe cale orală pot stimula activitatea colonului, de aceea se indică alimentația parenterală.

Tratamentul medicamentos

După stabilirea diagnosticului trebuie evaluată severitatea bolii.

Preparatele de acid 5-aminosalicilic (salazopirina, mesalazina) sunt recomandate în *formele ușoare sau moderate* ale CU. Doza de atac este de 3-6 g/zi salazopirină, sau 3,2-4,8 g/zi mesalazină. Tratamentul de întreținere cu 5-ASA scade substanțial rata recurențelor, fiind indicat pacienților care au răspuns tratamentului de atac și pentru profilaxia recidivelor postoperatorii. În menținerea remisiunii doza recomandată constituie 3 g/zi. Accidentele hematologice ca granulocitoza și hemoliza apar relativ rar. Pentru colita ulceroasă distală sunt utilizate clismele cu mesalazină (terapie topică).

În *formele severe și fulminante* se începe tratamentul cu glucocorticoizi. Dozele recomandate sunt: prednison 45-60 mg/zi *per os*. Totuși, administrarea parenterală a corticosteroizilor este preferată pentru a evita incertitudinea absorbției orale. Ameliorarea stării pacientului survine de obicei în 7-10 zile. Doza de glucocorticosteroizi poate fi redusă treptat. CS sunt ineficienți în menținerea remisiunii și pentru profilaxia recidivelor

postoperatorii. Doza de sulfasalazină 3g/zi este suficientă în scăderea frecvenței recidivelor și trebuie continuată și după întreruperea tratamentului cu steroidieni.

Aproximativ 50% dintre pacienții, care au necesitat tratament cu corticosteroizi, dezvoltă forme *corticodependente* (recidive inflamatorii la tentativele de întrerupere a tratamentului sau de reducere a dozei) sau *corticorezistente* (persistența manifestărilor clinice în pofida tratamentului).

Terapia topică cu corticosteroidieni inabsorbabili în intestin (budesonidă) reduce mult rata efectelor secundare.

Când boala este în remisie, în mod normal pacienții continuă tratamentul cu aminosalicilați pe timp nedefinit pentru a minimaliza riscul recurențelor.

Rolul imunosupresoarelor (de exemplu, azatioprina) în colita ulceroasă nu este pe deplin elucidat. Administrate ca agenți unici s-au dovedit inefeciente. Terapia cu imunosupresoare poate fi instituită, totuși, în doze de 1,5-2 mg/kg corp, când gluco-corticoizii se dovedesc ineficace sau când este necesară o doză foarte mare de steroizi pentru a reduce inflamația.

Ciclosporina (4 mg/kg pe zi) este eficientă în formele severe, producând ameliorări clare la pacienții, care altfel ar necesita colectomie.

În formele severe și în formele active fistulizante se poate face tratamentul imunomodulator cu anticorpi anti-TNF.

Tratamentul simptomatic poate include antidiareice (cu mare prudență pentru a nu induce dilatația colonică) în formele ușoare și moderate.

Tratamentul chirurgical

Aproximativ 20-25% din pacienți necesită colectomie în cursul evoluției bolii.

Indicație majoră pentru colectomie este lipsa de răspuns la tratamentul medicamentos intensiv. Tratamentul chirurgical este aplicat și pentru corticodependență, profilaxia malignizării (pancolite cu evoluție de peste 10 ani), megacolon toxic, perforație, colită fulminantă, hemoragie digestivă severă, complicații septice.

Colectomia totală cu ileostomă permanentă, sau o procedură ileoanală pentru a restabili continența rectală ileoanală, este tratamentul de ales. Această procedură previne alte episoade de BII, deoarece colita ulcerativă nu afectează țesuturile necolonice.

Prognostic

În evoluția CU pot interveni remisiuni prelungite, de ani de zile, altele apar pusee repetate, la intervale scurte. Durata puseelor și frecvența lor nu pot fi anticipate, fiind imprevizibile la cei mai mulți bolnavi. Totuși, s-a observat că la 4 din 5 bolnavi prima recidivă apare în primul an de la puseul inițial.

Speranța de viață în CU nu este semnificativ redusă față de normal. Decesul în CU este datorat de obicei complicațiilor acute (perforația colonului, sângerarea, septicemie) sau cancerului de colon (apare de regulă tardiv).

De reținut

În etiologia colitei ulceroase sunt importanți factori genetici și factori de mediu.

Simptomele principale sunt diareea și hemoragia rectală. Manifestările extraintestinale sunt frecvente.

În majoritatea cazurilor este afectată partea distală a intestinului gros (rectosigmoidită, colită stângă), deși afectarea se poate extinde în cursul evoluției bolii. Inflamația este continuă și uniformă, fără intercalarea unor arii de mucoasă normală.

Manifestările paraclinice sunt nespecifice. Diagnosticul se bazează pe endoscopie și biopsie. Examenul radiologic și ultrasonografia au un rol auxiliar.

Diagnosticul diferențial este cu colitele infecțioase și cu boala Crohn. Se bazează pe analize de mase fecale, endoscopie și examen histologic.

Preparatele de acid 5-aminosalicilic și (mai rar) glucocorticoizii constituie baza tratamentului medicamentos. Colita distală se tratează mai bine local (supozitorii, clisme). În pancolită medicația (aminosalicilate și/sau steroizi) se administrează oral sau intravenos, funcție de severitatea puseului. Formele refractare se pot trata cu ciclosporină intravenos.

Speranța de viață nu este semnificativ redusă față de normal.

Megacolonul toxic reprezintă complicația cea mai periculoasă și necesită tratament intensiv. Riscul carcinomului de colon se poate reduce prin tratament suportiv și prin colectomie.

BOALA CROHN

Morfopatologie

În 25-30% cazuri boala afectează doar ileonul terminal, la 50-55% dintre bolnavi există o coafectare ileocolonică, iar la 15-20% este interesat numai intestinul gros. În 3% singura modificare macroscopică este vizibilă în zona anorectală și cea perianală. Rareori pot fi implicate cavitatea bucală, stomacul sau intestinul subțire proximal.

Macroscopic se descriu patru leziuni succesive:

- 1) ulcerații aftoide, discrete, superficiale;
- 2) ulcerații întinse și profunde, adesea longitudinale cu fisuri transversale, care delimitează insule de mucoasă aproape indemne, realizând aspectul unor "pietre de pavaj", considerat caracteristic;
- 3) fisuri profunde transversale, care favorizează formarea de fistule spre me-zenter;
- 4) cicatrici și stenoze, aproape constant la nivelul intestinului subțire; segmentul interesat devine dur, congestiv și îngroșat; mezoul corespunzător este indurat, ganglionii regionali tumefiați, iar ansele sunt uneori aglutinate într-un bloc inflamator.

Distribuția leziunilor (segmentară, asimetrică, aparent aleator, rectul fiind de regulă neinteresat) precum și aspectul normal al mucoasei dintre leziuni sunt caracteristice pentru BC.

Microscopia. Caracterul transmural al inflamației intestinale și granulomul de tip sarcoid reprezintă trăsăturile caracteristice ale BC.

În toate straturile peretelui intestinal se prezintă abundent infiltrat inflamator limfoplasmocitar asociat cu colagenizare marcată. Corespondentul histologic al ulcerației aftoide este o ulcerație minimă la baza erupției glandulare, urmată de invazia criptei de către neutrofile; ulcerele se măresc în suprafață și profunzime, invadând mucoasa și submucoasa. Fisurile sunt transmurale; extensia fisurilor în organele adiacente constituie substratul histologic al fistulelor, leziuni caracteristice BC.

În 15-35% dintre fragmentele endobiopice se întâlnește granulomul de tip sarcoid (epiteloid); se evidențiază în toate tunicile peretelui și în ganglionii limfatici adiacenți, dar îndeosebi la nivelul submucoasei. Este alcătuit dintr-un agregat de celule epitelioide și celule gigante multinucleate, înconjurat de un inel periferic de limfocite. O leziune histologică precoce, considerată a fi caracteristică pentru BC, este necroza axonală a nervilor. În stadiile tardive peretele intestinal este îngroșat și fibrotic.

Manifestări clinice

Manifestări clinice majore sunt febra, durerea abdominală, diareea (frecvent fără sânge), astenia. Uneori apare scăderea ponderală.

Debutul este mult mai subtil față de CU, probabil pentru că leziunile nu sunt atât de aproape de rect în BC.

Diareea se întâlnește la aproape 100% din pacienții cu BC, dar caracteristicile acestea diferă în raport cu segmentul afectat. La pacienții cu BC colonică, îndeosebi în formele cu interesare rectală, scaunele sunt de volum redus și se asociază cu tenesme și defecație imperioasă. În localizările la intestinul subțire diareea este moderată (5-6 scaune semiconsistente/zi). Pacienții cu afectare severă și extinsă a ileonului terminal prezintă o diaree cu caracter apos, exploziv, datorată malabsorbției sărurilor biliare, lipidelor.

Durerea abdominală se corelează cu localizarea anatomică a procesului frecvent în fosa iliacă dreaptă (afectarea ileonului terminal). Apare după mese sau precedă defecației, fiind ameliorată de aceasta. Al doilea tip de durere este durerea viscerală, cu caracter difuz.

BC colonică se asociază cu o frecvență crescută a hemoragiei digestive inferioare, mai des oculte (sângerarea rectală dramatică văzută în CU nu se observă de obicei în BC), a manifestărilor extraintestinale și perianale (fisuri, abcese), în timp ce localizările ileale se asociază frecvent cu prezența fistulelor și a obstrucției digestive.

BC cu afectarea tractului digestiv superior se manifestă prin disfagie, odinofagie, scădere ponderală, dureri epigastrice, grețuri, vome.

Examenul obiectiv evidențiază paloare, febră, denutriție, ulcerații aftoide pe mucoasa bucală, buze, limbă, durere abdominală proiectată la nivelul ariilor interesate de inflamația intestinală, mase abdominale palpabile (aglomerarea anselor intestinale prin inflamația transmurală sau abcese abdominale), manifestări cutanate și perianale.

Complicații intestinale

Abcese și fistule. Apar ca rezultat al extinderii fisurilor prin peretele intestinal în țesuturile extraintestinale. Abcesele pot fi localizate în cavitatea abdominală, retroperitoneal sau perianal; se întâlnesc abcese hepatice sau splenice. Clinic apare febra, leucocitoza, durerea în locul respectiv. Ultrasonografia, CT, scintigrafia cu ⁶⁷Ga confirmă diagnosticul. Fistulele pot fi entero-enterale, entero-cutanate, entero-vezicale, entero-vaginale.

Stenozele de obicei sunt fibroase, mai rar sunt cauzate de inflamația activă, transmurală sau de aderențe abdominale. Pot provoca ileus.

Manifestările perianale sunt prezentate de fisuri și hemoroizi.

Cancerul tubului digestiv superior și inferior se întâlnește foarte frecvent, mai ales în ansele excluse prin *by-pass*.

Perforația în cavitatea peritoneală este rară.

Dilatarea toxică a colonului este mai rară decât în CU.

Ocluzie intestinală acută.

Complicații extraintestinale

Sunt identice cu cele din CU.

Exemple de formulare a diagnosticului:

1. Boala Crohn, evoluție acută cu afectarea ileonului terminal. Sindrom de malabsorbție. *Pyoderma gangrenosum*.

2. Boala Crohn, evoluție cronică cu afectare ileocolonică. Hemoragie digestivă inferioară. Abces perianal.

Diagnostic

Datele de laborator se aseamănă cu cele din CU.

Radiografia pe gol este indicată când există suspiciunea de ileus.

Radiografia cu bariu. Introducerea bariului cu sonda după ligamentul Treitz (enterocлиза) este mult mai informativă, decât administrarea bariului *per os*. Se pot vizualiza stricturi, fistule, asimetrie și dilatare, deformarea cecului, eventuala tumoare, ulcere cu zone intacte, îngustarea intestinului.

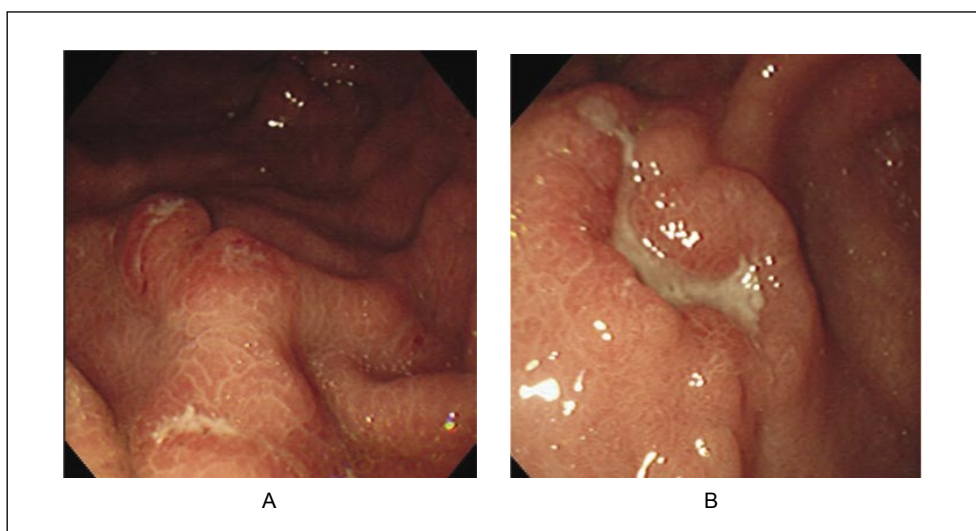


Fig. 8.7

Endoscopie în boala Crohn.

A - mucoasa cu aspect de "piatră de pavaj"; B - ulcer profund; mucoasa din jur cu aspect de "piatră de pavaj". (Colecția doctor Lisnic Gh.)

Anuscopia - prima etapă a rectosigmoidoscopiei, evidențiază îngustarea rigidă a canalului anal, fisuri, fistule.

Rectosigmoidoscopia la 3/4 dintre bolnavi relevă aspect normal, dar totuși biopsia profundă permite decelarea leziunilor granulomatoase în submucoasă. Criteriu endoscopic este aspectul "pietrelor de pavaj" - prezența zonelor de mucoasă aproape normală între ulceratii. În cazurile cu evoluție mai îndelungată se observă stenozele.

Colonoscopia precizează mai bine caracterul dispersat sau segmentar al anomaliilor mucoasei.

Diagnostic diferențial

Colite infecțioase. Determinarea în masele fecale a unui agent patogen nu exclude BII. În colitele infecțioase endoscopia nu evidențiază ulceratii sau polipi inflamatori. Biopsia rectală în colita infecțioasă arată un infiltrat abundent în polimorfonucleare, un edem pronunțat.

Tuberculoza intestinală. Foarte rar afectează rectul, mai des regiunea ileocecală. La endoscopie sunt caracteristice ulceratii, care dau cicatrice, stenoze. Biopsia evidențiază granuloame epitelioidcelulare cu necroză cazeoasă.

Colita postiradiere. În anamnezic prezintă radioterapia organelor bazinului mic.

Diverticulii, polipii se identifică ușor la irigoscopie sau colonoscopie.

Colita pseudomembranoasă frecvent apare după tratamentul cu antibiotice. Diareea este abundentă, apoasă și numai în 5% sanguinolentă. La sigmoidoscopie se evidențiază leziuni caracteristice, multiple, sub forma unor plăci discrete de culoare gălbuie, care prezintă la biopsie semne de inflamație acută și ulceratie cu o pseudomembrană de fibrină.

Colita ischemică poate produce durere abdominală și sângerare rectală, în special la vârstnici, fiind dificil de diferențiat de BC. Rectul este, de regulă, neafectat. Aspectele radiologice sunt deseori caracteristice: edem sau hemoragie submucoasă ("amprente digitale"), care dispar spontan în decurs de câteva săptămâni.

În *sindromul de colon iritabil* sigmoidoscopia, biopsia, clisma baritată sunt toate normale.

Tratament

Este similar în multe privințe cu cel al colitei ulceroase.

Sulfasalazina este eficientă în tratamentul fazei active. Glucocorticoizii de asemenea sunt efectivi. Indicațiile și dozele sunt identice cu cele din CU. Necesită precauție în legătură cu riscul apariției infecției intraabdominale din fistule. Răspunsul la terapie este adesea mai puțin complet decât în colita ulceroasă. Uneori este mai dificil de obținut remisiunea bolii. Studiile au demonstrat, că în BC ca și în CU, nu există necesitatea de a continua terapia cu steroizi după remisiune, deoarece frecvența recidivelor nu este influențată de administrarea profilactică a lor.

Afectarea perianală și predominant a colonului stâng (abcese perirectale, fistule) poate constitui o afecțiune recurentă. În aceste cazuri se folosește metronidazol 20 mg/kg corp/zi în doze fracționate.

S-a dovedit eficiența 6-mercaptopurinei sau a azotioprinei la pacienții care nu răspund la altă terapie. Aceste preparate scad activitatea bolii, determină închiderea fistulelor, permit micșorarea dozei de corticosteroizi.

Terapia cu steroizi devine mai puțin eficientă odată cu dezvoltarea fibrozei, situație în care poate fi necesară intervenția chirurgicală. Indicații pentru operație sunt:

- 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.

Dacă în CU colectomia este curativă, în BC rezecția chirurgicală a intestinului este urmată de o rată ridicată de recurență (care este mai mică în caz de colectomie totală).

Prognostic

La majoritatea pacienților cu BC evoluția este cronică și intermitentă. Boala răspunde din ce în ce mai puțin la tratamentul medicamentos. Odată cu trecerea timpului 2/3 din pacienți dezvoltă complicații, care pot necesita tratament chirurgical. Spre deosebire de CU, la care mortalitatea este mai mare în faza inițială a bolii, în BC rata mortalității crește cu durata bolii.

De reținut

BC reprezintă o afecțiune inflamatorie cronică a TGI, cu predilecție a ileonului și a colonului. Spre deosebire de CU inflamația este discontinuă și transmurală.

Simptomele principale sunt diareea și durerea abdominală. Manifestările extraintestinale sunt frecvente.

Tratamentul medicamentos în BC este aproape similar cu cel din CU. În general răspunsul este lent, iar remisiunile sunt adesea incomplete. Derivații de acid 5-aminosalicilic nu sunt la fel de eficienți ca în CU și sunt, de obicei, rezervați pacienților cu afectare extensivă a colonului.

Dacă în CU colectomia este curativă, în BC rezecția chirurgicală a intestinului este urmată de o rată ridicată de recurență (care este mai mică în caz de colectomie totală), deoarece apar frecvent recidive lângă zona excizată, iar aderențele postoperatorii pot fi extinse.

Chirurgia este, de obicei, rezervată pentru rezecția fistulelor, tratamentul abceselor și ușurarea obstrucției. Este important să se îndepărteze un segment de intestin cât mai mic cu putință, deoarece acești pacienți pot necesita multiple operații, care să se soldeze cu intestin scurt.

Pacienții cu BC nu se bucură de prognosticul favorabil al CU, deoarece afecțiunea lor nu răspunde la fel de bine la tratamentul medicamentos, iar chirurgia nu este o opțiune curativă. Totuși, speranța de viață nu este semnificativ redusă. Decesul survine mai des prin septicemie.

CANCERUL COLORECTAL

Termenul 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.

Incidență

Cancerul colorectal (CCR) este unul dintre cele mai frecvente cancere și 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. Cancerul de colon are o repartiție aproximativ egală pe sexe, iar pentru cancerul rectal se constată o predominanță masculină cu raportul B : F cuprins între 1,5 și 2.

Stări precanceroase

Adenoamele (polipii)

- adenoamele sunt *tumori epiteliale benigne*;
- între 30% și 60% din populația peste 55 ani au adenoame colonice conform datelor necroptice; prin urmare, proporția adenoamelor susceptibile de cancerizare este mică;
- riscul de cancerizare este legat de dimensiunile adenomului: este excepțional de mic pentru adenoamele cu diametrul sub 1 cm și atinge 25-30% pentru cele cu diametrul peste 1 cm;
- se consideră că peste 3/4 din cancerurile colorectale provin din transformarea malignă a unui adenom.

Colitele

Majorarea riscului de CCR în *rectocolita ulcerohemoragică* este recunoscută demult. Acest risc depinde de *extinderea* și de *vârsta la momentul diagnosticării*:

- este *foarte elevat*:
 - în pancolite;
 - după 15 ani de evoluție în cazurile diagnosticate la vârsta < 40 ani;
 - după 5 ani de boală în formele diagnosticate mai tardiv.
- este *moderat crescut* în colitele limitate la colonul stâng diagnosticate la vârsta sub 30 ani.

Recent s-a dovedit o sporire a riscului în *maladia Crohn*.

Factori de risc

Factorii de risc major pentru CCR sunt reprezentați de *anomalii genetice* și *factori de mediu*.

Anomaliile genetice pot fi moștenite, determinând *CCR ereditar* (25% din totalitatea CCR) sau dobândite, determinând *CCR izolat* (*sinonime*: non-ereditar, sporadic), care constituie 75% din totalitatea CCR.

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

Subiecții cu *risc sporit* formează mai multe grupuri:

- persoanele cu *antecedente familiale de CCR* (cazuri familiale sporadice) au un risc de 2-3 ori mai mare față de populația generală. Astfel de antecedente sunt observate în 15%-20% cazuri de CCR (*figura 8.8*);

- *subiecții deja tratați pentru un adenom colonic* sau *un CCR* au un risc de 2-3 ori mai mare față de populația generală (riscul este elevat, deoarece există asocierea adenom-cancer);

- riscul este dublu pentru femeile tratate pentru un *cancer genital* ori un *cancer mamar* apărut înainte de 45 ani (după 10 ani de la diagnosticarea cancerului de sân).

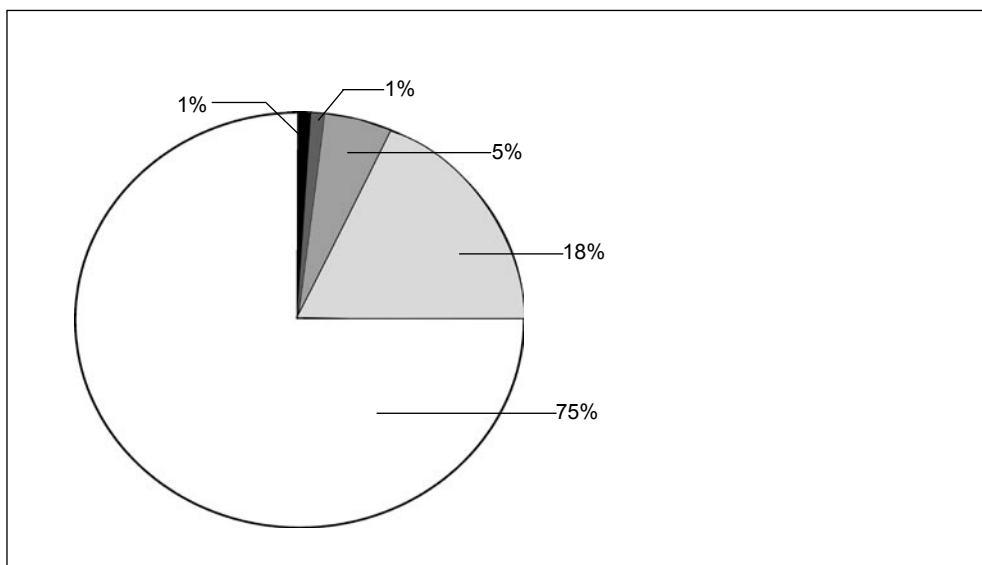


Fig. 8.8

Factorii predispozanți pentru dezvoltarea cancerului colorectal.

Bolile inflamatorii și polipoza familială ereditară constituie 1%; formele ereditare fără polipoză determină 5% din cazurile de CCR; prezența cazurilor de CCR în familie se atestă în 18%; majoritatea absolută (75%) o constituie cazurile sporadice.

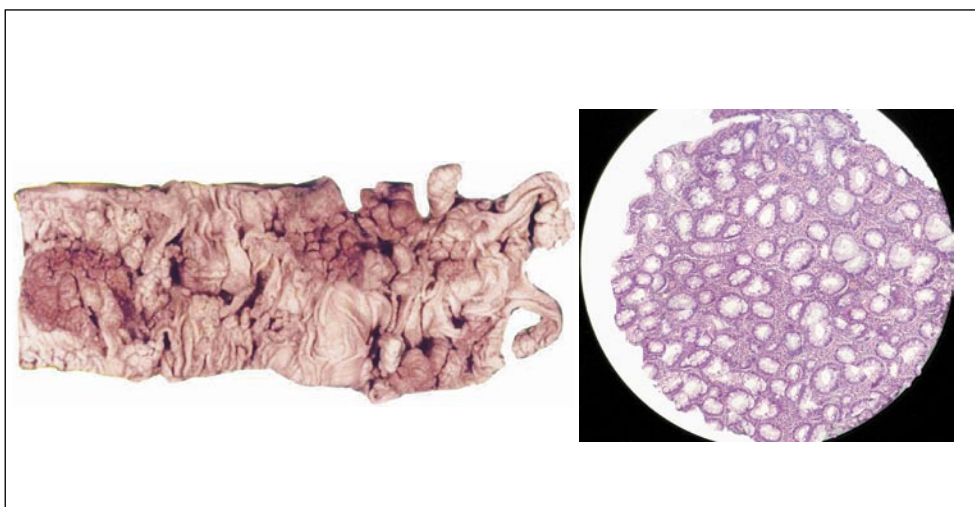


Fig. 8.9
Aspect macroscopic și microscopic în polipoza rectocolonică.

Subiecții cu *risc foarte înalt*

- în *polipoza rectocolonică familială* transformarea malignă este inevitabilă; subiecții atinși sunt ușor de recunoscut: intestinul este tapițat cu sute de polipi; metodele de genetică moleculară permit recunoașterea bolii, analizând leucocitele sanguine și evidențiind gena mutantă, situată pe brațul scurt al cromozomului 5.

- în sindromul Gardner: polipoză recto-colonică familială care asociază tumori desmoide (la nivelul mesenterului și peretelui abdominal) și mezenchimatoase (osteome mai frecvent frontale);

- în formele *familiale ereditare fără polipoză (sindromul Lynch)* (a se distinge de cazurile *familiale sporadice*) în familiile afectate o persoană din două face un cancer (transmitere autozomal dominantă cu penetrare puternică: 80-100%) foarte precoce (între 20 și 45 ani) și predominant pe colonul drept. Deja sunt demonstrate patru mutații genetice, însă diagnosticul molecular încă nu este disponibil în practica clinică.

Factori de mediu

Studiile epidemiologice au arătat semnificația *macronutrimențelor* și *micronutrimențelor*. Cel mai bine stabilit este *rolul protector* al legumelor (observat în majoritatea studiilor). Există argumente în favoarea efectului protector al fibrelor vegetale, calciului și al vitaminei D. Printre *factorii favorizanți* au fost găsiți grasimile animale, proteinele, carnea, aportul caloric și alcoolul. Totuși, la moment nu este încă posibil de preconizat un regim alimentar cu o autentică valoare preventivă.

Morfopatologie

Repartiția cancerului pe segmentele colonului este inegală (*figura 8.10*).

Cancerul este *multiplu* în 5% din cazuri și este *asociat cu polipi* în 1/3 cazuri. CCR multiple sunt divizate în *sincrone* (leziunile apar concomitent) și *metacrone* (leziunile apar succesiv).

Forme macroscopice

Aspectul macroscopic al CCR depinde de localizarea tumorii și de condițiile preexistente (polipoză adenomatoasă familială, boli inflamatorii intestinale idiopatice). Are implicații clinice, diagnostice și prognostice.

Macroscopic mai frecvente sunt formele *vegetante*, *ulcerative* și *infiltrative*.

- formele *vegetante* sunt mase exofite (ce proemină în lumen) cu implantare largă; predomină pe cec și colonul ascendent; prognosticul este mai bun prin invazie tardivă a peretelui intestinal și a organelor învecinate; ulcerarea (forme *ulcerovegetante*) și hemoragia apar frecvent, conducând la anemie; uneori se asociază cu o pierdere masivă de potasiu, manifestată prin astenie musculară;

- formele *ulcerative* se prezintă ca o ulcerăție cu margini neregulate, infiltrate; se dezvoltă pe oricare din segmentele colonului;

- formele *infiltrative* se dezvoltă în peretele colonului; leziunea este stenoizantă, iar proliferarea înspre lumen este minimă; apare mai frecvent pe colonul descendent, sigmoid, rect.

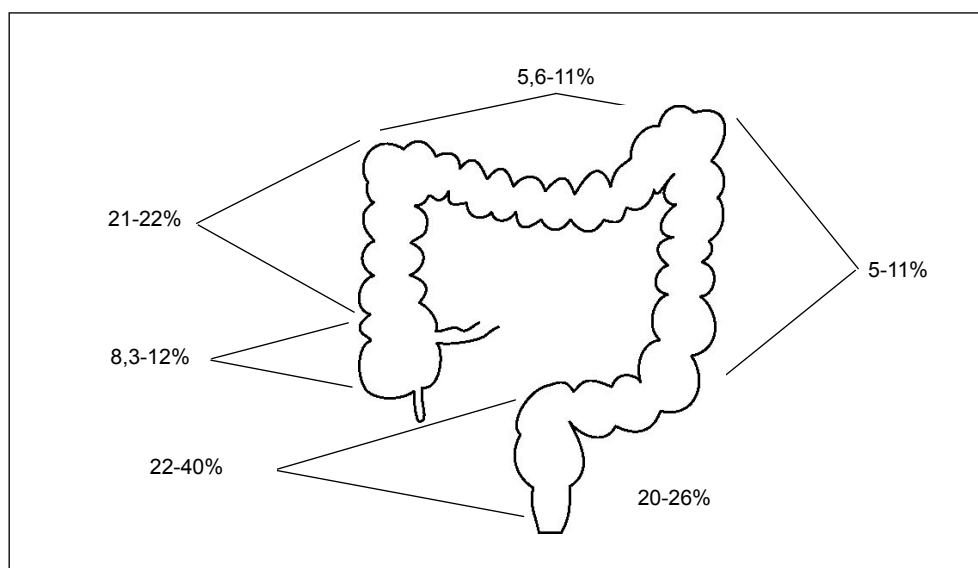


Fig. 8.10
Repartizarea CCR pe segmentele intestinului.

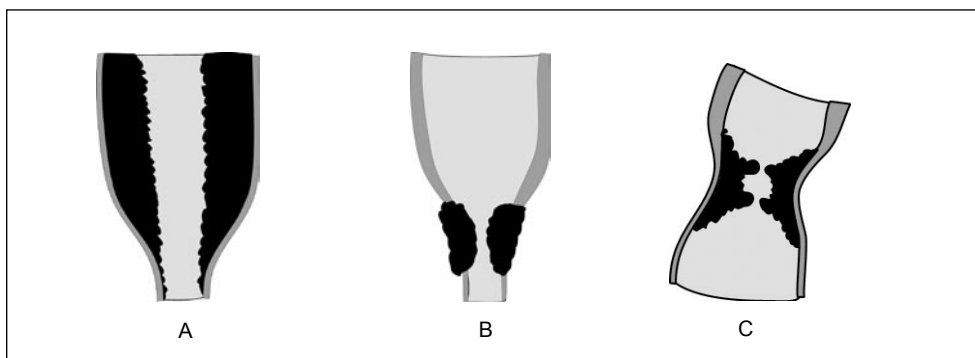


Fig. 8.11

Aspectul macroscopic al tumorilor colonice.
A - carcinom mucoid; B - tumoare obstructivă (obstrucție canceroasă); C - carcinom schiros.

Forme histopatologice

Majoritatea tumorilor de colon sunt carcinoame (97% cazuri), tumorile mezenchimale (limfoame, sarcoame) fiind foarte rare.

Din tumorile epiteliale se disting:

- adenocarcinoame bine diferențiate (35%) cu celule cilindrice înalte, a căror secreție este diminuată; aceste celule tapițează glande sau papile;
- adenocarcinoame moderat sau puțin diferențiate (60%) constituite din celule cubice sau poligonale, care se grupează în cordoane sau în masive, în care se pot deosebi rare transparențe glandulare;
- adenocarcinoame mucinoase (5%) (*sinonim*: coloide, mucipare) constituite din "lacuri" de mucină extracelulară, conținând dispersate tuburi glandulare distinse sau celule izolate în "inel cu pecete" (vacuolele mari de mucină intracelulară împing nucleul celular la periferie).

Extensia

CCR debutează ca o leziune epitelială intramucosală. Pe măsura creșterii penetrează *muscularis mucosae*, invadând submucoasa și tot peretele colonic, ganglionii limfatici regionali, structurile adiacente și organele situate la distanță (în ordinea frecvenței: ficat, plămâni, peritoneu, oase, creier).

Pronosticul este legat de extensia locoregională, pentru gradarea căreia mai des se aplică clasificarea Dukes:

- 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;

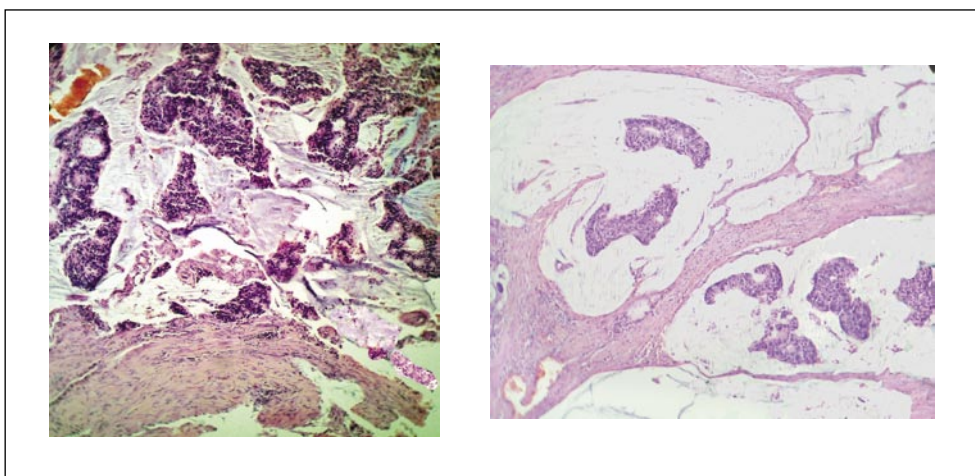


Fig. 8.12
 Adenocarcinom mucipar de colon.
 Grupuri de structuri canceroase atipice, care infiltrază stratul muscular, înconjurată de mase de mucus ("lacuri de mucus").

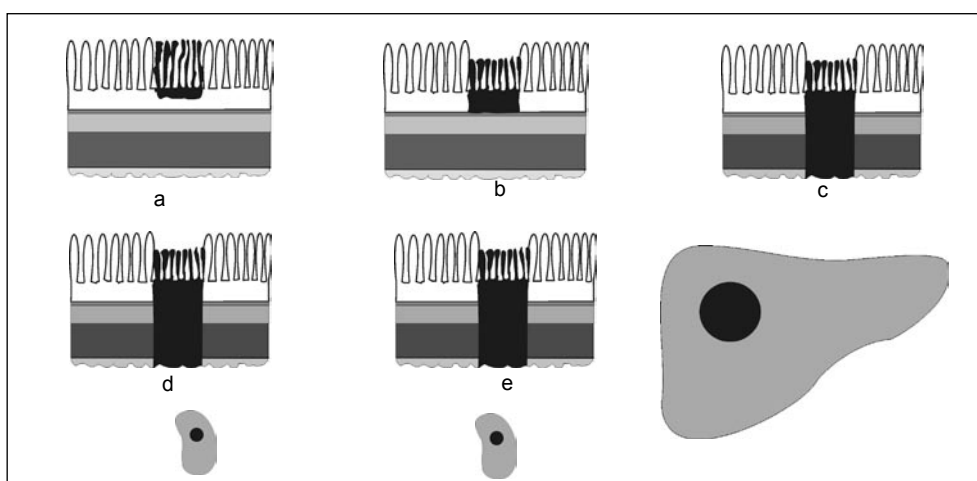


Fig. 8.13
 Clasificarea Dukes.
 a - Dukes A; b - Dukes B₁; c - Dukes B₂; d - Dukes C; e - Dukes D.

- stadiul *Dukes C* include cazurile cu metastaze ganglionare;
 - *Dukes C₁* implică 1-4 ganglioni;
 - *Dukes C₂* implică > 4 ganglioni;
- stadiul *Dukes D* definește cancerule cu metastaze la distanță.

Au fost propuse numeroase modificări ale acestei clasificări.

Tot mai mult este utilizată clasificarea TNM, care ia în considerare extensia parietală, importanța afecțiunii ganglionare și eventuala atingere viscerală la distanță.

Indiferent de sistemul de clasificare utilizat, evident că pronosticul este mai bun în stadiile mai puțin avansate. În plus, pronosticul este determinat și de alți factori (*tabelul 8.3*).

Din păcate, la momentul depistării în stadiul *Dukes A* sunt doar 5-10% din cazurile de CCR, iar peste 25% deja prezintă metastaze hepatice.

Diagnostic

O lungă perioadă de timp (până la câțiva ani) dezvoltarea CCR are loc silențios fără a determina manifestări clinice.

Simptomele depind de sediul carcinomului.

Cancerul de colon drept

Sângerările cronice deseori (aproximativ în 50% cazuri) produc anemie feriprivă, manifestată prin fatigabilitate și astenie. Rectoragia se atestă în 15% cazuri, melena - în 7% cazuri.

Durerile sunt prezente în peste jumătate cazuri la momentul diagnosticării și sunt evocatoare deoarece se aseamănă cu colica, evoluând în crize repetate la 2-3 zile,acompaniate de gurguiment, ușurate la emisia de gaze sau de scaune.

În 30% cazuri se observă tulburări ale tranzitului: diaree, constipații, alternarea diaree/constipații. Însă, datorită diametrului mare al colonului drept și consistenței

Tabelul 8.3

FACTORI CU SEMNIFICAȚIE PROGNOSTICĂ ÎN CANCERUL COLORECTAL

- invadare extinsă locală a peretelui intestinal;
- adenopatia regională (în special multipli ganglioni);
- metastaze în ficat, oase sau plămân;
- aspect histologic de cancer nediferențiat;
- celule în aspect de "inel cu pecete";
- infiltrare tumorală perineurală sau perivenoasă;
- vârste extreme (atât avansată, cât și tânără);
- prezența complicațiilor tumorale (obstrucție sau perforare);
- nivel foarte ridicat preoperator de antigen carcinoembrionar);
- comorbidități importante.

(primii trei factori sunt cei mai importanți)

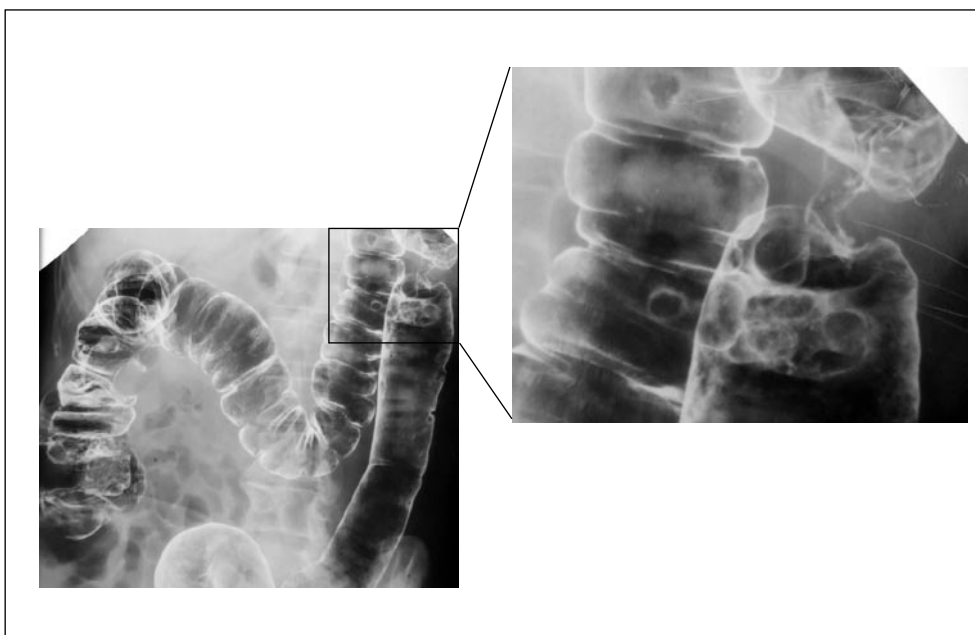


Fig. 8.14
Irigrafia în cancerul unghiului lienal prezintă semnul "cotorului de măr".



Fig. 8.15
Cancer colorectal.

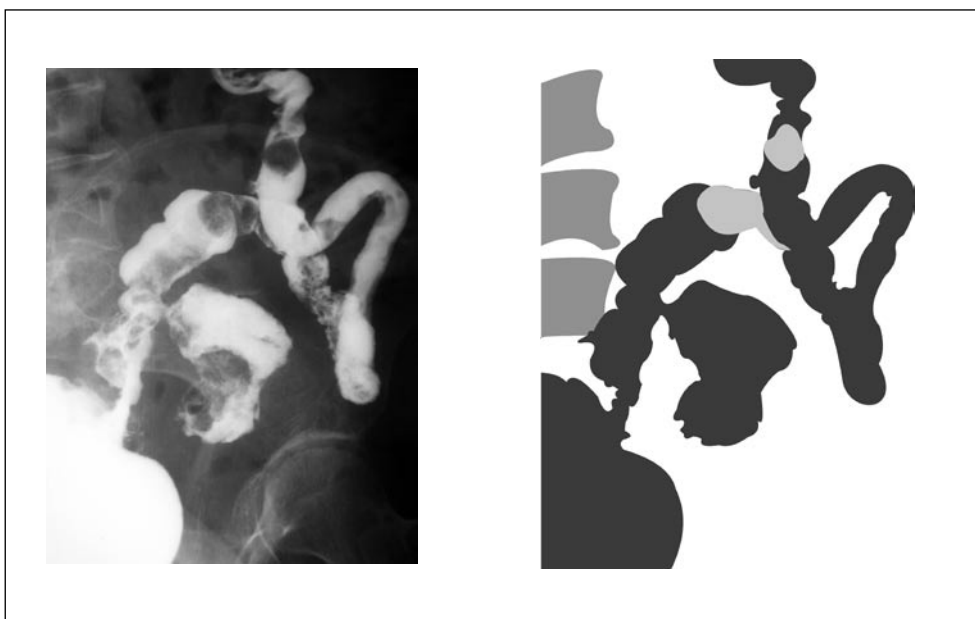


Fig. 8.16
Cancer rectal cu fistulă colonică internă.
(Colecția doctor Pripa V.)



Fig. 8.17
CT în cancer colorectal.

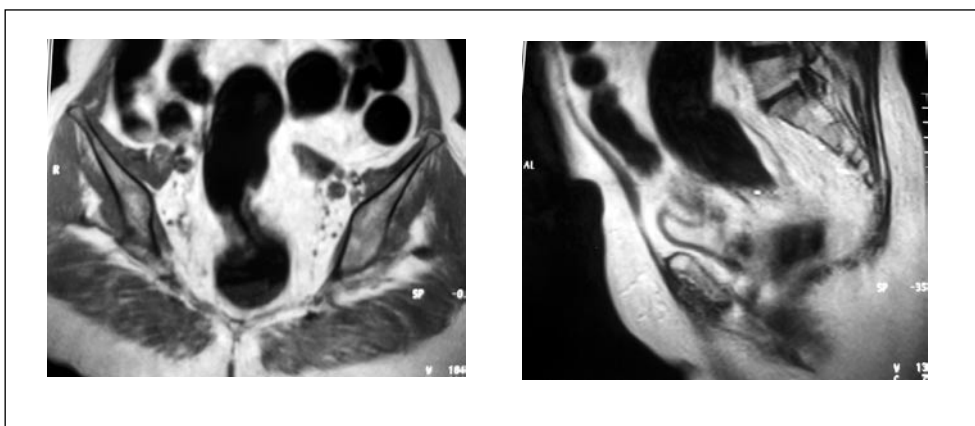


Fig. 8.18

Tomografia prin RMN în cancer colorectal.

A - secțiunea transversală la nivelul sigmoidului decelează îngustarea lumenului colonic prin îngroșarea tumorală a peretelui intestinal; B - secțiunea sagitală arată formațiunea tumorală din peretele intestinului. (Colecția doctor în medicină Marga S.)

lichide a maselor fecale, obstrucția este rară - doar în 10% cazuri cancerul este diagnosticat cu ocazia unei ocluzii intestinale acute.

În 20% cazuri se palpează o masă abdominală.

Cancerul de colon stâng

Datorită diametrului mai mic al colonului stâng și consistenței solide a scaunului, simptomele obstructive sunt mai frecvente: dureri, tulburări de tranzit. Ocluzia

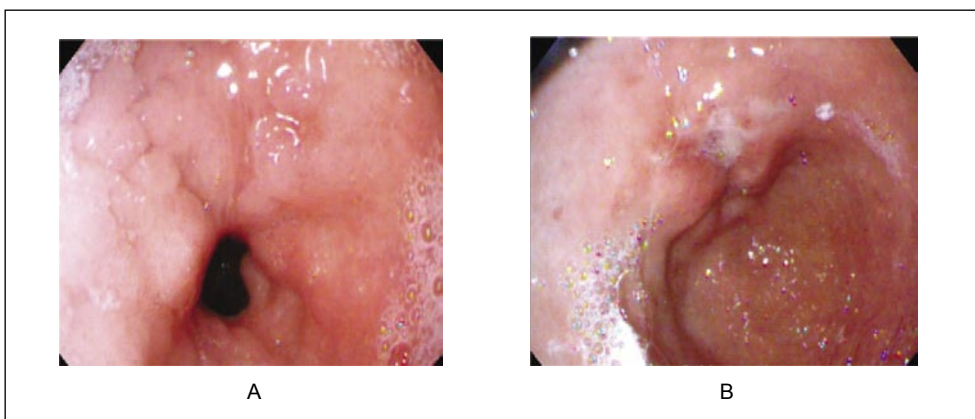


Fig. 8.19

Aspecte endoscopice în cancer colorectal.

A - tumoră de colon stenoizantă; B - tumoră infiltrativă de rect parțial ulcerată. (Colecția doctor Lisnic Gh.)

intestinală acută se atestă în 15% cazuri. Scaunul poate fi "coafat" cu sânge, deși rectoragia importantă este rară. Alterarea stării generale se observă în 25% cazuri, anemia în 15% cazuri. O masă abdominală poate fi palpată în 5% cazuri.

Mai rar cancerul de colon poate fi relevat de:

- perforare;
- un abces pericolic;
- metastazarea viscerală.

În cancere *rectale* simptomele sunt mai numeroase și dominate de rectoragie (2/3 din cazuri) și tulburări ale tranzitului (diaree și/sau constipații în 1/2 cazuri), urmate de manifestările sindromului rectal (în 1/3 cazuri): tenesme, senzație de eliberare incompletă a intestinului, scaun sub formă de panglică (semn de stenoză), pioragie. Durerile sunt prezente în 25% cazuri, alterarea stării generale - în 20% cazuri. Printre alte simptome: anemia, complicațiile acute. Metastazele revelatoare sunt mai rare.

Datorită caracterului nespecific al simptomelor (asemănătoare celor din leziunile inflamatorii ale colonului, din diverticuloză sau chiar din leziuni funcționale ale colonului) și semnelor, *aparitia la orice pacient peste 50 ani a tulburărilor de tranzit intestinal, a rectoragiilor; anemiei, durerilor abdominale și scăderii ponderale impune excludea CCR*. De notat, că CCR nu se limitează doar la persoanele în vârstă - circa 3% din toate cazurile se înregistrează la cei cu vârsta sub 35 ani.

Examenul clinic

De obicei, este normal, cu excepția cazurilor avansate. Rareori se poate decela o formațiune tumorală. Hepatomegalia sugerează diseminarea metastatică.

Tușeul rectal deseori permite diagnosticul de cancer rectal: leziune dură, sângerând la contact.

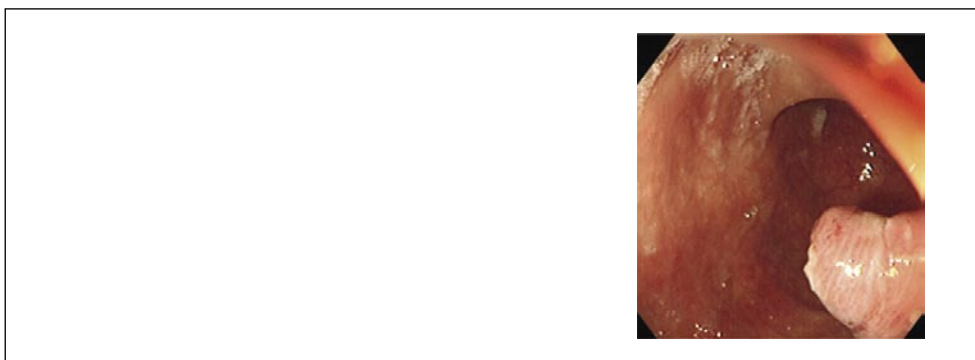


Fig. 8.20

Polip de colon malignizat.
(Colecția doctor Lisnic Gh.)

Examene de laborator

Este necesară hemoleucograma completă pentru a evidenția anemia.

Valorile crescute ale enzimelor hepatice întăresc suspiciunea de metastaze.

Colonoscopia

- este examenul de elecție în prezența simptomelor intestinale "organice" sau pentru pacienții cu modificări suspecte la examenul baritat. Permite explorarea întregului cadru colic în 90% cazuri.

- permite vizualizarea leziunii, evidențierea aspectului său, întinderii pe circumferință și lungime și, în special, determinarea distanței de la polul inferior al tumorii până la orificiul anal și prelevarea de biopsii.

- de asemenea, permite identificarea leziunilor asociate: un alt cancer, polipi.

La pacienții, la care colonoscopia nu poate ajunge la cec (10% cazuri) sau atunci când tumora aproape obstructivă împiedică trecerea colonoscopului, se efectuează examenul baritat.

Examenul baritat

Este util doar în cazurile când s-a reușit examinarea în totalitate a cadrului colic.

Se va repeta în cazul calității mai puțin bune.

Radiografia toracelui

Este indicată în toate cazurile pentru a evidenția metastazele.

CT abdominală

În unele centre este preferată pentru stadializarea preoperatorie.

Ultrasonografia abdominală

Este considerată examen de rutină pentru evidențierea implicării ganglionare, extensiei locale și metastazării hepatice.

Tomografia prin RMN este net superioară CT în evaluarea extinderii locale, extraparietale a cancerului colorectal. În privința adenopatiilor locale CT și RMN sunt aproximativ egale ca sensibilitate și specificitate.

Diagnostic diferențial

În practică problema este în special de a *nu omite* cancerul:

- înainte de a evoca o altă patologie, la o persoană în vârstă este necesar a se lua în considerare un cancer în fața unui tablou de apendicită, de sigmoidită sau a unei hemoragii asemănând cea hemoroidală;

- pe plan macroscopic o stenoză datorată maladiei Crohn, tuberculoza de colon, sigmoidita sau colita ischemică pot pune probleme de interpretare;

- biopsia este esențială pentru a nu omite cancerul;

- uneori este dificilă distingerea cancerului de colon de un cancer secundar extins la colon. Respectarea părții superficiale a mucoasei, atunci când există, este un bun argument diagnostic.

Extinderea

Metastazele

Metastazele vor fi căutate printr-un examen clinic minuțios, explorări biologice hepatice, ecografie abdominală și o radiografie pulmonară. CT și RMN sunt indicate doar ca a doua intenție. Alte explorări se fac doar în cazul prezenței simptomelor respective.

Antigenul carcinoembrionar

Dozarea antigenului carcinoembrionar arată un nivel crescut în 70% cazuri, care însă are o corelare redusă cu stadiul cancerului și nu este specific pentru CCR. După rezecția chirurgicală completă, nivelul de antigen carcinoembrionar trebuie să se normalizeze; menținerea crescută a concentrației lui are valoare prognostică nefavorabilă.

Explorările generale (cardiace, pulmonare, renale, hepatice) vizează evidențierea de tare viscerale asociate.

Prognostic

În general, supraviețuirea la 5 ani constituie 35% în statisticile din populație. Rezultatele sunt ceva mai bune în statisticile spitalelor, în care recrutarea deseori este selectivă.

Pacienții operați

Principalul factor de pronostic este extinderea cancerului la momentul diagnosticării:

- în cazul unui cancer limitat la perete (Dukes A) supraviețuirea la 5 ani este de 75%, comparabilă cu cea a populației generale de aceeași vârstă (altfel zis, cancerul nu reduce speranța de viață);

- dacă este invadată seroasa (Dukes B), supraviețuirea la 5 ani se reduce la 55%, iar în prezența metastazelor ganglionare (Dukes C) - la 30%.

În populație, doar 15% din cancerurile de colon sunt diagnosticate în stadiul A după clasificarea Dukes.

Pacienții inoperabili

Dacă bolnavul nu poate fi operat, agravarea rapidă este regulă. Starea generală degradează progresiv și evoluția este grefată de:

- complicațiile legate de cancer (ocluzie, perforație, hemoragie);

- extinderea locoregională sau metastaze viscerale (în special hepatice, peritoneale și pulmonare).

Principii de tratament

Tratamentul chirurgical

Tratament radical

Singurul tratament radical al CCR este rezecția chirurgicală. Intervenția chirurgicală trebuie făcută în toate cazurile, atunci când nu există contraindicații formale.

- cancerele situate pe cec, pe colonul ascendent și pe jumătatea dreaptă a colonului transvers sunt tratate prin hemicolectomie dreaptă și anastomoză ileotransversă;

- cancerele de colon stâng sunt, de obicei, tratate prin colectomie segmentară, mai mult sau mai puțin extinsă, cu refacerea continuității;

- exereza endoscopică a unui adenom transformat este suficientă atunci, când linia de secționare trece la distanță de focarul neoplazic;

- cancerele sigmoidului și ale părții superioare a rectului sunt tratate prin rezecție cu anastomoză colorectală, iar în cancerele părții inferioare a rectului, cu sediul imediat suprasfincterian, singura soluție este extirpația abdominoperineală;

- în cancerele rectului mijlociu, indicațiile de păstrare a sfincterului trebuie să fie la fel cât se poate de largi, dar respectând regulile oncologice (marginea exciziei la peste 5 cm de formațiunea mezorectală);

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

Tratamentul paliativ

- rezecții parțiale, ce permit tratarea simptomelor;

- intervenții de derivare internă sau externă;

- în cazul tumorilor obstructive poate fi util un tratament cu laser.

Tratamente adjuvante

După rezecție este indicată o chimioterapie adjuvantă în stadiul Dukes C al tumorii (cu metastaze ganglionare).

Radioterapia reduce riscul de recidivă locală a cancerului colorectal (de obicei, constituie 45-50%) în stadiile Dukes B₂ și C, atunci când este aplicată pre- și postoperator.

În cancerele Dukes A pare să fie suficientă intervenția chirurgicală.

Semnificația chimioterapiei locoregionale (intraportale sau intraperitoneale) este în curs de evaluare.

Tratamente paliative

Tratamentul de referință este actualmente asocierea 5-FU-acid folinic. Mai multe studii randomizate pun în evidență un efect favorabil al chimioterapiei paliative asupra supraviețuirii și asupra calității vieții în situația metastazelor.

În cazul eșecului chimioterapiei

După eșecul unei chimioterapii conținând 5-FU, până acum nu exista nici o altă alternativă terapeutică standard. Apariția multor anticanceroase având mecanisme de acțiune originale deschide noi perspective. Cu astfel de molecule ca irinotecan, raltitrexed sau oxaliplatin este posibilă elaborarea unui tratament de linia a doua pentru pacienții, care progresează sub 5-FU și evaluarea de noi asocieri (combinații). Locul chimioterapiei intra-arteriale în cazul metastazelor hepatice rămâne încă de precizat.

Metastazele trebuie supuse unei rezecții de fiecare dată când ele sunt accesibile chirurgical.

Tratamentul durerii primează în formele avansate.

Metode de depistare în rândul populației (screening)

CCR satisface condițiile, ce permit organizarea unei depistări în masă:

- este frecvent și grav;
- există un stadiu de dezvoltare limitată, în care el poate fi vindecat;
- de obicei, este precedat timp de mulți ani de o tumoră benignă (adenomul), înlăturarea căruia permite prevenirea apariției cancerului;
- un punct esențial mai rămâne obiectul controverselor: există oare o strategie, care ar permite diminuarea frecvenței sau mortalității prin acest cancer?

Endoscopia și irigoscopia nu pot fi propuse direct ca metode de depistare în populație. Acceptabilitatea lor este foarte redusă, costul foarte mare, iar cerințele tehnice sunt prea dure pentru ca aceste metode să fie aplicate la toată populația cu risc (subiecții peste 45 ani).

Depistarea în masă

Politica de depistare în masă a CCR trebuie să comporte două etape:

- un *examen de selectare* efectiv realizat la o mare parte a populației;
- urmat de un *examen de depistare* propus persoanelor, care au testul pozitiv.

Analiza de sânge în masele fecale

Depistarea unei sângerări oculte în scaune a fost propusă în calitate de *screening-test*.

- în medie testul este pozitiv la 2% din persoanele cu vârsta peste 45 ani;
- în acest caz, dacă se folosește colonoscopia ca și *examen de depistare*, se găsește un cancer în medie la 10%, un adenom - în 30% cazuri; cancerule detectate în stadiul asimptomatic adeseori sunt într-un stadiu precoce: jumătate sunt localizate în perete (Dukes A);
- aceste rezultate sunt încurajatoare, însă, pentru moment nu există dovezi că această politică de depistare permite diminuarea mortalității cauzate de acest cancer;

- de menționat că succesul unei campanii de depistare depinde în mare măsură de eficacitatea testului de depistare și de acceptabilitatea sa: dacă participarea este redusă, prea puține cancere în stadiul inițial sunt detectate pentru a observa o diminuare a mortalității;

- studii controlate, comparând o populație supusă depistării și o populație mar-tor, arată posibilitatea reducerii mortalității prin CCR cu 15-20%, efectuând un test de sângerare ocultă la fiecare 2 ani; participarea trebuie neapărat să fie mare (peste 50% la prima campanie), iar subiecții cu testul pozitiv trebuie supuși colonoscopiei; atingerea unor atare obiective necesită o organizare riguroasă;

- în practică nu este posibilă efectuarea endoscopiei anual pentru 10% din populația cu vârsta peste 45 sau 50 ani. Această strategie poate fi propusă în centrele de sănătate.

Subiecții cu risc

Subiecții cu risc pun o problemă particulară.

- la subiecții cu risc foarte elevat (polipoză, forme familiale de sindrom Lynch) endoscopia se impune în grupele de vârstă respective;

- la bolnavii tratați pentru un cancer sau un adenom de colon acceptabilitatea explorărilor colonului este suficientă pentru a propune o supraveghere endoscopică;

- la rudele de gradul întâi ale unui bolnav de CCR, atitudinea actuală este de a preconiza o colonoscopie, începând de la 45 ani; în cazul unui rezultat negativ, examenul trebuie repetat cu interval de 5 sau 10 ani până la vârsta de 70 ani; în practică acest program este rar realizat;

- rolul testelor de depistare a unei sângerări oculte în această situație rămâne de evaluat;

- la femeile tratate pentru un cancer genital sau mamar, majorarea riscului este slabă și observarea comportă probleme psihologice; utilizarea testului de depistare a unei sângerări oculte pare să fie suficientă în acest grup.

De reținut

La momentul depistării doar 15% din cazurile de cancer colorectal sunt limitate la nivelul mucoasei și peste 25% prezintă metastaze la distanță.

Simptomele depind de sediul carcinomului.

Condiții genetice ce sporesc riscul de CCR sunt polipoza familială (transformarea malignă este inevitabilă), sindromul cancerului colorectal familial fără polipoză și sindromul adenomului plat de colon. Însă majoritatea (peste 75%) cazurilor de CCR sunt sporadice.

Supraviețuirea la 5 ani constituie 35-50%. Principalul factor de prognostic este extinderea cancerului la momentul diagnosticării.

Cazurile de cancer limitat la mucoasă pot fi rezecate endoscopic. Celelalte necesită rezecție chirurgicală (în lipsa contraindicațiilor) cu sau fără chimio- și radioterapie.

Bolnavii tratați pentru un cancer sau un adenom de colon vor fi examinați regulat pentru depistarea cancerelor/adenomelor sincrone sau metacrone, precum și a metastazărilor la distanță.

DIVERTICULOZA COLONICA

Prevalența diverticulozei colonice în țările occidentale a crescut progresiv de la începutul secolului XX (mai probabil în legătură cu modificările în dietă - reducerea consumului de fibre alimentare) și depășește 10-15% în populația acestor țări. Diverticuloza colonică rămâne rară în țările în curs de dezvoltare.

Prevalența afecțiunii crește cu vârsta de la 5% la persoanele sub 40 ani la peste 50% dintre persoanele peste 80 ani. Ambele sexe sunt afectate în egală măsură.

Fiziopatologie

Diverticuli colonici sunt *diverticuli de presiune* - iau naștere prin dezechilibrul dintre *presiunea intraluminală crescută și rezistența scăzută a peretelui muscular colonic*.

Creșterea presiunii intraluminală este consecința tulburărilor de motilitate colonică și a conținutului redus de fibre în dietă.

Tulburările de motilitate

- contracțiile excesive conduc la formarea de inele de contracție interhastrale, ce îngustează lumenul și determină o hipersegmentare colonică; fiecare segment colonic delimitat de contracțiile interhastrale formează un mic compartiment cu presiunea intraluminală crescută (presiunea intraluminală este crescută atât în repaus, cât, și mai ales, postprandial);

- forțele de presiune astfel apărute sunt maxime la nivelul sigmoidului, segmentul de colon cu cel mai mic diametru;

- aceste forțe de presiune favorizează formarea unei hernii mucoase în punctele slabe ale peretelui (punctele de penetrare a vaselor în perete).

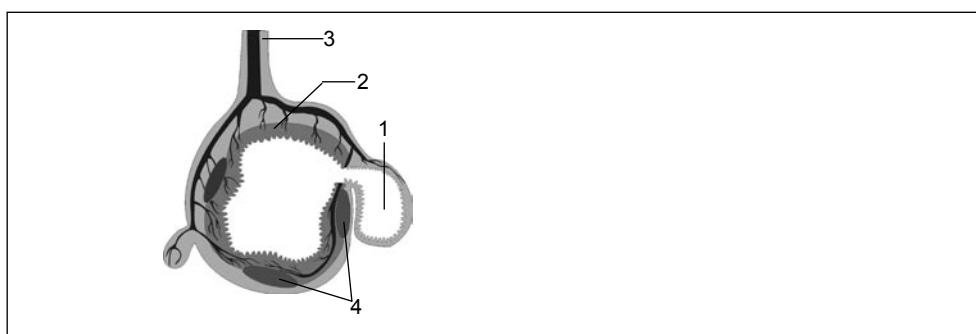


Fig. 8.21

Diverticul colonic.

1 - diverticul; 2 - mușchi circulari; 3 - mezocolon; 4 - tenia (mușchii longitudinali).

Regimul alimentar sărac în fibre

Fibrele alimentare sporesc volumul fecalelor cu majorarea diametrului colonic și reducerea presiunii intraluminale; diminuează contracțiile interhaustrale (hipersegmentarea colonică).

Anomalii de perete colonic

Pe lângă modificările musculare, alterările de vârstă în fibrele elastice și în fibrele de collagen favorizează apariția diverticulilor. Persoanele cu anomalii ale țesutului conjunctiv sunt și ele predispuse la dezvoltarea diverticulozei (sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Marfan, sclerodermie).

Morfopatologie

Diverticuli reprezintă structuri sacciforme de dimensiuni variabile (de la câțiva milimetri la câțiva centimetri), alcătuite din mucoasă și seroasă, proiectate în afara lumenului intestinal prin punctele slabe ale tunicii musculare (prin urmare, reprezintă "pseudodiverticuli" - stratul muscular nu participă la formarea peretelui diverticular). Acești saci herniari sunt acoperiți de seroasă și de grăsimea pericolonică și sunt situați de cele mai multe ori în locul penetrării arterelor în submucoasă pe marginea mezenterică (*fig. 8.21*) sau de o parte și de alta a teniilor. Diverticulul comunică cu lumenul colonic printr-un colet.

Numărul de diverticuli variază de la unul la câteva sute. Localizarea preferențială a diverticulilor este în sigmoid, care este implicat aproape constant (în 95% cazuri izolat sau în asocieră cu alte segmente, iar în 65% cazuri izolat); colonul descendent este implicat în 40% cazuri, colonul transvers și ascendent în 10%, cecul - în 5% cazuri.

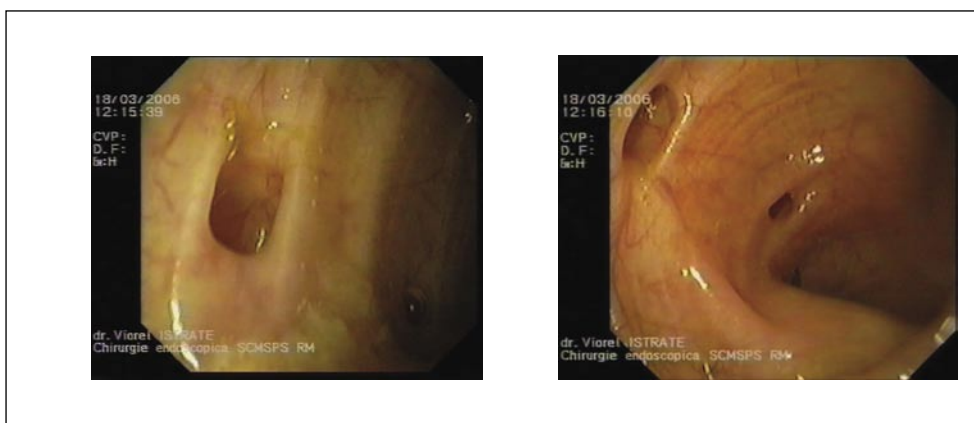


Fig. 8.22

Aspect endoscopic de diverticuli colonici. (Colecția doctor Istrate V.)

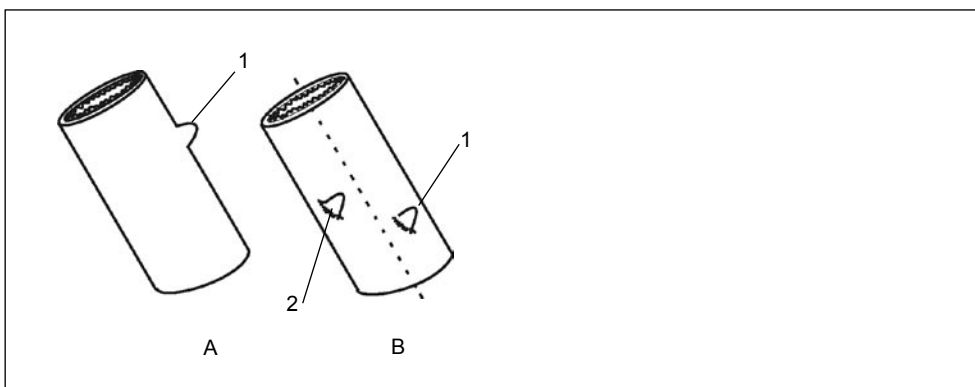


Fig. 8.23

Schema explică diferențierea polipilor de diverticuli pe o irigografie.

A - diverticulul se proiectează în afara lumenului intestinal; B - vârful polipului este orientat spre centrul lumenului intestinal, iar vârful diverticulului este îndreptat în partea opusă.

1 - diverticul; 2 - polip.



Fig. 8.24

Radiografia de ansamblu a colonului în cadrul clisei baritate relevă aglomerarea de diverticuli la nivelul colonului descendent și sigmoidian.

(Colecția doctor în medicină Cebotari A.)

DIVERTICULOZA COLONICĂ NECOMPLICATĂ

Simptome

Diverticuloza colonică necomplicată este, de regulă, asimptomatică.

Un număr mic de pacienți (10-15%) acuză dureri abdominale, balonări, tulburări de tranzit (în special constipații, uneori diaree sau alternanță constipații/diaree). Aceste simptome sunt nespecifice, fiind frecvente în tulburările funcționale intestinale (sindromul de intestin iritabil).

Examenul clinic este, de regulă, normal. Uneori, se palpează un cordon sensibil corespunzător colonului sigmoid, în fosa iliacă stângă.

Diagnosticul este bazat pe examenul radiologic baritat sau pe colonoscopie, realizate pentru explorarea durerilor abdominale sau tulburărilor de tranzit.

Examenul baritat arată:

- în profil diverticuli prezintă *imagini de adițiune*, rotunjite, cu contur regulat și legate cu lumenul colonic printr-un pedicul;

- în incidența de față - imagine opacă, rotundă, suprapusă pe lumenul colonic;

- permite precizarea numărului, dimensiunilor și repartiției diverticulilor.

Colonoscopia arată orificiile coletelor diverticulare (*fig. 8.22*), permite excluderea altor leziuni, în particular tumorale.

Tratament

Diverticuloza necomplicată asimptomatică

Nu necesită tratament medicamentos. Prescrierea dietei cu supliment de fibre alimentare are suport fiziologic și epidemiologic și este deosebit de utilă pentru tratamentul constipației.

Diverticuloza simptomatică

La pacienții simptomatici tratamentul vizează tulburările funcționale intestinale respective.

COMPLICAȚIILE INFECȚIOASE ȘI INFLAMATORII

Aproape 20% din diverticulozele *cunoscute* evoluează cu complicații. Cu toate acestea, riscul real este estimat la 5%, deoarece afecțiunea este asimptomatică și nedagnosticată într-un număr important de cazuri.

Predomină (95%) complicațiile infecțioase: diverticulite, abcese perisigmoidiene, peritonite, fistule, ocluzii. Hemoragia digestivă inferioară de origine diverticulară este o complicație rară (5%) a diverticulozei colonice.

Diverticulita

Fiziopatologie

Sechestrarea de materii fecale în diverticul conduce la formarea unui coprolit. Contactul îndelungat al coprolitului cu mucoasa diverticulului produce erozia și edemul mucoasei, care obstruează coletul. Poluarea microbiană conduce la infectarea și inflamarea peretelui diverticular și grăsimii pericolonice (necroze, microperforări de perete).

Cel mai des este cauzată de inflamarea unui singur diverticul.

Epidemiologie

Diverticulita este complicația cea mai frecventă a diverticulozei colonice.

Aproximativ 10-20% dintre pacenții cu diverticuloză cunoscută vor prezenta un puseu de diverticulită pe parcursul vieții.

AINS par a favoriza survenirea complicațiilor infecțioase ale diverticulozei.

Simptome

- dureri în fosa iliacă stângă, acute, paroxistice;
- febră 38,5-39°C, eventual frisoane;
- tulburări de tranzit: constipatii sau diaree;
- uneori, grețuri și vomă.

Examenul obiectiv

- palparea pune în evidență o durere și uneori contractura musculară în fosa iliacă stângă; rareori, o formațiune;

- tușeul rectal este dureros în cazul localizărilor pelviene.

La pacienții imunodeprimați semnele clinice pot fi atenuate, ceea ce contribuie la întârzierea diagnosticului și tratamentului.

Examenul complementare

Hemoleucograma arată o leucocitoză cu polinucleare neutrofile. VSH și nivelul proteinei C reactive sunt elevate.

Radiografia abdomenului pe gol de cele mai multe ori este normală; nu prezintă semne de pneumoperitoneu.

Majoritatea cazurilor de diverticulită sunt diagnosticate și tratate fără a efectua colonoscopia sau irigografia, care *sunt contraindicate în stadiul acut* prin riscul perforației diverticulare. Se pot efectua după dispariția manifestărilor clinice.

Irigografia cu presiune slabă și folosind un produs hidrosolubil arată:

- 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. Joncțiunea rectosigmoidiană este dificil de traversat - inflamația antrenează o anumită îngustare și sensibilitate la trecerea endoscopului. Mucoasa la acest nivel este eritematoasă și edemațiată, deseori cu o stenoză segmentară.

CT abdominală arată o îngroșare localizată a peretelui colonic și o creștere a densității țesutului adipos pericolic. În plus, permite depistarea semnelor de diverticulită severă (abces, gaz sau substanță de contrast aflate extraluminal). Totuși, ea este efectuată doar înaintea unei decizii chirurgicale.

Diagnostic diferențial

- cancerul de colon;
- boala Crohn și rectocolita hemoragică;
- apendicita;
- colita ischemică;
- afecțiuni ginecologice.

Tratament

Bolnavul se spitalizează pentru tratament medical și observare medico-chirurgicală.

Alimentația orală este suspendată, asigurând aportul caloric pe cale intravenoasă; sondă gastrică în caz de vomă; ghiață pe abdomen.

Antibiotice active pe bacilii Gram negativi și pe anaerobi: spre exemplu, amoxicilină/acid clavulanic + metronidazol; sau cefalosporine de generația a III + aminoglicozid + metronidazol. Bacteriile implicate cel mai des sunt *E. coli* și *Bacteroides fragilis*.

Antispastice i.v.

Observarea:

- clinic: febra, palparea abdomenului, tușeul rectal;
- biologic: leucocitoza și sindromul inflamator;
- radiologic: repetarea clișeeilor abdominale pe gol în cazul lipsei ameliorării, indicarea CT pentru evidențierea unui abces perisigmoidian.

Evoluție

Evoluția favorabilă

Majoritatea cazurilor evoluează favorabil în câteva zile: dispariția durerilor și a febrei, reparația tranzitului, normalizarea numărului de leucocite. Reluarea alimentării orale se face spre zilele a 5-a sau a 6-a printr-un regim lichid fără reziduuri. Antibiotico-terapia este urmată 15 zile. Colonoscopia totală se va face peste un timp de la puseul de diverticulită în vederea excluderii afecțiunii neoplazice.

În caz de recidivă a puseului de diverticulită, un tratament chirurgical trebuie să fie propus "la rece" și după pregătirea colonului: rezecția sigmei cu restabilirea imediată a continuității.

Evoluția nefavorabilă

În cazuri rare evoluția este nefavorabilă:

- persistența durerii și a febrei, uneori chiar contracturi abdominale, leucocitoză;
- poate fi vorba de un abces sau de o peritonită;
- tratamentul chirurgical trebuie făcut de urgență, dar nu poate fi vorba decât de o intervenție de drenaj sau de derivare.

Abcesul peridiverticular

Perforarea unui diverticul infectat conduce la formarea abcesului peridiverticular.

Simptome

- dureri pulsatile în fosa iliacă stângă;
- febră 39-40°C, frisoane.

Examenul obiectiv

Palparea abdomenului poate releva o masă dureroasă în fosa iliacă stângă. Această masă poate fi perceptibilă la tușeul rectal (în sus și la stânga).

Uneori, există o contractură localizată în fosa iliacă stângă.

Examene complementare

Hemoleucograma arată o hiperleucocitoză (*peste 20 000 elemente pe mm³*).

Radiografia abdomenului pe gol poate fi normală sau arăta o distensie gazoasă a colonului.

Irigografia poate arăta o refulare a colonului de către abces. Rareori, există o extravazare a produsului de contrast în interiorul unei cavități abcedate.

CT abdominală este cel mai bun examen pentru confirmarea diagnosticului (colecție lichidiană pericolonică, uneori conținând gaz).

Tratament

Tratamentul medical este identic cu cel al diverticulitei.

Drenajul. O intervenție de drenaj trebuie întotdeauna asociată tratamentului medical.

Poate fi realizată:

- fie pe *cale chirurgicală*: rezecția imediată a focarului septic fără restabilirea

imediată a continuității (operația Hartmann sau anastomoza colorectală protejată de o colostomie de amonte); restabilirea continuității se va realiza într-un al doilea timp (după 3-4 luni);

- fie pe *cale transparietală* (sub ghidaj CT sau ecografic); rezecția chirurgicală va fi realizată după câteva săptămâni pe un colon bine pregătit, permițând restabilirea imediată a continuității.

În lipsa tratamentului, extinderea abcesului se face spre posterior, de-a lungul mezosigmoidului, spre inferiorul fundului de sac pelvin sau spre partea superioară în retroperitoneu.

Peritonite

Peritonita este o complicație rară, dar redutabilă. Ea este mai frecventă la femei.

Peritonita (purulentă sau fecală) de origine diverticulară poate apărea prin trei mecanisme:

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

Clinic

- durere, deseori brutală și violentă, continuă, în hipogastru sau subombilical, în bară, extinzându-se pe tot abdomenul;

- vome;
- oprirea tranzitului (uneori diaree);
- febră (38,5-40°C), frisoane, tahicardie;
- uneori, semne de șoc septic.

Examenul clinic pune în evidență o apărare musculară, apoi o contractură generalizată maximală în fosa iliacă stângă.

Examene complementare

- hemoleucograma: hiperleucocitoză;
- radiografia abdomenului pe gol arată:
 - un pneumoperitoneu (semn inconstant, apărând doar în 40-50% cazuri);
 - un ileus reactiv.

Conduita

Diagnosticul de peritonită acută este clinic.

Restabilirea și menținerea parametrilor hemodinamici prin măsuri de reanimare adaptate. Antibioticoterapia începe cât mai rapid posibil.

Intervenția chirurgicală se face de urgență după o evaluare medicochirurgicală. Este vorba de intervenție în doi timpi:

- colectomie segmentară, restabilirea continuității și colostomie laterală de amonte cu închiderea colostomei după 3-4 luni;
 - sau colectomie segmentară cu restabilirea secundară a continuității;
 - sau drenaj și colostomă, urmate la câteva luni de exereza sigmoidului;
- Lavaj peritoneal în toate cazurile.

Mortalitatea în peritonita acută de origine diverticulară este între 10 și 30%.

Fistule

Localizare

O fistulă poate să se instaleze între colonul inflammat (cu sau fără abces) și un organ de vecinătate :

- fistulă colo-vezicală;
- fistulă colo-vaginală sau colo-uterină;
- fistulă colo-ileală, colo-colonică sau colo-rectală;
- fistulă colo-cutanată;
- formarea fistulelor este mai frecventă la bărbați;
- fistula colo-vezicală este cea mai frecventă (65% cazuri).

Simptome

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

Diagnosticul se poate confirma prin:

- opacifierea colonului, care va arăta comunicarea colo-vezicală;
- CT, care va arăta fistula sau prezența de gaz în vezică;
- cistografie, care arată traiectul fistulei;
- cistoscopie sau colonoscopie, care pot arăta o zonă inflamată, corespunzător orificiului fistulei;
- proba cu albastru de metilen.

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

Ocluzia intestinală

Mecanisme

Ocluzia poate surveni în faza acută a unei diverticulite sigmoidiene. Ea poate fi datorată compresiei de către masa inflamatorie, unui ileus sau unei perforări blocate. Ocluzia prin stenoză inflamatorie a colonului este rezultatul unei evoluții îndelungate cu multiple pusee de diverticulită, realizând un tablou pseudotumoral.

Diagnostic

Tabloul clinic este dominat de către tulburările de tranzit și febră.

Palparea abdomenului arată o masă dureroasă în fosa iliacă stângă.

Diagnosticul se bazează pe examenul baritat, arătând diverticuli, o stenoză lungă axială, fără ulcerare, cu racordare progresivă la colonul sănătos.

Uneori diagnosticul diferențial cu un cancer este dificil. Colonoscopia cu biopsie nu permite întotdeauna distingerea între stenoza inflamatorie și cancer, în special, când stenoza este de netraversat. Uneori doar examenul morfologic al piesei de exereză este tranșant.

Conduita

Tratamentul medical include rehidratarea, alimentarea parenterală, aspirația digestivă și antibioticoterapia.

Dacă rezolvarea ocluziei este obținută rapid și conform stării generale a bolnavului, indicația operatorie poate fi amânată și realizată "la rece" - după antibioticoterapie și pregătirea colonică (atunci poate fi realizată intervenția într-un timp).

Dacă ocluzia este totală și nu cedează la tratament medical, intervenția chirurgicală se va realiza de urgență; este vorba de o intervenție în doi timpi:

- fie colostomie transversă;
- fie operația Hartmann.

Complicații hemoragice

Diverticuloza colonică este *cauza cea mai frecventă a hemoragiei digestive inferioare*. Această complicație survine la 10-30% din bolnavii, care au diverticuloză colonică.

Contrar complicațiilor inflamatorii, hemoragia se localizează mai des pe *colonul drept*.

Fiziopatologie

Este o hemoragie de *origine arteriolară*. Arteriola este refulată de către mucoasa diverticulului. O eroziune arteriolară, cel mai des la nivelul domului sau coletului diverticular, este la originea sângerării. Diverticulul în cauză este neinflamat în 80% cazuri.

Agresiunea mecanică a unui stercolit antrenează eroziunea și ruptura arteriolei.
Hemoragia este favorizată de tratamentul cu anticoagulante și cu AINS.

Examenul clinic

Sângerarea se manifestă cel mai des prin *rectoragii*, dar este posibilă și melena. Semnele de toleranță hemodinamică redusă pot fi prezente în caz de hemoragie importantă, la subiecții în vârstă, cu comorbidități cardiovasculare.

Tușeul rectal arată prezența sângelui roșu, uneori cu chiaguri, sau a melenei.

Conduita

Este necesară aprecierea rapidă a gravității hemoragiei cu măsurile de reanimare respective.

În legătură cu frecvența mare a diverticulozei colonice la vârstnici, diagnosticul de hemoragie digestivă inferioară de origine diverticulară trebuie să fie un diagnostic de excludere, după ce s-a eliminat o altă cauză de sângerare.

Mai întâi se va exclude o hemoragie digestivă superioară (aspirația conținutului gastric, fibroscopie esofgastroduodenală).

Rectosigmoidoscopia se poate realiza ca o primă intenție, în special, pentru a căuta o altă cauză de HDI. Colonoscopia totală se va realiza ca a doua intenție, după pregătirea colonică.

În hemoragia gravă

Arteriografia mezenterică superioară și inferioară este examenul de elecție, ce permite evidențierea sursei sângerării în 60-90% cazuri - hemoragia trebuie să fie activă (debitul 0,5 ml/min) în timpul investigației. În plus, arteriografia permite evaluarea altor etiologii ale hemoragiei, în special, a proceselor angioplastice și tumorilor.

Scintigrafia cu hematii marcate la fel poate evidenția locul hemoragiei.

Realizarea colonoscopiei este dificilă în caz de urgență în absența pregătirii adecvate. Uneori, colonoscopia este primordială și trebuie realizată după pregătirea colonică și restabilirea stării hemodinamice.

Examenul baritat are valoare limitată deoarece:

- nu permite diagnosticarea angioplastiei;
- împiedică efectuarea unei arteriografii pe parcursul următoarelor zile, prin persistența substanței de contrast în diverticuli.

Hemoragia moderată

Examenul de elecție va fi colonoscopia după pregătirea respectivă a colonului. Uneori, dacă sângerarea deja a cedat, este foarte dificil de identificat diverticulul responsabil de hemoragie.

Tratament

Tratamentul medical constă în restabilirea stării hemodinamice și corecția eventualelor tulburări de hemostază.

Oprirea spontană a hemoragiei

În majoritatea cazurilor, hemoragia se oprește spontan. În acest caz, intervenția chirurgicală se va propune în caz de recidive.

Persistența hemoragiei

Dacă originea diverticulului a fost identificată prin arteriografie, se poate încerca perfuzia selectivă intraarterială de vasopresoare (contraindicată în cardiopatia ischemică și în arteriopatia obliterantă). Din păcate, recidivele sunt frecvente după oprirea perfuziei (50%), astfel că, este vorba de o soluție provizorie.

Tratamentul chirurgical se confruntă cu problema identificării sediului sângerării:

- dacă sediul sângerării este cunoscut, se practică colectomia segmentară pe partea hemoragiei cu restabilirea continuității;

- atitudinea chirurgicală este dificil de adoptat dacă sediul sângerării nu este cunoscut:

-- decizia depinde de localizarea potențială a sângerării;

-- în condiții extreme, este realizată o colectomie subtotală.

Exemple de formulare a diagnosticului:

1. Diverticuloză necomplicată de colon descendent și sigmoid.

2. Diverticuloză de colon sigmoid. Abces peridiverticular.

De reținut

Diverticuli reprezintă structuri sacciforme de dimensiuni variabile (de la câțiva milimetri la câțiva centimetri), alcătuite din mucoasă și seroasă, proiectate în afara lumenului intestinal prin punctele slabe ale tunicii musculare.

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

Localizarea preferențială a diverticuilor este în sigmoid, care este implicat aproape constant (în 95% cazuri izolat sau în asociere cu alte segmente, iar în 65% cazuri izolat).

Predomină (95%) complicațiile infecțioase: diverticulite, abces perisigmoidian, peritonite, fistule, ocluzii. Hemoragia digestivă inferioară de origine diverticulară este o complicație rară (5%) a diverticulozei colonice.

Numărul mare de complicații infecțioase ușoare cu prognostic bun nu trebuie să eclipseze morbiditatea și mortalitatea sporită din complicațiile septice.

SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL

Sindromul de intestin iritabil (SII) reprezintă o 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.

Alți termeni utilizați pentru definirea tulburărilor funcționale intestinale: *colon spastic* (se referă la un singur aspect - spasticitatea), *colita spastică* (termen impropriu deoarece inflamația clasică lipsește), *sindromul de colon iritabil* (se referă la un singur segment intestinal - colonul).

Afecțiuni funcționale (simptome neînsoțite de modificări structurale sau biochimice) se constată și la alte nivele ale tractului gastrointestinal: esofagul (durerea toracică noncardiacă), stomacul (dispepsia neulceroasă), căile biliare (disfuncția sfincterului Oddi, diskinezia biliară). Unele dintre ele coexistă cu SII, sugerând posibilitatea mecanismelor patogenetice comune. Pentru nici una dintre aceste afecțiuni nu există un test, care să stabilească diagnosticul cu certitudine. Diagnosticul este subiectiv, bazat pe prezența manifestărilor compatibile și pe excluderea altor afecțiuni - "organice".

Epidemiologie

SII este o afecțiune extrem de frecventă - circa 20-25% din populația adultă prezintă simptome compatibile, însă doar 10% din aceștia se adresează la medic. Este o predominantă feminină (raportul B : F = 1 : 3).

Tulburările funcționale intestinale reprezintă în 50% cazuri motivul consultațiilor în gastroenterologie.

Fiziopatologie

Simptomatologia SII se datorează unor anomalii de motilitate ale tractului digestiv asociate cu anomalii de sensibilitate viscerală la persoane cu anumit *pattern* psihosocial.

Ponderea diverselor mecanisme fiziopatologice variază de la caz la caz, astfel că, SII poate fi manifestarea clinică comună a unui grup heterogen de afecțiuni.

Tulburările de motilitate digestivă

SII se asociază cu anumite anomalii ale *motilității colonice* (timpul de tranzit al markerilor radioopaci; studii electromiografice; studii manometrice cu sonde endoluminale plasate în timpul colonoscopiei) și ale *motilității intestinului subțire* (evaluată prin electromiografie, manometrie sau măsurarea timpului de tranzit oro-cecal în test respirator), dar care nu sunt specifice și lipsesc la o bună parte din cazuri (în circa 30% cazuri de SII modificări ale motilității intestinale nu se depistează).

Evaluarea *motilității gastrice* a arătat că tulburările motorii colice se răsfrâng pe tubul digestiv supraiacent: constipația, la fel ca și distensia repetată și nedureroasă de rect sau absența defecației (voluntar reținută), determină o *întârziere a evacuării gastrice* (evaluată prin scintigrafie). Această "frână cologastrică" poate explica simptomatologia digestivă înaltă, care acompaniază deseori constipațiile severe.

Tulburările de sensibilitate nociceptivă digestivă

A fost demonstrată hipersensibilitatea viscerală nociceptivă prin apariția durerilor la insuflarea volumelor de gaz mai mici față de pacienții martor în baloanele amplasate atât la nivelul colonului, cât și intestinului subțire.

Există și o sensibilitate crescută la evenimente fiziologice intestinale - complexul motor migrator intestinal. Deși numeroși pacienți acuză balonare și distensie, testele de evacuare a colonului arată că volumul absolut de gaz intestinal este normal. Mulți pacienți acuză defecație imperioasă, în pofida unor volume mici de scaun rectal.

Mecanismele propuse pentru apariția hipersensibilității sunt:

- modificarea excitabilității receptorilor viscerali; (apare prin recrutarea unor receptori nociceptivi "silențioși" sau prin hipersensibilizarea receptorilor în prezența inflamației sau ischemiei);
- creșterea excitabilității neuronilor din coarnele posterioare medulare;
- alterarea modulării centrale a senzației (prin influențe psihologice asupra interpretării acestor senzații sau prin alterarea reglării centrale a aferențelor transmise prin cordoanele posterioare medulare).

Factori psihosociali

Mai mult de jumătate din pacienții cu SII care solicită consultul medical, prezintă anxietate, ipohondrie și depresie (predominant anxietate în cazurile cu diaree, predominant depresie în cazurile cu constipație). Circa 80% din colopați fac o exacerbare a simptomelor în situație de stres. Pacienții atinși de tulburările funcționale intestinale au deseori un somn de calitate proastă. Anomaliile psihologice pot influența modul în care pacienții percep boala sau reacționează la senzații viscerale minore.

La subiecții ce prezentau inițial simptome nevrotice cronice, la care ulterior se asociază tulburări digestive, este necesară excluderea unei afecțiuni organice responsabile de simptomele noi.

Rolul inflamației digestive

Rolul posibil al inflamației este actualmente tot mai mult discutat, deoarece o sporire a numărului de mastocite în mucoasa ileală a fost documentată în SII, în special în formele diareice. Mediatorii conținuți în mastocite (histamina, serotonina și altele) ar putea interveni în modularea durerii viscerale.

Diagostic

Diagnosticul de SII se impune în fața durerii/disconfortului abdominal și/sau tulburărilor de tranzit, care evoluează de mai multe luni sau ani, și în absența oricărei cauze organice decelabile.

Predominarea anumitor simptome definește mai multe subseturi de pacienți cu:

- dureri abdominale fără tulburări de tranzit;
- dureri abdominale și diaree;
- dureri abdominale și constipații;
- dureri abdominale și alternanță diaree/constipații.

Constipația indoloreabilă este exclusă din cadrul tulburărilor funcționale intestinale.

Simptomatologia funcțională

Durerea abdominală

Durerea abdominală (mai des în hipogastru, dar și pe tot traiectul colonului sau difuz abdominal) este semnul cel mai frecvent. Cu o durată variabilă mai des are caracterul de crampă, balonare dureroasă, dar poate fi și "arsură", "înțepătură". De obicei, este blândă sau moderată, dar poate fi și severă, rareori invalidizantă.

Este variabilă (ca localizare și caracter) de la un pacient la altul și chiar la același subiect, în momente diferite. Este exacerbată la 1-2 ore după mese, de stres. Deseori este ușurată de emisiuni de gaze sau de scaune și de repaos.

Durerea abdominală din SII este prezentă exclusiv în perioada de veghe. Durerea cu caracter progresiv, care trezește pacientul din somn, asociată cu scăderea ponderală și inapetență nu este caracteristică SII și impune investigații suplimentare.

Tulburările de tranzit

Pot fi: diaree, constipații sau alternanța diaree/constipații.

Este important a clarifica percepția de către pacienți a acestor termeni. Prin diaree pacienții mai des definesc scaunele mici, frecvente (dar cu volum normal - sub 200 ml/24 ore), defecația imperioasă, deseori asociată cu tenesme. Poate fi diareea falsă, care alternează cu perioade de constipație și este datorată unei hipersecreții reactive la staza fecalelor în colonul distal. Emisiunile de mucus sunt întâlnite la aproximativ 50% dintre pacienții cu SII.

Diareea, care trezește bolnavul din somn, volumul mare al scaunelor lichide sau prezența sângelui în fecale nu sunt caracteristice pentru SII și impun investigațiile pentru excluderea unei afecțiuni organice.

Pacienții cu SII folosesc, de obicei, termenul de constipație pentru a desemna scaune tari sau mici, efort de defecație sau o frecvență scăzută a scaunelor.

Constipația apărută recent sau prezența sângelui în fecale nu este caracteristică pentru SII și impune investigațiile pentru excluderea unei afecțiuni organice.

Alte simptome

Printre alte simptome digestive adeseori sunt menționate balonarea și senzația de distensie abdominală (care însă nu se confirmă clinic), borborigmele, necesitatea imperioasă de a avea scaun. Tulburările funcționale digestive înalte (dispepsie, eructații) sunt mai rare.

Sunt foarte frecvente simptomele extradigestive: dismenoree (90%), dispareunie (60%), polakiurie cu tenesme vezicale și senzație de micțiune incompletă (60%), cefalee, insomnie, fatigabilitate nejustificată, irascibilitate, depresie, anxietate.

Importanța anamnezei

- antecedentele personale și familiale de polipoză sau CCR;
- semnele în favoarea unei afecțiuni organice:
 - debut recent și brusc al simptomelor;
 - debut la pacientul în vârstă;
 - dureri nocturne;
 - scăderea ponderală;
 - steatoreea;
 - febra;
 - rectoragia;
- simptome extradigestive: migrene, cistalgii, dispareunie, palpitații *etc.*;
- elemente de ordin psihologic:
 - declanșarea sau accentuarea tulburărilor în situații de stres;
 - semne de depresie (lipsa de implicare, astenie, insomnie, pierderea de încredere în sine, anorexie);
- abuzul de laxative;
- simptome urinare.

Examenul obiectiv

De obicei examenul fizic nu evidențiază modificări semnificative.

Eventual poate arăta dureri provocate pe traiectul colonului, în particular în fosa iliacă dreaptă. Tușeul rectal este normal sau poate favoriza defecația la un pacient constipat, în ciuda necesității de defecare (dischezie rectală). Examenul ginecologic este normal.

Examene complementare

La un pacient suspectat de SII examenele complementare au ca scop principal *excluderea unei afecțiuni organice* și, în plus, recunoașterea anumitor semne pozitive puțin specifice.

Testele biologice

De regulă includ hemograma, ionograma sângelui, testele hepatice, enzimele pancreatice, examenul parazitologic al scaunelor. O greutate a scaunului peste 300 g/24 ore este atipică pentru SII și impune investigații complementare. În funcție de contextul clinic (intensitatea, durata și repercusiunile diareei) se indică dozarea hormonală pentru o hipersecreție endocrină (gastrinemia, serotoninemia și dozarea metaboliților serotoninei în urină, TSH) și investigațiile pentru o eventuală malabsorbție (bilanț fosfocalcic, bilanț fieric, test cu d-xiloză, coprograma pentru steatoree).

Colonoscopia

Colonoscopia (cu ileoscopie și biopsii colice etajate în cazurile cu diaree) este realizată ca primă intenție la pacienții peste 40 ani și la cei cu antecedente familiale de CCR (alternativă: examen baritat cu dublă contrastare).



Fig. 8.25

Colon iritabil.

Examen în dublu contrast demonstrează contur festonat neregulat pe o porțiune întinsă de colon (descendentul și sigmoidul), pliuri dilatate pe ascendent și cec.

(Colecția doctor în medicină Cebotari A.)

Alte examene complementare

În caz de dureri predominant la nivelul etajului superior abdominal se indică endoscopia digestivă superioară și ecografia abdominală, iar durerile abdominopelviene la femei indică ecografia pelviană. Diareea dictează endoscopia digestivă superioară cu biopsie jejunală, iar cazurile cu simptomatologie atipică, dubioasă sau cu simptome severe persistente impun radiografia intestinului subțire, ultrasonografia abdominală, urografia intravenoasă, CT.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial este esențial și uneori dificil, în particular în perioada acută.

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);
- alergii alimentare;
- tumori pancreatice;
- tumori renale.

Evoluție și prognostic

Evoluția pe termen scurt (2-3 luni) este cel mai des favorabilă. Simptomele se pot agrava cu ocazia stresului, de factori psihologici, familiali, profesionali sau sociali, iar în perioadele de vacanță deseori se atenuază.

Pe termen lung o ameliorare evidentă se observă la 50% pacienți, ceilalți rămân simptomatici. Prognosticul depinde deseori de terenul psihologic subiacent.

Tratament

SII este o maladie funcțională, pentru care placebo demonstrează eficacitate temporară (timp de aproximativ 1 lună) în cel puțin 40% cazuri. Este foarte importantă încurajarea pacientului și explicarea clară a naturii funcționale a simptomelor.

Factorii precipitanți ca stresul, stilul de viață și factorii dietetici trebuie reduși la minimum.

Tratamentul este simptomatic.

Fibrele vegetale reprezintă clasa terapeutică cea mai larg recomandată în tratamentul SII, a doua fiind *agenții antispastici*:

- anticolinergice (tinctură de *Belladonna*, butilscolamina);
- antispastice musculotrope: mebeverina, trimebutina;
- blocanții canalelor de calciu: uleiul de mentă, verapamil, diltiazem, nifedipin

etc.

În cazurile cu *balonare* pot fi eficiente măsurile igienodietetice (evitarea alimentelor extrem de flatulogene, a se mânca lent, masticând bine, diminuarea consumului de băuturi gazoase, de gumă de mestecat), cărbunele activat, antispasticele și agenții prokinetici (domperidona).

În caz de *constipații* se recomandă aportul sporit de fibre vegetale (crudități, fructe, legume verzi, tărațe), consumul abundent de băuturi, activitatea fizică regulată. Din medicamente se indică agenții, 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). Uneori sunt necesari agenții anti-diareici - loperamida.

Numeroși pacienți beneficiază de tratament psihotrop *medicamentos* (anxiolitice, antidepresante) sau prin diverse tehnici *psihoterapeutice* (hipnoză, *biofeedback* etc).

De reținut

Sindromul de intestin iritabil reprezintă o afecțiune intestinală funcțională, definită în exclusivitate prin criterii clinice: modificarea tranzitului intestinal și durere/disconfort intestinal în absența unor leziuni morfologice sau biochimice detectabile.

Este o afecțiune extrem de frecventă (circa 20-25% din populația adultă are simptome compatibile, însă doar 10% din aceștia se adresează la medic) cu o predominanță feminină (raportul B : F = 1 : 3).

Manifestările clinice pot fi permanente sau, mai des, intermitente, afecțiunea fiind incurabilă. Dieta bogată în fibre și medicația simptomatică pot fi eficiente în diminuarea simptomelor.

Numeroși pacienți beneficiază de tratament psihotrop.

A Capitolul IX FECTIUNI PANCREATICE

PANCREATITA CRONICĂ

Pancreatita cronică este o 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.

Epidemiologie

Prevalența bolii este greu de apreciat, considerând evoluția asimptomatică în stadiile incipiente. În studii necroptice ea variază între 0,05-5%. Distribuția geografică se suprapune cu cea a factorilor majori de risc: abuzul de alcool și malnutriția. Pancreatita cronică alcoolică este mult mai frecventă la bărbați și are incidența maximă între 35-45 ani.

Etiologie

Cauza cea mai frecventă a pancreatitei cronice este *consumul de alcool* (peste 70% din cazuri). Riscul pancreatitei cronice crește direct proporțional cu durata consumului și cantitatea de alcool ingerată (manifestările clinice ale pancreatitei apar după 6-12 ani de consum mediu zilnic de 150-175 g alcool, aproximativ cu 10 ani înaintea cirozei), dar numai 10% din marii băutori fac pancreatită. Abstiinența nu se însoțește mereu de oprirea cursului bolii.

Alte cauze de pancreatită cronică sunt:

- hipercalcemia (din hiperparatiroidism, în special din adenoame paratiroidiene);

- pancreatita ereditară; rară, cu debut precoce (la 10-12 ani), afectare egală a ambelor sexe și cu risc sporit de carcinom pancreatic. Este cauzată de o mutație a genei tripsinogenului (pe cromozomul 7) cu transmitere autozomal dominantă și penetranță variabilă. Tripsinogenul modificat se activează intraglandular și mai greu se inactivează de către sistemul antiproteazic tisular;

- fibroza chistică a adultului (extrem de rară);

- radioterapia abdominală.

Pancreatita tropicală (nutrițională) se întâlnește în Asia și Africa tropicală și este legată de malnutriție: carențe proteice, lipsa unor microelemente antioxidante (zinc, cupru, selenium).

Un loc aparte îl ocupă *pancreatitele obstructive* secundare unui obstacol pe canalul Wirsung (cancer de pancreas, stricturi postchirurgicale, litiază coledociană, stenoze ale sfincterului Oddi, ampulom vaterian, discutabil *pancreas divisum*). Se pot prezenta sub forma unei pancreatite acute, dar când obstrucția se instalează lent, este posibil un tablou de pancreatită cronică.

În 10-20% cazuri nici o cauză cunoscută nu se găsește - *pancreatita idiopatică*. Mai des sunt afectate femeile între 20 și 40 ani. Spre deosebire de pancreatita alcoolică, ducturile pancreatice de regulă nu sunt dilatate și lipsesc calculii intraductali. Mai există și o formă de pancreatită idiopatică ce primar se depistează la bărbații peste 50 ani, evoluează fără dureri și se asociază cu leziuni aterosclerotice extinse.

Patogenie

Patogeneza pancreatitei cronice este incomplet elucidată. Posibilitatea dezvoltării pancreatitei cronice secundar atacurilor recurente de pancreatită acută (fibroza sechelară ar conduce la obstrucție și stază ductală, cu formare de precipitate proteice și calculi intraductali; obstrucția totală tardivă ar favoriza fibroza, necroza și atrofia acinară) nu este unanim recunoscută.

Ipoteza afectării primare susține ideea modificării biochimismului sucului pancreatic (secreție majorată de proteine) cu apariția unor conglomerate proteice ("dopuri proteice" - obstacol reversibil) în interiorul ductelor intralobulare, ce vor servi drept

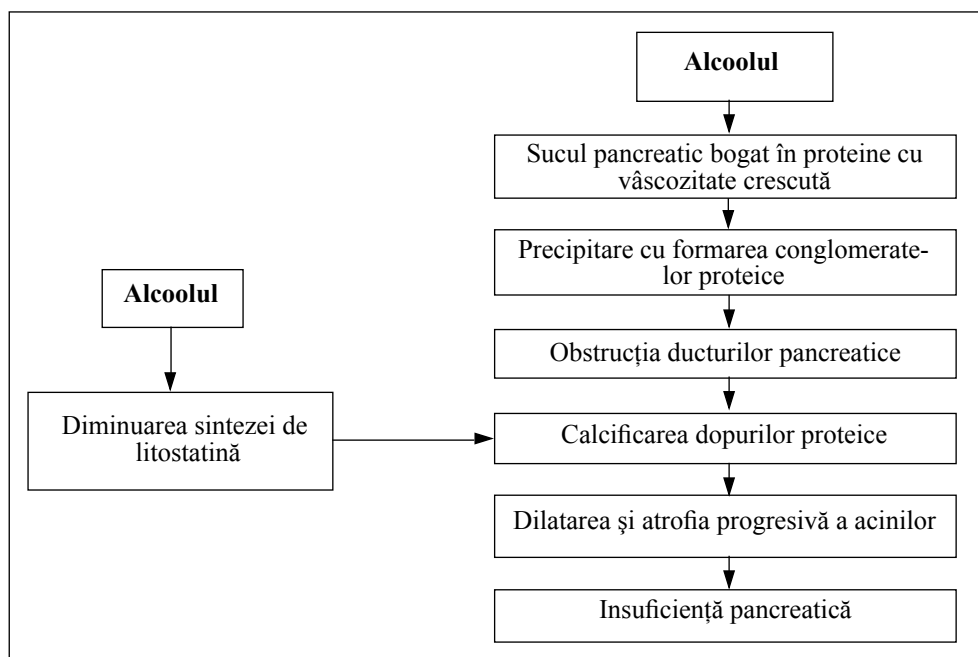


Fig. 9.1

Rolul alcoolului în patogenia pancreatitei cronice.

matrice la formarea calculilor ductali (obstacol ireversibil). Blocajul ductal provoacă dilatări ale ducturilor și atrofie acinară (figura 9.2). Există și un grad variat de infiltrare celulară, dar de regulă, modestă. În schimb, fibroza periductală este pronunțată.

La formarea calculilor intraductali ar putea contribui și scăderea secreției de bicarbonat și de litostatină (proteină secretată de celulele acinare cu rol ipotetic de inhibare a precipitării carbonatului de calciu din sucul pancreatic), precum și modificarea glicoproteinei GP-2, care este secretată tot de celulele acinare (GP-2 se desparte de granulele de zimogen și trece intraluminal). Glicoproteina GP-2 are structura similară cu uromodulina (proteina Tamm-Horsfall), substanță secretată de epiteliul ansei Henle cu rol confirmat în geneza calculilor renali.

Al doilea moment foarte important în patogenia pancreatitei cronice este activarea intraductală a enzimelor digestive.

Pe modele animale se susține rolul ischemiei în patogenia pancreatitei cronice. Hipoperfuzia glandei se agravează în condițiile de obstrucție ductală și de fibroză (sporește presiunea interstițială prin reducerea elasticității glandei). Acest model explică eficiența intervențiilor de decompresie (procedul Puestow ș.a.).

Sunt date întru susținerea componentei autoimune a pancreatitei cronice: asocierea frecventă cu alte boli autoimune (sindrom Sjögren, ciroza biliara primară, acidoza tubulară renală), detectarea autoanticorpilor contra antigenelor pancreatice.

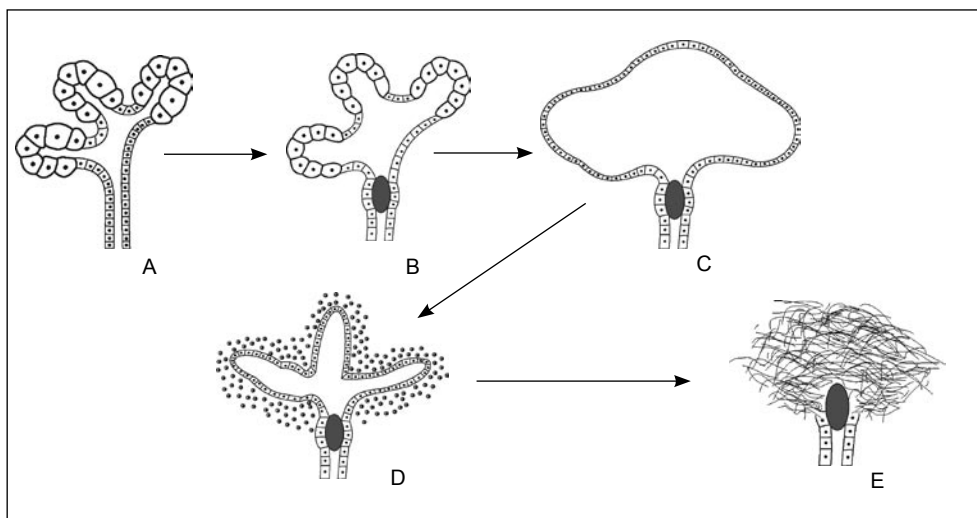


Fig. 9.2

Rolul obstrucției ductale în patogenia pancreatitei cronice.

A - acin și duct excretor normal; B - apariția conglomeratelor proteice în ducturi;
 C - obstrucția determină dilatarea ducturilor și acinilor, cu modificarea epiteliului acinar și necrotizarea epiteliului ductal la nivelul obstrucției; D - atrofia și colabarea acinilor, cu degenerarea epiteliului și infiltrare celulară în jur; E - țesutul glandular este substituit prin țesut fibros.

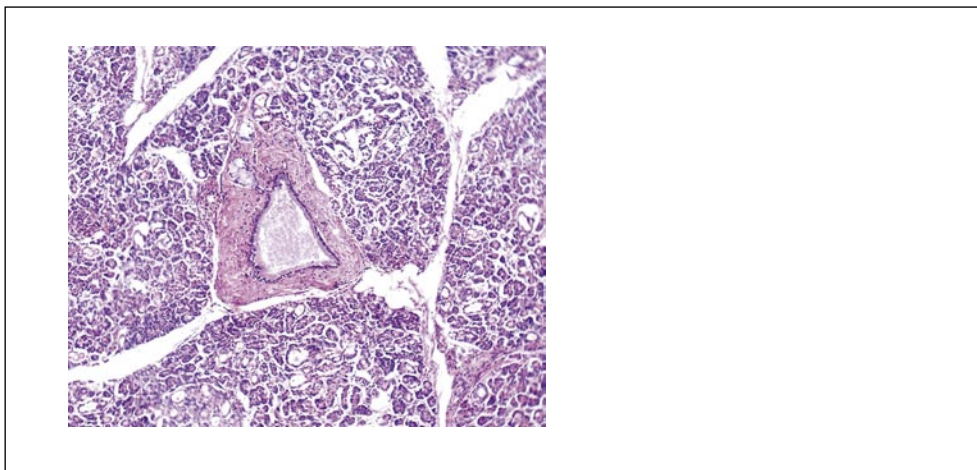


Fig. 9.3

Aspect microscopic în pancreatita cronică.

Ductul pancreatic apare deformat, dilatat, conține mase proteice densificate; scleroză periductală.

(Colecția profesor Vataman V.)

Manifestări clinice

Durerea (persistentă sau recurentă) este simptomul cardinal, dar absența ei nu exclude boala. Insuficiența pancreatică exocrină sau diabetul sunt rareori prima manifestare, datorită apariției tardive. Uneori pancreatita cronică este descoperită întâmplător cu ocazia unui examen imagistic (ecografie, CT, radiografie abdominală pe gol), care arată calcificările pancreatice.

Durerea poate corespunde unei acutizări de pancreatită sau proveni din complicații (pseudochist). Este caracterizată prin:

- sediul epigastric, mai rar în hipocondrul stâng sau drept, în regiunea supraombilicală;

- iradierea de obicei dorsală transfixiantă ("durere în centură"), uneori în hipocondru ("în hemicentură");

- declanșare frecventă de către mese bogate în grăsimi sau de o alcoolizare acută; apare postprandial tardiv sau hipertardiv (la 12-48 ore) de la abuzul alimentar sau de alcool;

- caracter continuu și durată de peste 24 ore, ceea ce o deosebește de colica biliară ("durerea pancreatică se măsoară în zile, iar cea biliară în ore");

- intensitate mare, dar nu dramatică ca în pancreatita acută, caracter înțepător sau apăsător;

- restricția alimentară voluntară contribuie la atenuarea durerilor; mai este ameliorată de poziții antalgice sau de ingestia de aspirină.

Mecanismul durerii în pancreatita cronică este neclar, dar sunt incriminate:

- inflamația peripancreatică;

- inflamația perineurală și/sau fibroza nervilor intrapancreatici;

- secreția pancreatică (deoarece consumul de alcool stimulează secreția și induce durerea la pacienții, la care funcția pancreatică este normală, iar abstenența totală determină scăderea durerii);

- obstrucția intraductală (creșterea presiunii intracaniculare).

Scăderea ponderală este al doilea simptom, care, asociat crizelor dureroase, orientează diagnosticul către PC. La început scăderea ponderală este corelată cu intensitatea și frecvența puseelor dureroase, fiind consecința sitofobiei. În stadiile avansate ale bolii slăbirea este consecința malabsorbției și este însoțită de steatoree.

Sindromul dispeptic (prezent la 70% pacienți) este caracterizat prin inapetență, eructații, meteorism postprandial, garguiment, dereglări de scaun (constipații la debut, apoi constipații și diaree intermitente). Voma și greața sunt mai puțin frecvente, evocă un puseu acut sau o stenoză digestivă.

Icterul apare în aproximativ 20% cazuri. Însoțește crizele dureroase, are durată scurtă, de câteva zile și este datorat unei colestaze tranzitorii, determinată de modificările edematoase de la nivelul capului pancreatic.

Scăderea rezervei funcționale pancreatice duce în timp la instalarea *sindromului de malabsorbție*, manifestat prin steatoree, azotoree, creatoree, amiloree, pierdere ponderală, hipovitaminoze.

Cea mai importantă manifestare de malabsorbție în PC este steatoreea, tradusă clinic prin apariția scaunelor voluminoase, grase (rău se spală de pe toaletă sau adevărate "lacuri de grăsimi"), urât mirositoare. Steatoreea este consecința deficitului de lipază și a scăderii pH-ului duodenal, cu precipitarea și inactivarea acizilor biliari la pH acid. De obicei, precede maldigestia proteică și amiloreea. Scăderea debitului lipazic sub 10% din normal produce steatoree moderată, sub 3-10% - steatoree medie, sub 2% - steatoree masivă.

Azotoreea (pierderi fecale de azot de peste 2 g/24 ore) și amiloreea (apare la reducerea debitului pancreatic de amilază mai mult de 97%) nu au expresie clinică particulară, fiind evidențiate prin teste de laborator. Malabsorbția vitaminică interesează vitaminele liposolubile (A, D, E, K) și vitamina B₁₂, deși clinic se manifestă rareori.

Diabetul zaharat apare tardiv în evoluția bolii (în formele calcifiante de PC diabetul se instalează precoce). De obicei, este insulinonecesitant.

Cetoacidoza și coma diabetică sunt rare, posibil datorită scăderii depozitelor lipidice prin malnutriție; coma poate fi hiperosmolară. Hipoglicemia (spontană sau postterapeutică) este o complicație frecventă cauzată de: afectarea concomitentă și a celulelor α insulare (producătoare de glucagon), aportul caloric insuficient sau neregulat, tulburările de absorbție, scăderea rezervelor hepatice de glicogen. Neuropatia este frecventă, probabil datorită carențelor vitaminice, iar complicațiile vasculare și renale sunt rare.

Examenul obiectiv

Examenul obiectiv este sărac. La inspecția generală se evidențiază deficitul ponderal, semnele din hipovitaminoză. Inspecția cavității bucale evidențiază halenă, limba saburală, atrofia papilelor limbii, cheilită, stomatită.

Tegumentele în regiunea abdomenului și toracelui pot prezenta elemente roșii aprinse, datorate atrofiei țesutului adipos în epigastru. Pielea uscată își pierde elasticitatea, apar sectoare de hiperpigmentație.

Icterul/subictericitatea pot fi observate în caz de compresie a căilor biliare principale (puseu de pancreatită acută, hipertrofia cefalică sau de un pseudochist). Însă, la un alcoolic cronic, icterul poate fi manifestarea unei ciroze decompensate asociate sau a unei hepatite alcoolice acute grave.

Uneori se observă ascita sau un epanșament lichidian pleural. Traduce o fistulă pancreatică sau decompensarea unei ciroze asociate.

Abdomenul apare mărit în volum din cauza meteorismului.

Sensibilitatea la palparea în epigastru este frecventă. Uneori se poate decela o masă abdominală, evocând un pseudochist.

Trebuie căutate manifestările de intoxicație alcoolică cronică (eritem facial, contractura Dupuytren, polinevrite ale membrilor inferioare *etc.*), la fel ca și semnele unei eventuale ciroze hepatice asociate (steluțe vasculare, circulație colaterală, eritem palmar *etc.*).

Examenul paraclinic

Explorări biologice

Deosebim teste de stimulare a pancreasului exocrin și teste pentru aprecierea digestiei intraluminale.

Testul de stimulare cu secretină sau colecistokinină (CCK) reprezintă o metodă directă de apreciere a rezervei funcționale a pancreasului și este pozitiv când este distrus cel puțin 60% din pancreasul exocrin. *Secretina* stimulează direct secreția pancreatică (atât volumul, cât și debitul bicarbonatului) (*fig 1.13*). În pancreatita cronică volumul secreției este normal, iar debitul bicarbonatului scade. CCK determină secreție crescută de enzime pancreatice, care se măsoară în suc duodenal. Testul se poate realiza doar în centre specializate de gastroenterologie deoarece este costisitor și invaziv.

Testul Lundt prevede administrarea unui prânz lichid conținând proteine, glucide, lipide, care produce eliberarea CCK și, respectiv, creșterea secreției tripsinei în suc duodenal. Rezultatul poate fi modificat de influența factorilor extrapancreatici (ritmul evacuării stomacului, afectarea mucoasei intestinale). Este inferior testului de stimulare CCK/secretină, dificil tehnic, de aceea nu se mai folosește.

Testele indirecte de evaluare a funcției pancreatice exocrine sunt mai ușor de realizat; ele măsoară enzimele pancreatice în ser, sau concentrația în fecale a enzimelor.

Testul cu benzoil-tirozil-PABA (metodă indirectă) - chimotripsina scindează acest peptid sintetic și eliberează PABA, care este absorbit și excretat prin urină, unde se apreciază concentrația și, indirect, funcția exocrină a pancreasului.

Testul cu pancreolauril (metodă indirectă) - elastaza hidrolizează dilauratul de fluoresceină, fluoresceina absorbindu-se în sânge este secretată cu urina, unde și este dozată.

Aceste teste, care măsoară metaboliții urinari după administrarea unui substrat pe cale orală, au valoare doar în formele avansate de boală când diagnosticul este deja posibil prin metode imagistice.

Testul Schilling (metodă indirectă) - evidențiază malabsorbția vitaminei B₁₂ (prin deficit proteazic, aceasta fiind cuplată cu o proteină, denumită proteina R - *pagina 36*).

Aprecierea digestiei intraluminale se efectuează prin *examenul materiilor fecale*. Evidențierea fibrelor nedigerate, dozarea grăsimilor și azotului nu permit diferențierea maldigestiei de malabsorbție, de aceea determinarea enzimelor (chimotripsina, elastaza cu anticorpi monoclonali) pare a fi mai specifică.

Concentrația serică a *enzimelor pancreatice* (amilaza, lipaza) are valoare diagnostică redusă: crește în acutizări, însă o valoare normală a fermentemiei nu exclude diagnosticul; în fazele avansate poate fi sub valorile normale. Fosfataza alcalină și bilirubina pot fi crescute prin compresie pe calea biliară principală. Testele indirecte sunt pozitive la pacienții cu afectare severă.

Funcția endocrină a pancreasului este evaluată prin nivelul hemoglobinei glicozilate, testul de toleranță la glucoză, glicemie și glucozurie sau insulinemie (radioimunologic).

Explorări imagistice

Clișeul panoramic al cavității abdominale poate evidenția calcificări glandulare, proiectate la nivel L₂-L₃, eventual, mărirea umbrei pancreasului (fig. 4.2, 9.4).

Radiografia gastrointestinală cu substanță de contrast poate prezenta:

- lărgirea cadrului duodenal (fig. 9.7);
- creșterea spațiului retrogastric;
- amprentarea curburii mari a stomacului;
- coborârea joncțiunii duodenojejunale;
- impresiuni simetrice proximal și distal de papila Vater, formând cifra 3 întoarsă

la 180°.

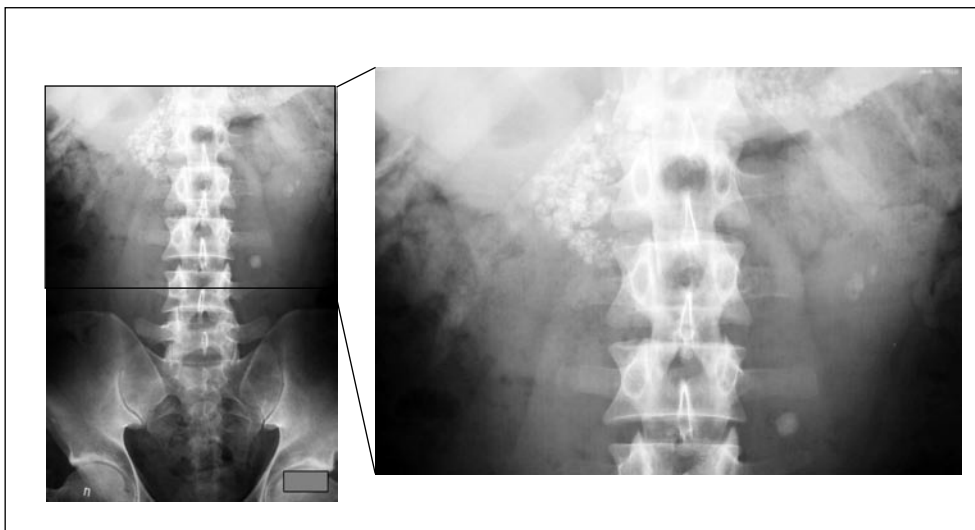


Fig. 9.4

Radiografia abdominală pe gol la un pacient cu pancreatită cronică arată calcificări glandulare intense. Suplimentar se mai pot observa opacități nodulare paravertebrale stânga, care s-au dovedit a fi calculi radioopaci: unul pe traiectul ureteral și un grup în proiecția rinichiului stâng.



Fig. 9.5
Aspect CT de pancreatită pseudotumoroasă cu localizare cefalică
(Colecția doctor Canariov M.)

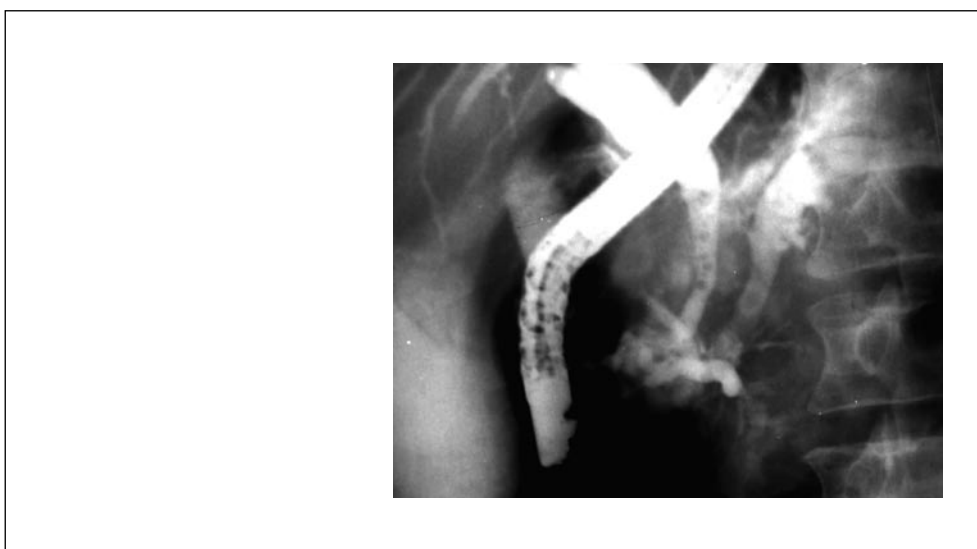


Fig. 9.6
Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică.
Coledocolitiază și wirsungolitiază; ductul Wirsung dilatat (12 mm în zona corpului
pancreatic); pancreatită pseudotumorală cronică cefalică.
(Colecția doctor Istrate V.)

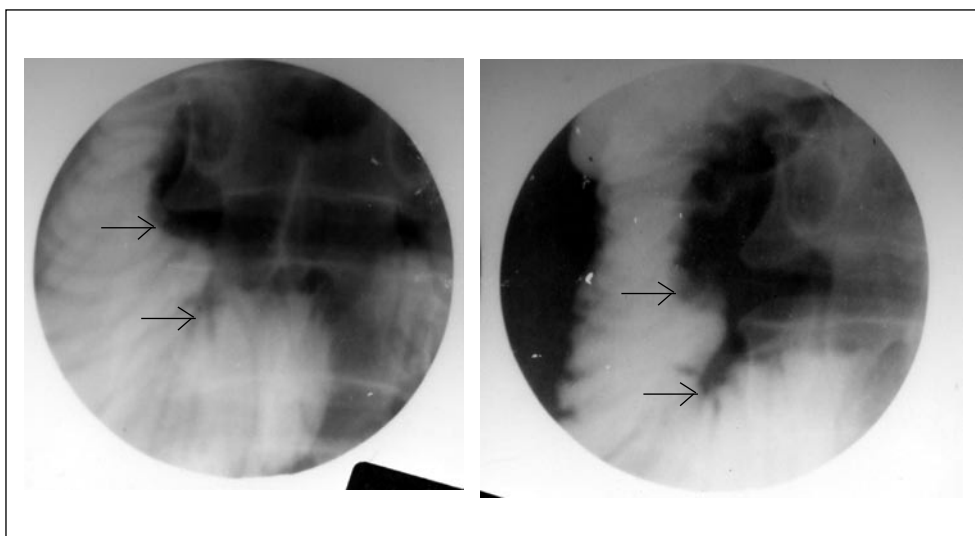


Fig. 9.7
Radiografia duodenului în incidență postero-anterioară cu substanță de contrast la un pacient cu pancreatită cronică demonstrează lărgirea cadrului duodenal, pliuri duodenale șterse, impresiuni simetrice proximal și distal de papila Vater (săgeți), formând cifra 3 întoarsă la 180°.
(Colecția doctor în medicină Cebotari A.)



Fig. 9.8
Ecografia la un pacient cu pancreatită cronică arată majorarea ecogenității (indurarea) pancreasului.
(Colecția doctor în medicină Eftodi M.)

Ecografia abdominală este puțin sensibilă în stadiul incipient. În stadiile avansate poate arăta:

- mărirea sau micșorarea ariei pancreatice;
- neomogenitatea texturii pancreasului (zone hiperecogene de fibroză, alternând cu zone hipoecogene chistice);
- contur boselat, neregulat al pancreasului;
- calcificări, chisturi;
- dilatarea canalului Wirsung;
- tromboză sau compresie de venă splenică sau venă portă.

Este utilă prin evaluarea căilor biliare (deseori dilatate) și a ficatului.

Ecoendoscopia prin imagini de înaltă calitate și rezoluție superioară obiectivizează modificările inițiale parenchimotoase și ductale. Acolo unde este accesibilă tinde să rivalizeze cu colangiopancreatografia retrogradă endoscopică.

Tomografia computerizată este necesară atunci când datele oferite de USG sunt insuficiente. Arată :

- calcificări mici, nevizualizate prin alte metode;
- pseudochisturile pancreatice și raporturile lor cu vasele și organele învecinate.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică rămâne investigația de elecție în cazurile, la care este indicată intervenția endoscopică terapeutică sau, mai rar, pentru diagnosticul formelor incipiente de PC, la care celelalte investigații imagistice au evidențiat modificări nespecifice. CPRE permite vizualizarea:

- arborelui ductal (dilatări, stenoze, ramificații);
- pseudochisturilor (inclusiv celor neobservate la ecografie sau CT);
- malformațiilor (*pancreas divisum*).

Rezonanța magnetică nucleară nu evidențiază direct calculii și nu întotdeauna vizualizează comunicarea pseudochisturilor cu sistemul canalicular.

Tabelul 9.1
PANCREATITA ACUTĂ

Manifestările clinice	Dureri foarte intense, de lungă durată, care diminuează la a 7-8 zi din cauza distrucției terminațiilor nervoase ale pancreasului. Deseori febră înaltă, vome repetate.
Examenul obiectiv	Tegumente pale, cianoză (în pancreonecroză); hipotonie; tahicardie; peteșii paraombilicale, pe fese; abdomenul balonat, dureros în epigastru; peritonită; oligurie; dereglări psihice; stare de șoc; hipovolemie.
Paraclinic	Leucocitoză cu devierea formulei leucocitare spre stânga; anemie; limfopenie; VSH majorat; amilaza normală sau scăzută.

Tabelul 9.2

CANCERUL PANCREATIC

Factorii de risc definiți	Vârsta peste 60 ani, pancreatita ereditară, fumatul, diabetul zaharat.
Factorii de risc probabili	Alimentație bogată în grăsimi și dulciuri, expuneri profesionale la toxice chimice.
Manifestările clinice	Dureri epigastrale cu iradiere periombilicală, icter, cașexie, hepatosplenomegalie, ascită, hemoragie digestivă superioară.
Paraclinic	Anemie, VSH majorat, creșterea glicemiei, amilazei, lipazei, FA, bilirubinei, GGTP; aprecierea tumorii prin examen USG, CPRE, prin puncție percutană sub ghidaj ecografic, determinarea markerilor tumorali pancreatici în ser.
Metastaze la distanță	Osoase, pulmonare, hepatice, testiculare.

Colangiopancreatografia prin RMN are valoare diagnostică în depistarea modificărilor ductale din formele moderate sau severe de PC; permite evidențierea pseudochisturilor, care nu comunică cu ductul pancreatic, fiind imposibil de vizualizat în cursul CPRE.

Diagnostic diferențial

Formele dureroase ale pancreatitei cronice trebuie diferențiate de numeroase afecțiuni abdominale cu tablou clinic similar: ulcerul gastroduodenal, litiaza biliară, ateroscleroza mezenterică, stenozele jejunale, bolile metabolice (porfirie acută intermitentă), intoxicația acută cu plumb.

Diabetul zaharat asociat pancreatitei cronice trebuie diferențiat de diabetul "primar".

Dificultăți de diagnostic diferențial sunt cu pancreatita acută (*tabelul 9.1*) și cu neoplazmele abdominale (în special cancerul pancreatic - *tabelul 9.2*) și se bazează în primul rând pe metode imagistice.

Cancerul de pancreas este evocat la examenul imagistic de către:

- o masă tisulară pancreatică localizată, heterogenă, cu metastaze hepatice la CT, la ecografie sau prin ecoendoscopie;

- o stenoză completă de canal Wirsung (imagine de "stop") cu normalitatea canalelor subiacente prin colangiopancreatografie retrogradă endoscopică.

Este necesară confirmarea histologică - biopsie transcutană sub ghidaj CT sau ecografic, mai rar - prin puncție sub ecoendoscopie sau laparotomie. Uneori este util

examenul citologic al produsului de periaj în timpul wirsungografiei retrograde endoscopice.

Malabsorbția din pancreatită trebuie diferențiată de alte sindroame malabsorbitive, în principal, enteropatia glutenică și boala Crohn.

Evoluție

Pancreatita cronică se caracterizează prin modificări morfologice ireversibile, evoluție progresivă, fiind mai rapidă în pancreatita etanolică. Rata mortalității, după 7-10 ani de evoluție este înaltă în formele progresive ale pancreatitei cronice.

La peste 3/4 dintre bolnavii cu PC alcoolică evolutiv urmăm câteva etape: debut, în general, între 20 și 40 ani; apariția calcificărilor pancreatice după o evoluție medie de 8 ani; tulburări ale homeostaziei glicemice, urmate de diabet zaharat manifest după 10 ani de la debut. La ceilalți (1/4) evoluția este benignă, suprimarea consumului de alcool crește speranța de viață și micșorează incidența diabetului zaharat.

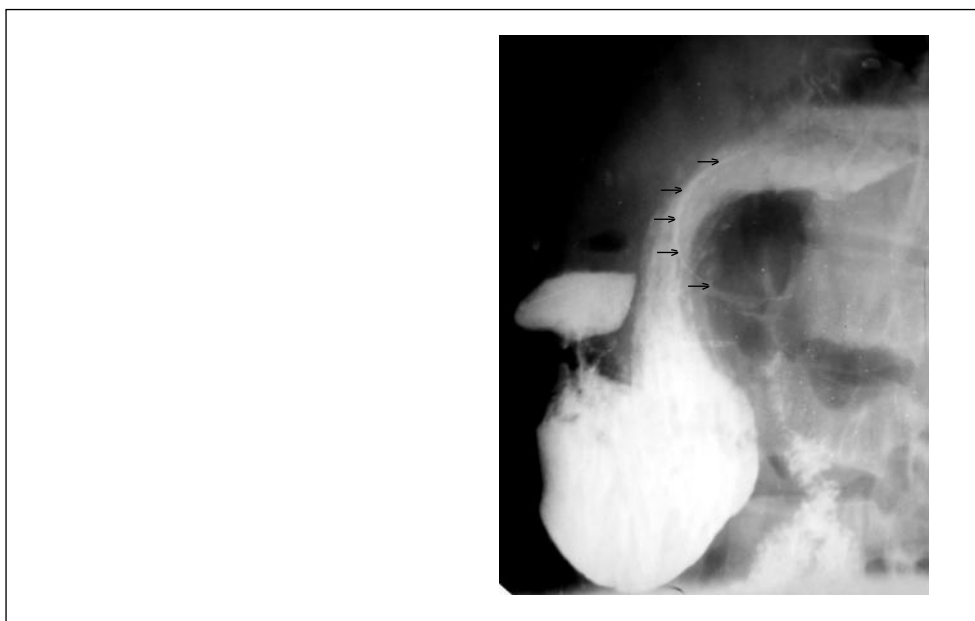


Fig. 9.9

Radiografia stomacului cu substanță de contrast în incidență laterală stângă demonstrează dislocarea stomacului cauzată de un chist (săgeți) la nivelul corpului pancreasului. (Colecția doctor în medicină Cebotari A.)



Fig. 9.10
Pseudochist pancreatic cu derularea duodenului.
(Colecția doctor în medicină Pripa V.)

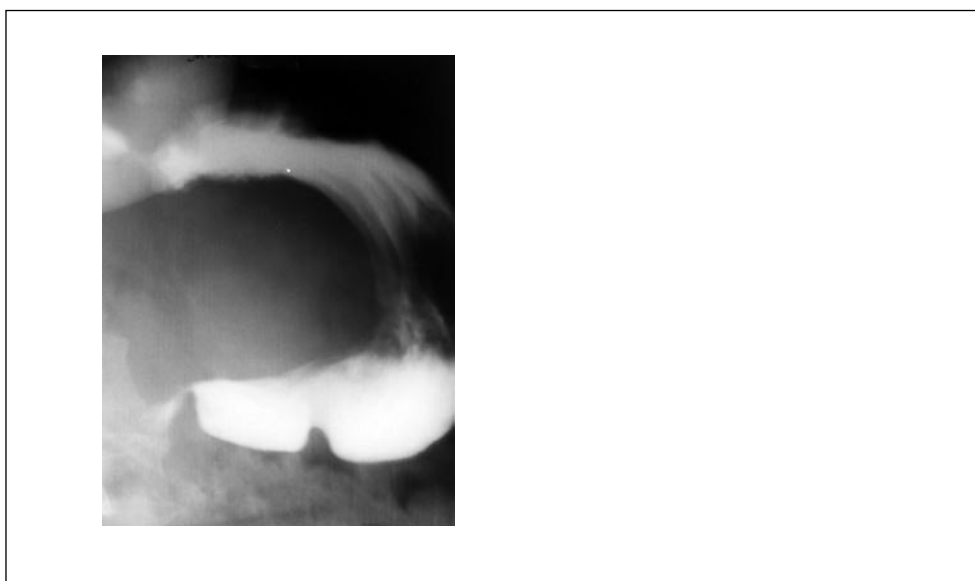


Fig. 9.11
Stomacul baritat în poziție oblică este deplasat de către un pseudochist pancreatic.
(Colecția doctor în medicină Pripa V.)

Complicații

Cele mai frecvente sunt pseudochisturile, compresiile biliodigestive, diabetul și insuficiența pancreatică exocrină. O complicație frecventă este și dependența pacienților de medicația sedativă.

În afară de diabet și de insuficiența pancreatică exocrină, care apar tardiv, complicațiile survin, în special, la debutul evoluției pancreatitei cronice și tind, ca și durerile, să diminueze în frecvență odată cu trecerea timpului.

Pseudochisturile pancreatice sunt colecții lichidiene, formate intrapancreatic sau parapancreatic, fără înveliș epitelial propriu, care conțin secreții pancreatice, sânge, detritus celular și uneori puroi. Pseudochisturile necrotice apar în urma puseelor de acutizare a bolii, iar în perioadele de acalmie apar pseudochisturi retenționale. Sunt frecvente (în 30-50% cazuri de pancreatită cronică) și pot avea o evoluție variabilă:

- persistă timp îndelungat fără expresie clinică;
- regresează spontan;
- se pot complica cu infecții, hemoragii, perforații, fistulizări sau compresiuni pe organele vecine.

Riscul complicațiilor crește când pseudochisturile depășesc 5 cm, cauzând:

- icter prin compresia pe coledoc;
- vărsături prin compresia pe duoden, stomac;
- hipertensiune portală segmentară prin compresia venei splenice;
- stări febrile, când se suprainfectează (abces pancreatic);
- ascită sau pleurezie prin ruptura în peritoneu sau în pleură;
- hemoragii intraabdominale, prin ruptura în cavitatea peritoneală.

Pseudochisturile se diagnostichează prin examene imagistice. Ecografia abdominală pune în evidență o imagine hipoecogenă, precizează sediul ei, numărul, existența complicațiilor (dilatări de căi biliare, hipertensiune portală segmentară prin compresie sau tromboză de venă splenică, ascită, hemoragie intrachistică). Uneori, regiunea pancreatică nu este explorabilă datorită interpoziției de gaze digestive. CT este metoda adecvată pentru diagnosticarea pseudochisturilor, care prezintă imagini hipodense, ce nu captează contrastul. Alte explorări nu au semnificație diagnostică (arteriografia este justificată doar în cazul hemoragiei pentru a preciza vasul în cauză și a aplica embolizarea).

Tratamentul pseudochisturilor

Un pseudochist de dimensiuni mici, asimptomatic și necomplicat necesită doar observare prin ecografii repetate. Sindromul dureros sau complicațiile justifică *drenarea*:

- prin puncție transcutană (ghidaj ecografic sau CT) cu amplasarea unui dren;
- endoscopică (anastomoză chisto-duodenală sau chisto-gastrică endoscopică);
- chirurgicală (anastomoză chisto-gastrică, chisto-duodenală sau chisto-jejunală);
- rezecție pancreatică (rar necesară).

Puncția nu este un tratament eficient al pseudochistului deoarece recidiva rapidă este regulă. Puncția este utilă pentru a diagnostica suprainfectarea.

Insuficiența pancreatică exocrină, complicație tardivă în evoluția pancreatitei cronice, este responsabilă de maldigestia prin carența de suc pancreatic. Elementul diagnostic principal este steatoreea. Creatoreea este întotdeauna mai slab pronunțată.

Tratamentul vizează administrarea de enzime pancreatice.

La fel, complicație tardivă a pancreatitei cronice, **diabetul zaharat** agravează scăderea ponderală consecutivă insuficienței pancreatice exocrine și restricției alimentare voluntare. El poate fi favorizat prin rezecție pancreatică chirurgicală. Trebuie căutat sistematic prin dozarea glicemiei *a jeun* și postprandial și a hemoglobinei glicozilate. Complică sever evoluția pancreatitei, deoarece agravează abordarea terapeutică, în special, când este necesară insulinoterapia.

Hemoragiile gastrointestinale pot fi provocate de:

- hipertensiunea portală (tromboză de venă portă) sau, mai des, de hipertensiunea portală segmentară (compresie sau tromboză de venă splenică) cu ruptură de varice esofagiene;

- un pseudochist complicat (hemoragie intrachistică, eroziunea arterei de vecinătate, ruptură);

- wirsungoragie, datorată eroziunii vasculare printr-un pseudochist pancreatic sau ruperea unui vas din vecinătatea pseudochisturilor, ce comunică cu canalul Wirsung;

- ulcer duodenal hemoragic asociat bolii pancreatice.

Icterus este o complicație frecventă în cursul pancreatitei cronice (20-30% cazuri) în legătură cu compresia căilor biliare principale la nivelul pancreasului cefalic. Este un icter colestatic, caracterizat pe plan clinic prin scaune decolorate, urini întunecate, prurit, iar pe plan biologic prin majorarea fosfatazei alcaline, GGTP și a bilirubinei conjugate. Este posibilă și o colestază anicterică, care impune o conduită diagnostică și terapeutică identică. Compresia poate fi cauzată de către capul pancreasului inflammat (puseu acut recent), un pseudochist cefalic (în cursul sau după un puseu acut), capul pancreasului fibrotic. În primele două cazuri, este posibilă regresia spontană a icterului. În absența regresiei este necesară o derivare chirurgicală pentru a evita evoluția spre ciroza biliară secundară. Totuși, mai des originea compresiei este multifactorială.

În cazul când pancreatita cronică este primar depistată, icterul impune diagnosticul diferențial cu cancerul de pancreas. Nu se vor uita și alte cauze de icter la alcoolicul cronic cum sunt hepatita alcoolică acută severă și ciroza decompensată.

Compresia duodenală este frecventă datorită raporturilor anatomice strânse între pancreas și duoden. Principalele cauze sunt:

- un puseu acut cu mărirea volumului capului pancreatic;

- un pseudochist de cap de pancreas;

- mărirea volumului capului pancreatic din modificările fibrotice din cadrul pancreatitei cronice;

- mai rar, o distrofie chistică duodenală pe pancreas aberant.

Se manifestă prin intoleranța alimentelor cu vărsături, deși uneori simptomele lipsesc. Endoscopia digestivă și examenul baritat esogastroduodenal demonstrează stenoza. Examenul CT pune în evidență semnele de puseu acut sau pseudochistul responsabil de compresie.

Tratamentul este chirurgical (intervenții de derivare prin anastomoză gastro-jejunală).

Serozitele (pleurale, peritoneale, mai rar pericardice) apar prin crearea unor fistule între pseudochisturi și seroasa interesată. Instalarea colecțiilor lichidiene se poate face brusc în câteva ore sau lent pe parcursul a câtorva săptămâni. Nivelul foarte elevat al enzimelor pancreatice în lichidul de puncție îi afirmă originea pancreatică.

Tratamentul este deseori chirurgical.

Steatonecroza subcutană sau osteoarticulară (sindrom Weber-Christian, necroza grăsoasă metastatică) se manifestă prin apariția unor noduli dermo-hipodermici, localizați la nivelul membrelor inferioare (asemănători celor din eritemul nodos).

După 20 ani de evoluție **cancerul de pancreas** apare la 4% dintre bolnavii cu pancreatită cronică; fumatul și consumul de alcool sporesc riscul.

Exemple de formulare a diagnosticului:

1. Pancreatită cronică recidivantă, evoluție medie, faza de acutizare. Diabet zaharat insulinoindependent, gravitate medie.

2. Pancreatită cronică forma dură, evoluție gravă în remisiune incompletă complicată cu pseudochisturi pancreatice.

3. Pancreatită cronică forma dispeptică, evoluție severă, faza de acutizare. Sindromul de malabsorbție.

4. Pancreatită cronică forma pseudotumorală (edematoasă), evoluție gravă, faza de remisiune incompletă. Stenoza parțială a duodenului.

Tratament

Pancreatita cronică este o afecțiune incurabilă. Obiectivele tratamentului includ: calmarea durerii, stoparea evoluției procesului inflamator, fibrozant și cicatriceal al pancreasului, corecția insuficienței pancreatice exocrine, echilibrarea diabetului zaharat. În situații speciale (pseudochisturi, obstrucții biliare, fistule complicate cu ascită sau revărsat pleural pancreatic, tromboză de venă portă) se recurge la tratament chirurgical sau endoscopic.

Asigurarea unei *diete echilibrate* (hiperproteice, hipolipidice, hipoglicidice), administrată în prânzuri mici și frecvente cu suplimentarea aportului de vitamine și evitarea condimentelor, alimentelor hipercelulozice constituie o recomandare generală la pacienții cu PC. Suprimarea consumului de alcool este o indicație absolută, în special în PC etanolice.

Tabelul 9.3

CERINȚELE FAȚĂ DE PREPARATELE ENZIMATICE

1. Doza uzuală de lipază la o priză - 30 000 unități (și 10 000 unități tripsină)
2. Acidorezistența - prezența unui înveliș, care protejează enzimele de pH-ul acid (lipaza își pierde activitatea la pH < 4, iar tripsina la pH < 3)
3. Diametrul granulelor din interiorul capsulelor sub 2 mm
4. Eliberare rapidă și efectivă în duoden
5. Inofensivitate

Tratamentul durerii din pancreatita cronică nu este standartizat. Modalitățile de control al durerii în PC sunt interzicerea consumului de alcool, analgezicele, inhibiția secreției pancreatice, reducerea stresului oxidativ pancreatic.

Inițial sunt administrate analgezicele neopioide (acetaminofen, salicilați), dacă ele nu controlează durerea, pot fi administrați agenți opioizi slabi ca tramadolul. Dozele și frecvența administrării acestora sunt corelate pentru obținerea celui mai bun efect. În formele severe este necesară administrarea opiaceelor potente în doze crescânde până la diminuarea durerii la un nivel acceptabil (ținând cont de posibilitatea dezvoltării dependenței).

Inhibiția secreției acide gastrice, substituția enzimatică și administrarea de octreotid asigură inhibiția secreției pancreatice. Administrarea inhibitorilor de pompă de protoni și a blocaților de H₂-receptori determină creșterea pH-ului duodenal și reduce stimulul endoluminal pentru secreția pancreatică. Administrarea orală de enzime pancreatice duce la inactivarea intraluminală a factorului de eliberare a colecistokininei (CCK), diminuează eliberarea CCK, reduce stimularea pancreatică și ameliorează durerea din pancreatita cronică prin scăderea debitului enzimatic și a presiunii intraductale. Octreotidul reprezintă analogul sintetic al somatostatinei, care este hormonul natural cu acțiune inhibitorie asupra secreției pancreatice. Administrarea prelungită (4 săptămâni), în doze mari (200 mg subcutanat la 8 ore) a octreotidului se asociază cu rata cea mai bună de răspuns terapeutic la pacienții cu durere persistentă. Nu există date convingătoare pentru a recomanda de rutină terapia antioxidantă pacienților cu pancreatită cronică și durere pancreatică.

Disoluția calculilor pancreatici se realizează prin litotripsie extracorporeală și agenți de disoluție (dimetadiona, trimetadiona).

Tratamentul insuficienței exocrine pancreatice include terapia cu enzime pancreatice (tabelul 9.3) administrate oral, reducerea grăsimilor din dietă, administrarea antiacidelor pentru majorarea eficacității preparatelor enzimatic.

Tabelul 9.4

INDICAȚII PENTRU TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PANCREATITEI CRONICE

<i>Absolute</i>	<i>Relative</i>
<ul style="list-style-type: none"> - colestază prin comprimarea CBP, sfincterului Oddi și ductului Wirsung - stenoză piloroduodenală - pseudochisturi pancreatice - fistule pancreatice - compresia și tromboza venelor sistemului portal - ascita și pleureziile de cauză pancreatică - precizarea diagnosticului de tumoare pancreatică 	<ul style="list-style-type: none"> - eșecul terapeutic în forma doloară

Potențarea eficienței preparatelor enzimatic se face prin recurgerea la neutralizante ale secreției gastrice sau antisecretoarii (H₂-blocante, IPP). Tratamentul adjuvant nu se administrează în cazul utilizării preparatelor sub formă de microsferă enterosolubile, deoarece creșterea pH-ului determină eliberarea prematură a enzimelor intragastric.

Lipsa răspunsului la tratamentul substitutiv poate fi cauzată de:

- dozajul enzimatic inadecvat;
- inhibiția acidă gastrică inefficientă;
- complianța redusă a pacienților determinată de numărul mare de tablete/capsule necesare pentru atingerea dozei eficiente.

Tratamentul diabetului zaharat se inițiază cu antidiabeticele orale, dar majoritatea pacienților necesită administrarea de insulină. Dozele de insulină sunt relativ reduse, administrate cu multă prudență pentru evitarea riscului unei hipoglicemii, favorizate de malnutriție, etilism, secreție redusă de glucagon. Tratamentul, în cazul acestor pacienți, are ca scop controlul pierderilor urinare de glucoză și mai puțin controlul glicemiei.

Tratamentul chirurgical este indicat (*tabelul 9.4*) în terapia complicațiilor și în terapia durerii, când alte metode n-au dat rezultatele așteptate. Procedeele chirurgicale utilizate urmăresc:

- asigurarea drenajului sistemului canalicular pancreatic;
- extirparea zonelor de parenchim definitiv compromis;
- asigurarea drenajului biliar, atunci când există o obstrucție.

Suprimarea obstrucției canalare beneficiază de proceduri chirurgicale, dar și *endoscopice*.

Profilaxie

Profilaxia *primară* prevede corectarea și combaterea factorilor de risc (alcoolism, cauze endocrino-metabolice), iar cea *secundară* - prevenirea recidivelor, agravării bolii și a instalării complicațiilor.

De reținut

Pancreatita cronică este o boală inflamatorie evolutivă, caracterizată prin fibroză și atrofie continuă și progresivă a parenchimului pancreatic.

Spectrul etiologic este variat, etilismul fiind cauza majoră (peste 70% cazuri). Pancreatita ereditară (mutație a genei tripsinogenului pe cromozomul 7) este rară, la fel ca și alte cauze: fibroza chistică, hiperlipidemia, hipercalcemia etc. În 10-20% cazuri nici o cauză cunoscută nu se găsește - pancreatita idiopatică.

Durerea (persistentă sau recurentă) este simptomul cardinal, dar absența ei nu exclude boala. Insuficiența pancreatică exocrină sau diabetul apar tardiv.

Obiectivele tratamentului includ calmarea durerii, stoparea procesului fibrozant, corecția insuficienței pancreatice exocrine, echilibrarea diabetului zaharat. În situații speciale (pseudochisturi, obstrucții biliare, fistule complicate cu ascită sau revărsat pleural pancreatic, tromboză de venă portă) se recurge la tratament chirurgical sau endoscopic.

PANCREATITA ACUTĂ

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.

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.

Etiologie

Cauzele pancreatitei acute sunt extrem de numeroase, deseori coexistente, dar în 80% cazuri boala este determinată de litiaza biliară sau de abuzul de alcool. Alte cauze sunt excepționale:

- hiperparatiroidismul;
- hipertrigliceridemia;
- pancreatite de origine medicamentoasă;
- pancreatite virale (virus parotidită, virus Cocksackie);
- pancreatite de origine mecanică: obstrucție de canal Wirsung prin tumoare sau parazit (*Ascaris lumbricoides*), *pancreas divisum*;

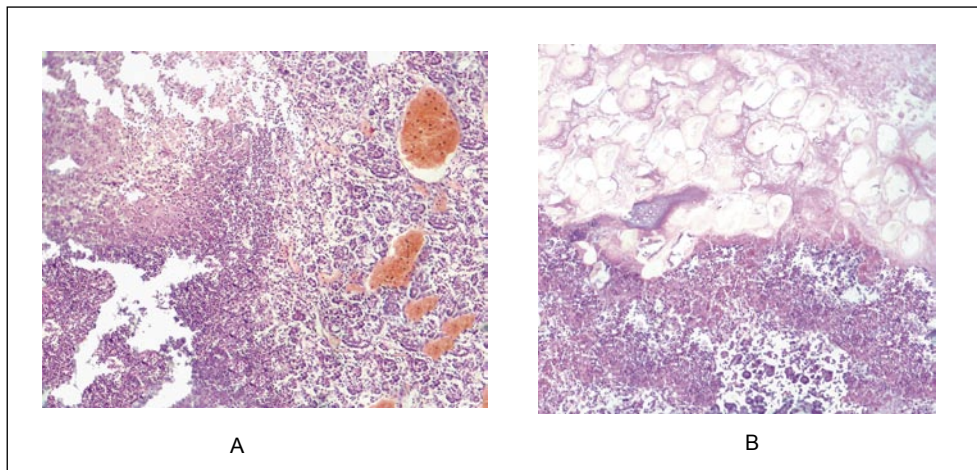


Fig. 9.12

Microscopia optică în pancreatita acută.

A - pancreonecroză; focar de necroză a țesutului exocrin cu abscedare; în zona adiacentă dilatarea și hiperemia vaselor; B - focar de steatonecroză (partea de sus).
(Colecția profesor Vataman V.)

- pancreatite iatrogene postcolangiopancreatografie retrogradă;
- există, 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.

Patogenie

Inflamația este secundară autodigestiei pancreasului și poate surveni pe o glandă sănătoasă sau pe pancreasul, care este deja sediul unei atingeri cronice. La normal, enzimele digestive sunt produse de pancreas sub formă inactivă și doar în tubul digestiv ele sunt activate de către hidrolaze (*figura 1.10*). 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.

Activarea chimotripsinei determină edem și alterări vasculare; activarea lipazei - steatonecroză; a elastazei - alterări vasculare (hiperpermeabilizare și hemoragie); fosfolipazei - necroză de coagulare. 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.

Activarea enzimelor pancreatice provoacă alterări tisulare, care vor determina 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.

Rapel anatomopatologic

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):
 - macroscopic: arii focale sau difuze (confluente) necrotice, steato-necrotice, hemoragice;
 - microscopic: necroză celulară și grăsoasă, vasculită și tromboză vasculară.

Manifestări clinice

Severitatea substratului morfologic determină simptomatologia clinică.

Durerea abdominală este semnul major al PA și este prezent în majoritatea cazurilor. Caractere distinctive ale durerii sunt:

- debut brutal, rapid (în minute);
- intensitate variată (de la un ușor disconfort până la durere incapacitantă refractară la doze mari de analgezice opioide);
- localizare inițial în epigastru și periombilical, cu iradiere "în bară", ulterior difuz spre spate, în flancuri, torace, abdomenul inferior;
- accentuată în decubit dorsal (prin tensionarea mai mare a peritoneului sau creșterea iritării structurilor retroperitoneale), 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. Cauzele vomei sunt diverse: durerea, extensia inflamației pancreatice la peretele posterior al stomacului, acumularea de lichid în bursa omentală, ce comprimă corpul stomacului, determinând obstrucție, dilatația gastrică acută. Analgezicele opioide utilizate pot agrava vărsăturile. Hematemeza denotă apariția complicațiilor.

Examenul obiectiv evidențiază un bolnav cu stare generală profund alterată, anxios, transpirat, tahipneic, tahicardic, hipotensiune arterială, afebril sau subfebril în primele ore (ulterior cu febră înaltă). Abdomenul mărit în volum, datorat ileusului dinamic este însoțit de atenuarea zgomotelor intestinale. Apariția echimozelor periombilical (semnul Cullen) ce traduce hemoperitoneul și în flancuri (semnul Grey-Turner) - ce 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. Ascita este mai curând o complicație a PA apărută în rezultatul fisurării unui pseudochist în cavitatea peritoneală sau a rupturii canalului pancreatic principal.

Pleurezia pancreatică mai frecvent pe stânga, rareori bilaterală, este datorată transportului enzimelor pancreatice la nivelul pleurei prin sânge, vasele limfatice și prin canalele transdiafragmatice. Este caracteristic conținutul majorat al amilazei (depășind de câteva ori nivelul amilazei sanguine) și dispariția după rezolvarea pancreatitei.

Icterul de tip obstructiv este expresia clinică a obstrucției coledocului de capul pancreatic edemat sau de prezența unui calcul.

Discrepanța dintre starea gravă, acuzele importante ale bolnavului și sărăcia elementelor clinice este sugestivă pentru pancreatita acută.

Explorări paraclinice

Datele biologice evidențiază prezența sindroamelor enzimatic și metabolic, precum și alterări hematologice.

Sindromul enzimatic este reprezentat de hiperamilazemie, hiperamilazurie, hiperlipazemie. Hiperamilazemia (N=60-180 U/l) se întâlnește în 70-75% din PA, iar 25-30% din PA evoluează cu amilazemie normală sau foarte puțin crescută. Hiperamilazemia apare precoce, durează 3-5 zile; persistența valorilor ridicate peste 7 zile relevă apariția complicațiilor. Amilaza totală rezultă din izoamilaza pancreatică și izoamilaza salivară, separarea lor este utilă pentru diagnostic, dar dificil de realizat. Amilazemia poate fi crescută pe seama altor afecțiuni pancreatice (traumatism, PC acutizată, cancer pancreatic), precum și în caz de perforație a organelor cavitate abdominală, ocluzie intestinală, infarct intestinal, sarcină extrauterină, patologie biliară, arsuri, cancere "hiperamilazemice" (mamar, ovarian, pulmonar, esofagian). Amilazuria prezintă creșteri mari tardiv, fiind test util pentru cazurile investigate la câteva zile de la instalarea durerii. Creșterea amilazei în lichidul pleural sau peritoneal are valoare diagnostică atunci când valorile din aceste lichide depășesc valorile amilazei serice. De mare sensibilitate este calcularea raportului între *clearance*-ul amilazei și cel al creatininei (N=1-5), creșterea marcată ar indica o formă severă.

Hiperlipazemia (N<160 U/l) evoluează paralel cu hiperamilazemia, dar rămâne crescută în ser mai mult timp după ce amilazemia s-a normalizat (aproximativ 7-14 zile) și are o specificitate superioară. O valoare a lipazemiei de peste trei ori normalul este semnificativă pentru pancreatita acută. Este mai specifică pentru pancreatita de origine alcoolică.

Dozarea tripsinei, elastazei, fosfolipazei A nu aduce informații suplimentare.

Sindromul metabolic este reprezentat de hiperglicemie, hipercalcemie, hipertrigliceridemie, hiperbilirubinemie, hipoalbuminemie.

Aminotransferazele pot fi crescute în pancreatita de origine biliară sau alcoolică.

Proteina C reactivă, deși considerată nespecifică, se corelează destul de bine cu prognosticul PA. În contextul clinic sugestiv, valoarea peste 10 mg/dl sugerează pancreatita acută.



Fig. 9.13

Radiografia baritată a stomacului (vizibilă treimea inferioară) și duodenului în decubit dorsal la un pacient cu pancreatită acută demonstrează lărgirea cadrului duodenal, pliuri duodenale șterse, ștergerea și deformarea curburii mari a stomacului în regiunea antrală, coborârea joncțiunii duodenojejunale.

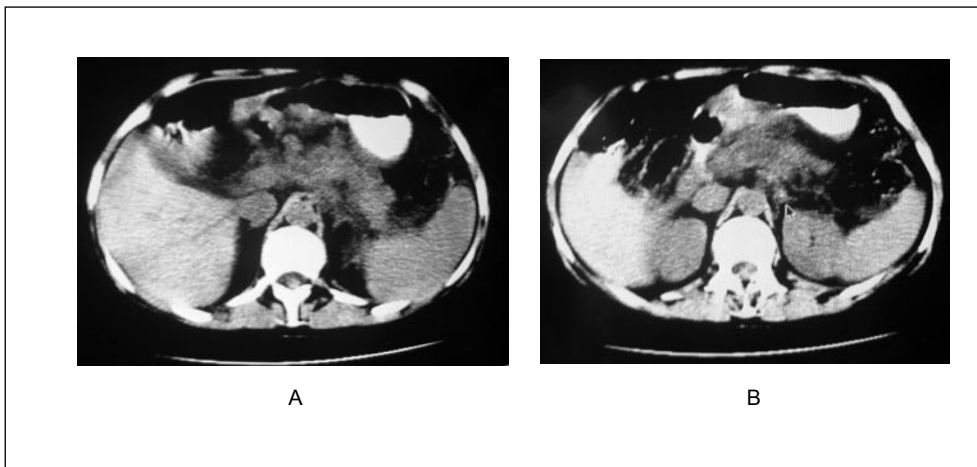


Fig. 9.14

CT în pancreatita acută.

A - pancreasul dilatat, cu contur șters, limitele distorsionate - pancreatită edematoasă;

B - pancreatita acută necrotică.
(Colecția doctor Canariov M.)

Dintre modificările constantelor hematologice trebuie menționate leucocitoza ($15-20\ 000/mm^3$) și hematocritul crescut în urma hemoconcentrației prin trecerea plasmei intraperitoneal și retroperitoneal.

Explorări imagistice

Radiografia abdominală pe gol este normală în mai puțin de 50% cazuri, în rest poate evidenția:

- ileus localizat ("ansă santinelă") sau generalizat;
- distensia colonului transvers;
- semnul colonului transvers "amputat"(retezat);
- calcificări pancreatice (pancreatită cronică preexistentă);
- calculi biliari.

Radiografia toracei poate evidenția prezența lichidului pleural, atelectazie, infiltrat pulmonar interstițial.

Examenul *radiologic cu substanță de contrast al tubului digestiv* relevă:

- mărirea spațiului retrogastric;
- colonul transvers deplasat în jos;
- lărgirea potcoavei duodenale;
- pliuri duodenale îngroșate.

Tabelul 9.4

SISTEMUL DE GRADARE A SEMNELOR COMPUTER TOMOGRAFICE DE PANCREATITĂ ACUTĂ (BALTAZAR)

Gradul reacției inflamatorii		
Gradul	Puncte	Aspect CT
A	0	Pancreas normal
B	1	Mărirea de volum a pancreasului
C	2	Inflamația pancreasului și țesutului peripancreatic
D	3	1 colecție lichidiană peripancreatică sau flegmon
E	4	> 2 colecții lichidiene peripancreatice sau flegmoane
Gradul necrozei		
Gradul	Puncte	Aspect CT
A	0	Absentă
B	2	1/3 din pancreas necrozat
C	4	1/2 din pancreas necrozat
D	6	> 1/2 din pancreas necrozat

Tabelul 9.5

CRITERII DE SEVERITATE GLASGOW ÎN PANCREATITA ACUTĂ

Vârsta > 55 ani
PaO ₂ < 60 mm Hg
Albuminemie < 32 g/l
Calciemie < 2 mmol/l (8 mg/dl)
Leucocite > 15 000 /mm ³
LDH seric > 600 UI/l
Glicemie > 10 mmol/l (180 mg/dl)
Uree sanguină > 16 mmol/l (45 mg/dl)

Ecografia abdominală este neinvazivă și oferă informații suplimentare (permițând evidențierea complicațiilor și uneori a cauzelor pancreatitei):

- edemul pancreatic (ștergerea conturului, creșterea dimensiunilor);
- exsudația extrapancreatică (lichid retroperitoneal, ascită, lichid pleural);
- pseudochisturi;
- măsoară diametrul căilor biliare.

Limitele ecografiei sunt determinate de obezitate și prezența gazelor.

Tomografia computerizată este considerată standardul de aur al imagisticii, îndeosebi cea efectuată cu substanță de contrast i.v. în bolus, servind pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului, stadializare, stabilirea scorului prognostic, a indicațiilor operatorii și aprecierea implicării organelor vecine. *CT nu trebuie indicată la toți bolnavii și nu înainte de ecografie.* Indicații pentru efectuarea CT ar servi: pancreatita acută severă, deteriorarea stării bolnavului cu PA sub tratament, suspiciune de apariție a complicațiilor. În pancreatita acută la CT sunt prezente următoarele modificări:

- 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, dar nu permite diferențierea unei mase inflamatorii de una tumorală.

Datele obținute la CT permit aprecierea indexului de severitate (*tabelul 9.4*). Indexul de 1-2 puncte indică un risc neglijabil de evoluție prelungită sau complicații grave. La indexul 3-6 acest risc crește, iar la 7-10 riscul devine mare și mortalitatea atinge 20%.

Colangiopancreatografia prin RMN este utilizată în aprecierea PA, este noninvazivă și furnizează detalii superioare CT, dar este încă scumpă și neaplicabilă pe scară largă.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică oferă informații suplimentare în cazul PA fără o cauză precizată după explorările convenționale și permite vizualizarea:

- unui calcul inclavat în ampula Vater;
- stricturilor ductale;
- coledococelului;
- micilor tumori pancreatice.

Este preferabilă și din motivul soluționării endoscopice a unei obstrucții litiazice, dar necesită precauție din motivul că însăși explorarea (+/- manometrie) ar putea produce pancreatită acută. Actualmente indicația principală a metodei o constituie prezența colangitei sau icterului în context de PA. Este o metodă invazivă, aplicabilă doar la pacienții cu PA de etiologie biliară.

Tabelul 9.6

COMPLICAȚIILE SISTEMICE ALE PANCREATITEI ACUTE

<p><i>Pleuropulmonare</i></p> <ul style="list-style-type: none">- pleurezie- atelectazie- SDRA <p><i>Cardiovasculare</i></p> <ul style="list-style-type: none">- șoc- pericardită- tromboze arteriale- insuficiență cardiacă <p><i>Digestive</i></p> <ul style="list-style-type: none">- ulcerații- hemoragii digestive <p><i>Renale</i></p> <ul style="list-style-type: none">- insuficiență renală cu necroză tubulară acută <p><i>Hematologice</i></p> <ul style="list-style-type: none">- CID <p><i>Neuropsihice</i></p> <ul style="list-style-type: none">- encefalopatie <p><i>Complicații metabolice</i></p> <ul style="list-style-type: none">- hiperglicemie- hipertrigliceridemie- hipomagneziemie- hipocalciemie- acidoză

Biopsia pancreatică percutană, ghidată ecografic sau prin CT, este rezervată doar pentru diferențierea unei mase tumorale.

Laparoscopia este indicată în caz de incertitudine diagnostică și în lipsa ameliorării după 48 ore de tratament adecvat.

Evoluție

Se identifică două forme clinice majore: ușoară și severă.

Pancreatita acută ușoară anatomopatologic corespunde formei interstițiale (edematoase), are evoluție autolimitantă, fără complicații, insuficiențe de organ, cu normalizarea tabloului clinic și biologic timp de 48 ore.

Pancreatita acută severă anatomopatologic corespunde formei necrotico-hemoragice. Clinic evoluează cu complicații *locale* (flegmon pancreatic, abces pancreatic, pseudochist acut, fistulizare, ascită pancreatică) și *sistemice* (extrapancreatice).

Complicațiile sistemice (*tabelul 9.6*) apar în primele 15 zile de evoluție a PA. Sindromul de disfuncție multiorganică (MODS) apare în primele 7 zile.

Severitatea bolii se apreciază conform unor scoruri ale factorilor de risc, bazate pe criterii complexe: clinice, biologice, imagistice.

Exemple de formulare a diagnosticului:

1. Pancreatită acută ușoară (edematoasă) de origine mecanică, litiază biliară cu obstrucția de canal Wirsung. Icter mecanic (de tip obstructiv).

2. Pancreatită acută (posibil virală) forma severă (necrotico-hemoragică), ascită pancreatică, CID, insuficiență renală acută.

Complicații

În evoluția PA pot surveni numeroase complicații locale (pancreatice) și sistemice (extrapancreatice). La cele locale referim: flegmonul pancreatic, abcesul pancreatic, pseudochistul acut, fistulizarea, ascita pancreatică.

Complicațiile sistemice (*tabelul 9.6*) apar în primele 15 zile de evoluție a PA.

Tratament

Nu există un tratament specific pentru pancreatita acută, care să întrerupă procesul de autodigestie a glandei. Obiectivele terapeutice includ: suprimarea durerii, susținerea funcțiilor vitale, punerea în repaus a pancreasului exocrin, prevenirea/combateră infecției, inactivarea enzimelor pancreatice, îndepărtarea cauzei.

Formele ușoare se internează în secțiile de medicină internă, formele severe - în serviciul ATI.

Este necesară întreruperea alimentației orale și aspirația continuă pe sondă nazo-gastrică în scopul scăderii secreției de gastrină și prevenirea evacuării conținutului gastric în duoden, reducând secreția pancreatică cu punerea pancreasului "în repaus".

Medicația antalgică se va efectua cu meperidină (75-100 mg i.m. la 2-6 ore) sau pentazocin (40 mg/3-4 ore). Se va evita administrarea opiaceelor deoarece favorizează spasmul oddian.

Susținerea funcțiilor vitale (cardiocirculatorie, respiratorie, renală) se va obține prin:

- repleție fluidică;
- medicație inotropă (dopamină, dobutamină);
- oxigenoterapie.

Susținerea nutrițională se efectuează cu soluție de glucoză 10% în perfuzie. Alimentația orală se reia peste 3-7 zile după dispariția durerii și normalizarea amilazemiei.

Repausul pancreasului exocrin se realizează prin mijloace directe și indirecte.

Mijloace indirecte:

- suprimarea alimentației orale;
- aspirație nazo-gastrică continuă;
- realizarea unui pH gastric neutru: alcaline pe sondă nazo-gastrică, blocanți H₂, anticolinergice.

Mijloace directe: glucagon, calcitonină, somatostatină, octreotid, antagoniști ai receptorilor de colecistokinină.

Prevenirea și combaterea infecției se obține 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. Terapia antienzimatică pare să fie utilă doar în primele 4-6 ore de la debutul PA.

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.

De reținut

Pancreatita acută definește 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. Este asociată cu creșterea enzimelor pancreatice în sânge și urină, datorită unui proces de autodigestie pancreatică, produs prin activarea zimogenilor în glandă. În fața unui astfel de tablou clinic se impune diferențierea cu colecistita acută, ulcerul peptic, sarcina extrauterină ruptă, diverticulita, infarctul miocardic, anevrismul de aortă abdominală, infarctul mezenteric.

Litiiza biliară și abuzul de alcool sunt responsabile de majoritatea (peste 80%) din totalul pancreatitelor acute.

Manifestările clinice sunt determinate de substratul morfologic: de la edem și inflamație până la necroză hemoragică. Pancreatita edematoasă (interstițială) este cea mai frecventă (peste 80%) și are o evoluție clinică favorabilă, fără complicații, cu o rată scăzută a mortalității (1-3%). Pancreatita necrotizantă are o rată înaltă a mortalității (10-30%) în special prin complicații infecțioase. Distincția între pancreatita edematoasă și pancreatita necrotică cel mai bine se face prin CT cu contrastare intravenoasă.

Severitatea evoluției este apreciată prin scorurile Ranson, Glasgow, APACHE. Formele ușoare se internează în secțiile de medicină internă, formele severe - în serviciul ATI.

Nu există un tratament specific pentru pancreatita acută, care să întrerupă procesul de autodigestie a glandei. Obiectivele terapeutice includ: suprimarea durerii, susținerea funcțiilor vitale, punerea în repaus a pancreasului exocrin, prevenirea/combateră infecției, inactivarea enzimelor pancreatice, îndepărtarea cauzei.

CANCERUL PANCREATIC

Termenul generic de cancer de pancreas este atribuit adenocarcinomului pancreatic, ce reprezintă 90% dintre tumorile maligne pancreatice. Celelalte neoplazii ale pancreasului sunt rare și includ tumori acinare, tumori ale țesutului conjunctiv intrapancreatic, metastaze, tumori cu histogeneză incertă, limfoame și tumori neuroendocrine.

Tumoarea este localizată cefalic în 80% cazuri și la nivel corp-coadă în 20% cazuri.

Epidemiologie

În țările dezvoltate cancerul pancreatic constituie a 5-a cauză de deces prin neoplasm (5% din decesele prin cancer), având incidența estimată la 11-12/100 000 locuitori (2% din totalul cancerelor).

Sexul masculin și rasa negroidă se asociază cu o incidență sporită. Vârsta obișnuită a diagnosticului este între 65-70 ani. Rolul fumatului este unanim recunoscut, la fel ca și al preexistenței unei pancreatite cronice. Printre factorii de risc probabili sunt dieta bogată în grăsimi și dulciuri (consumul de legume și fructe ar avea rol protector), expunerile profesionale la toxice chimice.

Tablou clinic

Manifestările clinice în cancerul pancreatic evoluează mult timp nespecific, insidios, fiind dominate de scăderea ponderală continuă și durerea surdă în etajul abdominal superior, explicând diagnosticarea excepțională a unei tumori cu diametrul sub 2 cm. Cancerul de cap pancreatic poate fi depistat uneori mai precoce, prin apariția icterului datorat compresiei căilor biliare, spre deosebire de cancerul de corp și coadă de pancreas, care este diagnosticat în stadiul tumorilor voluminoase, prin apariția durerii intense lombare.

Durerea apare la 75 % din cancerele de cap de pancreas și la 90% din cancerele de corp și coadă, datorată invaziei nervilor splanhnici și/sau invaziei organelor retroperitoneale, indică inoperabilitatea tumorii. Mecanismele patogenetice ale durerii sunt variate: *obstructiv*, prin creșterea presiunii intracaniculare, *mecanic*, prin compresiunea exercitată de către tumoră, *chimic* prin eliberarea de bradikinină și prostaglandine. Durerea în CP este surdă, profundă, localizată în regiunea epigastrică, cu iradieri în hipocondrul stâng, drept și în spațiile intercostovertebrale, se intensifică în decubit dorsal, pe parcursul nopții și după ingestia de alimente (determinând restricții alimentare voluntare), se ameliorează în poziție șezând sau în poziții antalgice genupectorală sau de flexie a coloanei vertebrale.

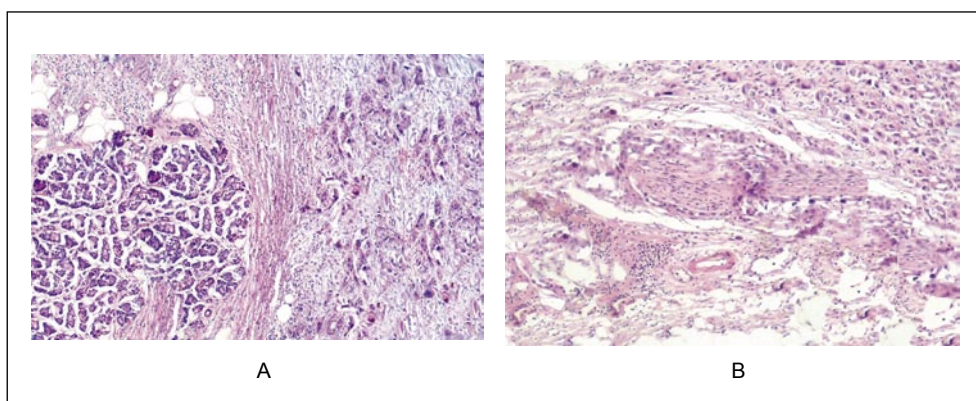


Fig. 9.15

A - carcinom pancreatic nediferențiat - celule canceroase atipice și polimorfe, unele gigante polinucleate; B - extinderea perineurală a carcinomului pancreatic - celule canceroase situate în jurul și în grosimea unui trunchi nervos. (Colecția profesor Vataman V.)

Icterus survine precoce - în localizările cefalice (datorat compresiilor coledocului și invaziei tumorale a peretelui căii biliare principale) și tardiv - în localizările corp-coadă (datorat compresiunii arborelui biliar prin adenopatiile hilului hepatic, peripancreatice sau metastazelor hepatice). Este un icter colestatic, cu urină hiperchromă și scaune hipocrome, însoțit sau precedat de prurit cu leziuni secundare de grataj. În cadrul sindromului biliar obstructiv examenul clinic constată hidropsul vezicular, semnul Courvoisier-Terrier (prezența unei vezicule biliare palpabile, dilatate, cu perete subțire și, caracteristic nedureroase, la bolnavii cu icter obstructiv neoplazic).

Este recomandabil a considera orice icter dezvoltat la peste 40 de ani ca fiind determinat de o obstrucție biliară extrahepatică, până la demonstrarea altor cauze.

Scăderea ponderală (cu peste 10% din greutatea corporală) este datorată inapetenței, adesea selectivă pentru carne, însoțită de un gust metalic și evoluând în timp spre anorexie. Malabsorbția pentru grăsimi și proteine însoțește în special cancerul de cap de pancreas, prin obstrucția ductului pancreatic fiind împiedicată eliminarea sucului pancreatic în duoden. Tulburările de tranzit sub forma diareei cu steatoree sau a constipației apar tardiv.

Intoleranța digestivă severă, manifestată prin greață intensă și vărsături incoercibile, însoțită de o sațietate precoce sunt simptome nespecifice, dar frecvent întâlnite.

Intoleranța la glucoză sau un debut de *diabet zaharat* pot fi o primă trăsătură clinică în evoluția cancerului pancreatic la 7-13% dintre pacienți.

La examenul fizic se pot observa:

- *hepatomegalia*, secundară metastazelor sau distensiei hepatice în urma obstrucției căii biliare principale;
 - *splenomegalia*, secundară hipertensiunii portale segmentare determinată de invazia malignă a venei splenice;
 - *ascita*, produsă prin ocluzia malignă a venei porte și splenice și prin metastazele peritoneale (poate avea aspect hemoragic);
 - *tumora palpabilă*; dacă are raport cu aorta se prezintă ca o masă pulsatilă;
 - *tromboflebita superficială migratorie (semnul Trousseau)*, prezentă în mai multe neoplasme în stadiile tardive, este mai frecventă în cancerul pancreatic și pulmonar;
 - *hemoragia digestivă* poate apărea prin invazia tumorală a peretelui gastric sau duodenal sau prin ruptura varicelor esogastrice;
 - *sindromul anemic* este datorat anemiei cronice secundare, dar și pierderii oculte de sânge în tubul digestiv;
 - *manifestările metastazelor* sunt multiple: *hepatice* prin hepatomegalie sensibilă și icter, *peritoneale* determinând ascită, *pulmonare* simulând cancerul bronhopulmonar sau *osoase*, mai frecvent în osul temporal.
- Cei mai mulți pacienți sunt identificați pe baza simptomatologiei (durere, icter, scădere ponderală), dar spre regret deja în stadiul complicațiilor.

Examenul biologic

Investigațiile uzuale de laborator nu oferă informații specifice pentru cancerul pancreasului exocrin. Prezența următoarelor sindroame biologice permite suspectarea tumorii:

- sindromul anemic;
- sindromul colestatic;
- sindromul insuficienței pancreatice exocrine;
- scăderea toleranței la hidrați de carbon sau sindrom hiperglicemic;
- sindromul biochimic al insuficienței hepatorenale în faza terminală cu icter intens.

Interesul diagnostic al *markerilor tumoral* este relativ slab în cancerologia digestivă. Principalii markeri implicați: *antigenul carcinoembrionar (ACE)*, *CA 19-9*, *CA 50*, *alfa-fetoproteina* nu au nici specificitate și nici sensibilitate suficientă pentru a fi utili în diagnosticul precoce, dar pot fi folosiți ca markeri prognostici și de evoluție.

Explorări imagistice

Explorările imagistice sunt cele mai importante în diagnosticul preoperator al cancerului pancreatic, oferind date privind topografia, dimensiunile, structura și extensia tumorii.

Examenul radiologic al cavității abdominale este utilizat foarte rar datorită sensibilității și specificității deosebit de scăzute. Sunt utilizate câteva semne radiologice specifice pentru hipertrofia pancreatică, vizualizate la radiografia gastrointestinală cu substanță de contrast:

- semnul derulării potcoavei duodenale și al îndreptării unghiului Treitz față de marea curbură gastrică;
- mărirea spațiului retrogastric;
- amprentarea conturului intern duodenal (segmentul D₂), cu aspectul "treiului întors".

Ultrasonografia, ca metodă larg accesibilă, este utilizată drept un valoros test *screening* la pacienții cu obstrucție biliară presupusă și permite stabilirea diagnosticului în 60-80 % cazuri.

Cancerul pancreatic se prezintă sub forma unei mase focale, cu structură semisolidă, parenchimotoasă, cu aspect hipocogen în raport cu restul parenchimului pancreatic, ce poate fi depistat de la dimensiunile $> 2\text{ cm}$ ($> 5\text{ mm}$ în dependență de performanța echipamentului ultrasonografic). Datorită evoluției clinice silențioase tumorile pancreatice sunt, de regulă, depistate la dimensiuni mari, determinând

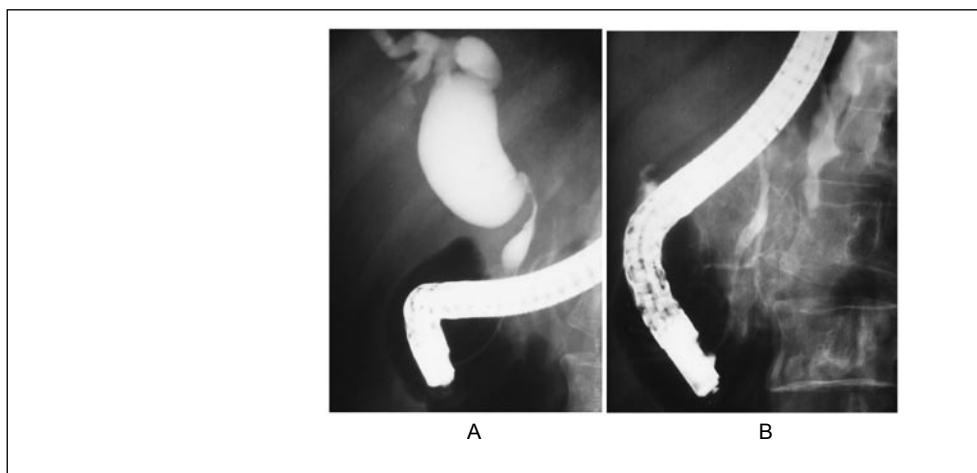


Fig. 9.16

Cancer pancreatic cefalic cu blocarea căilor biliare, realizând o stricțură circulară pe colecodoc (A) și pe ductul Wirsung (B).
(Colecția doctor Istrate V.)



Fig. 9.17

Tumoare (cancer) la nivelul capului pancreatic cu blocarea căii biliare principale și căilor biliare intrahepatice.

(Colecția doctor Canariov M.)

tumefacții segmentare, ștergerea conturului pancreatic și invadarea sau dislocuirea viscerelor din jur.

Semnele directe ale diagnosticului ecografic sunt:

- vizualizarea procesului localizat pancreatic ca o structură semisolidă, hipocogenă, cu plaje transsonice, datorate necrozelor, cu contururi policiclice și adesea neregulate;

- vizualizarea raporturilor pancreasului cu structurile învecinate.

Semnele auxiliare sunt multiple:

- tumefacția localizată sau segmentară, cu modificarea configurației pancreatice normale;

- amprente, dislocuiri, invazii, tromboze ale unor vase retroperitoneale, considerate ca repere;

- semnul "dublului canal", reprezentând dilatarea simultană a ductelor pancreatic și biliar;

- invazia grăsimii retroperitoneale la locul de emergență a arterei mezenterice superioare din aortă, semn sugestiv pentru nerezecabilitate;

- compresiune venoasă cu deprimarea VCI;

- extensie retroperitoneală cu prezența unor limfadenopatii perivasculare;

- extensie generalizată cu metastaze hepatice, hipocogene sau frecvent în "cocardă", tromboza venei splenice, ascită;

- carcinomatoză peritoneală, cu cloazonări de ascită.

Locul *ecoendoscopiei* încă nu este clar stabilit în ierarhia examenelor imagistice.

Tomografia computerizată este preferată în stadializarea preoperatorie, cu o vizualizare mai bună a masei pancreatice, inclusiv la pacienții obezi și meteorizați, cu evidențierea metastazelor hepatice, a adenopatiilor peripancreatice și carcinomatozei peritoneale. Tumoarea se prezintă sub forma unei leziuni hipodense cu arii chistice de necroză, obișnuit excentrice, cu margini neregulate. CT permite aprecierea invaziei vasculare asupra vaselor peripancreatice și este evaluată de la aspectele de compresiune până la ocluzia vaselor cu apariția colateralelor, semn absolut de nonrezecabilitate a tumorii.

Acolo unde accesibil examenul prin *rezonanță magnetică nucleară, inclusiv colangiopancreatografia prin RMN*, devine tot mai important în evaluarea cancerului pancreatic.

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă are o sensibilitate de 95% pentru cancerul pancreatic și permite evidențierea unor stenoze neregulate ale ductului pancreatic cu lungime de peste 1 cm și semnul dublului canal. Obstrucția ductală în cancerul pancreatic este bruscă, pe când în pancreatita cronică este progresivă. Indicațiile actuale ale colangiopancreatografiei retrograde endoscopice în adenocarcinomul de pancreas sunt:

- amplasarea unei proteze endobiliare în cadrul tratamentului paliativ al icterului;
- existența unei suspiciuni clinice importante, în lipsa unui argument formal la diverse examene imagistice neinvazive.

Puncția biopsie cu ac fin la nivelul tumorilor pancreatice este performantă dacă este ghidată imagistic, nefiind strict necesară pentru tumorile rezecabile (diagnosticul histologic se bazează pe examenul piesei operatorii). Pentru tumoarea **inoperabilă** puncția trebuie făcută sistematic pentru a afirma histologic prezența adenocarcinomului și a nu omite o etiologie mai rară, accesibilă tratamentului (tumoare endocrină, limfom).

Majoritatea autorilor consideră, că *arteriografia* nu mai are loc în scopuri diagnostice, deoarece are sensibilitate inferioară CT în aprecierea extensiei vasculare.

Stadializarea cancerului pancreatic în sistemul TNM cuprinde patru stadii:

- stadiul I - tumoră limitată la pancreas (T_1) sau care s-a extins limitat în duoden și CBP (T_2) fără adenopatii sau metastaze (T_1 - T_2 , N_0 , M_0); stadiul T_2 se subîmparte în funcție de tipul de invazie în T_{2a} (invazie retroperitoneală), T_{2b} (invazie duodenală și a CBP), T_{2c} (cu perforarea seroasei și risc de carcinomatoză peritoneală);
- stadiul II - extensie tumorală în viscerale adiacente: stomac, splină, colon, glande suprarenale (T_3 N_0 M_0);
- stadiul III - T_1 - T_3 , N_1 , M_0 ;
- stadiul IV - T_1 - T_3 , N_1 (N_0 , N_x), M_1 .

Exemple de formulare a diagnosticului:

1. Cancer pancreatic, stadiul I (T_2, N_0, M_0). Icter mecanic.
2. Cancer pancreatic, stadiul II (T_3, N_0, M_0) cu invazie tumorală a stomacului, hemoragie digestivă.
3. Cancer pancreatic, stadiul IV (T_2, N_0, M_1) carcinomatoză peritoneală, tromboflebită superficială migratorie (sindrom Trousseau).

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al cancerului pancreatic se va efectua cu: pancreatita cronică, litiaza biliară, colangita sclerozantă, colecistita, hepatitele cronice toxice, abcesul hepatic, ulcerul penetrant în pancreas, limfomul retroperitoneal, colangiocarcinomul, ampulomul Vaterian, cancerul duodenal/intestinal, neoplazii ginecologice, colonul iritabil.

Tratament

Tumoarea este rezecabilă doar în 5% cazuri și constituie singura terapie, care prelungeste semnificativ viața. Indicația tratamentului curativ este absența de metastaze hepatice, a extensiei vasculare sau a carcinomatozei peritoneale. Chimioterapia singură nu prelungeste și nu ameliorează calitatea vieții. Radioterapia asociată cu chimioterapia are un efect favorabil în tumorile fără metastaze. Tratamentul simptomatic include combaterea durerii și tratamentul malabsorbției/malnutriției.

Tratamentul *chirurgical curativ* include:

- duodenopancreatectomie cefalică în localizările tumorale de cap de pancreas (exereza capului de pancreas, a totalității cadrului duodenal și a primei anse jejunale; anastomoză coledoco-jejunală și anastomoză wirsung-jejunală pe o ansă în Y; înlăturarea ganglionilor atât de complet, pe cât posibil) cu o mortalitate postoperatorie de 5-10 %;

- splenopancreatectomie stângă pentru localizările corporeocaudale;

- pancreatectomie totală (foarte rar efectuată, deoarece mortalitatea postoperatorie depășește 15%, iar rezultatele pentru supraviețuire nu sunt mai bune față de pancreatectomiile parțiale).

Tratamentul *chirurgical paliativ* vizează derivații biliodigestive în localizările cefalice complicate cu icter (anastomoză coledocoduodenală sau hepaticojejunală). Sunt asociate cu o derivație gastrojejunală atunci, când tumoarea invadează sau amenință să invadeze duodenul. Permite infiltrația nervilor splanhnici și a ganglionilor celiaci cu scop antalgic în cursul intervenției.

Tratamentul *paliativ nechirurgical* în localizările tumorale cefalice complicate cu icter prevede amplasarea de proteză endobiliară pe cale endoscopică, după efectuarea colangiografiei retrograde (complicații frecvente: migrarea protezei, obstrucția protezei

și episoade de colangite). În caz de eșec în amplasarea protezei pe cale endoscopică, se poate efectua un drenaj biliar pe cale transcutană.

Tratamentul durerii se face cu medicamente (morfinice) sau prin alcoolizare splanhnică (neuroлиза chimică a plexului celiac) sub ghidajul CT cu eficacitate variabilă.

Laparocenteza iterativă în caz de prezență a carcinomatozei.

Prognostic

Cancerul pancreatic are un prognostic dramatic datorită unei lungi evoluții infraclinice, cu manifestări tardive, dezvoltare rapidă și diagnostic în faza avansată, în stadiul nerezecabil sau al unei complicații. Supraviețuirea la un an este sub 20%, iar la 5 ani nu depășește 3%.

De reținut

Adenocarcinomul pancreatic reprezintă 90% dintre tumorile maligne pancreatice. Celelalte neoplazii ale pancreasului (tumori acinare, tumori ale țesutului conjunctiv intrapancreatic, metastazele, tumori cu histogeneză incertă, limfoame, tumori neuroendocrine) sunt rare.

Caracterul nespecific al simptomelor precoce (anorexie, scădere ponderală, disconfort abdominal, grețuri) contribuie la depistarea tardivă a cancerului de pancreas. Simptomele specifice (icterul, durerea abdominală, pruritul din colestază) apar în stadiile avansate, de obicei după invazia sau compresia structurilor adiacente.

Este recomandabil a considera orice icter dezvoltat la peste 40 de ani ca fiind determinat de o obstrucție biliară extrahepatică, până la demonstrarea altor cauze.

Evaluarea diagnostică de obicei include examenul ecografic, CT și colangiopancreatografia endoscopică retrogradă; în ultimul timp a sporit rolul examenului prin RMN, inclusiv și datorită posibilității colangiopacreatografiei neinvazive.

Rezecția radicală este contraindicată în cancerul extins și atunci când se asociază cu boli grave. Tehnicile paliative (derivații bilodigestive, gastrojejunostomie etc.) nu modifică rata supraviețuirii, dar asigură o stare de confort mai prelungită; în ultimii ani tot mai des sunt înlocuite de procedurile de drenaj prin protezare endoscopică.

Prognosticul este dramatic datorită unei lungi evoluții infraclinice, cu manifestări tardive, dezvoltării rapide și diagnosticării în faza avansată (în stadiul nerezecabil sau al unei complicații).

A Capitolul X AFECȚIUNI HEPATICE

ICTERUL

Icterul este un sindrom caracterizat prin colorația galbenă a tegumentelor și mucoaselor datorită excesului de pigmenți biliari în ser. Icterul devine detectabil clinic atunci, când hiperbilirubinemia depășește $40 \mu\text{mol/l}$ (deci, dublată față de valoarea normală).

Pseudoicterul reprezintă colorația galbenă a tegumentelor și mucoaselor asociată cu valori normale ale bilirubinei serice: hipercarotenemie, administrare cronică de antipaludice, ingestie de acid picric.

Fiziopatologia sindromului icteric

Metabolismul bilirubinei

Bilirubina se formează în celulele reticuloendoteliale din splină și ficat (celulele Kupffer), prin *degradarea enzimatică a hemului (figura 10.1)*. Sursele principale de bilirubină sunt:

- degradarea hemoglobinei eritrocitelor mature în splină (75% din producția zilnică);

- catabolismul altor proteine ce conțin hemul (citocromi, catalaza) - 22% din producția zilnică și eritropoieza inefficientă - distrugerea medulară a precursorilor eritroizi (3%).

Bilirubina liberă (neconjugată, indirectă) este transportată în ser legată de albumină; fiind insolubilă în apă, nu se filtrează glomerular.

Metabolismul hepatic al bilirubinei cuprinde trei etape:

1. preluarea bilirubinei de către hepatocit, la polul sinusoidal (*figura 1.17*), prin disocierea de pe albumină și transportul ei la microzomi, cuplată cu o proteină citoplasmatică - ligandina (proteina Y, glutatióntransferaza);

2. conjugarea bilirubinei cu acidul glucuronic în microzomii hepatocitului, în prezența enzimei glucuronil-transferaza; bilirubina conjugată (directă) devine hidrosolubilă (se filtrează glomerular);

3. excreția bilirubinei conjugate la polul biliar al hepatocitului; un proces activ, consumator de energie.

Bilirubina conjugată (directă) ajunge în bilă și apoi în intestin, unde sub acțiunea enzimelor florei bacteriene se transformă în bilirubină liberă (neconjugată) și apoi în *urobilinogen* (compus hidrosolubil). O parte din acesta se elimină cu fecalele, fiind transformat în *stercobilinogen* (100-200 mg/24 ore). O altă parte a urobilinogenului se reabsoarbe în ciclul enterohepatic. Din această fracție reabsorbită o parte este reexcretată în bilă, iar alta se elimină renal (< 4 mg/24 ore).

În mod normal, bilirubina totală în ser constituie 0,5-20 $\mu\text{mol/l}$ (0,3-1 mg%), din care 75-95% este indirectă și 5-25% directă. În urina persoanelor sănătoase bilirubina lipsește, doar în situațiile ce induc hiperbilirubinemie fiind determinată bilirubina conjugată.

Urobilinogenul în urină constituie 0,2-4 mg/24 ore. Cantitatea de urobilinogen crește în caz de producție crescută (hemoliză), reabsorbție intestinală crescută (constipație, sindrom de populare bacteriană patologică) și de preluare hepatocitară dereglată (boli hepatocelulare). În cadrul hepatitelor virale acute urobilinogenul crescut precoce sugerează o insuficiență hepatică. Din contra, obstrucția căilor biliare, reabsorbția scăzută în intestin (diaree cronică, alterarea florei intestinale) și insuficiența renală cronică provoacă scăderea excreției urinare de urobilinogen.

Etiologie

Corespunzător etapelor metabolismului bilirubinei se disting:

- ictere prehepatocitare (exces de producere a bilirubinei);
- ictere hepatocitare (alterarea preluării, conjugării și excreției bilirubinei);
- ictere posthepatocitare (obstructive, colestatice, posthepatice, mecanice).

Ictere prehepatocitare

Icterus prehepatocitar este condiționat de creșterea producției bilirubinei, care întrece capacitatea de epurare a ficatului. Apare în anemiile hemolitice și în sindromul de eritropoieză inefficientă (distrugerea eritrocitelor imature la nivel medular).

În aceste condiții crește nivelul plasmatic al bilirubinei, predominant al celei neconjugate. Prezența reticulocitelor în asociere cu creșterea urobilinogenului fecal

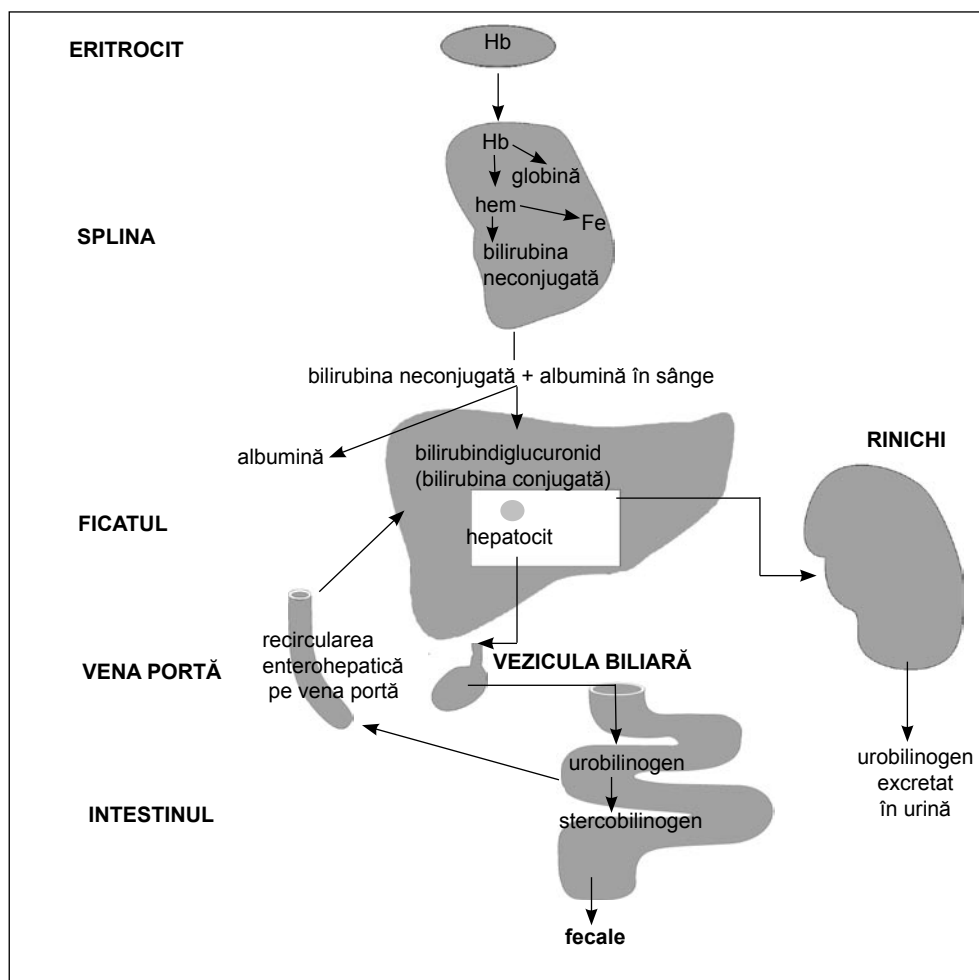


Fig. 10.1
Metabolismul bilirubinei.

(stercobilinogenului) și urinar, la un bolnav cu probe funcționale hepatice normale, pledează pentru etiologia hemolitică a icterului.

Ictere hepatocitare

Icterele hepatocitare își au originea în afectarea unei etape a metabolismului bilirubinei la nivelul celulei hepatice.

Preluare hepatică deficitară. Acest mecanism produce rar sindromul icteric, de obicei asociindu-se cu alterarea unei alte etape metabolice hepatocitare a bilirubinei.

Tabelul 10.1
CLASIFICAREA ICTERELOR

<p>I. Ictere prin exces de producție a bilirubinei (prehepatice)</p> <p>1. <i>Ictere hemolitice</i> -- ictere hemolitice de cauză globulară (congenitale) -- ictere hemolitice extraglobulare (câștigate)</p> <p>2. <i>Ictere prin șunt metabolic</i> a. De origine eritropoietică -- primitive: boala Israel -- secundare: anemii megaloblastice, porfirie eritropoietică, saturnism, talasemie, anemie sideroblastică b. De origine non-eritropoietică -- porfirie acută intermitentă -- inducție enzimatică hepatocitară</p> <p>II. Ictere hepatocitare</p> <p>1. <i>Ictere prin deficit de captare a bilirubinei</i> a. cauze medicamentoase b. o parte din cazurile de sindrom Gilbert</p> <p>2. <i>Ictere prin deficit de conjugare a bilirubinei</i> a. ictere congenitale (sindromul Gilbert, sindromul Crigler-Najjar) b. icterul fiziologic neonatal c. ictere prin tulburări câștigate ale conjugării</p> <p>3. <i>Ictere prin deficit de excreție a bilirubinei</i> a. ictere congenitale (sindroamele Dubin-Johnson, Rotor, Sumerskill) b. boli și condiții care alterează excreția bilirubinei (dobândite) -- hepatitele (acute, cronice) și ciroza hepatică -- colestaza medicamentoasă -- icterul recurent în cadrul sarcinii -- icterul postoperator</p> <p>III. Ictere obstructive (posthepatice)</p> <p>1. <i>Icterul litiatic</i> 2. <i>Icterul neoplazic</i> (cancerul de cap de pancreas, ampulomul vaterian, cancerul hilului hepatic, neoplasmul coledocian) 3. <i>Etiologii rare de icter</i> (pancreatite, ictere parazitare, obstrucții congenitale)</p>
--

Administrarea unor medicamente (novobiocină, acid flavaspidic) și substanțe de contrast poate perturba procesul de captare.

Boala Gilbert, afecțiune genetică, constă în deficit de preluare a bilirubinei din ser asociată cu hipoactivitatea glucuronil-transferazei hepatocitare.

Captarea hepatocitară a bilirubinei este alterată și în afecțiunile hepatice virale și toxice.

Conjugarea defectuoasă se caracterizează prin activitate insuficientă a glucuronil-transferazei, ceea ce determină creșterea nivelului plasmatic al bilirubinei neconjugate.

Deficitul legat de procesul de conjugare a bilirubinei poate să intervină în icterele congenitale:

- sindromul Gilbert, sindromul Crigler-Najjar (absența congenitală a glucuronil-transferazei);

- sindromul Lucey-Driscoll (inhibarea acțiunii glucuronil-transferazei de către un factor de tip sterolic din serul matern), care este responsabil de icterul sever al nou-născutului.

Activitatea insuficientă a enzimei glucuronil-transferaza imature provoacă icterul fiziologic al nou-născutului.

Excreția deficitară a bilirubinei conjugate

Mecanismul este întâlnit în două forme congenitale: sindromul Dubin-Johnson și sindromul Rotor, care interesează sistemul de eliminare a anionilor organici. De aceea și eliminarea altor substanțe (de exemplu bromsulfoftaleina) va fi modificată.

În afecțiunile hepatocelulare dobândite există un deficit marcat de eliminare a bilirubinei conjugate în arborele biliar.

Ictere posthepatocitare

Obstrucția arborelui biliar intra- și extrahepatic reprezintă mecanismul de producere a icterului posthepatocitar.

Litiază biliară este cea mai frecventă cauză a icterului obstructiv, urmată de icterele colestatice provocate de neoplasme ale capului de pancreas sau neoplasme primitive ale arborelui biliar.

Colestaza intrahepatică prin obstrucția căilor biliare mici intrahepatice este cauza producerii cirozei biliare primare și colangitei sclerozante primitive.

Icterele colestatice asociază *hiperbilirubinemie mixtă* predominant conjugată și o creștere a altor substanțe ce se elimină biliar (colesterol, lipide, acizi biliari).

Diagnosticul sindromului icteric

Etapa clinică

Anamneza sugerează elemente de diagnostic orientative. O valoare importantă au trei simptome:

- *febra*; însoțită de frisoane este caracteristică angiocolitei;
- *durerea*; sub formă de colică în hipocondrul drept este sugestivă pentru litiază biliară, iar durerea epigastrică, în bară este caracteristică unei suferințe pancreatice;
- *pruritul*; este semn caracteristic al colestazei, datorat retenției de acizi biliari, ce apare în obstrucția arborelui biliar.

Din antecedente se vor urmări:

- antecedentele eredocolaterale (litiază veziculară, icter intrafamiliar, hemoliză);
- antecedentele personale: colecistectomia sau intervenția chirurgicală pentru o afecțiune neoplazică, transfuzii de sânge și plasmă, tratamente injectabile recente (până la 6 luni), hepatită virală acută, etilism cronic, expunerea la toxice sau medicamente hepatotrope;

- vârsta; la tineri este mai frecventă hepatita colestatică, iar la vârstnici - litiaza biliară.
- sexul; afecțiunile biliare sunt mai frecvente la femei.

Examenul obiectiv

Elementele clinice fundamentale în examinarea bolnavului icteric sunt culoarea tegumentelor și mucoaselor, colorația urinei și a scaunului.

Clinic sunt descrise diferite nuanțe ale icterului: flavinic în hemoliză, rubiniu în hepatită, verdinic în obstrucții biliare mecanice și icter negru în coleastă.

Modificările cutanate importante pentru diagnostic sunt steluțele vasculare, eritemul palmar, circulația colaterală, colorația particulară (hemocromatoză).

Scaunul poate fi colorat diferit, în dependență de prezența sau absența stercobilinei. În cazul icterului hemolitic, în intestin se elimină o cantitate sporită de bilirubină, din care se formează urobilina (stercobilina) în exces, astfel scaunul devine intens colorat. În caz de coleastă, din cauza absenței bilirubinei în intestin, scaunul este decolorat: intermitent (prezența obstacolului intermitent - de exemplu, calcul) sau permanent (prezența obstacolului fix - de exemplu, cancer de cap de pancreas).

Urina poate fi colorată de către bilirubina conjugată (în icterele colestatice) sau de urobilină (în icterele hemolitice). Urina închisă la culoare și spumoasă, datorită tensiunii superficiale scăzute din cauza acizilor biliari, este specifică icterelor mecanice.

Examenul ficatului poate evidenția hepatomegalie.

Veziula biliară palpabilă, destinsă și nedureroasă (semnul Courvoisier-Terrier) indică obstrucție neoplazică coledociană.

Splenomegalia sugerează ciroză sau anemie hemolitică.

Etapa de laborator

Dozarea bilirubinei serice este prima investigație diagnostică, care permite clasificarea în:

- *ictere cu bilirubină neconjugată* (hemoliză, deficit de conjugare) și
- *ictere cu bilirubină conjugată* (afecțiuni hepatocelulare, afecțiuni obstructive).

Icterele hemolitice reprezintă un grup bine determinat de ictere cu creșterea bilirubinei neconjugate. Excesul de bilirubină neconjugată conduce la creșterea bilirubinei conjugate, a urobilinogenului urinar și fecal, astfel scaunul apare intens colorat, iar urina hiperchromă.

Modificările biologice caracteristice sunt anemia, fierul seric crescut și reticulocitoza. Testele specifice confirmă tipul de anemie hemolitică: testul Coombs, electroforeza Hb, dozarea glucozo-6-fosfatdehidrogenazei, aglutinine la rece și la cald *etc.*

Studierea duratei de viață a eritrocitelor marcate cu crom permite diagnosticarea icterelor hemolitice.

Sindromul de eritropoieză inefficientă poate fi stabilit prin marcarea glicinei cu ^{14}C și urmărirea apariției în bilirubină (la normal peste 90-120 zile, pozitiv sub 10 zile).

Nu există teste speciale pentru diagnosticul icterelor cu bilirubină neconjugată prin deficit de preluare sau conjugare defectuoasă.

Afecțiunile hepatocelulare dobândite (hepatite cronice, ciroze hepatice) produc modificări biologice comune:

- sindromul de citoliză (hipertransaminazemie);
- sindromul de inflamație mezenchimală (creșterea γ -globulinelor serice);
- sindromul de insuficiență hepatocelulară (scăderea concentrației albuminelor serice, a colesterolului, hipoprotrombinemia).

Sindromul de colestază asociază următoarele caracteristici:

- hiperbilirubinemie conjugată și acizi biliari crescuți în ser;
- fosfataza alcalină serică, 5-nucleotidaza și γ -glutamyltranspeptidaza crescute;
- hipercolesterolemie, fosfolipide și lipoproteine crescute.

În forma cronică de colestază apare și sindromul de steatoree cu malabsorbție din cauza lipsei acizilor biliari în intestin.

Markerii virali B, C, D confirmă etiologia afecțiunilor hepatice.

Anticorpii antimitocondriali se găsesc în 95% din cazurile de ciroză biliară primitivă.

Etapa de investigare a căilor biliare

Metode noninvazive

Ultrasonografia abdominală oferă informații despre:

- morfologia hepatică modificată (ciroză, metastaze, hepatom);
- prezența sau lipsa dilatării căilor biliare;
- sistemul venos portal: hipertensiune portală în ciroză;
- litiaza veziculei biliare;
- ascită, splenomegalie;
- morfologia pancreasului.

Metoda permite evaluarea căilor biliare intrahepatice, dilatarea lor sugerând obstrucție. Dar vizualizarea unor canale biliare nedilate în cazurile obstrucției tranzitorii sau precoce, precum și datorită distensibilității reduse a arborelui biliar în colangita sclerozantă și ciroza avansată, nu exclude obstrucția.

Tomografia computerizată evaluează cu mare precizie anatomia regiunii hepatobiliare, starea arborelui biliar, schimbările patologice ale ficatului și organelor vecine. Vizualizează mai puțin bine calculii biliari care nu conțin calciu.

Rezonanța magnetică nucleară furnizează informații morfologice foarte precise, dar utilizarea este restrânsă de costul ridicat. Acolo unde este accesibilă, înlocuiește cu succes colangiopancreatografia endoscopică retrogradă cu *scop diagnostic*.

Scintigrama hepatică are valoare diagnostică limitată.

Colangiocolcistografia izotopică permite vizualizarea morfologiei colecistului și integrității căilor biliare, a chisturilor coledociene.

Metode invazive

Colangiografia directă intraoperatorie este înalt specifică în depistarea litiazei coledociene.

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă permite vizualizarea obstrucțiilor biliare distale, ampulei Vater, ductului pancreatic, afecțiunilor pancreatice depistate ecografic. Metoda permite efectuarea de biopsii și a unor manevre terapeutice (sfincterotomie, extracție de calculi).

Colangiografia transhepatică percutană vizualizează foarte bine căile biliare intrahepatice și extrahepatice, atât zonele dilatate, cât și cele normale. Permite efectuarea procedurilor diagnostice și terapeutice: prelevarea citologiei prin aspirație, dilatație și drenaj al stricturilor evidențiate.

Biopsia hepatică se folosește în special pentru diagnosticul diferențial în cazurile de coleastăz intrahepatică.

HEPATITELE CRONICE

Definiție

Afecțiuni inflamatorii cronice (cu o durată de peste 6 luni) ale ficatului de etiologie variată, însumând leziuni alterative (necroză, distrofie) ale hepatocitelor și proces inflamator mezenchimal cu fibroză sechelară (fără regenerare nodulară și dezorganizarea arhitectonicii hepatice).

Etiologie

Noțiunea de "hepatită cronică" a devenit un sindrom cu o serie de entități cu etiologii diferite și cu posibilități terapeutice specifice:

- virusurile hepatice (B ± D, C);
- alcoolul;
- factori autoimuni;
- factori genetici (deficiența de α_1 -antitripsină, boala Wilson);
- medicamente (hepatita cronică medicamentoasă);
- noxe chimice profesionale.

Cele mai răspândite sunt hepatitele cronice virale. Într-un număr impunător de cazuri factorul etiologic nu poate fi stabilit (hepatita cronică criptogenică).

Morfopatologie

Se determină în grade variate de intensitate:

- infiltrate inflamatorii;
- necroză hepatocitară;
- fibroză (predominant periportală și fără distrugerea arhitectonicii lobulare).

Necroza hepatocitară poate fi (*figura 10.2*):

- **focală** (*spotty necrosis*), implicând un grup mic de celule hepatice (este caracteristică pentru hepatitele alcoolice și cele medicamentoase);

- **parcelară** (*piece-meal necrosis*, necroza în "gaură de molie", necroza ce înaintază bucată cu bucată); acest tip lezional constituie marca histologică a hepatitei cronice active de etiologie virală;

- **în punte** (confluentă, extensivă, *bridging necrosis*), unind spațiile venoase centrolobulare între ele sau cu cele porte; în funcție de topografie necroza în punte poate fi:

-- **centro-centrală** (cuprinde spațiul periferic al acinusului [zona III] de la o venă centrală până la vena centrală a lobulului vecin);

-- **centro-portală** (ocupă spațiul de la vena centrală până la tractul portal);

-- **porto-portală** (se întinde de la un spațiu portal până la altul prin zona I a acinusului).

Necroza în punte se întâlnește în hepatitele cronice active cu evoluție gravă.

- **multilobulară** (implică hepatocitele întregului lobul sau ale câtorva lobuli și poate produce colapsul parenchimului). Este caracteristică pentru hepatita virală B cu delta infecție.

Caracterul infiltratului inflamator este funcție de mai mulți factori: etiologia, mecanismul dezvoltării, localizarea și tipul necrozei. De exemplu:

- în HVC componenta de bază a infiltratului inflamator sunt limfocitele;
- în HVB componenta de bază - macrofagele și histiocitele;
- în hepatita alcoolică predomină leucocitele neutrofile (este considerat semn de activitate a procesului: odată cu diminuarea activității - predomină macrofagele);
- în hepatita medicamentoasă în infiltrat predomină eozinofilele.

În funcție de localizarea infiltratului inflamator deosebim:

I. Hepatită cronică portală; se caracterizează prin prezența unui infiltrat inflamator cu celule mononucleare localizate în spațiile portale, cu respectarea plăcii limitante, păstrarea arhitectonicii lobulare și absența fibrozei (conform clasificării, care în prezent nu mai este utilizată, acest tip de hepatită coincide cu hepatita cronică persistentă).

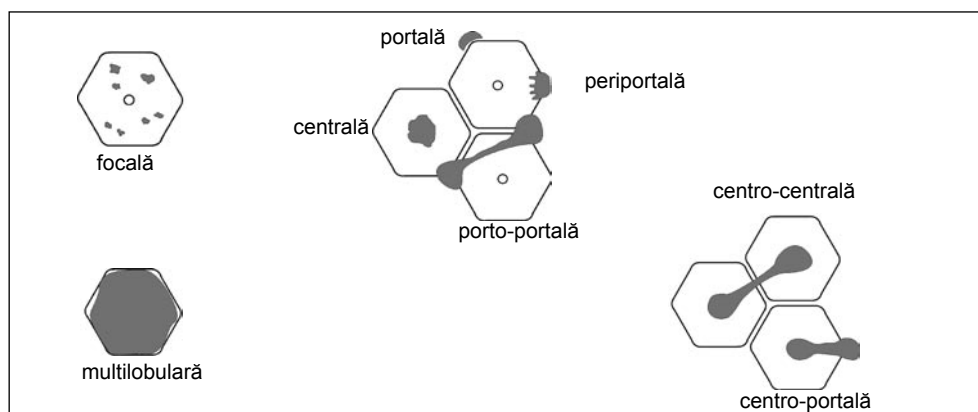


Fig.10.2
Tipuri de necroză hepatocitară.

II. *Hepatitis cronică periportală*; infiltratul inflamator limfocitar/plasmocitar pătrunde în placa limitantă, provoacă distrugerea ei și formarea de necroză parțială (*piece-meal necrosis*), care constituie marca histologică a acestui tip lezional. (Acest tip corespunde hepatitei cronice active).

III. *Hepatitis cronică lobulară*; se caracterizează prin prezența infiltratului limfomacofagal în interiorul lobulilor (*spotty necrosis*), spațiile portale rămânând intacte. (Acest tip corespunde hepatitei acute, dar persistă mai mult de 6 luni).

IV. *Hepatitis cronică septală*; se caracterizează prin formarea de septe neinflamatorii, dar fără restructurarea arhitectonicii lobulare. (Poate prezenta leziuni reziduale ale hepatitei cronice persistente sau active).

Ca rezultat al schimbărilor necrotice și infiltrării inflamatorii în hepatite se dezvoltă fibroza. Fibroza hepatică apare prin dezechilibrul dintre procesul de sinteză și capacitatea de degradare, ceea ce duce la o acumulare a proteinelor matricei extracelulare. Rolul principal în acest proces revine celulelor stelate - sursa principală a proteinelor matricei extracelulare și a collagenazelor.

Într-un ficat sănătos funcția principală a celulelor stelate constă în acumularea vitaminei A. Activarea celulelor stelate este stimulată de acțiunea celulelor ce participă la inflamație.

În procesul de fibrogenză acumularea collagenului fibrilgenerator (de tip I, III, IV) în spațiul Disse conduce la "capilarizarea" acestuia (*figura 10.5*). Aceste schimbări constituie baza dereglării funcțiilor sintetice și metabolice ale ficatului.

Etapa finală a fibrogenzei este ciroza hepatică.

Puncția-biopsie hepatică este considerată "standardul de aur" în aprecierea fibrozei (există diverse sisteme de calcul pentru aprecierea cantitativă a gradului de fibroză: scorul Ishak, scorul METAVIR, scorul Knodell).

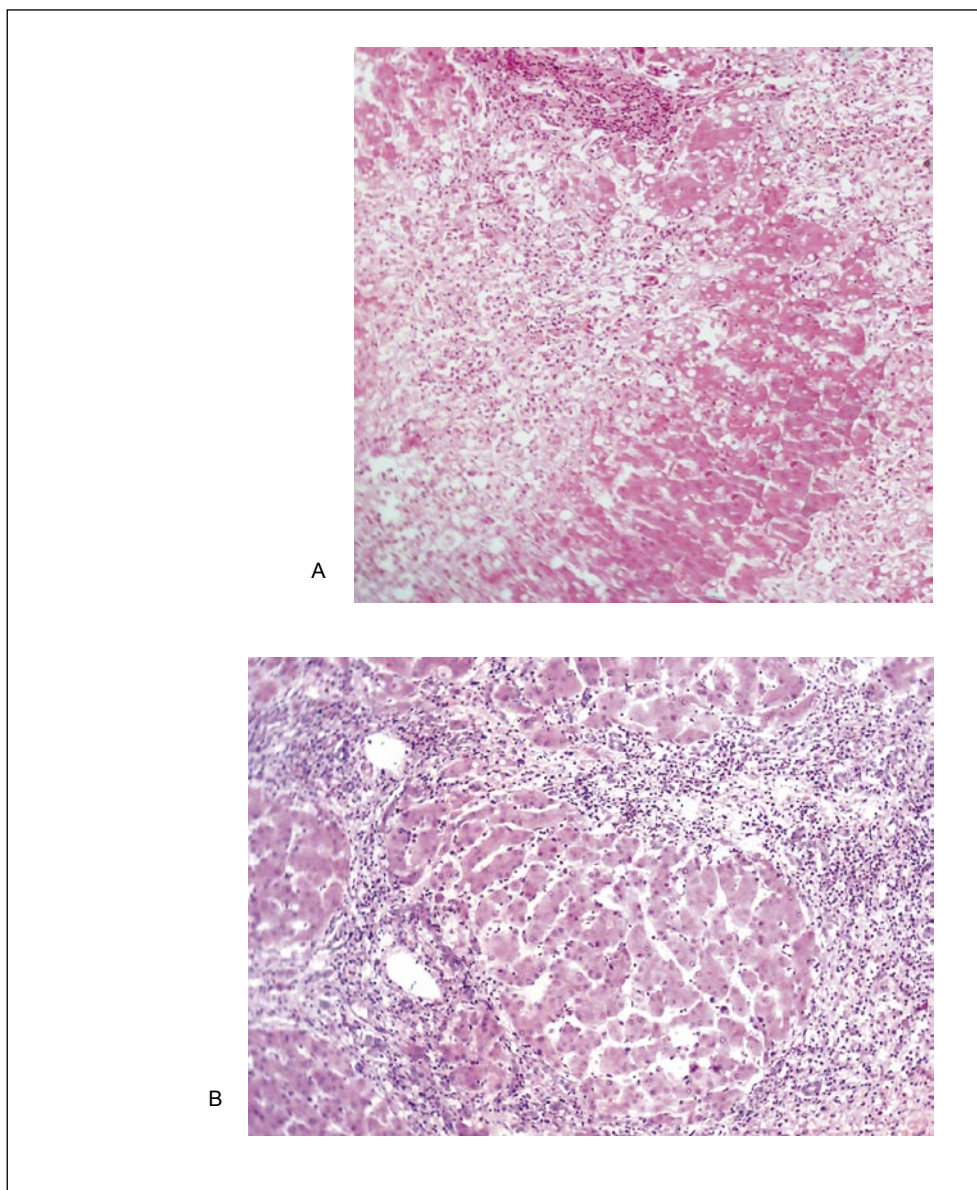


Fig.10.3

A - necroză hepatică subtotală; necroză centrolobulară cu dispariția hepatocitelor și colapsul stromei, infiltrație inflamatorie; la periferie hepatocitele persistente cu steatoză microveziculară (sus - tractul portal);
 B - hepatită virală cronică cu început de ciroză; necroze în punte (punți centro-portale și porto-portale) cu infiltrație limfoidă difuză severă și proliferarea pseudoductulilor biliari.
 (Colecția profesor Vataman V.)

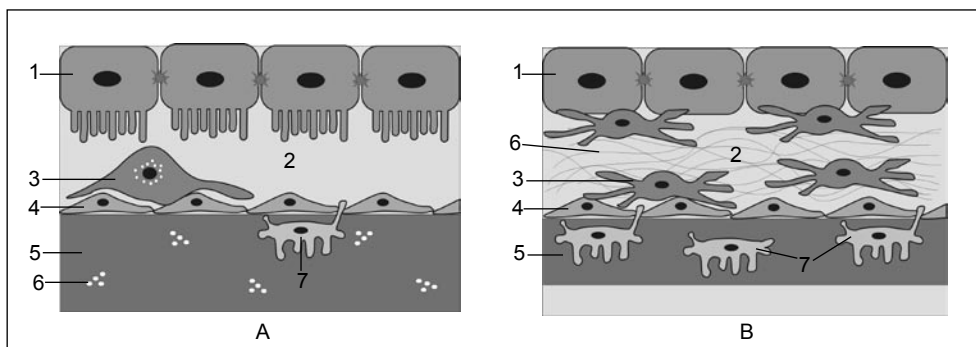


Fig. 10.4

Patogenia fibrozei hepatice ("capilarizarea" sinusoidelor hepatice).

La sănătos (A): 1 - hepatocitele indemne (cu microvilozități la polul sinusoidal); 2 - spațiul subendotelial (Disse); 3 - celulă stelată (Ito) în repaos, conținând granule de retinoizi; 4 - celulele endoteliale; 5 - sinusoidul; 6 - "fenestrațiile" sinusoidului; 7 - celule Kupffer;

Leziune hepatică cronică (B): 1 - hepatocitele lezate; 2 - spațiul subendotelial (Disse); 3 - celule stelate activate (lipsite de granule); 4 - celulele endoteliale; 5 - sinusoidul lipsit de "fenestrații"; 6 - fibre de colagen; 7 - celule Kupffer.

Tabelul 10.2

CLASIFICAREA HEPATITELOR CRONICE de la Los Angeles (1994)

Etiologică

1. hepatită autoimună (tip I, II, III)
2. hepatită virală (B, D, C)
3. hepatită cronică neclasificabilă ca virală sau autoimună (10-25%)
4. hepatită cronică medicamentoasă
5. hepatită cronică colestatică (prestadiu al cirozei biliare primitive)
6. colangita sclerozantă primitivă
7. boala Wilson
8. boala hepatică prin deficit de α_1 -antitripsină

Morfologică

1. hepatită cronică portală
2. hepatită cronică periportală
3. hepatită cronică lobulară
4. hepatită cronică septală

Faze

1. acutizare
2. remisie

Manifestări clinice

Manifestările clinice sunt variate și puțin specifice; pot fi 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 cu consistența ficatului crescută, cu suprafața regulată);

3. *sistemice extrahepatice*:

- osteoarticulare (artralgii, artrite, osteoporoză);
- musculare (mialgii, miozite, hipotonie musculară);
- renale (urini hipercrome, glomerulonefrite);
- cutanate (xantelasma, angioame difuze, eritem palmar, acnee facială, stelute vasculare, urticarie, vitiligo, vasculite);
- oculare (uveită, iridociclită);
- hematologice (anemii hemolitice, trombocitopenii, leucopenii);
- endocrine (ginecomastie, tiroidită, dismenoree, pubertate întârziată);
- pleuropulmonare (semne de hipoxie cronică);
- digestive (reflux gastroesofagian, esofagite, litiază biliară, colite ulcerose).

Diagnostic

Diagnosticul unei hepatite cronice este un proces complex, care necesită investigații clinice și paraclinice (uneori foarte sofisticate) în vederea stabilirii diagnosticului pozitiv (dacă pacientul are afecțiune hepatică, dacă afecțiunea este hepatită, dacă hepatita este cronică), diagnosticului etiologic, de gravitate și stadializare, dar și pentru diferențierea de hepatitele acute sau de ciroze.

Stabilirea existenței hepatitei cronice se face clinic, anamnestic și, în special, prin teste de laborator - adeseori diagnosticul pleacă de la constatarea întâmplătoare a unor modificări *biochimice*. Deși posibilitățile de explorare sunt multiple (sindromul citolitic, sindromul imunoinflamator, sindromul hepatopriv, sindromul colestatic, sindromul dishormonozei), determinarea transaminazelor (ALT, AST) serice este de importanță majoră.

În hepatitele cronice creșterile transaminazelor sunt moderate (până la 10-12 ori normalul). Raportul AST/ALT este subunitar în hepatitele virale sau hepatita autoimună și > 2 în hepatitele alcoolice. Creșteri moderate sau chiar mari ale transaminazelor pot fi întâlnite în obstrucțiile biliare extrahepatice (coledocolitiază).

Proba cu timol (ca și alte teste de turbiditate a serului) sunt fără valoare și efectuarea lor nu se mai justifică în prezent. Mai mult, prin creșteri frecvente nespecifice induc îngrijorarea pacienților cu solicitarea ulterioară a numeroase examinări care să excludă o hepatită inexistentă.

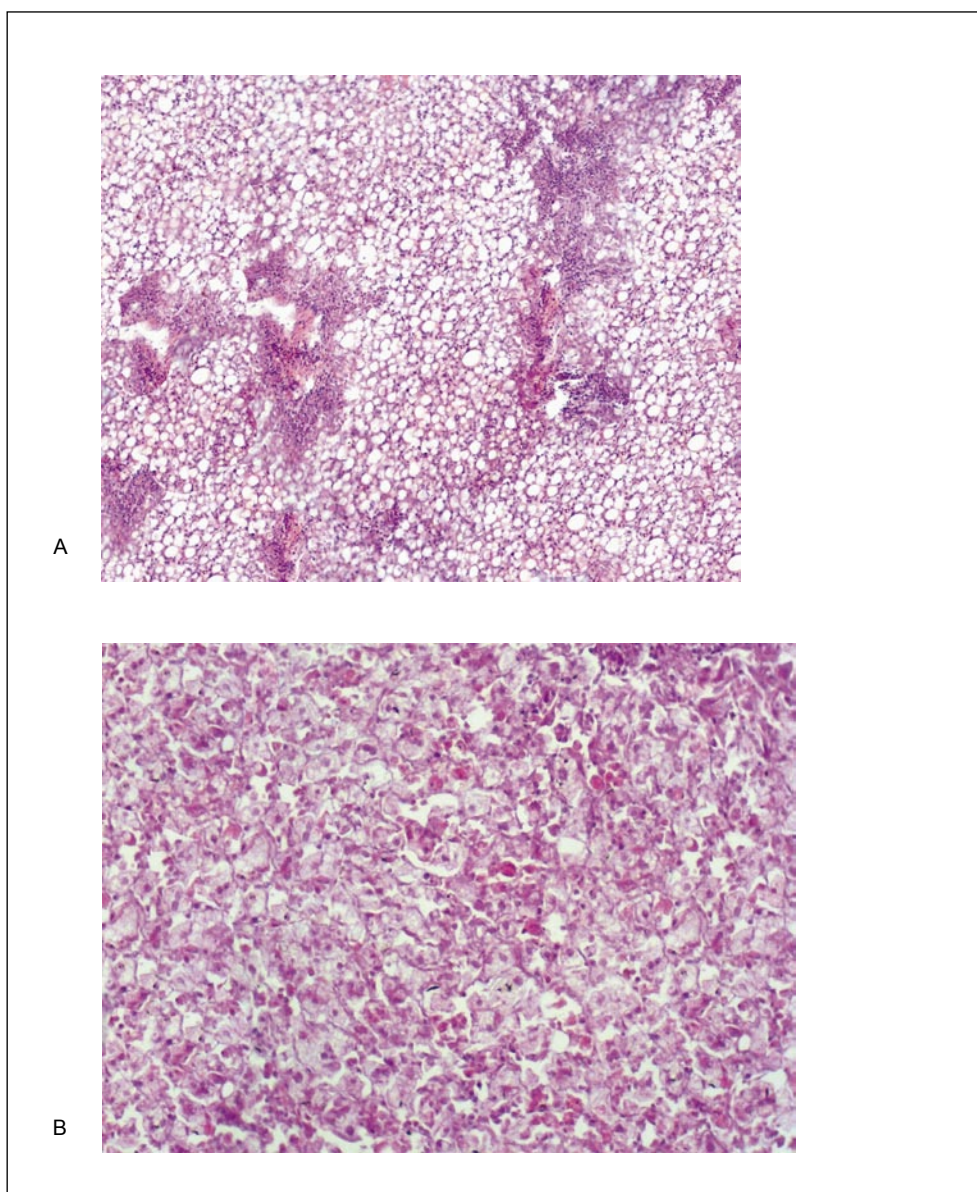


Fig.10.5

A - **steatohepatită**; steatoza difuză a hepatocitelor, infiltrație inflamatorie a tractelor portale, care pătrunde în lobuli; B - **degenerescență acidofilă a hepatocitelor**; celulele alterate au dimensiuni mai mici, citoplasma omogenă, intens eozinofilă, nucleul picnotic; se observă formațiuni rotunde eozinofile, denumite corpusculi acidofili sau corpusculi Councilman (celule mortificate via apoptoză), care sunt fagocitați de celulele Kupffer sau de hepatocitele adiacente. (Colecția profesor Vataman V.)

Dozarea bilirubinei este obligatorie, dar nu are pondere în afirmarea diagnostică a hepatitei cronice - hiperbilirubinemia se înregistrează și în hepatitele acute, în ciroze, în cancerul hepatic, în obstacolele extrahepatice. În hepatitele cronice hiperbilirubinemia este de tip hepatitic (cu majorarea bilirubinei conjugate și bilirubinei neconjugate). În hepatita autoimună hiperbilirubinemia este aproape constantă.

Enzimele de colestază sunt în general normale în hepatita cronică. Creșteri izolate ale γ -GT sunt înregistrate la bolnavii cu hepatită cronică consumatori de alcool. Valori crescute ale γ -GT și FA se înregistrează în hepatita autoimună (în aceste cazuri este necesar diagnosticul diferențial cu ciroza biliară primitivă și cu colangita sclerozantă idiopatică).

Aprecierea *etiologiei hepatitei cronice* impune determinarea markerilor virali (HBsAg, anti-HBcor, anti-HCV, iar la pacienții HBsAg pozitivi - și anti-HDV), markerilor leziunii autoimune (autoanticorpi antimitocondriali, antinucleari, antimușchi neted, antimicrozomali ficat-rinichi) și markerilor pentru celelalte tipuri de hepatită cronică (ferritina, ceruloplasmina, cupriuria, alfa-1-antitripsina *etc.*)

Stabilirea *fazei hepatitei cronice* se bazează pe determinări enzimaticice (AST, ALT), dar și pe determinări virusologice (HBeAg, anti-HBe, ADN VHB) și imunologice, iar uneori și examen histologic.

Tratament

Tratamentul depinde de etiologia și faza hepatitei, fiind specific pentru fiecare hepatită cronică în parte.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B

Hepatita cronică virală B este o boală inflamatorie hepatică determinată de virusul B, cu durata de peste 6 luni, cu potențial de progresare spre ciroză.

Epidemiologie

Infecția cu VHB are o răspândire geografică inegală: aproximativ 1% în populația țărilor industrializate și 5-15% în populația țărilor în curs de dezvoltare. Se consideră influențată de condițiile socioeconomice, vârsta contractării infecției, modul de contaminare, determinismul genetic al răspunsului imun, particularitățile genomului viral.

Căile de transmitere sunt:

- parenterală medicală (prin instrumentar, posttransfuzional) și nonmedicală (toxicomanii pe cale i.v.);
- sexuală (în țările dezvoltate este calea predominantă);
- perinatală (verticală) - de la mama infectată la copil;

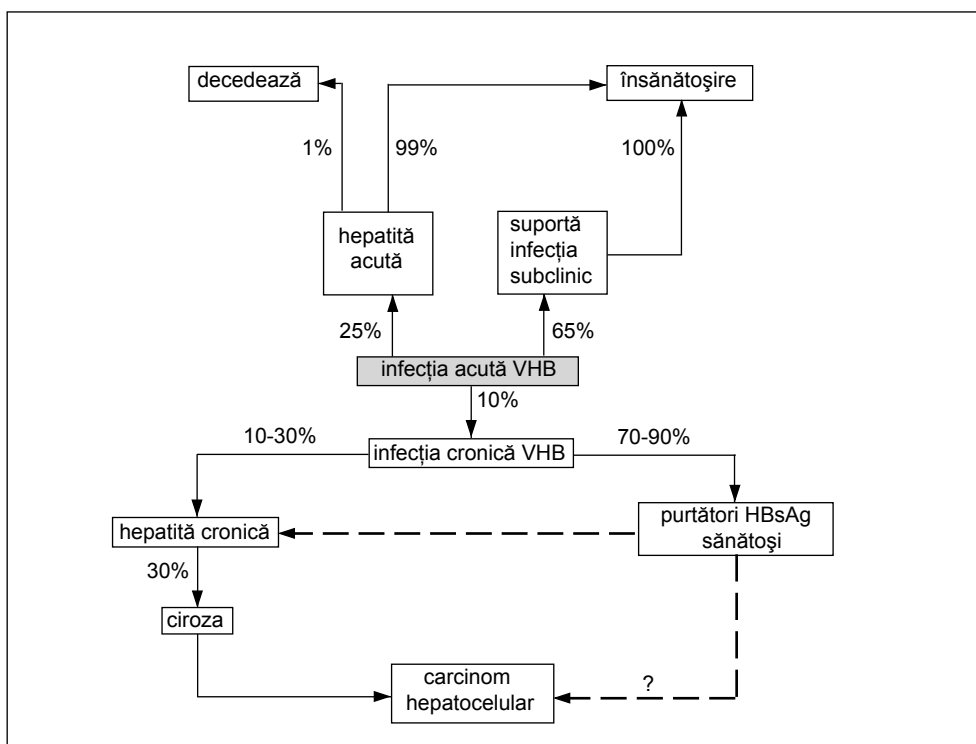


Fig. 10.6

Evoluția naturală a infecției cu virusul hepatic B.
(Valorile procentuale variază în diverse zone geografice)

- hemopercutană (transmiterea non-sexuală intrafamilială sau în colectivități în caz de nerespectare a măsurilor igienice, unde este posibil contactul secrețiilor infective cu mici leziuni cutanate);

Alte căi sunt mai puțin importante:

- infectarea prin înțepături de insecte hematofage este posibilă în țările ecuatoriale;
- transplantul de organe.

Evoluția naturală a infecției cu VHB

Infecția cu VHB în 65% cazuri are o evoluție autolimitantă, fără nici o expresie clinică (figura 10.6).

Alți aproximativ 25% dintre subiecții infectați dezvoltă *hepatita virală acută* B. Dintre aceștia marea majoritate (99%) se vindecă (marker al hepatitei virale în antecedente sunt anticorpii anti-HBs), iar aproximativ 1% dezvoltă hepatita acută fulminantă.

Ceilalți 10% dintre subiecții infectați dezvoltă *infecții cronice* cu VHB, care pot îmbrăca două forme:

- hepatită cronică B (10-30% cazuri);
- purtători cronici asimptomatici de antigen HBs (70-90% cazuri).

Până la 30% dintre bolnavii cu hepatita cronică B evoluează spre ciroza hepatică. Pe fondalul cirozei, dar și la purtătorii sănătoși de HBsAg, se dezvoltă într-o proporție încă nedeterminată carcinomul hepatocelular.

Evoluția bolii depinde de vârsta la care s-a produs infecția.

Structura virusului hepatic B

VHB este singurul dintre virusurile hepatotrope cu ADN - genomul său este un ADN de 3 200 nucleotide circular dublu catenar, care are un lanț lung și un lanț scurt, ultimul fiind de lungime variabilă.

Virionul (particula Dane) prezintă o particulă de formă rotundă cu diametrul de 42 nm și este format din:

- **înveliș extern** (anvelopa), la nivelul căruia se conține antigenul de suprafață (HBsAg);

- **componenta centrală** (*core*, miez, nucleocapsidă), la nivelul căreia se disting ADN-ul viral, ADN-polimeraza (revers-transcriptaza) și 3 antigene: antigenul central

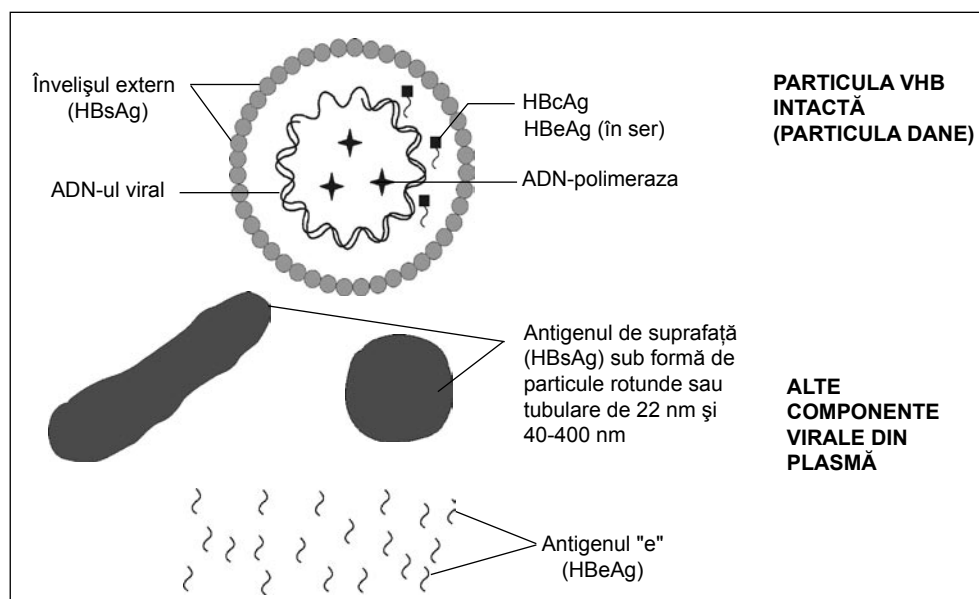


Fig. 10.7
Reprezentarea schematică a virionului VHB.

(HBcorAg), antigenul HBe și antigenul HBx - mai puțin studiat, dar cu rol în replicarea virală și în oncogeneză.

Genomul conține 4 gene numite S, C, P și X.

Gena S este precedată de regiunile preS₁ și preS₂. Codifică 3 proteine responsabile de antigenicitatea HBs.

Regiunea P codifică enzima ADN-polimeraza, necesară pentru replicarea ADN-ului viral. Replicarea virală trece printr-o etapă de transcripție inversă, care dă un ARN numit "pregenom", care este apoi transcris în ADN (lanțul lung), ce se va replica parțial (lanțul scurt) înainte de a se încapsida cu proteina cor (antigenul HBc). Capsida conținând ADN-ul viral este excretată, fiind învelită de proteinele antigenului superficial (HBsAg).

În sângele unui bolnav atins de o infecție cu virusul B, se găsesc particule virale complete (particulele Dane), care conțin capsidă și ADN învelite, de rând cu particule virale incomplete (învelișurile goale), constituite din antigen HBs.

Producția *genei X* au funcții încă rău definite. Anticorpul anti-HBx ar putea fi un nou marker seric al multiplicării VHB, prin corelarea cu markerii cunoscuți de multiplicare virală (ADN VHB, ADN-polimeraza, HBeAg seric, HBcAg hepatic). Proteina X pare să fie o enzimă cu potențial oncogenic ce intervine în geneza hepatocarcinomului.

Regiunea C codifică un polipeptid ce poartă determinantele antigenice HBc și HBe. Regiunea preC codifică o secvență hidrofobă, care permite legarea polipeptidului de membrana reticulului endoplasmatic și excreția în plasmă a unui peptid, purtând determinantele HBe; astfel, *antigenul HBe este detectat în ser atunci, când există multiplicarea virusului*. Din contra, în absența transcripției din regiunea preC (datorită mutației unei singure sau mai multor nucleotide), antigenul HBe nu se depistează în ser, deși există multiplicare virală și *anticorpii anti-HBe sunt detectabili*.

Astfel, cel mai bun marker al multiplicării virale este detectarea de ADN viral (ADN VHB) în ser.

Virusul hepatic B în organismul uman are două faze biologice de dezvoltare: faza replicării și faza integrării (*figura 10.8, tabelul 10.4*).

În **faza replicării** (*permisivă*) toate componentele virale se copie în cantități mari, ceea ce determină reproducerea virusurilor (clinic corespunde fazei active a hepatitelor).

Faza integrării (*non-permisivă, nereplicativă*). În acest stadiu al infecției cu VHB genomul viral devine parte integrată în genomul pacientului, genele virale efectuând transcripția împreună cu ale gazdei. Ca rezultat hepatocitele secretă antigenul HBs, dar nu produc markerii *core* (clinic corespunde persistenței virusului).

Patogeneza infecției cu VHB

VHB nu este citopatic, deci mecanismul principal de producere a necrozei hepatocitelor nu este unul direct. Prezența virusului declanșează o serie de reacții imune, care determină limitarea infecției acute. Infecția cronică cu VHB este consecința unui răspuns imun imperfect.

Complexele imune circulante (HBsAg + anti-HBs) provoacă afectarea extrahepatică în HVB.

Etapale patogenezei

1. Infectarea;

2. Pătrunderea virusului în celulă (antigenul HBs viral se leagă de membrana hepatocitară, ceea ce determină penetrarea virusului în hepatocit);

3. Replicarea virusului la nivelul citoplasmei (faza epizomală) și la nivelul nucleului hepatocitului (faza cromozomială);

4. Reacții imune din partea gazdei pentru eliminarea virusului;

Răspunsul imun are mai multe aspecte, printre care menționăm:

- sistemul interferon (crește expresia moleculelor HLA clasa I; activează enzimele intracelulare, care inhibă sinteza de proteine virale);

- sistemul complementului;

- limfocitul NK (*natural killer*); produce liza hepatocitelor indiferent de expunerea anterioară la antigenele virale; distruge atât hepatocitele infectate, cât și pe cele normale;

- anticorpii neutralizanți produși de limfocitele B;

- limfocitele T citotoxice; se sensibilizează față de HBeAg, HBcAg și eventual HBsAg, care trebuie să fie prezente pe membrana hepatocitului infectat. O a doua condiție pentru activarea limfocitului T este prezența pe membrana hepatocitului a antigenelor HLA de clasa I (lipsa acestor antigene face imposibilă detectarea de către limfocite a hepatocitelor infectate). Astfel, limfocitele citotoxice produc liza imună a celulelor infectate, prin eliberarea unor molecule specifice, care determină apoptoza și moartea celulelor infectate. De asemenea, limfocitele T citotoxice produc o serie de factori solubili cu efect asupra replicării virale;

- limfocitele K_0 (*null*); nu necesită o sensibilizare prealabilă la un anumit antigen; fixându-se pe fragmentul Fc al anticorpilor contra unor antigene hepatocitare (LSP, LSA, actina, antigene microzomale) produse de către limfocitele B în cadrul hepatitei virale B, limfocitul K_0 este capabil să determine liza hepatocitului (citotoxicitate celulară mediată prin anticorpi).

5. Eliminarea virusului, formarea imunității sau cronicizarea procesului;

Dacă toate mecanismele imune sunt eficiente (răspuns imun normal), hepatocitele infectate sunt distruse rapid și infecția se autolimitează - hepatită acută cu vindecare spontană (*figura 10.9 a, figura 10.6*).

Reacția hiperergică a sistemului imun stă la baza dezvoltării formelor fulminante ale hepatitelor acute.

Toleranța imunologică către VHB va condiționa portaj cronic. Iar reactivitatea imună scăzută conduce la dezvoltarea formelor cronice de hepatită (fig. 10.6, 10.9 b).

Mecanismele persistenței virusului și cronicizării infecției cu VHB

Sunt implicați factori virali și factori ce țin de gazdă.

Factori virali:

- insuficiența exprimării HBeAg și HBcAg pe membrana hepatocitelor;
- integrarea VHB;
- producerea de mutații virale, cu scăpare de sub supravegherea imună:
 - mutanta HBeAg negativă (prezintă o mutație punctiformă în regiunea preC - înlocuirea guanozinei cu adenozină); în consecință se generează un stop-codon în interiorul genei, ceea ce duce la imposibilitatea producerii HBeAg. Mutantul HBeAg negativ devine rezistent la eliminarea imună stimulată de interferon. Această variantă genomică se asociază cu boala hepatică activă, cu niveluri ridicate ale ADN VHB în ser, cu o evoluție rapidă spre ciroză și cu risc sporit de carcinom hepatocelular;
 - mutații în regiunea preS/S (aceste mutații sunt responsabile de fenomenul de "scăpare imună", care permite dezvoltarea infecției, chiar în prezența unui titru protector de anticorpi anti-HBs ("scăpare diagnostică"));

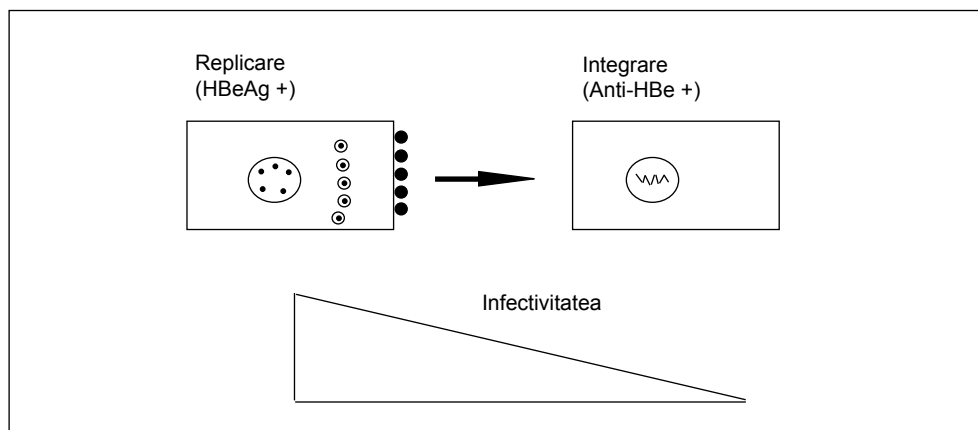


Fig. 10.8

Fazele infecției cu virusul hepatic B.

În faza inițială, de replicare, în ser se determină HBeAg și ADN-ul viral (ADN VHB).

Pe membrana hepatocitului este prezent antigenul central viral (HBcAg, HBeAg).

Cu timpul infecțivitatea scade, pacientul devine anti-HBe pozitiv și ADN VHB negativ:

ADN-ul viral este integrat în ADN-ul hepatocitului.

Tabelul 10.3
SEMNIIFICAȚIA MARKERILOR VIRALI ÎN HEPATITA B

<i>Markerii hepatitei B</i>	<i>SEMNIIFICAȚIA</i>
<i>Antigeni</i>	
HBsAg	Infecție acută sau cronică. Nu întotdeauna infectiv
HBeAg	Hepatită B acută. Persistența semnifică cronicizarea procesului, infectivitatea (nivel înalt de replicare virală), severitatea afectării
ADN HVB	Traduce replicarea virală. Determinabil în ser și în ficat
<i>Anticorpi</i>	
Anti-HBs	Imunitate față de VHB; expunere anterioară
Anti-HBe	Seroconversia
Anti-HBc	
IgM	Hepatită B acută (titruri mari) Hepatită B cronică (titruri mici sau absenți)
IgG	Expunere anterioară la hepatita B (cu condiția lipsei HBsAg)

-- mutații de înveliș (HBsAg) apar sub presiunea imunologică, generată de acte medicale (vaccinare antihepatită B). Implicația clinică încă nu este cunoscută.

Factori ai gazdei:

- predispoziție genetică;
- deficit cantitativ sau calitativ al interferonului endogen;
- anomalii ale funcției limfocitare (activarea insuficientă a limfocitelor T citotoxice);
- absența antigenelor HLA pe membrana hepatocitelor infectate;
- anticorpi față de antigenele nucleocapsidice;
- genul (cronicizarea HVB este mai frecventă la sexul masculin);
- vârsta: predispoziția pentru portaj cronic de VHB la *nou-născuți* este de 90-100%, la *copii* - 20-30%, iar la *adulți* - 5%.

Tabloul clinic

Nu există semne specifice ale infecției HVB cronice. Mulți bolnavi rămân asimptomatici.

Anamneza poate sugera contextul epidemiologic. Adesea bolnavii sau purtătorii asimptomatici sunt depistați ocazional în timpul efectuării unor examinări de laborator.

Cel mai frecvent simptom este astenia nemotivată, fatigabilitatea. Uneori se asociază acuzele dispeptice. În faza replicativă, clinica hepatitei cronice cu virus B

Tabelul 10.4

ETAPELE DIAGNOSTICULUI SEROLOGIC ÎN HEPATITA VIRALĂ B

Markerii hepatitei B	Faza replicării	Faza integrării
1. De ser		
HBsAg	+	+
HBeAg	+	-
Anti-HBc IgM	+	-
ADN HVB	+	-
ADN-polimeraza	+	-
Anti-HBc IgG	-	+
Anti-HBs	-	+
Anti-HBe	-	+
2. De țesut		
HBeAg	+	-
HBsAg	+	+
ADN VHB	+	-

poate fi similară hepatitei acute cu anorexie, grețuri, subfebrilitate, icter. De asemenea, pot fi prezente manifestări clinice produse prin complexe imune: mialgii, artralгии, *rash*-uri cutanate tranzitorii.

La examenul obiectiv cel mai frecvent semn este hepatomegalia moderată de consistență parțial crescută.

Diagnostic

Diagnosticul presupune recunoașterea bolii hepatice cronice pe criterii anamnestice, clinice, biologice și apoi diagnosticul virusologic complet.

Biologic se remarcă o creștere de 5-8 ori a valorilor transaminazelor în hepatita cronică activă, cu un raport ASAT/ALAT sub 0,5-0,8.

Examinările serologice evidențiază prezența markerilor virali caracteristici pentru hepatita cronică B.

Etapele diagnosticului serologic:

- determinarea markerilor de diagnostic (HBsAg și anti-HBc);
- determinarea markerilor de infectivitate (HBeAg, ADN-p, ADN VHB);
- precizarea fazei infecției VHB (anti-HBc IgM);
- identificarea activității virale (ADN VHB, HBeAg și anti-HBe);
- precizarea tipului viral infectant ("sălbatic" sau mutant: HBeAg negativ/anticorpi anti-HBe pozitiv);
- diferențierea dintre purtătorul cronic asimptomatic și infecția persistentă cu VHB (prezența antigenului preS₁ și ADN VHB exclude starea de purtător sănătos).

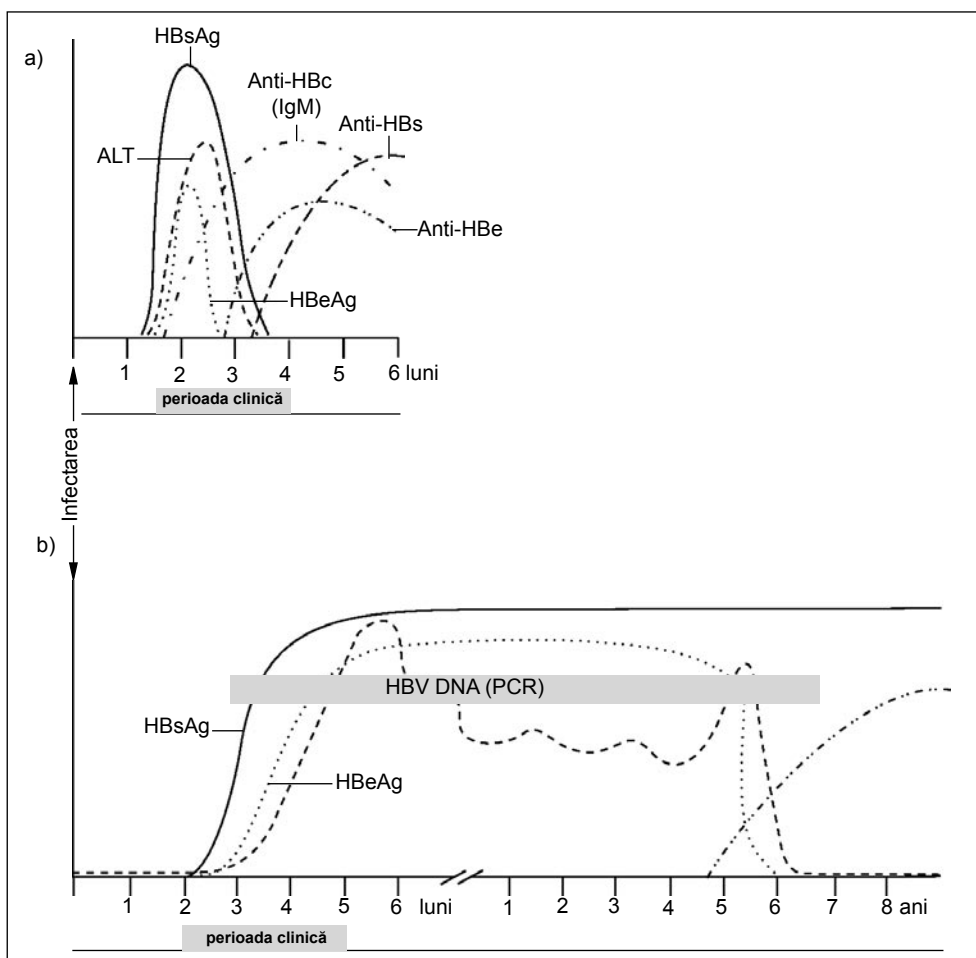


Fig.10.9

Evoluția clinică și modificările serologice în infecția cu virusul hepatitei B.

a) Infecțarea acută; ANTIGENE: HBsAg se găsește în ser între 6 și 12 săptămâni de la infectare și apoi dispare. HBeAg apare rapid și rapid dispare. ANTICORPI: anti-HBs apare tardiv și indică imunitatea. anti-HBc - sunt primii anticorpi care apar și titrelor mari de IgM anti-HBc sugerează replicarea virală acută în continuare; persistă mai multe luni; IgM anti-HBc poate fi singurul indicator serologic al infecției recente HVB în perioada când HBsAg a dispărut, iar anti-HBs încă nu se determină în ser. anti-HBe apar după anti-HBc și semnifică infectivitatea redusă (risc scăzut).

b) Infecțarea acută, care conduce la hepatită cronică. HBsAg persistă și indică infecția cronică (sau starea de purtător). HBeAg persistă și se asociază cu severitate și infectivitate sporită, cu dezvoltarea leziunii hepatice cronice; atunci, când apar anticorpii anti-HBe, antigenul HBeAg dispare (seroconversia) și se observă o creștere a ALT. ADN-ul VHB semnifică continuarea replicării virale.

Starea de purtător cronic inactiv (purtătorul cronic asimptomatic de HBsAg)

După infectarea cu VHB, care poate fi și asimptomatică, 5-10% din pacienți nu elimină virusul (infecție cronică), majoritatea dintre care vor fi purtători de HBsAg asimptomatici (*figura 10.6*). Predispoziția pentru portajul cronic de VHB este mai mare la copii și adolescenți, față de cei ce se infectează în perioada adultă. Purtătorii asimptomatici de HBsAg, de obicei, sunt descoperiți incidental cu ocazia examinării pentru donarea sângelui sau preoperator.

La purtătorii sănătoși se depistează HBsAg în ser, în timp ce HBeAg lipsește, sunt prezenți anticorpii anti-HBe și lipsește ADN VHB. Lipsește afectarea hepatică activă (hepatită) și infectivitatea este joasă. Doar o parte mică dintre ei vor face afectarea hepatică activă pe parcursul vieții, iar rata eliminării spontane a antigenului HBs este de 1-2% pe an.

Persoanele asimptomatice cu HBeAg în sânge trebuie considerate a avea leziune hepatică cronică ocultă și nu purtători. Iar la persoanele asimptomatice HBeAg negative prezența ADN VHB în ser exclude starea de purtător sănătos (leziune cronică cu virus mutant HBeAg negativ).

Tratamentul HVB

Cuprinde măsuri generale și măsuri specifice.

Tratamentul specific se face cu:

- interferon;
- analogi ai nucleotidelor.

Interferonul este o proteină celulară, care face parte din prima linie de apărare antiinfecțioasă a organismului. Are o serie de efecte biologice:

- efect *antiviral* (induce proteine ce inhibă replicarea ARN-ului mesager viral și limitează replicarea virusului);

- *imunomodulator* (sporind exprimarea HLA pe membrana hepatocitară, optimizează recunoașterea imunologică și înlăturarea hepatocitelor infectate); inhibă diferențierea limfocitului B în celulă secretoare de imunoglobuline;

- efect *antiproliferativ* (inhibă sinteza proteinelor necesare celulelor tumorale și stimulează creșterea răspunsului imun celular antitumoral).

Pacienții cu hepatită cronică B și replicare virală activă (HBeAg și ADN VHB în ser, nivele crescute ale transaminazelor) pot fi tratați cu interferon recombinant. În circa 40% cazuri se atinge normalizarea nivelelor transaminazelor, dispariția din ser a HBeAg și ADN VHB, apariția anti-HBe (***seroconversia în sistemul HBe***) cu o rată superioară de supraviețuire. Răspund mai bine la tratamentul cu interferon pacienții cu nivel redus al ADN VHB (sub 200 pg/ml) și nivele mari ale transaminazelor. Vârsta

tână, sexul feminin, durata scurtă a bolii, absența consumului de substanțe hepatotoxice (inclusiv alcoolul) la fel sunt factori ce prognozează un răspuns favorabil la tratamentul antiviral.

Peste 50% dintre bolnavii cu răspuns favorabil la tratament antiviral pot în final să elimine antigenul HBs din ser și ficat și să dezvolte anti-HBs (**seroconversia în sistemul HBs**), fiind astfel vindecați de infecție. La acești pacienți, cu răspuns bun, recidivele sunt rare.

Contraindicații pentru tratamentul cu interferon sunt hepatita autoimună, tiroidita autoimună, ciroza hepatică decompensată, epilepsia, sarcina, bolile metabolice ale ficatului, consumul de alcool, toxicomania, narcomania, comorbiditățile grave.

Monitorizarea tratamentului presupune determinarea lunară a nivelului ALT și urmărirea seroconversiei în sistemul HBe cel puțin la 6 luni iar, optimal, și a seroconversiei în sistemul HBs. Tratamentul se întrerupe numai după confirmarea repetată a seroconversiei în sistemul HBe. După întreruperea tratamentului este indicată monitorizarea lunară a sistemului HBe timp de 6 luni și determinarea ADN VHB.

Analogii de nucleotide (lamivudina, famciclovir, adefovir, entecavir) sunt indicați datorită efectului de inhibiție directă a replicării virale: blochează transcripția ARN-ADN (medicamente antiretrovirale, inhibitori ai revers transcriptazei). Tratamentul este îndelungat, de exemplu, lamivudina (100 mg/zi) în monoterapia hepatitei cronice HBeAg pozitive se indică minim 52 săptămâni. Combinația lamivudină + *alfa*-interferon nu s-a dovedit, din păcate, mai eficientă față de monoterapia cu aceste preparate.

Rămâne controversat și subiectul utilizării *corticosteroizilor* în cure de câteva săptămâni, precedând terapia cu interferon (*rebound*-ul imunologic la suspendarea corticosteroizilor poate majora eficiența α -IFN la pacienții cu multiplicare virală intensă și activitate joasă a hepatitei).

Profilaxia HVB

Profilaxia este bazată pe evitarea factorilor de risc. Respectarea măsurilor de protecție standard la efectuarea manipulărilor diagnostice și terapeutice în spitale, evitarea hemotransfuziilor care nu sunt strict necesare, controlul sângelui donat contribuie substanțial la diminuarea morbidității prin HVB.

Imunoprofilaxia (imunizarea pasivă) hepatitei B se face cu imunoglobuline specifice (HBIG) deoarece imunoglobulinele standard nu conțin o cantitate suficientă de anti-HBs. HBIG poate conferi protecție dacă este administrată în doze mari (0,06 ml/kg corp) în decurs de 7 zile de la expunere, urmată de inițierea seriei de vaccinare anti VHB.

Imunizarea activă (vaccinarea) se face cu produse recombinante (conținând 10 sau 20 μ g de HBsAg pe 1 ml) persoanelor cu risc ridicat și tuturor nou-născuților. Pentru adulți doza inițială este de 1 ml, care se repetă la 1 și 6 luni.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ D

Este o boală cronică inflamatorie a ficatului, determinată de persistența virusului D.

Epidemiologie

Aproximativ 5% dintre purtătorii de HBsAg sunt infectați cu virusul hepatic D.

Zonele endemice pentru HVD sunt Africa Ecuatorială, Asia Centrală, bazinul Mediteranean. În România se constată prezența virusului hepatic D la 15% dintre purtătorii HBsAg. În țările europene predomină genotipul I al VHD. În Orientul îndepărtat în pofda contaminării înalte cu VHB, răspândirea VHD este joasă.

Căile de transmitere sunt analogice VHB, însă transmiterea perinatală practic nu se întâlnește.

Structura virusului hepatic D

Virusul hepatic D (VHD sau virusul delta) este un virus ARN monocatenar circular defectiv. Este singurul virus patogen pentru om, care nu poate infecta o celulă și nu poate avea efect patogen fără ajutorul unui alt virus (care să conțină ADN). Virusul "ajutător" pentru VHD este VHB (VHD se comportă ca un parazit viral al VHB).

VHD este compus din:

1. *învelișul exterior* (anvelopa) alcătuit din HBs, provenit de la VHB; conține toate cele trei componente ale antigenului HBs (mic, mediu și mare), fapt ce conferă VHD posibilitatea de a se fixa pe aceleași celule ca și VHB; caracterul învelișului determină și faptul că anticorpul anti-HBs sunt protectori contra infecției cu virus delta: injectarea de imunoglobuline anti-HBs și vaccinarea contra virusului B protejează contra infecției cu virus D;

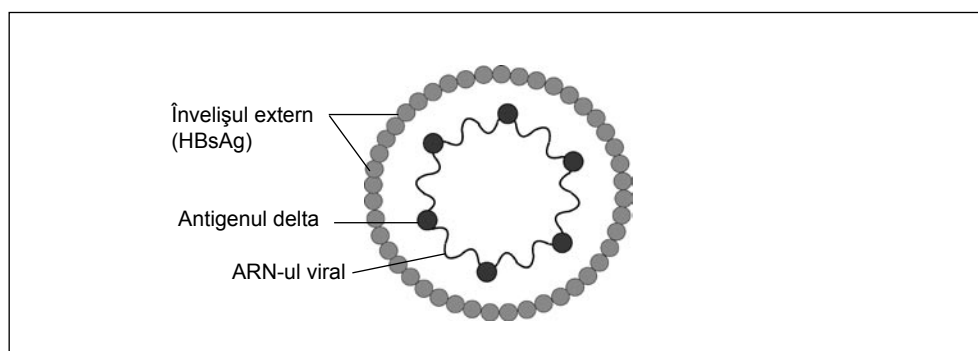


Fig. 10.10
Reprezentarea schematică a virusului delta.

2. *nucleocapsida* conține genomul viral ARN și o proteină codificată de acesta - antigenul delta (AgHD); acesta are două forme moleculare: AgHD mare, întâlnit în faza cronică a infecției, și AgHD mic, caracteristic fazei acute.

Patogenie

VHD exercită un efect citopatic direct, cât și prin intermediul sistemului imun.

Un rol important în realizarea leziunilor hepatice îl joacă prezența și nivelul de replicare a VHB. De obicei, VHD inhibă replicarea VHB. Explicație poate fi ipoteza că VHD se cuplează pe ADN VHB cu împiedicarea procesului de transcriere a informației genetice.

În pofida dependenței de VHB (virusul D nu formează înveliș din structurile proprii și nu se transmite în absența VHB), replicarea VHD este independentă și se desfășoară autonom.

VHD se fixează și apoi pătrunde în hepatocit. AgHD transportă ARN-ul VHD în nucleu. Replicarea ARN VHD se realizează cu ajutorul ARN-polimerazei II celulare prin mecanism de "morișcă" (*rolling circle*).

Există două *tipuri de infectare* cu VHD: coinfecția și suprainfecția.

Coinfecția reprezintă *infectarea simultană* cu VHB și VHD a unui individ sănătos. La acești pacienți se dezvoltă hepatita acută mixtă VHB + VHD. Acest mod de infectare determină producerea unor forme acute ale hepatitei, dar având o evoluție limitată, pentru că virusul D nu poate supraviețui după *clearance*-ul virusului B. Coinfecția are, de obicei, o evoluție benignă cu însănătoșire completă și eliminarea virusurilor. Mai rar se dezvoltă hepatita fulminantă și doar în 2% cazuri - hepatite cronice HBV + HDV.

Suprainfecția este *suprapunerea* unei infecții acute VHD la un purtător cronic de VHB. Evoluția infecției D este determinată de durata persistenței VHB. La un purtător de HBsAg asimptomatic se dezvoltă clinica de hepatită acută. La un pacient cu hepatită cronică B tabloul clinic este cel al unei exacerbării a bolii de fond, cu creșterea marcată a transaminazelor. Pentru suprainfecția cu VHD este caracteristică persistența replicării virale și evoluția cronică în 70-80% cazuri cu posibilitatea de progresare spre ciroză.

Tabloul clinic

Tabloul clinic este similar cu cel al altor hepatite cronice virale și depinde de coexistența VHB și VHD.

O particularitate a hepatitei cu virus hepatic D este prezența splenomegaliei importante (în 20%) de origine reactivă, care nu exprimă hipertensiune portală.

Diagnostic

AgHD este markerul replicării active. În ser se apreciază în faza acută a infecției și scade mult în infecția cronică. Iar în hepatocite AgHD este prezent în nucleee atât în infecția acută, cât și în cea cronică.

Anti-HD sunt prezenți în titre mari în infecția cronică. Inițial, sunt din clasa IgM, iar ulterior, pe măsura cronicizării bolii, sunt reprezentați de IgG. Anticorpul IgM anti-HDV nu permite diferențierea între infecția acută și cea cronică, deoarece aceștia persistă în titruri mari la subiecții cu proces necroinflamator hepatic sever.

ARN VHD este prezent în ser la bolnavii cu hepatita cronică D.

Diferențierea între coinfecție și suprainfecție se bazează pe existența unui titru ridicat de IgM anti-HBc în coinfecție și absența lor în suprainfecție.

Morfopatologie

Tabloul histologic este cel al unei hepatite cronice, cu leziuni necroinflamatorii asemănătoare celor din hepatita B. Pentru hepatita D pledează o afectare lobulară mai importantă. Se descriu și două particularități:

- încărcarea grasă a hepatocitelor, cu aspect de steatoză microveziculară sau de fosfolipidoză; se presupune că depunerea acizilor grași și fosfolipidelor în hepatocite este determinată de citotoxicitatea directă a AgHD;
- degenerescența granulară eozinofilică a hepatocitelor.

Tratamentul HVD

Tratamentul hepatitei cronice D se face cu α -interferon, care trebuie început cât mai precoce. Dozele recomandate sunt 9 mln UN α -IFN administrate peste o zi timp de 12-24 luni. Rezultate favorabile apar doar la 10-15% din cei tratați (dispariția AgHD și ARN VHD), la peste 50% dintre care apar recăderi ale bolii.

Profilaxia HVD

În prezent hepatita cronică D poate fi prevenită printr-o profilaxie corectă a hepatitei B (de exemplu, prin vaccinare contra HVB).

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C

Este o boală inflamatorie a ficatului cauzată de virusul hepatic C cu durată peste 6 luni, cu potențial evolutiv spre ciroză.

Epidemiologie

Distribuția geografică este neuniformă. Zona de prevalență mică (< 1% din populație infectați) este reprezentată de Australia, Europa de Vest și de Nord, America de Nord. În bazinul Mediteranean, Brazilia, Asia infecția cuprinde 1-5% din populație (zona de endemie medie), iar Europa de Est și Africa constituie zona de endemie înaltă (> 5% populație infectați; în Africa Centrală până la 20%).

Distribuția genotipurilor diferă după zonele geografice. Genotipurile 1 și 2 pot fi întâlnite pretutindeni. În Europa de Sud și de Est (inclusiv în România și Republica Moldova) prevalează genotipul 1b.

Căi de transmitere

- parenterală (transfuzii de sânge și derivate, injectare de droguri, la hemodializați, nosocomial);
- prin contact sexual (într-o măsură mai mică decât VHB);
- perinatală (este posibilă doar în perioada de replicare virală intensă - la mamele HIV infectate sau cu imunosupresie);
- uneori (în peste 20% cazuri) modalitatea de contaminare cu VHC rămâne neprecizată (hepatita C "sporadică").

Structura virusului hepatic C

Genomul virusului hepatic C este constituit din ARN monocatenar.

Virionul VHC prezintă:

1. *anvelopă* (învelișul) ce conține glicoproteine E_1 și E_2 . Proteina E_1 asigură fixarea virusului pe membrana hepatocitului. Proteina E_2 la fel contribuie la fixarea pe hepatocit și are capacitatea antigenică specifică prin "regiunea hipervariabilă I". Mutațiile în această regiune "scapă" VHC de răspunsul imun al gazdei.

2. *nucleocapsidă*, ce conține genomul viral - o moleculă de ARN monocatenar ce codifică structura a 9 proteine. Capătul 5' este alcătuit din regiunea netranslatată, adiacentă genelor pentru proteinele structurate, care codifică antigenul *core* și o regiune, care codifică două antigene de înveliș (E_1 și E_2). Capătul 3' al genomului conține gene pentru proteinele nestructurale (NS_1 - NS_5), care îndeplinesc funcții fermentative.

S-a constatat o mare heterogenitate genetică datorată variabilității regiunilor subgenomice de înveliș (E_1) și non-structurale (în special NS_4 și NS_5) ale VHC. Sunt descrise 6 genotipuri, existând o relație dintre genotip și gravitatea hepatopatiei/răspunsul

la tratament. De exemplu, pentru genotipurile 1b și 2 este caracteristic tabloul histologic grav al afecțiunii și răspunsul slab la tratamentul cu *alfa*-IFN.

În cadrul fiecărui genotip heterogenitatea genomului VHC se exprimă prin așa numitele "cvasi-specii", care apar prin mutații punctiforme în genomul inițial. Apariția cvasi-speciilor ar sta la baza selectării sub presiunea răspunsului imun a unor mutații virali, care "scapă" de activitatea limfocitelor T citotoxice și manifestă rezistență față de *alfa*-IFN.

Antigenele din regiunile nucleocapsidice au fost folosite la elaborarea testelor ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) de depistare. De exemplu, în generația a treia de teste ELISA se folosesc antigene din regiunile NS₃, NS₄ și NS₅.

Evoluția naturală a infecției cu VHC

VHC provoacă *hepatită acută* cu un tablou clinic bine definit doar în 10% cazuri, ceilalți bolnavi prezentând o formă subclinică de infecție.

Hepatita acută C se vindecă în 20%. Un procent foarte mic poate face hepatită fulminantă.

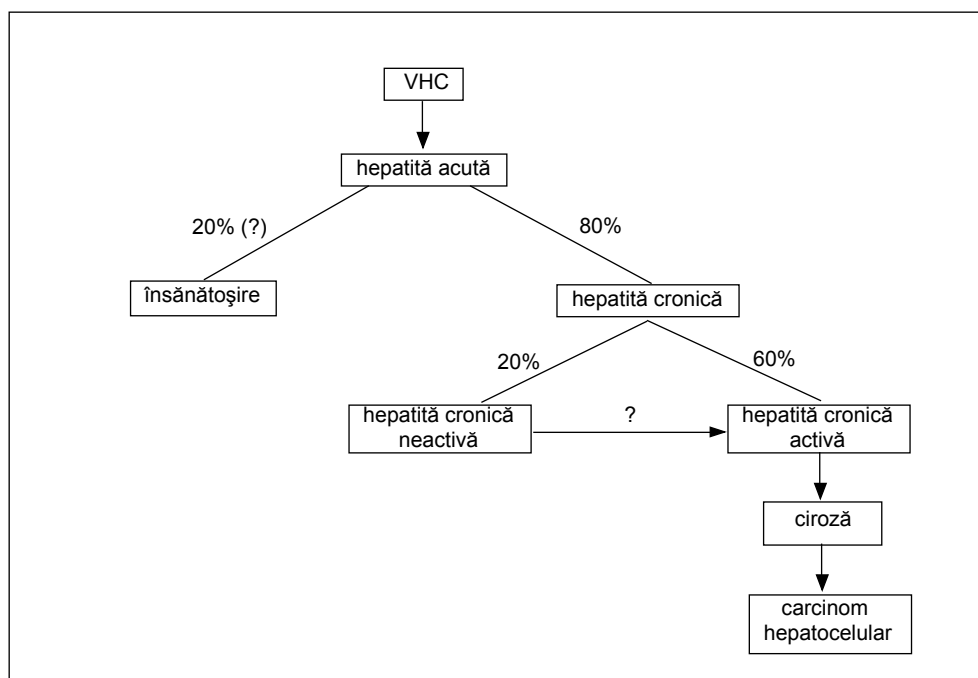


Fig.10.11

Evoluția naturală a infecției cu virusul hepatitei C.

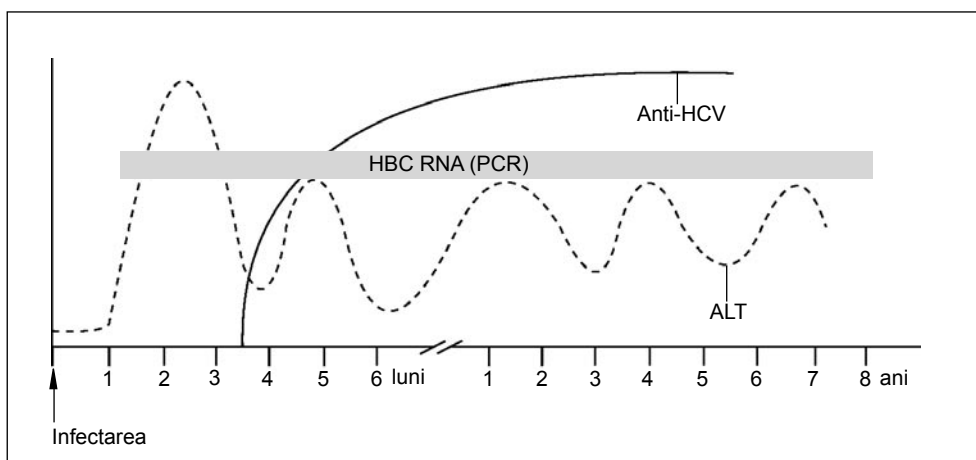


Fig. 10.12

Evoluția tipică a hepatitei acute și cronice de tip C.
 Anti-HCV - anticorpi anti-virus hepatic C; ALT - alaninaminotransferaza;
 ARN HVC (PCR) - ARN-ul virusului hepatitei de tip C (determinat prin metoda
 de polimerizare în lanț - PCR).

Dar în 70-80% cazuri se dezvoltă *infecții persistente*, care pot fi latente sau clinic manifestate. Ciroza hepatică se dezvoltă în 20-30% cazuri timp de 5-20 ani, iar la fiecare al șaselea pacient (15%) dintre aceștia va apărea hepatocarcinomul. Riscul de ciroză hepatică este mai mare la bărbați, la cei care se infectează cu VHC după 40 ani, precum și la cei, care consumă zilnic peste 50 g alcool.

Patogenie

VHC provoacă leziuni hepatice prin 2 mecanisme: citopatic direct și indirect, mediat imun.

Virus hepatic C are tropism către hepatocite și există un paralelism între nivelul ALT și cel al viremiei, apreciat prin determinarea ARN-ului viral. Mecanismele imune sunt realizate prin imunitatea celulară și imunitatea umorală.

Imunitatea celulară implică atât intervenția limfocitelor T CD4+ HLA-II dependente, cât și a limfocitelor T CD8+ citotoxice HLA-I dependente. Există o corelație între nivelul seric ALT și densitatea celulelor CD8+. Celulele CD8+ sunt mai dense în ariile de necroză parțială (*peace-meal necrosis*), iar cele CD4+ în spațiile porte.

Imunitatea umorală

Anticorpii față de VHC sunt îndreptați contra proteinelor anvelopei. Anticorpii față de regiunea hipervariabilă E₂ au activitate neutralizantă, dar virusul poate eluda răspunsul imun prin înlocuirea continuă a aminoacizilor în această regiune, schimbându-și antigenicitatea.

Persistența virusului și cronicizarea infecției depind de factori virali și factori ai gazdei.

Factori virali sunt nivelul viremiei, cvasi-speciile (gradul de diversitate genetică virală). Astfel, cronicizarea infecției VHC este mai frecventă în cazul genotipului 1b, ce se asociază cu un nivel mai înalt al viremiei, leziuni hepatice mai severe, o rată mai înaltă de progresie și răspuns mai slab la interferon.

Infecția virală acută reprezintă replicarea VHC în hepatocit, iar persistența infecției este rezultatul infecției concomitente a hepatocitelor și limfocitelor.

Factori ai gazdei sunt vârsta, sexul, coinfecția VHB sau HIV, asocierea etilismului, prezența unui deficit imun umoral sau celular.

Virusul hepatic C și autoimunitatea

VHC este implicat în apariția autoanticorpilor. Provocarea unor mecanisme autoimune de către VHC se explică prin: prezența VHC în celulele mononucleare din sângele periferic și în limfocitele B și existența unor epitopi cu omologie structurală între virus și gazdă. În hepatita cronică virală C deseori se atestă prezența anticorpilor specifici de organ legați cu fenomenele autoimune: anticorpi anti-LKM I (86% dintre pacienți cu hepatită autoimună tip 2 LKM 1 pozitivi prezintă anticorpi anti-VHC), anticorpi anti-GOR (60-80% dintre pacienții cu anti-VHC), anticorpi antitiroidieni (foarte des asociați cu anti-VHC).

Morfopatologie

Modificările histologice sunt, în general, cele ale hepatitelor cronice virale. Sunt prezente adesea și la pacienții cu transaminazele normale. Particularități sugestive pentru infecția cu VHC sunt:

- agregatele limfoide în spațiile porte (unele extinzându-se spre canaliculele biliare);
- afectarea canaliculelor biliare cu aspect de colangită nesupurativă (infiltrație limfoplasmocitară în peretele ductelor, proliferarea și scleroza lor);
- heterogenitatea hepatocitelor (distrofie grăsoasă și hidropică a hepatocitelor).

Pentru hepatita cronică cu o vechime a bolii sub 10 ani este caracteristică hepatita portală sau periportală cu activitate minimă. La o vechime de boală peste 10 ani este caracteristică hepatita lobulară și periportală cu necroză parcellară (*piece-meal necrosis*) și necroză în punte.

Tablou clinic

Anamneza trebuie să precizeze datele epidemiologice relevante: intervenții chirurgicale/transfuzii în antecedente, contactul profesional cu sângele uman, drogare, homosexualitate *etc.*

Datorită procentului redus de infecțai care fac episodul acut, datorită faptului că evoluția este ondulantă atât clinic, cât și biologic și mai ales datorită constatării că 85% din infecții sunt cronice, delimitarea în timp față de o hepatită acută este dificilă. În practică infecția cu VHC este considerată aproape întotdeauna cronică.

Majoritatea pacienților sunt asimptomatici. Când sunt prezente, simptomele sunt nespecifice și fluctuante: fatigabilitate, disconfort/jenă în hipocondrul drept, artralгии.

La examenul obiectiv se constată hepatomegalie, rar splenomegalie, steluțe vasculare. Prezența tatuajelor susține suspiciunea de hepatită virală cronică C.

Pot fi prezente purpura ca manifestare a crioglobulinemiei, manifestările sindromului Sögren, sindromului Raynaud, hipo- sau hipertiroidiei (determinări extrahepatice ale HVC).

Diagnostic

Teste funcționale biochimice

Majorare moderată și fluctuantă a transaminazelor (cu predominanța ALT), majorarea IgG; uneori, sporirea nivelului enzimelor de colestază, în special γ -GTP.

Crioglobulinemia este frecvent observată în serul pacienților cu HVC, iar expresia ei clinică (purpura, glomerulonefrita membranoproliferativă, neuropatia) este mult mai rară.

Testele screening

Diagnosticul hepatitei virale C se bazează în general pe detectarea anticorpilor serici anti-VHC prin tehnici imunoenzimatic (ELISA). Actualmente se utilizează cu precădere testele imunoenzimatic (ELISA) de generația 3 cu o acuratețe sporită prin includerea mai multor antigene virale.

Testele de confirmare

Testele de confirmare a prezenței anticorpilor sunt tehnicile RIBA (*recombinant immunoblot assay*), care își pierd actualitatea pe măsura ameliorării performanței tehnicilor ELISA.

Detectarea ARN VHC în ser (prin reacție de polimerizare în lanț - PCR) confirmă viremia. Specificitatea este de 90%.

Biopsia ficatului este indicată la pacienții seropozitivi (anti-VHC) și cu ARN VHC în ser cu transaminazele normale pentru a pune în discuție tratamentul antiviral.

Tratamentul HVC

Scopul tratamentului constă în eradicarea ARN VHC din toate compartimentele: ser, țesut hepatic, celule mononucleare periferice.

Indicațiile tratamentului:

- hepatită virală C acută;
- hepatită virală C cronică (inclusiv și cu aminotransferazele normale);

- crioglobulinemie mixtă;
- ciroză hepatică compensată.

Contraindicații:

- ciroza decompensată;
- boli autoimune;
- depresii severe;
- abuzul de alcool și droguri;
- boli somatice grave.

În prezent, tratamentul combinat cu Peg-interferon și ribavirină este considerat noul "standard de aur".

Pegilarea constă în atașarea unei molecule de polietilen-glicol la interferonul standard. Avantajele Peg-IFN sunt: hidrosolubilitatea, extinderea vieții circulante (de aceea este mai comod în administrare - o dată în săptămână), toxicitatea redusă.

Se cunosc 2 tipuri de interferon pegilat:

- *PegIntron* - Peg-IFN α -2b liniar (Peg-polimerul se unește cu α -interferonul prin legătură carboxil);

- *Pegasys* - Peg-IFN α -2a ramificat (polimerul se unește prin legătură amid). Legătura amid este mai puternică față de cea carboxil, de aceea Pegasys este mai rezistent la acțiunea peptidazelor și preparatul poate fi folosit în formă solubilă.

Aceste două produse au o eficacitate similară, dar se deosebesc prin regimul de dozare: Pegasys se administrează subcutanat 180 mcg pe săptămână, iar Pegintron în doza de 1,5 mcg/kg corp pe săptămână.

Ribavirina se administrează în doza de 1200 mg/zi timp de un an. Contraindicații pentru tratamentul cu ribavirină sunt anemia severă, insuficiență renală, bolile somatice severe.

Durata tratamentului combinat este de 48 săptămâni (1 an) pentru genotipul I și 24 săptămâni pentru genotipurile II și III.

Monitorizarea tratamentului

Este necesară hemoleucograma și dozarea aminotransferazelor la săptămânile I, II, IV și apoi la fiecare 4-8 săptămâni. Aprecierea răspunsului pozitiv precoce se efectuează la a XII-a săptămână. Se apreciază numărul de copii ARN. Tratamentul se întrerupe dacă nivelul ARN VHC nu s-a micșorat cu cel puțin două unități. La sfârșitul tratamentului testăm ARN VHC prin PCR pentru a stabili răspunsul la tratament.

La pacienții cu etilism cronic sau cu consum de droguri, inițierea tratamentului antiviral se face numai după o perioadă de abținere cu durata de șase luni.

Eficacitatea tratamentului este mult mai joasă la pacienții cu obezitate și steatoză hepatică. Înainte de a indica tratamentul antiviral se recomandă scăderea masei corporale, corijarea dietei și administrarea acidului ursodeoxicolic (12-15 mg/kg pe zi) și a vitaminei E 800 mg/zi.

De reținut

Hepatitele virale acute cu virusuri hepatotrope (A, B, C, D, E, F, G) mai des au o evoluție asimptomatică (în peste 90% cazuri). Evoluția fulminantă este rară (sub 0,1% pentru toate virusurile).

Cronicizarea hepatitei este în funcție de agentul viral: nicicând în infecțiile cu VHA și VHE, mai rară în hepatita cu virus B (sub 10%) și foarte frecventă (peste 80%) în hepatita cu virus C.

Diagnosticul etiologic se stabilește prin prezența markerilor virali: antigenilor/anticorpilor și genomului viral (prin tehnici de amplificare) în sânge și a markerilor virali în hepatocit (tehnici de imunomarcare sau colorații uzuale a materialului biptic). Anticorpilor de clasa IgM indică o infecție acută (titruri mari), dar pot fi prezenți (în titruri mici) și în hepatita cronică (VHB, VHC, VHD) cu replicare virală activă.

HEPATITA AUTOIMUNĂ

Hepatita autoimună (HAI) definește un grup de afecțiuni cronice inflamatorii 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.

Deoarece nu sunt aspecte patognomonice pentru diagnostic, stabilirea acestuia presupune excluderea celorlalte posibile etiologii de hepatită cronică.

Epidemiologie

Prevalența variază mult în diferite zone geografice: reprezintă aproximativ 30% din totalul hepatitelor cronice în Germania, 60% - în Australia și doar 1% - în Orientul Îndepărtat.

Predomină sexul feminin (70-80%). Se înregistrează o distribuție bimodală, cu o prevalență maximă între 15-24 ani și între 45-64 ani (după menopauză).

Patogenie

Factorii ce participă în inducerea unui răspuns autoimun la nivelul ficatului nu sunt întru totul cunoscuți. Se presupun *factori endogeni* (un defect antigenic specific, care implică sensibilizarea limfocitului și ca rezultat apariția de autoanticorpi direcționați contra receptorului asialoglicoproteinic (ASGPR), citocromului P450 IID6, UDG-Tazei) și *factori exogeni* (virusuri, bacterii, toxine, medicamente).

Leziunea hepatică la bolnavii cu HAI rezultă din interacțiunea limfocitelor T cu un autoantigen. În faza inițială, la pătrunderea agentului declanșator în organism se observă creșterea *gama*-interferonului, care intensifică expresia moleculelor de

clasele HLA I și HLA II pe hepatocite. Hepatocitele, la rândul său, capătă proprietatea de a funcționa ca celule antigen prezentatoare. Componenta normală a membranei hepatocitului ce devine celulă prezentatoare de antigene (APC) activează limfocitul T helper. Dacă limfocitele T supresor nu se opun, atunci se declanșează o varietate de mecanisme efectoare: supraproducția de anti-ASGPR, limfokine, limfocite T citotoxice. T supresorii controlează, de asemenea, producerea IgG de către limfocitele B, care produc autoanticorpi cu activarea limfocitelor killer.

Distrugerea hepatocitului poate deriva din:

- acțiunea directă a limfocitelor T citotoxice, care reacționează cu autoantigenul;
- citokinele produse de T helperi și macrofage recrutate;
- limfocitele killer.

Markerii procesului autoimun

Prezența autoanticorpilor este legată de mecanismul autoimun al bolii. Acești anticorpi, necesari pentru diagnostic, folosiți și pentru diferențierea tipurilor de HAI, sunt ANA, SMA, anti-LKM, anti-SLA. Nu s-a demonstrat că acești autoanticorpi au un efect patogenetic incontestabil în producerea bolii. Nu se exclude faptul că autoanticorpii să reprezinte consecința și nu cauza leziunii tisulare.

Deși *anticorpii antinucleari* (ANA) sunt foarte eterogeni și survin în numeroase leziuni extrahepatice și hepatice, ei reprezintă cheia diagnosticului HAI de tip I. Prezența lor nu se asociază cu prezența anticorpilor anti-ADN dublu catenar, dar pot fi prezenți anticorpi anti-ADN monocatenar.

Anticorpii anti-fibră musculară netedă (SMA) se determină la 30-80% dintre pacienții cu HAI de tip I. Au ca antigen fie F-actina polimerizată din membrana hepatocitului, fie componente non-actinice ale citoscheletului hepatocitar (tubulina, desmina, vimentina sau skeletina). Autoanticorpii anti-F-actina polimerizată au mare specificitate pentru HAI, în timp ce anticorpii non-actinici se asociază frecvent cu infecția virală.

Diagnosticul de HAI de tip II este confirmat prin evidențierea *anticorpilor anti-microzom de ficat și rinichi* (anti-LKM₁). Anti-LKM₁ sunt activi față de un antigen microzomal prezent în ficat și rinichi (tubul contort proximal) identificat ca o monoxygenază din citocrom, P 450 IID6.

Însă, aproximativ 20% dintre bolnavii cu HAI nu au în ser nici unul dintre autoanticorpii clasici. Diagnosticul hepatitei autoimune în aceste cazuri este deosebit de dificil.

Tipul III de hepatită autoimună este cea mai puțin elucidată formă a bolii. Este caracterizat de prezența *anticorpilor împotriva antigenului hepatic solubil* (anti-SLA - *anti-soluble liver antigen*) și *anticorpilor față de antigenul hepatic și pancreatic* (anti-LP).

Pacienții cu tipul 3 de hepatită autoimună sunt tineri și predominant femei (90%). Tipic ei nu au anti-LKM₁, dar 75% au alți autoanticorpi.

Cea mai mare valoare clinică a testării pentru anti-SLA/LP poate fi în evaluarea pacienților cu hepatită cronică "criptogenică": până la 15% dintre acești pacienți au anti-SLA/LP și ei pot fi diagnosticați cu hepatită autoimună.

Și alți autoanticorpi au fost asociați cu HAI, dar subgrupuri clinice distincte nu au fost identificate. Cercetarea anticorpilor noi continuă în speranța ameliorării tehnicilor diagnostice și prognostice sau descoperirii mecanismelor patogenetice.

Anticorpii antireceptor pentru asialoglicoproteine (ASGPR) sunt prezenți în toate tipurile de hepatită autoimună. ASGPR sunt îndreptați împotriva glicoproteinei hepatocitare transmembranară, care poate captura, prezenta și internaliza potențialii antigeni, poate induce proliferarea celulelor T și activa celulele T citotoxice. Funcția și localizarea receptorului asialoglicoproteic sunt ideale pentru procesarea autoantigenelor (sau a antigenelor străine) și receptorul poate fi important în declanșarea răspunsului autoimun. Reactivitatea anticorpilor se corelează cu activitatea procesului inflamator în HAI și anticorpii dispar în timpul terapiei cu succes.

Anticorpii contra actinei (antiactina) au o specificitate mai mare pentru hepatita autoimună decât SMA, dar ei deseori lipsesc la pacienții cu boală definită. Astfel că, *screening*-ul pentru antiactină are valoare limitată și testarea SMA este testul diagnostic preferat. Studiile preliminare cu analize repetate pentru antiactină arată existența ei la pacienții cu început precoce al bolii și cu răspuns slab la corticoterapie. Ei pot deveni pe viitor indici de prognostic.

Anticorpii anticitozol hepatic tipul 1 (anti-LC₁) sunt markeri specifici ai hepatitei autoimune și pot avea implicare prognostică. Seropozitivitatea este rară la pacienții peste 40 ani și frecventă în populațiile sub 20 ani. Anti-LC₁ adesea se asociază cu anti-LKM₁ în tipul 2 de hepatită autoimună, cu boli imune concurente, inflamație severă și progresare spre ciroză. Nivelul seric de anti-LC₁ se corelează cu activitatea inflamatorie și testul se poate dovedi util în calitate de barometru al severității bolii sau dovadă a mecanismelor patogenetice.

Anticorpii perinucleari anticitoplasmă de neutrofil (p-ANCA) se găsesc la 50-90% dintre pacienții cu tipul 1 de hepatita autoimună și lipsesc în tipul 2 de HAI. p-ANCA au fost descriși într-o mare varietate de alte boli cu mecanism autoimun (vasculite, colită ulceroasă, glomerulonefrite) și au drept antigen enzimele lizozomale ale neutrofilelor. Spre deosebire de aspectul difuz citoplasmatic al fluorescenței (c-ANCA) întâlnit în granulomatoza Wegener, în HAI și în colangita sclerozantă primitivă aspectul este de fluorescență perinucleară (p-ANCA).

Manifestări clinice

În hepatita autoimună clasică, tipul I HAI sau "hepatita lupoidă" debutul bolii este de obicei insidios cu fatigabilitate, grețuri, anorexie, disconfort în abdomen, subictericitate, prurit cutanat, mialgii, artralgii, manifestări cutanate. Dar poate fi și

zgomotos, îsoțindu-se de icter, fapt ce duce la confuzii cu hepatita acută. În general, există o lungă perioadă de evoluție asimptomatică înainte de debutul aparent al bolii. În aproximativ 30% din cazuri, HAI se manifestă direct cu semne de ciroză hepatică.

La examenul obiectiv se evidențiază icterul (80%), hepatomegalia (50%), splenomegalia în absența hipertensiunii portale, adenopatia adesea generalizată, steluțele vasculare, vergeturile abdominale, acneea, hirsutismul, la bărbați - ginecomastia.

Manifestări extrahepatice sunt altralgii/artrite (35%), sindrom Raynaud, anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie, colită ulceroasă, colangită sclerozantă, diabet zaharat, glomerulonefrită, tiroidită, polimiozite, determinări cutanate (erupții vasculitice, eritem nodos, acnee, dermatită herpetiformă, pioderma gangrenosum, vitiligo). Mai pot fi prezente colecții pleurale și chiar infiltrate pulmonare sau alveolita fibrozantă, sindromul Sögren, polineuropatiile periferice, *miastenia gravis*.

Hepatita autoimună tipul II apare în copilărie, mai des cu debut brusc, și rapid evoluează spre ciroză.

Diagnostic

Diagnosticul de laborator

- transaminazele crescute de 5-10 ori și mai mult;
- hiperbilirubinemia este moderată;
- majorarea fosfatazei alcaline și GGT în ser este moderată;
- hipoalbuminemie;
- anemie normocromă, leucopenie, trombocitopenie;
- majorarea VSH;
- hipergamaglobulinemie (IgG și IgA);
- autoanticorpi specifici și nespecifici de organ;
- dereglări în sistemul imun celular;
- markerii virali negativi;
- investigații suplimentare (tipuri HLA).

Tabloul histologic

Criterii histologice specifice pentru HAI lipsesc, dar evaluarea histologică este importantă pentru aprecierea severității procesului patologic hepatic și stadiului bolii.

Tabloul histologic este mai agresiv decât în hepatitele virale. Caracterul infiltratului este limfoplasmocitar. *Peace-meal necrosis* și necroza în punte (*bridging*) au un grad mare de severitate. O modificare relativ constantă este formarea de rozete (grupuri de hepatocite înconjurate de mononucleare). Fibroza precoce și regenerarea nodulară apar și determină evoluția spre ciroză. Lipsesc distrucciunile canaliculelor biliare, depozitele de Fe și Cu.

Tabelul 10.5

CLASIFICAREA HEPATITEI AUTOIMUNE

<i>Modificări</i>	<i>tipul I</i>	<i>tipul II</i>	<i>tipul III</i>
Autoanticorpi	ASMA, ANA, AntiASGPR	AntiLKM I, P450, (Absența ANA, ASMA)	anti SLA, anti LP
Antigenii țintă	Necunoscuți F-actina	Citocromul p450	Subunități de glutination-S-transferază
Incidența	70-80%	5-10%	25%
Vârsta, ani	10-20 și 45-75	2-14, adulții - 4%	40-50
Sex	F 80%	F 90%	F 90%
Gama-globuline	+++	+	++
IgA	-	+	-
Asocierea HLA	B8, DR3, DR4	B14, DR3, C4	Necunoscută
Boli autoimune concomitente	40%	35%	60%
Tabloul histologic	Hepatită cronică agresivă 45%	Progresează rapid spre ciroză 80%	Hepatită cronică agresivă 75%
Răspunsul la steroizi	+++	++	+++

A fost propus un scor standardizat pentru diagnosticul HAI. În funcție de sex, vârstă, factori genetici, consumul de alcool, expunerea la medicamente toxice, hemotransfuzii în anamneză, markerii virali, raportul fosfatază alcalină/aminotransferază, nivelul IgG, prezența autoanticorpilor, date histologice și răspunsul la terapia corticosteroidă se apreciază probabilitatea diagnosticului.

Tratament

Tratamentul se aplică în toate trei forme de HAI. În subtipul IIb este necesar de cântărit prevalența manifestărilor HAI și ale hepatitei virale C. Deseori este indicat tratamentul antiviral.

Tratamentul principal este tratamentul imunosupresiv și se efectuează ca monoterapie cu prednisolon sau terapie combinată cu azatioprină. Inițial se indică

prednisolon 60 mg/zi timp de 1-2 săptămâni, până când scade nivelul aminotransferazelor. La reducerea dozei de prednisolon până la 30 mg/zi se adaugă azatioprină 50 mg/zi. Doza de prednisolon se reduce treptat cu 5 mg săptămânal până la atingerea dozei de 10 mg/zi.

Prednisolonul în doza 10 mg și azatioprina se indică timp de doi-trei ani până se atinge remisia, iar apoi se titrează doza de susținere (în mediu 5 mg/zi), care este indicată pe toată viața. În pofida tratamentului, circa jumătate dintre bolnavi fac recăderi, care, de regulă, se jugulează la reinstituirea corticoterapiei în doze mari.

În timpul terapiei este necesară monitorizarea probelor hepatice și analiza generală a sângelui. Efectele adverse ce apar în timpul tratamentului sunt reversibile.

La 5-15 % bolnavi cu HAI se observă rezistența primară la tratament; se indică preparate din grupul terapiei alternative: 6-mercaptopurină, ciclosporină, ciclofosfamidă.

În calitate de terapie adjuvantă se poate folosi acidul ursodeoxicolic.

De reținut

Actualmente hepatita autoimună definește un grup de bolnavi cu modificări biochimice și histologice de hepatită cronică, cu hipergamaglobulinemie (preponderent din contul IgG), cu autoanticorpi circulanți specifici de organ și fără markeri serici și histologici ai altor hepatite cronice, în primul rând virale.

Hepatita autoimună răspunde bine la imunosupresie (1 mg/kg prednisolon), ceea ce confirmă diagnosticul. Prognosticul este bun la pacienții tratați îndelungat (minim trei ani) cu imunosupresive.

CIROZA HEPATICĂ

Definiție

Ciroza hepatică definește stadiul final 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*.

Epidemiologie

Ciroza hepatică este răspândită pe întreg globul pământesc, iar mortalitatea prin această boală este în creștere continuă.

În aria geografică a țărilor în dezvoltare creșterea morbidității prin ciroză se datorează incidenței deosebite a hepatitelor virale B și C, spre deosebire de țările dezvoltate, în care factorul toxic, în special alcoolic, intervine într-o proporție însemnată de cazuri.

Etiologie

Cele mai frecvente cauze de ciroză hepatică sunt hepatitele virale cronice B, C, și D (în aproximativ 25% cazuri) și afecțiunea alcoolică a ficatului (în 15-25%). Printre cauzele rare (< 10%) se numără hepatita autoimună, ciroza biliară primitivă, steatohepatita nonalcoolică, acțiunea medicamentelor (metotrexatul, izoniazida, alfametildopa) și substanțele chimice toxice. Ponderea bolilor metabolice (hemocromatoza, boala Wilson, deficiența de α_1 -antitripsină), afecțiunilor vasculare (sindrom Budd-Chiari, insuficiența cardiacă) și a factorilor nutriționali (variază mult în funcție de condițiile de viață) în geneza cirozei hepatice este mică (sub 1%).

Dovada etiologică lipsește însă de multe ori (în aproximativ 10-40% cazuri), având în vedere caracterul, deseori anicteric al infecției inițiatoră și lipsa markerilor săi imunologici reziduali, sau prezența unei hepatite autoimune nediagnosticate.

În dependență de etiologie, unele ciroze au denumiri particulare: ciroză postnecrotică (ciroza posthepatită virală), ciroză portală (ciroză Laennec, ciroză etanolică, ciroză carențial-toxică), ciroză autoimună (hepatita autoimună), ciroză medicamentoasă (ciroză toxică - medicamente, toxice), ciroză biliară primitivă (colestază intrahepatică), ciroză biliară secundară (colestază extrahepatică), ciroză cardiacă (insuficiență cardiacă dreaptă, pericardită constrictivă), ciroză nutrițională (denutriție, operații cu *by-pass* jejunoileal/jejunocolic).

Patogenie

Transformarea cirotică a ficatului rezultă din distrucția progresivă prin necroză, din dezvoltarea nodulilor de regenerare și apariția traveelor scleroase cu restructurarea patului vascular și ischemia parenchimului hepatic. Obstacolul vascular intrahepatic conduce la dezvoltarea hipertensiunii portale, ea însăși evoluând cu manifestări proprii și fiind grevată de multiple complicații.

Patogeneza cirozei hepatice este determinată de *particularitățile factorului etiologic*, care induce necroza celulară.

Acțiunea cirogenă a **alcoolului** este realizată, în primul rând, prin formarea unui metabolit toxic - *acetaldehida*, cu efecte toxice directe pe organitele celulare, producând astfel peroxidarea lipidelor și lezarea microtubulilor cu consecințe inflamatorii și de accelerare a fibrozei. Ca efect indirect de utilizare excesivă de O₂ se dezvoltă *hipoxia tisulară* marcată. Alte modalități de intervenție a alcoolului în cirogeneză sunt *sindroamele de malabsorbție/maldigestie*, datorate aportului alimentar scăzut și pancreatitei etanolice, și *depresia sistemului imun* prin alterarea integrității mucoasei intestinale cu deficiența barierelor antiinfecțioase; de asemenea consumul de alcool compromite reparația după orice tip de injurie hepatică.

Contează cantitatea zilnică consumată și durata utilizării alcoolului. Dintre consumatorii de alcool (160 g/zi timp de peste 10 ani) 20% - fac leziuni cirotice; 40% - leziuni precirotice; 40-50% - nu au leziuni hepatice.

Medicația hepatotoxică, alte substanțele chimice sunt incriminate în cirogeneză prin *mecanisme directe* (producând necroză hepatocitară și colestază ca și rezultat al leziunilor epitelului biliar în cursul eliminării) și *indirecte* - prin mecanisme de hipersensibilizare la substanța utilizată (sau metabolizii acesteia) cu repercusiuni de necroză și colestază.

Secundar **sindromului de colestază cronică**, care apare în diferite afecțiuni, se dezvoltă ciroza biliară. Prezența unei colangite cronice nesupurative, care evoluează cu distrucția căilor biliare mici (intrahepatice) și colestază intrahepatică, în urma tulburărilor imune și autoimune, conduce spre **ciroza biliară primitivă**. **Ciroza biliară secundară** apare în *afecțiunile cu blocaj parțial al fluxului biliar* (atrofia congenitală a căilor biliare, colangita scleroasă primitivă, colangita Caroli, obstrucție prin calculi, tumori, stenoze) sau în *afecțiunile ce evoluează cu inflamația căilor biliare* (angiocolite secundare fistulelor sau anastomozelor biliodigestive, angiocolite postpapilosfincterotomie).

Hemocromatoza este o afecțiune genetică cu transmitere autozomal recesivă, ce presupune anomalii ale metabolismului fierului - absorbție intestinală și depozitare excesivă de fier cu leziuni tisulare și fibroză în ficat (ciroză), pancreas (diabet zaharat), miocard (insuficiență cardiacă congestivă, aritmii severe), articulații (artropatii), glande (depunere de fier în hipofiză și în hipotalamus). **Hemocromatoza** secundară se dezvoltă în hepatopatiile alcoolice și în hemopatii: anemii hemolitice cronice (talasemia, sferoci-

toza), anemii prin insuficiență medulară (insuficiența renală cronică, anemii aplastice), anemii sideroblastice, anemii congenitale diseritropoietice.

Boala Wilson este o afecțiune genetică autozomal recesivă, caracterizată prin absența ceruloplasminei (proteină transportoare a cuprului), contribuind la sporirea nivelului seric al cuprului, ce se exprimă clinic prin anemie hemolitică acută și depunerea excesivă de cupru în ficat (ciroză), nucleii bazali cerebrali (sindrom extrapiramidal, disartrie), cornee (inel Kayser-Fleischer), rinichi (leziuni tubulare renale cu eliminări crescute de aminoacizi, fosfați, glucoză).

Carența de α_1 -antitripsină (glicoproteină sintetizată de ficat cu efect de antiprotează) generează o creștere a activității sistemului proteazelor tisulare, producând astfel inflamație cronică hepatică cu dezvoltarea cirozei și inflamație cronică pulmonară cu emfizem prin distrucția țesutului elastic.

Morfopatologie

Ciroza hepatică semnifică leziune difuză a ficatului, caracterizată prin parenchim hepatic distrus (necroză), neoformare de țesut conjunctiv (fibroză) și regenerare compensatorie, care dezorganizează structura lobulară cu formare de *noduli*.

În funcție de mărimea *nodulilor regenerativi* se descriu forme micronodulare, macronodulare și mixte, care sunt mai curând termeni descriptivi, decât boli diferite - fiecare formă poate fi întâlnită la același pacient în diferite stadii ale bolii.

În **ciroza micronodulară** nodulii de mare uniformitate dimensională au diametrul sub 3 mm, rareori cuprind spații porte sau vene centrolobulare. Pot imita chiar un ficat normal structurat. Corelează cu ciroza alcoolică, obstrucția biliară, hemocromatoza, boala Wilson.

În **ciroza macronodulară** nodulii sunt de dimensiuni inegale, ajungând până la câțiva centimetri. În interiorul lor se observă vene centrale și spații porte, cu raporturi topografice alterate. Corespunde cirozei posthepatitice, dar nu este neapărat consecința necrozei masive și colapsului stromei.

Ciroza hepatică mixtă micro- și macronodulară combină în proporții variate aspectele celor două forme.

Sub aspect macroscopic, ciroza macronodulară prezintă dimensiuni normale sau mari, ciroza micronodulară se caracterizează prin dimensiuni normale sau mai ales diminuate.

Aspectul histologic poate contribui la identificarea tipului etiologic:

- ciroză posthepatitică: *peasemeal necrosis*, infiltrate celulare inflamatorii;
- ciroză alcoolică: distrofie grăsoasă, fibroză hipocelulară, depuneri de hialin intracelular (corpusulii Mallory), fibroză pericelulară;
- hemocromatoză: leziuni parenchimatose minime, pigment hemosiderinic în celulele Kupffer;

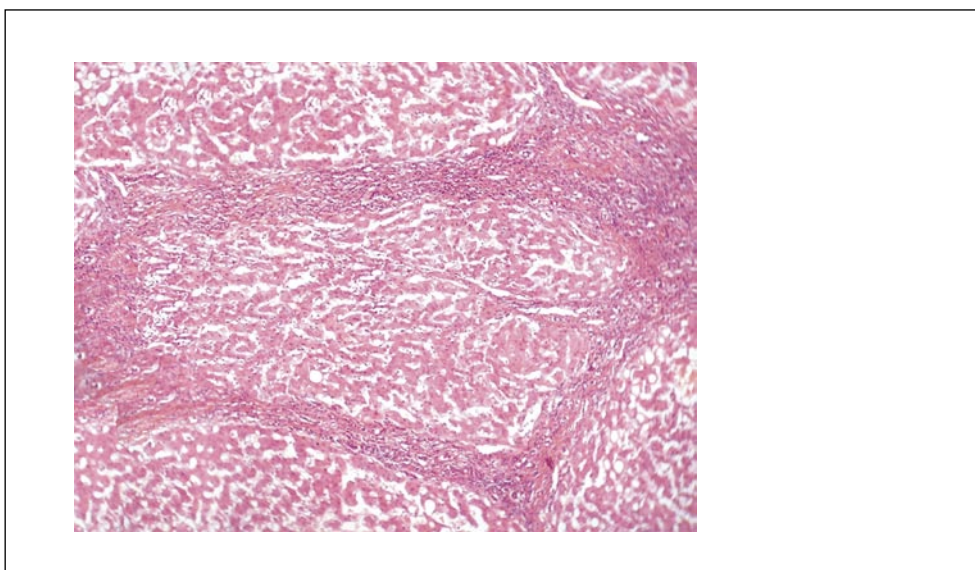


Fig.10.13
Ciroză hepatică micronodulară.
Septuri fibroconjunctive cu infiltrație limfoidă, care înconjoară un pseudolobul.
(Colecția profesor Vataman V.)

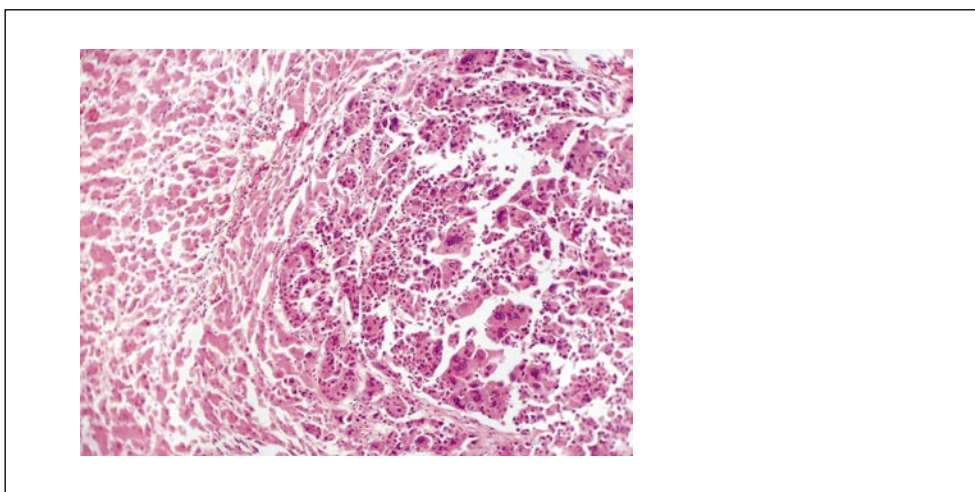


Fig.10.14
Carcinom hepatocelular pe fondal de ciroză micronodulară.
Focar de transformare malignă a hepatocitelor (în partea dreaptă); celulele canceroase dispuse haotic, atipism și polimorfism celular pronunțat.
(Colecția profesor Vataman V.)

- ciroză biliară primitivă și ciroză biliară secundară prezintă semnele colestazei, în primul caz adăugându-se colangiolita distructivă și hiperplazică.

Splina devine fibroconjunctivă prin transformarea organului într-un sistem de vase rigide.

Clasificare

Ciroza hepatică se poate clasifica după criteriul etiologic (virală, alcoolică, medicamentoasă, criptogenică), morfologic (micronodulară, macronodulară, mixtă), după gradul de compensare a funcției (compensată, subcompensată, decompensată), activitatea procesului inflamator hepatic (faza activă, faza neactivă, hepatită acută pe fondal de ciroză hepatică), evoluția bolii (stabilă, lent progresivă, rapid progresivă).

Pentru aprecierea prognosticului cirozei hepatice în prezent cel mai frecvent se utilizează scorul Child-Pugh (*tabelul 10.6*). Durata supraviețuirii pentru clasa A în mediu este de 6-7 ani, pentru clasa C - 2-3 luni.

Manifestări clinice

Tabloul clinic al cirozelor hepatice este rezultatul disfuncției hepatocitelor (*insuficiență hepatocelulară, sindrom hepatopriv*), **șuntului portosistemic** și **hipertensiunii portale**, care se traduc clinic prin sindroame caracteristice hepatopatiilor: astenovegetativ; dispeptic; hepatomegalie; disnutriție; icter; colestază (prurit, xantoame, xantelasme); splenomegalie (cu sau fără hipersplenism); hemoragipar; endocrinopatie.

Tabelul 10.6
CLASIFICAREA CIROZEI HEPATICE CHILD-PUGH

Parametru/ scor numeric	Numărul de puncte		
	1 punct	2 puncte	3 puncte
Ascita	absentă	moderată	severă
Encefalopatie	absentă	stadiul I sau II	stadiul III - comă
Albuminemie (g/l)	> 35	28 - 35	< 28
Bilirubinemie ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35 - 50	> 50
Protrombină (%)	> 50	40 - 50	< 40
Scorul Pugh	Clasa Child		
5-6	A		
7-9	B		
10-15	C		

Sindromul **hepatopriv** (*insuficiență hepatocelulară*) se exprimă prin:

(1) *sinteza scăzută* de albumină (edeme), factori de coagulare (sindrom hemoragic), uree din NH₃ (encefalopatie amoniacală), săruri biliare (steatoree și sindrom de malabsorbție);

(2) *inactivare și eliminare biliară scăzută* de aldosteron (creșterea concentrației serice produce edeme și ascită) și estrogeni serici (ginecomastie, steluțe vasculare, angioame, atrofii testiculare, oligomenoree).

Sindromul de **hipertensiune portală** (circulație venoasă colaterală prin anastomozele porto-cave) se manifestă prin:

- hemoragii digestive superioare (varice esofagiene);
- encefalopatia portosistemică;
- infecții sistemice frecvente (sistemul Kupffer este șuntat);
- oscilații ale coagulării sanguine (endotoxinele în circulație produc CID);
- splenomegalie de stază cu sindrom de pancitopenie secundar;
- scăderea volumului plasmatic eficient.

Ciroza hepatică poate rămâne asimptomatică perioade îndelungate de timp.

Simptomele pot fi insidioase sau, mai rar, brusc instalate la apariția unor accidente revelatorii, în special hemoragii.

Un prim stadiu "**compensat**" se caracterizează prin simptome discrete: astenie, fatigabilitate, dereglări de somn, crampe musculare, scădere ponderală și/sau un sindrom dispeptic nespecific (meteorism abdominal, flatulență *etc*).

Ficatul prezintă dimensiuni normale sau crescute (ciroza alcoolică, biliară, cardiacă), consistența sporită și marginea mai ascuțită față de normal. Splenomegalia este adesea prezentă. Se determină câteva steluțe vasculare, palme hepatice, epistaxis.

Decompensarea în ciroza hepatică este parenchimotoasă (metabolică) și vasculară (hipertensiune portală), care realizează tablouri clinice, uneori deosebit de severe.

Decompensarea parenchimotoasa (insuficiența hepatocelulară) este consecința reducerii masei de celule hepatice (dispărute prin necroză) și a diminuării funcției parenchimului hepatic viabil (din cauza vascularizației insuficiente a nodulilor de regenerare și datorită colagenizării din spațiile Disse, care împiedică efectuarea schimbului dintre hepatocit și sinusoid).

Manifestări ale decompensării metabolice sunt denutriția, icterul, febra, steluțele vasculare, sindromul hemoragipar *etc*.

Denutriția se manifestă prin reducerea masei musculare și a țesutului adipos, exprimate clinic prin emaciere a trunchiului și extremităților.

Poate apărea **febra**, expresie a citolizei, eventualei complicații infecțioase sau carcinomului hepatocelular. Cel mai adesea, febra este condiționată de bacteriemie cu Gram-negativi și resorbția de endotoxine (captare insuficientă în ficat a germenilor și

a toxinelor acestora).

Icterul de grade variabile se datorează, de obicei, creșterii ambelor tipuri de bilirubină (directă și indirectă), fiind un semn tardiv, de prognostic nefavorabil. Asocierea ascitei, denutriției și icterului indică o ciroză avansată.

Semnele vasculare și feminizarea (ginecomastie, atrofie testiculară, impotență) sunt generate de perturbările hormonale. Steluțele vasculare, eritemul palmar la nivelul eminentei tenare și hipotenare ("palmele hepatice"), cât și reducerea până la dispariție a părului axilar și pubian sunt consecința unui raport estrogeni/testosteron crescut prin hiperestrogenism.

Sindromul hemoragipar se manifestă prin gingivoragii, epistaxis, hemoragie digestivă, hematoame, echimoze, peteșii și se datorează reducerii sintezei hepatice a factorilor de coagulare. Mult mai rar, la apariția sindromului hemoragic contribuie și trombocitopenia.

șunturile arteriovenoase și dilatația arteriolară apar ca și urmare a excesului de oxid nitric și explică hipoxia tisulară și sindromul hiperkinetic.

Ficatul prezintă modificări obiective semnificative, utile pentru stabilirea hepatopatiilor cronice. Poate fi mărit de volum (stadiul hipertrofic, inițial) sau micșorat (stadiul atrofic, cu scleroză avansată). Ceea ce este propriu ficatului cirotic, este consistența mult crescută cu suprafața neregulată, corespunzător tipului micro- sau macronodular al bolii.

Ascita, colecțiile lichidiene pleurale, edemele periferice și encefalopatia hepatică (caracterizată prin inversarea ciclului somn-veghe, asterixis, tremor, disartrie, delir, somnolență, comă), fiind manifestări tardive, sunt consecințe atât ale decompensării metabolice, cât și ale celei vasculare.

Decompensarea vasculară (portală) este determinată de obstrucția intrahepatică în calea circulației portale și se traduce prin apariția revărsatului ascitic, splenomegaliei și circulației colaterale.

Ciroza este cea mai frecventă cauză a **ascitei** (> 80% din cazuri). Ascita se constituie în general lent, insidios, cu oscilații cantitative, însoțindu-se de senzație de balonare și distensie, răspunsul diuretic fiind prompt. Se evidențiază clinic la cel puțin un litru de lichid în cavitatea peritoneală, iar ecografic - sub 500 ml (chiar 100 ml). Abdomenul se găsește sub tensiune, globulos, cu foseta ombilicală ștearsă și deseori cu hernie ombilicală. Palparea ficatului și a splinei devin dificile, posibile doar prin tehnica balotării (semnul "bulgărelui de gheață plutitor") și eventual numai după paracenteză.

Ascita din ciroză este, de regulă, un transsudat cu gradientul albuminic (albumina serică/albumina din ascită) peste 1,1g/l (susține diagnosticul de ascită în cadrul hipertensiunii portale). În 5-6% cazuri ascita migrează în cavitatea pleurală, de obicei (> 70%) în cea dreaptă, transferul având loc prin canale preformate transdiafragmatice peritoneopleurale. Ascita poate fi însoțită de edeme ale membrilor inferioare și scrotului.

Splenomegalia este cauza sindromului de pancitopenie prin hipersplenism, ce reprezintă hiperactivitatea distructivă a splinei. Elementele definitorii pentru hipersplenism sunt splenomegalia (care devine constantă; dimensiunile sunt mai importante decât în hepatită, iar consistența mai crescută) și hiperplazia reticuloendotelială, atestată prin leucopenie, anemie normocitară normoblastică, trombocitopenie.

Constituirea hipertensiunii portale (marchează trecerea de la hepatita cronică la ciroză), ritmul căreia este de obicei lent și progresiv, conduce spre dezvoltarea **circulației colaterale** ca și manifestare a anastomozelor porto-cave sau/și cavo-cave. Circulația colaterală la nivelul flancurilor este expresia anastomozelor cavo-cave, ulterior cuprinde întregul abdomen și baza toracelui. O posibilitate rară este dispoziția radiară periombilicală ("în cap de meduză"), sau distensia venei supraombilicale, ambele derivând din reperiabilizarea venei ombilicale.

Apariția hemoroizilor și a celorlalte tipuri de varice mucoase (circulația colaterală profundă) cuprinde posibilitatea unor rupturi venoase. Anastomozele porto-cave (cu

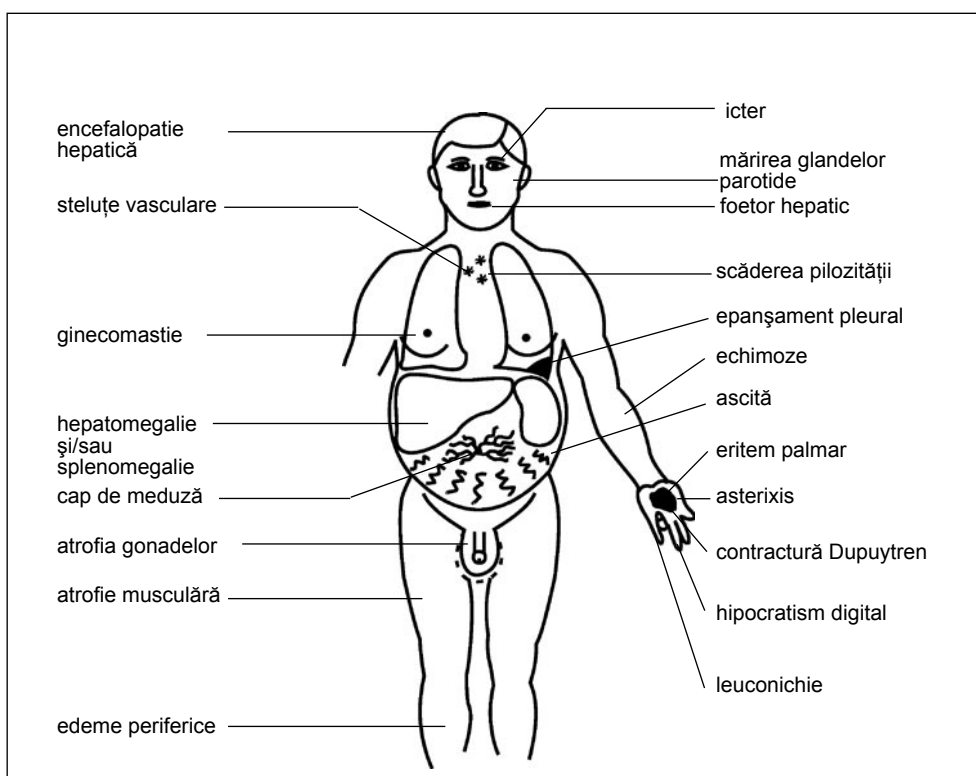


Fig. 10.15
Manifestările cirozei hepatice.

ambele vene cave) devin extraordinar de bogate, vizibile endoscopic la nivelul mucoaselor digestive sau la nivelul peritoneului prin laparoscopie. Se deschid de asemenea șunturi arteriovenoase în hilul splinei și pereții gastrointestinali.

Cirozele evaluate atrag importante modificări somatice, afectând un șir de alte organe și sisteme: pancreatită acută recurentă, pancreatită cronică (în special la alcoolici); esofagită de reflux (ascita sporește presiunea intraabdominală); gastropatie hipertensivă (portală); ulcer gastric/duodenal (alterarea metabolismului gastrinei, scăderea rezistenței mucoasei); steatoree (scade secreția de acizi biliari); encefalopatie hepatică, neuropatie periferică (în special la alcoolici); sindrom hepatopulmonar, epanșament pleural; miocardiodistrofie toxică, colecții pericardice.

Particularitățile clinicodiagnostice în funcție de factorii etiologici

Există o serie de exprimări clinice specifice în CH în funcție de factorii etiologici.

Ciroza posthepatitică (postnecrotică)

- hepatită virală în antecedente;
- afectează în egală măsură bărbații și femeile;
- hipertensiune portală severă complicată cu hemoragii digestive superioare;
- sindrom astenovegetativ, sindrom dispeptic, hepatosplenomegalie, hipersplenism;
- markerii virali prezenți;
- macroscopic:
 - ficat redus în volum (insuficiență hepatocelulară);
 - aspect macronodular;
- microscopic:
 - fibroză neînsemnată, cu *pease-meal necrosis*;
- hepatomul este frecvent (acțiune oncogenă a virusului hepatic).

Ciroza portală (alcoolică)

- consum etanolic în anamneză;
- predominant la bărbați;
- stigmat etanolice:
 - polinevrita;
 - retracția aponevrotică Dupuytren;
 - hipertrofia bilaterală a glandelor parotide;
 - ulcer duodenal;
 - pancreatita cronică cu maldigestie-malabsorbție;
- sindrom dispeptic pronunțat;
- hepatomegalie (faza compensată), ficat mic (faza decompensată);
- anemie hemolitică, megaloblastică (malabsorbția acidului folic), trombocitopenie;

- macroscopic:
 - aspect micronodular;
- microscopic:
 - fibroză în spațiile porte asociată cu steatoză;
 - corpusculi Mallory.

Ciroza biliară

- sindrom colestatic important:
 - icter;
 - hiperbilirubinemie (predomină bilirubina directă);
 - hiperlipidemie, hipercolesterolemie;
 - fosfataza alcalină serică majorată;
- xantoame, xantelasme, leziuni de grataj tegumentar (prurit cronic);
- sindrom diareic cronic cu steatoree (scăderea sărurilor biliare/ducturi biliare distruse);
 - malabsorbția vitaminelor A, D, E, K (osteoporoză, sindrom hemoragipar, miopatie);
- ciroza biliară primitivă:
 - în stadii incipiente: colangită cronică, distructivă, nesupurativă;
 - în stadii tardive: necroză hepatocitară;
- ciroza biliară secundară este consecutivă unor obstrucții ale căilor biliare (litiază, stricturi, neoplasm de cap de pancreas).

EXPLORĂRI PARACLINICE ÎN CIROZA HEPATICĂ

Se disting două etape:

- diagnosticul de ciroză hepatică (sindroame comune de laborator);
- diagnosticul etiologic (probe specifice).

Teste de laborator

În ciroza latentă sau silențioasă investigațiile de laborator sunt normale sau cu modificări minime.

Anemia este o manifestare frecventă, de obicei normocitară, normocromă, determinată de hipersplenism. Rareori, anemia este macrocitară, cu megaloblaști și atunci se datorează deficitului de aport de acid folic (mai ales la alcoolici) și deficitului de depozitare hepatică a acidului folic și a vitaminei B₁₂, hemoragiilor oculte sau manifeste la nivelul tractului gastrointestinal.

Numărul leucocitelor poate fi scăzut, expresie a hipersplenismului, sau majorat ca și consecință a inflamației.

Trombocitopenia se dezvoltă în rezultatul supresiei medulare de către alcool, în septicemie, carență de foliați, sau a sechestrării splenice din hipersplenism.

Analiza biochimică a sângelui reflectă sindroamele de laborator comune cirozei hepatice:

1) **sindromul hepatopriv** (insuficiență hepatocelulară) manifestat prin:

sinteze scăzute de:

- albumine serice cu raportul albumine/globuline < 1 (N = 1,2-1,5);
- fibrinogen seric;
- protrombină (timp de protrombină prelungit);
- lipide serice;
- colesterol seric total și esterificat;
- glucoză (scade glicemia);
- uree (din amoniac);

detoxifiere scăzută de:

- aldosteron;
- estrogeni.

2) **sindromul citolitic** (necroza hepatocitelor)

- transaminazele (ALT, AST) majorate;
- LDH (LDH₅) majorată;
- Fe seric crescut;

3) **sindromul de hiperactivitate mezenchimală** (inflamație)

- gama-globulinele majorate;
- deprimarea funcției limfocitelor T-supresor;
- hiperactivitatea limfocitelor B;

4) **sindromul colestatic**

- fosfataza alcalină majorată;
- bilirubina majorată;
- 5-nucleotidaza crescută
- γ -GTP sporită;

Notă: caracteristic pentru afecțiunile cu răsunet pe căile biliare (litiază, pancreatită, neoplazii, colangite, angiocolite), hepatite acute, colestază medicamentoasă.

Probe de laborator sugestive pentru diagnosticul etiologic

- testarea markerilor virali: HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV, anti-HDV;
- PCR pentru aprecierea materialului genetic viral;
- Fe seric, feritina, transferina serică;
- ceruloplasmina serică, Cu seric, Cu urinar;
- α_1 -antitripsina;
- testarea autoanticorpilor (ANA, AMA, anti-LKM);
- teste *screening* (alfa-fetoproteina serică).

Diagnostic histologic

Puncția-biopsia hepatică (PBH) reprezintă "standardul de aur" pentru diagnosticul bolilor cronice difuze ale ficatului. PBH confirmă diagnosticul prin **recunoașterea tipului morfologic al CH, severității evoluției, aspectelor histologice particulare:**

- activitatea procesului: inflamație, necroză;
- aspecte sugestive pentru etiologie:
 - steatoză, corpii Mallory (ciroze alcoolice);
 - încărcare grasă (ciroze alcoolice sau virale C);
 - distrucție de căi biliare (ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primară);
 - depunerea de hemosiderină în hepatocite (hemocromatoză);
 - prezența de Cu în hepatocite (boala Wilson);

PBH oferă siguranța absolută diagnosticului în cirozele micronodulare. PBH oferă informații parțiale (centrul macronodulului) în cirozele macronodulare.

Contraindicațiile PBH:

- hemostază deficitară (indicele protrombinic sub 60%, trombocitopenie sub 50 000 /mm³);
- ascită;
- infecții (peritonită, infecții pulmonare, tegumentare);
- obstrucții biliare, angiocolită.

Explorări instrumentale

Ecografia abdominală este foarte utilizată în diagnosticul bolilor hepatice. Relevă date despre dimensiunile, structura și omogenitatea parenchimului hepatic; atestă semnele hipertensiunii portale: mărirea diametrului venei porte, venelor lienale și mezenterice superioare, recanalizarea venei ombilicale, determinarea anastomozelor porto-cave, gastro-renale; identifică complicațiile: ascita (cantități subclinice - 50 ml), tromboza venei porte, adenocarcinomul hepatic.

Diagnosticul scintigrafic

Scintigrama hepatosplenică (fixarea ^{99m}Tc de către sistemul reticuloendotelial) realizează: dimensiunile ficatului, omogenitatea captării (ficat cirotic - captare heterogenă); dimensiunile splinei și activitatea sistemului reticuloendotelial.

Aportul **tomografiei computerizate** în CH este substanțial, deși nu este un examen de rutină. Permite cu mai multă exactitate aprecierea dimensiunilor, modificărilor formei și structurii ficatului, de asemenea examinarea căilor biliare (litiază biliară intrahepatică, boala Caroli, chistul solitar de coledoc). CT relevă semnele de hipertensiune portală prin evidențierea dilatațiilor venei porte, splenice, ale venelor mezenterice; depistează

trombozele prin obstrucție intraluminală (sindrom Budd-Chiari, piletromboze); contribuie la evidențierea compresiilor extrinseci (hepatom, tumori benigne intrahepatice) și circulației venoase colaterale.

Radiografia esofagogastroduodenală

Demonstrarea radiologică a varicelor esofagiene, gastrice ca și exprimare a hipertensiunii portale are o sensibilitate moderată și presupune riscuri de eroare; în acest aspect evidențierea endoscopică, directă are o valoare net superioară.

Endoscopia digestivă superioară

Fibroesofagoscopia evidențiază varice esofagiene și/sau, gastrice; apreciază gradul de extindere și culoarea lor, semnele de risc hemoragic.

Clasificarea varicelor esofagiene (după *Japanese Research Society for Portal Hypertension*):

- gradul I - varice mici și rectilinii, evidențiable doar prin manevra Valsalva;
- gradul II - varice mari, ce ocupă maximum 1/4 din lumenul esofagian;
- gradul III - varicele ocupă între 1/4 și 1/2 din lumenul esofagian;
- gradul IV - varice pseudotumorale, care ocupă mai mult de 1/2 din lumen.

Rectoromanoscopia atestă dilatarea varicoasă a venelor apărute în urma dezvoltării colateralelor mezenterico-hemoroidale cu evidențierea venelor dilatate sub mucoasa rectului și a sigmei.

Laparoscopia se efectuează când lipsesc semnele clinice de HTP, iar metodele neinvazive nu permit diagnosticul de certitudine. Prin laparoscopie se evaluează aspectul macroscopic al ficatului; există posibilitatea de prelevare de fragmente hepatice; se determină dimensiunile și aspectul splinei, existența circulației colaterale peritoneale; se efectuează diagnosticul diferențial în ascita de etiologie neidentificată (tuberculoză, sarcoidoză, cancer, boli parazitare).

Paracenteza exploratorie

Indicații:

- infectarea lichidului ascitic;
- suspiciune de tumoare malignă;
- ascita primar depistată, refractară la tratament.

Contraindicații:

- clasa Child C;
- indicele de protrombină < 40%;
- trombocitopenie < 40 000 /mm³;
- bilirubina > 170 μmol/l.



Fig. 10.16

Esofagul baritat în varice esofagiene.

Se atestă conturul esofagian festonat și defecte lacunare mici pe traiectul esofagului.

(Colecția doctor Pripa V.)

Examinarea lichidului ascitic

Pentru transsudatul în cadrul CH este specific caracterul serocitrin al lichidului ascitic cu densitatea < 1015 , albuminele < 25 g/l, reacție Rivalta negativă, celularitate $< 250/mm^3$, bacteriologic steril. Virarea spre exsudat sugerează transformare malignă sau suprainfectarea lichidului ascitic.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul nu este dificil în ciroza decompensată, în care manifestările bolii sunt evidente, dar prezintă dificultăți în ciroza compensată. Pentru a sugera diagnosticul este suficientă prezența a una-două steluțe vasculare, a unui icter cât de slab, alături de splenomegalie sau/și margine hepatică mai dură. Puncția biopsie hepatică este edificatoare în ciroza compensată.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al cirozei hepatice poate ridica cele mai variate probleme, în funcție de sindromul, de la care pornește analiza: hepatomegalie, ascită, icter, hemoragia digestivă superioară, splenomegalie.

Diagnosticul diferențial în **hepatomegalie** se efectuează cu hepatita cronică, cancerul hepatic, abcesul hepatic, chistul hidatic hepatic, metastazele hepatice, tumori benigne hepatice, amiloidoza hepatică, insuficiența cardiacă dreaptă (ficat de stază). Recunoașterea asocierii cirozei cu hepatom este în general ușoară. Diferențierea devine delicată în formele macronodulare.

Diagnosticul diferențial al **ascitei** în cadrul CH se face cu maladiile, care conduc spre acumularea transsudatului în cavitatea peritoneală (insuficiența cardiacă, sindromul nefrotic).

Dintre 100 de bolnavi cu ascită 81 au ciroză, 10 - neoplasm, 3 - insuficiența cardiacă, 2 - tuberculoză, iar 4 suferă de alte boli (ascită pancreatică, sindrom nefrotic etc).

Se pot face confuzii cu pericardita cronică constrictivă, care poate evolua cu hepatosplenomegalie și ascită. Aici impresionează însă staza jugulară, rotunjirea marginii ficatului, absența tulburărilor hepatocitare, pozitivitatea examenului radiologic și ecocardiografic.

Staza hepatică de durată, la cardiacii cu trecut vechi, definită prin consistență fibroasă, poate fi luată greșit drept ciroză. "Ciroza cardiacă" este de fapt o simplă fibroză. Exceptional se poate totuși dezvolta o adevărată ciroză postnecrotică la cardiaci prin mecanism de necroză ischemică.

La fel, este necesară diferențierea de afecțiunile însoțite de ascită cu caracter exsudativ (gradient albuminic ser/ascită < 1,1 g/dl): ascită neoplazică, tuberculoza peritoneală, sindromul Meigs (tumoare ovariană benignă cu ascită și hidrotorax pe dreapta), sindromul Krukenberg (cancer digestiv - colon, stomac - cu metastaze ovariene și ascită).

Dezvoltarea **sindromului icteric** impune diferențierea cu neoplasmul de cap de pancreas, cu angiocolita, hepatita virală, hepatita medicamentoasă, litiaza coledociană, stricturi ale căilor biliare extrahepatice, ampulomul vaterian, sindromul hemolitic.

Cazurile ce dezvoltă **hemoragie digestivă superioară** necesită excluderea ulcerului gastric sau duodenal, cancerului gastric.

Hepatita cronică nu este însoțită de ascită persistentă și de varice esofagiene, iar ficatul nu are consistență dură, și nici margine ascuțită. Splenomegalia este mai puțin importantă decât cea din ciroză. Aminotransferazele au valori mai ridicate în hepatita cronică decât în ciroză. În schimb, hipergamaglobulinemia este mai puțin marcată în hepatita cronică (gamaglobulinele peste 35% pledează pentru ciroză, iar valori peste 40% se întâlnesc, practic, numai în ciroză și în mielomul multiplu). Biopsia hepatică tranșează diagnosticul.

Hepatita alcoolică apare după mai multe săptămâni de consum sporit de alcool și poate prezenta un spectru larg de manifestări - de la forme asimptomatice, la forme medii, până la forme fatale. Evoluează cu leucocitoză, uneori cu febră. Biopsia hepatică precizează leziunea (inflamație cu polimorfonucleare neutrofile).

Steatoza hepatică. Ficatul gras este neted, mare, cu margine inferioară rotunjită, nu este dur; este, adesea, nedureros; totuși, uneori, este sensibil la palpare. Inițial nu este însoțit de splenomegalie, iar examenele de laborator sunt normale.

De cele mai multe ori, etiologia steatozei hepatice este etilică, caz în care se notează, uneori, o creștere izolată a AST serice. De asemenea, cresc gama-glutamil-transpeptidaza și IgA în ser.

Ecografia și tomografia computerizată sugerează infiltrația grasă, iar biopsia hepatică evidențiază încărcarea cu lipide a celulelor hepatice.

Neoplasmul hepatic metastatic clinic, de obicei, se caracterizează prin hepatomegalie fără splenomegalie. Fosfataza alcalină crește precoce, discordant față de transaminaze și este, uneori, singura probă alterată.

Ecografia, tomografia computerizată și scintigrafia sunt sugestive pentru diagnostic.

Ficatul de stază se diferențiază ușor față de un ficat cirotic prin prezența semnelor de insuficiență cardiacă, prezența unei boli cardiace, absența splenomegaliei, caracterele hepatomegaliei: ficatul este dureros, nu este dur și nu are marginea ascuțită; este prezent refluxul hepatojugular, iar hepatomegalia se modifică cu starea cordului.

Splenomegalia din ciroza hepatică este, uneori, suficient de importantă ca să domine tabloul clinic și să pună problema diferențierii de alte splenomegalii importante. Splenomegalia poate fi expresia altor cauze de hipertensiune portală. În afara hipertensiunii portale, splenomegalie importantă apare în leucemia mieloidă cronică și în mielofibroză.

Hemocromatoza este o cauză cunoscută de ciroză hepatică și în stadiile avansate se prezintă cu pigmentarea pielii (culoarea bronzului), artrită, insuficiență cardiacă și diabet zaharat. Pentru confirmarea diagnosticului de hemocromatoză sunt necesare depistarea saturării transferinei serice de peste 50%, nivelul feritinei serice mai sus de limita superioară a normei, depistarea mutației în gena *HFE*, precum și determinarea calitativă și cantitativă a fierului în materialul biptic.

Alte afecțiuni metabolice care pot duce la ciroză sunt **boala Wilson** și **deficiența de α_1 -antitripsină**.

Ciroza biliară primitivă este mai frecventă la femei și se manifestă prin prurit intens, creșterea semnificativă a fosfatazei alcaline, creșterea IgM și a colesterolului, precum și prezența anticorpilor antimitocondriali.

Ciroza biliară secundară poate fi rezultatul obstrucției biliare cronice din calcul, strictură sau neoplasm și evoluează fără anticorpi antimitocondriali.

Evoluție și pronostic

CH evoluează continuu, până la moarte. Ea este, după neoplasme, cea mai frecventă cauză de deces în gastroenterologie. Evoluția cirozei poate fi, însă, foarte lentă

și o ciroza compensată poate persista ca atare chiar timp de 20-30 de ani. Factorii, care determină supraviețuirea, sunt capacitatea pacientului de a sista folosirea alcoolului, precum și clasa conform clasificării Child.

În CH decompensată doar 15-20% din bolnavi supraviețuiesc 5-6 ani. Bolnavii, care asociază denutriție, icter, echimoze și ascita refractară mor în decurs de trei-patru ani. Cei, la care apare ascita, au șansa doar 40-50% de a supraviețui doi ani.

Decesul se produce prin **complicații** - în 30% din cazuri prin hemoragie din varicele esofagiene, în 25% din cazuri prin comă hepatică, iar restul, prin alte complicații: peritonita bacteriană spontană, sindroamele hepatorenal, hepatopulmonar și de coagulare intravasculară diseminată. Pacienții cirofici au risc majorat de apariție a carcinomului hepatocelular. Riscul de infecție sistemică este sporit din cauza disfuncției celulelor Kupffer hepatice și a scăderii activității de opsonizare.

COMPLICAȚIILE CIROZEI HEPATICE

Diagnosticul patogenetic al diverselor complicații impune la rândul său numeroase probleme și investigații.

Hemoragiile digestive superioare constituie complicația cea mai de temut din cauza riscului proeminent de letalitate. De cele mai dramatice sângerări răspund ruptura varicelor esofagiene, esogastrice și peritoneale. Sângerarea poate să se producă în afara varicelor, în special la alcoolici, la care ulcerul duodenal și eroziunile gastrice sunt frecvente. Hemoragiile pot rezulta din coagulopatia hepatoprivă sau trombocitopenie.

Tabelul 10.7
CRITERII INTERNAȚIONALE DE EVALUARE A GRADULUI DE ENCEFALOPATIE HEPATICĂ (1992)

<i>Stadiul</i>	<i>Status psihic</i>	<i>Tulburările motorii</i>
Subclinic	La un examen obișnuit nu se depistează	Teste psihomotorii standard și testele clinice (enumărare, calcul) ușor alterate
I	Ușoară confuzie, apatie sau euforie, agitație, anxietate; insomnie nocturnă, somnolență diurnă	Tremur ușor, coordonare lentă, asterixis
II	Somnolență, letargie, dezorientare, comportament neadecvat	Dizartrie, reflexe primitive
III	Somnolență, confuzie avansată, vorbire nearticulată	Hiperreflexie, reflexe patologice, hiperventilație
V	Comă	Postură decerebrată, dispariția răspunsului la excitanții dureroși

Accidentele de fibrinoliză și coagulare intravasculară diseminată survin, de regulă, în corelație cu șocul chirurgical.

Encefalopatia hepatică cuprinde întreg spectrul de tulburări neuropsihice (intelectuale, neurologice) apărute ca rezultat al perturbării difuze a metabolismului cerebral de către produșii toxici azotați de origine intestinală, care au ocolit ficatul (șunt porto-cav, insuficiență hepatocelulară).

Teoriile patogenetice ale EH incriminează diverse substanțe:

- *neuromediatorii falși* (serotonina, feniletanolamina, octopamina);
- *neurotoxine* (amoniacul, mercaptanele, aminoacizii aromatici);
- *benzodiazepinele* (tulburarea neurotransmiterii normale).

Amoniacul (produs intestinal) nu este transformat în uree (insuficiență hepatică) și în cantități sporite traversează bariera hematoencefalică (creșterea permeabilității BHE) cu efect direct pe celula nervoasă cu blocarea producerii energiei, cu afectarea căilor de transmitere a impulsurilor și cu afectarea astrocitelor.

Factori declanșatori/precipitanți pentru encefalopatia hepatică sunt hemoragia GI, infecțiile, constipația rebelă, administrarea sedativelor/tranchilizantelor, abuz proteic, consum de alcool, paracenteza cu evacuarea lichidului ascitic în cantități mari.

Peritonita bacteriană poate apărea spontan sau iatrogen și este prezentă la circa 8-32% din cazuri CH. De obicei este de origine intestinală:

- în 90% cazuri flora monomicrobiană (*E. coli*; *Str. pneumonie*; *Str. faecalis*);
- în 10% cazuri flora mixtă.

Tabelul 10.8

**CRITERIILE DE DIAGNOSTIC PENTRU
SINDROMUL HEPATORENAL (după Arroyo & Gines, 1996)**

Criteria majore

Absența șocului, infecției, pierderilor lichidiene, medicației nefrotice

Reducerea FG < 40 ml/min

Creatinina serică > 1,5 mg/dl

Proteinuria sub 500 mg/zi

Absența semnelor ecografice de nefropatie obstructivă sau parenchimatoadă

Criteria adiționale

Diureza < 500 ml/zi

Natriureza < 10 mEq/l

Natriemia < 130 mEq/l

Hematurie < 50 /câmp

Infectarea se produce translocațional (pasajul bacteriilor prin peretele intestinal) sau, mai rar, hematogen.

Factori patogenetici sunt:

- însuși lichidul amniotic (mediu pentru contactul cu microorganismele);
- alterarea rezistenței nespecifice (imunoglobulinele în lichidul ascitic).

Factorii de risc:

- clasa C după Child;
- peritonită bacteriană spontană în anamneză;
- hemoragie GI cu șoc;
- proteinele lichidului ascitic $< 1\text{g/dl}$;
- hiperbilirubinemia $> 35\ \mu\text{mol/l}$.

Semnele clinice

Durere abdominală, febră, vomă, diaree, pareză intestinală, șoc. (Semnele clinice pot lipsi și leucocitele pot fi în limitele normei.)

Sindromul hepatorenal reprezintă o insuficiență renală funcțională cu caracter progresiv, survenită la pacienții cu afectare hepatică severă cu sindrom de HTP.

Momente patogenetice:

- dereglarea echilibrului hidroelectrolitic;
- scăderea perfuziei renale;
- activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron;
- activarea sistemului nervos simpatic;
- activarea sistemului kalikrein-kininic;
- sporirea producției de NO, PG I₂, substanță P.

Sindromul hepatopulmonar reprezintă o afectare hepatică cronică avansată, însoțită de gradient O₂ alveolo-arterial crescut (la respirația cu aer de cameră) apărut din șunturi intrapulmonare dreapta-stânga prin dilatări vasculare intrapulmonare sau comunicații arteriovenoase. Se presupune că acest sindrom apare din cauza incapacității ficatului de a metaboliza vasodilatatorii pulmonari circulanți.

Pacienții suferă de dispnee și deoxigenare arterială în poziție verticală, care se ameliorează în poziție orizontală. Diagnosticul trebuie suspectat la un pacient cirotic cu saturația oxigenului sub 97%.

Ecocardiografia cu contrast este o metodă de *screening* cu sensibilitate înaltă pentru depistarea dilatărilor vasculare pulmonare. Pentru confirmarea diagnosticului se folosește scintigrafia pulmonară de perfuzie cu macroagregate de albumină, care are o specificitate mai înaltă. Pentru detectarea dilatărilor vasculare pulmonare CT spiralată poate fi de un real folos.

TRATAMENTUL CIROZELOR HEPATICE

În ciroza hepatică tratamentul vizează:

- încetinirea progresării prin înlăturarea factorilor etiologici (alcoolism, medicație hepatotoxică) și tratament patogenetic (unde posibil);
- prevenirea și tratamentul prompt al complicațiilor.

Regimul igienodietetic în *faza compensată* prevede păstrarea activității profesionale, dar cu evitarea eforturilor intense și creșterea numărului de ore de repaos la pat (14-16 h/zi). În *faza decompensată* - repaos la pat (până la ameliorare)

Reperetele dietei de cruțare hepatică:

- aport caloric 2000-2800 kcal/zi (ascita 1600-2000 kcal/zi);
- lichide 1000-1500 ml/zi;
- sare de bucătărie 4-6 g/zi (ascită 1-2 g/zi);
- aport proteic 1 g/kgcorp/zi (carne de vită, pasăre, pește alb, lactate, albuș de ou fiert; în encefalopatia hepatică dieta este hipoproteică (20-40 g/24 ore) și aprotică în encefalopatia avansată - până la revenire);
- aport glucidic 4-5 g/kgcorp/zi (pâine albă, paste făinoase, budincă, sufleuri, dulciuri concentrate, fructe, legume proaspete);
- aport hipolipidic 1 g/kgcorp/zi (unt, frișcă, uleiuri vegetale, margarină).

Consumul de alcool este interzis, indiferent de etiologia cirozei. În cirozele etanolice abținerea poate duce la oprirea evoluției bolii, la compensarea cirozei și chiar la dispariția oricărui simptom al insuficienței hepatice.

Nici un tratament nu determină stoparea sau regresarea cirozei.

Tratamentul etiologic cu *alfa-interferon* în cazul etiologiei virale (condiție: ciroză compensată - clasa A Child) vizează stingerea procesului inflamator, diminuarea fibrogenzei, reducerea riscului apariției adenocarcinomului hepatic (Atenție! În faza decompensată agravează evoluția CH prin efectele secundare).

În ciroza virală B se administrează α -IFN în asociere cu lamivudină sau adefovir, în ciroza virală C - α -IFN și ribavirină. Este justificată utilizarea interferonului pegilat.

În boala Wilson tratamentul etiologic al cirozei constă în administrarea unor chelatori ai cuprului (D-penicilamina, trietilen tetramin dihidroclorid), iar în hemocromatoză - în flebotomii repetate (mai rar, administrarea chelatorilor fierului - desferoxamina).

Tratamentul patogenetic adecvat este important în ciroza hepatică.

Corticoterapia (prednisolon 40-60 mg/zi) este indicată în cirozele autoimune; poate conduce la ameliorări semnificative, uneori chiar la compensarea cirozei. Doza de susținere este de 10-20 mg/zi. Corticoizii sunt indicați și în cirozele alcoolice, mai ales în perioadele de activitate sau în hepatitele alcoolice acute supraadăugate.

Poate fi justificată administrarea steroizilor în hipersplenismul avansat, însă se vor lua în considerație efectele adverse ale corticoterapiei de durată. Deseori, efectul terapeutic pozitiv al corticoterapiei este inferior complicațiilor tratamentului. De menționat și faptul că corticoterapia are o eficacitate evidentă în insuficiența hepatică acută, dar un efect terapeutic mult redus în insuficiența hepatică cronică.

Acidul ursodeoxicolic este indicat în ciroza biliară primitivă, ciroza biliară secundară. Poate aduce ameliorări în cirozele virale și etanolice, mai cu seamă în formele colestatice. Dozele de administrare sunt de 10-15 mg/kg corp/zi.

Teoretic *tratamentul antifibrotic* este indicat tuturor cirozelor. Există câteva linii de acțiune antifibrogenă:

- tratamentul imunomodulator: corticoizi, colchicina (1 mg/zi cinci zile pe săptămână, timp îndelungat), interleukinele 10 și 12;
- inhibitorii celulelor stelate: pentoxifilina, inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei și antagoniștii receptorilor AT₁;
- tratamentul antioxidant (vitamina E);
- modularea sintezei și degradării colagenului: inhibitorii prolin hidroxilazei (safronilul).

Vitaminoterapia își găsește justificarea când sunt constatate deficite corespunzătoare: vitamina B₆ și B₁₂ sunt utile la alcoolicii cu semne de neuropatie, iar acidul folic este necesar în anemiile de tip megaloblastic. În anemiile feriprive se indică sulfatul de fier.

Tratamentul hipertensiunii portale este ținut, în primul rând, spre prevenirea dezvoltării complicațiilor HTP, cea mai periculoasă fiind hemoragia digestivă superioară cauzată de efracția varicelor esofagogastrice. Astfel, tratamentul HTP se divide în terapia "zi de zi" pentru prevenirea hemoragiilor digestive și tratamentul hemoragiei digestive acute. Tratamentul sindromului HTP se face farmacologic, endoscopic și chirurgical.

Pacientul cu hemoragie digestivă superioară prin ruptura varicelor esofagogastrice se spitalizează în secția de terapie intensivă și necesită evidența și eforturile comune ale specialiștilor în gastroenterologie, endoscopie digestivă, chirurgie și radiologie intervențională.

Principii de tratament sunt:

1. stabilizarea hemodinamică (înlocuirea rapidă a pierderii sanguine prin transfuzii pentru menținerea unui volum intravascular eficient);
2. terapia hemostatică (inclusiv transfuzie de plasmă proaspăt congelată, de masă trombocitară în caz de trombocitopenii severe);
3. administrarea substanțelor vasoconstrictoare, care diminuând fluxul de sânge în teritoriul splanhnic, vor reduce sau chiar opri hemoragia;
4. tamponarea cu balon a varicelor utilizând sonde cu lumen triplu (Sengstaken-

Blakemore) sau cvadruplu (Minnesota) - mai rămâne a fi o metodă pe larg utilizată mai cu seamă în clinicile unde metodele endoscopice, radiologice și chirurgicale moderne încă nu se realizează;

5. scleroterapia endoscopică a varicelor (injectarea substanțelor sclerozante direct în varice: moruat de sodiu 5%, tetradecil-sulfat de sodiu 1%, oleat de etanolamină 5%); se produce un proces inflamator care va determina fibroza vasului;

6. ligatura endoscopică a varicelor (*band ligation*) cu inele elastice;

7. obturare prin adezivi biologici;

8. aplicare de clipuri;

9. șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular (TIPS) reprezintă o modalitate de tratament invaziv nechirurgical. Metoda constă din introducerea sub control radioscopic prin vena jugulară a unui cateter până la nivelul venelor hepatice. Pe această cale se puncționează vena portă dreaptă și se fixează un tub care realizează o șuntare intrahepatică între sistemul venos port și cel cav. Colabarea varicelor esofagiene este primul semn al permeabilității șuntului.

10. tratamentul chirurgical al HTP (*șunturi selective* care decomprimă întreg sistemul portal și *șunturi neselective* care scad presiunea numai în varice);

11. transplantul hepatic în HTP cirogenă.

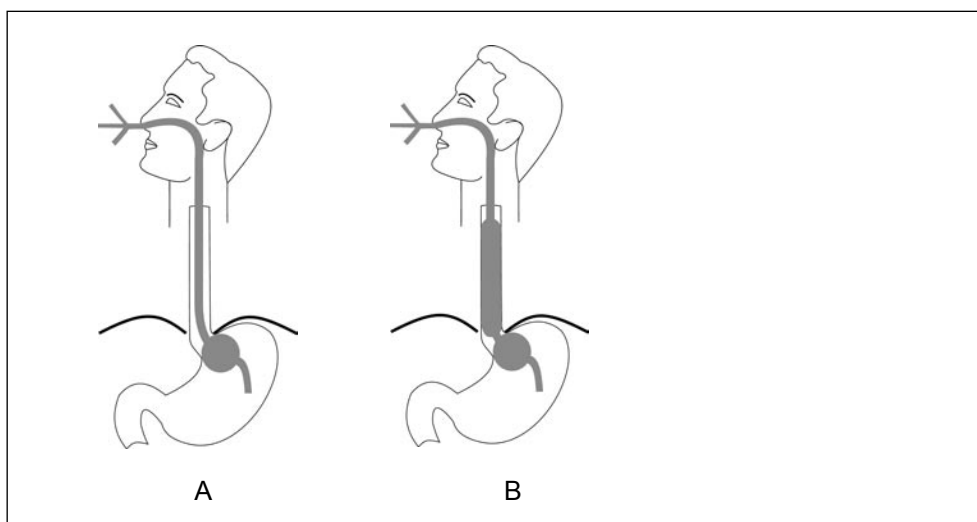


Fig. 10.17

Tamponajul cu sondă în hemoragia din varice esofagiene (schemă).
Sonda Sengstaken-Blackmore comprimă varicele esofagiene.

Agenții vasoconstrictori splanhnici ca vasopresina și somatostatina sunt utilizați doar în episodul hemoragic acut. Dezavantajul lor de bază este durata scurtă de acțiune. Însă, terlipresina, care este un analog sintetic al vasopresinei, are o perioadă de înjumătățire mai lungă; se administrează în bolus câte 2 mg fiecare patru ore, iar după oprirea hemoragiei doza se înjumătățește. și analogul sintetic al somatostatinei, octreotidul, este considerat foarte efektiv în controlul hemoragiei acute din varicele esofagiene. Octreotidul mai are efect benefic asupra funcției renale la pacienții cu ciroze hepatice, îmbunătățind echilibrul sodic.

Tratamentul hipotensor portal îndreptat spre prevenirea primului episod de hemoragie digestivă superioară este bazat pe următoarele concepții:

1. reducerea debitului cardiac;
2. vasoconstricție splanhnică în patul arterial cu reducerea afluxului venos portal;
3. venodilatație splanhnică;
4. reducerea rezistenței vasculare intrahepatice;
5. reducerea volumului plasmatic.

Beta-blocantele neselective au efecte atât asupra circulației sistemice, cât și splanhnice. Propranololul reduce fluxul portal prin scăderea debitului cardiac (blocarea receptorilor β_1) și prin vasoconstricție splanhnică (blocarea receptorilor β_2 și necontrabalansarea receptorilor α -adrenergici). Se consideră că dozele de propranolol, care

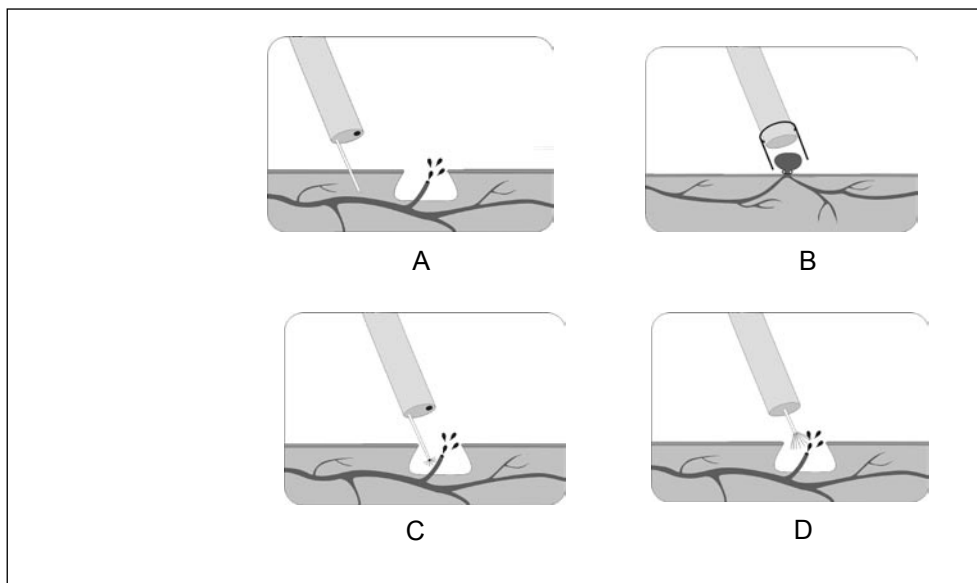


Fig. 10.18

Abordări endoscopice ale varicelor esofagiene.
 A - injectarea de produse sclerozante; B - ligatura elastică (bandare);
 C - diatermocoagulare; D - fotocoagulare cu laser.

reduc frecvența cardiacă cu 25% din frecvența bazală, ar avea efecte hemodinamice semnificative asupra circulației splanhnice. Dozele inițiale sunt de 20 mg de două ori pe zi, crescându-se pozitiv până la 160-240 mg/zi. Nadololul poate înlocui propranololul, deoarece are un timp de înjumătățire prelungit, care permite o administrare unică zilnică, este hidrosolubil, nu trece bariera hematoencefalică și se elimină renal. Se administrează câte 80 mg/zi. Carvedilolul, fiind un β -blocant cu proprietăți vasodilatatoare este considerat superior propranololului. Se administrează în doze mici (3,125 mg x 2 ori în zi cu creșterea dozei până la 12,5 mg/zi).

Nitrații (nitroglicerina, isosorbit-5-mononitrat, isosorbit dinitrat) reduc presiunea portală prin vasoconstricție splanhnică reflexă, reducerea rezistenței intrahepatice, reducerea rezistenței vasculare în circulația colaterală. Isosorbit-5-mononitratul are avantaje față de ceilalți nitrați grație lipsei metabolizării hepatice și se administrează în doze 20-40 mg/zi divizat în două prize.

Asocierea β -blocanțelor neselective cu nitrații (propranolol + isosorbit-5-mononitrat) este definită ca meniu fix "a la carte" și e recomandată spre utilizare largă la pacienții cu HTP cirogenă.

Spironolactona (doza de 100 mg/zi) își manifestă efectul hipotensor portal prin două mecanisme: reducerea volumului plasmatic (atenuând circulația hiperdinamică observată la pacienții cu ciroză hepatică) și prin efectul antifibrotic (diminuând rezistența la flux). Se recomandă a fi administrată în asociere cu β -blocanțele neselective și nitrații.



Fig. 10.19
Bandare endoscopică a varicelor esofagiene.
(Colecția doctor Istrate V.)

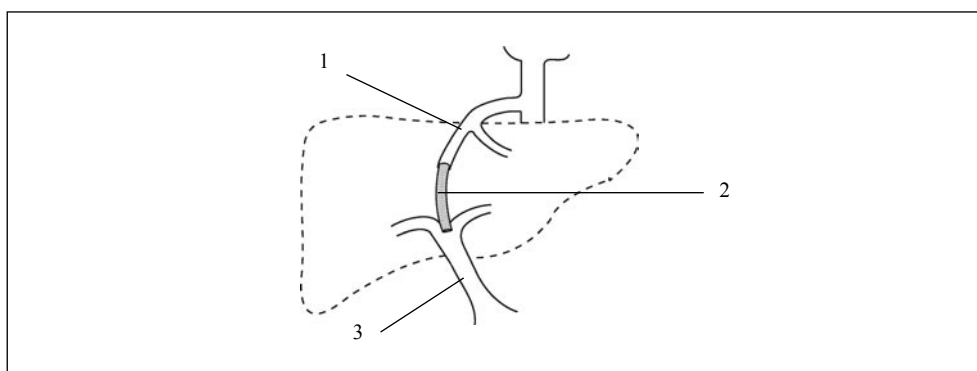


Fig. 10.20

Schema șuntului porto-cav intrahepatic transjugular (*TIPS - transjugular intrahepatic portosystemic shunt*).

1 - vena suprahepatică dreaptă; 2 - stentul porto-cav intrahepatic; 3 - vena portă.

Inhibitorii enzimei de conversie (captoprilul, enalaprilul, lisinoprilul ș.a.), dar mai ales antagoniștii receptorilor angiotensinei II (în primul rând losartanul), au fost propuși în calitate de hipotensori portalii. Mecanismele care condiționează eficacitatea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II sunt:

1. inhibă inducerea eliberării catecolaminelor de către angiotensina II și stimularea sistemului nervos simpatic (rezistența portală crescută e cauzată și de sistemul adrenergic excitat);

2. descresc secreția aldosteronului și, concomitent cu accelerarea eliminării sodiului și apei, micșorează gradul hidremiei și descresce presiunea portală la pacienții cu ciroză hepatică;

3. blochează AT_2 , stimularea căreia, la rândul ei, induce o contracție a celulelor hepatice stelate, care sunt considerate ca reglatori ai fluxului sanguin sinusoidal.

Losartanul este indicat în doze 7,5-25 mg/zi într-o singură priză, având în vedere controlul tensiunii arteriale.

De regulă, tratamentul hipotensor portal este combinat, fiind preferat tratamentul medicamentos (meniul fix "a la carte") în asociere cu cel endoscopic.

Tratamentul ascitei din ciroza hepatică este diferențiat pe parcursul evoluției ascitei. Scopul de bază al tratamentului este ameliorarea calității vieții pacientului și nu neapărat lichidarea totală a lichidului ascitic. Ascitele asimptomatice, cu cantități mici de lichid nu necesită tratament, decât reducerea activității fizice și o dietă hiposodată.

Există două scheme principale de tratament al ascitei cirogene:

- tratamentul în trepte (*stepped care*) constă în introducerea progresivă a tratamentului. Se începe cu dietă hiposodată, iar în lipsa răspunsului se asociază spironolactona începând cu doza de 100 mg/zi, care poate fi majorată până la 400 mg/zi.

În cazul lipsei de răspuns se adaugă furosemidul în doza inițială de 40 mg/zi și care poate fi crescută până la 160 mg/zi și mai mult.

- schema rapidă (preferată de medicii practicieni) constă în administrarea concomitentă a furosemidului și spironolactonei, dozele inițiale fiind de 40 mg/zi și 100 mg/zi respectiv, care ulterior pot fi dublate și redublate până la obținerea unei diureze pozitive adecvate.

Administrarea asociată a unui diuretic economizator de potasi și a unui diuretic care pierde potasiul este foarte reușită, deoarece presupune menținerea balanței potasiului. Diureticele de ansă alternative sunt torasemidul, acidul etacrinic, iar diureticele care păstrează potasiul - triamterenul și amiloridul.

Tratamentul ascitei necesită monitorizarea obligatorie a diurezei și ionogramei.

Ascita refractară este definită prin lipsa răspunsului terapeutic în condițiile dietei hiposodate și tratamentului diuretic. Tratamentul ei constă în paracenteze repetate, preferențial în volum de 4-6 litri, asociate cu administrarea de albumină umană desodată și revenirea ulterioară la un program diuretic adecvat. Paracenteza totală, cu evacuarea completă a lichidului ascitic într-o singură sedință este recomandată în paralel cu perfuzia soluției de KCl, albumină umană desodată, dextran. În lipsa răspunsului este indicat șuntul peritoneovenos (de tip Le Veen, Denver), șuntul porto-cav intrahepatic transjugular (TIPS), anastomoze porto-cave chirurgicale, transplantul hepatic.

Tratamentul peritonitei bacteriene spontane trebuie început imediat ce diagnosticul a fost stabilit cu antibiotice ce îndeplinesc câteva condiții obligatorii: spectru larg, minimă hepatotoxicitate, nefrotoxicitate. Deoarece, cel mai frecvent în lichidul ascitic sunt depistate bacterii aerobe gram-negative din familia *Enterobacteriaceae*, antibioticul selectat trebuie să acopere și acest spectru bacterian. Sunt recomandate cefalosporinele de generația a III-a: cefotaxim (2 g la fiecare 12 ore, i. v.; în cazuri severe - 2 g la fiecare 8 ore sau chiar la fiecare 6 ore), ceftriaxon, ceftazidim.

Fluorochinolonele (ciprofloxacina, pefloxacina, ofloxacina) și-au demonstrat eficacitatea atât în tratamentul, cât și în profilaxia peritonitei bacteriene spontane.

Principiile de **tratament al encefalopatiei hepatice** derivă din ipotezele care sunt propuse spre a lămurii patogenia acestei tulburări. Măsurile terapeutice care rees din ipoteza acțiunii toxice a amoniacului presupun următoarele:

- reducerea aportului de proteine alimentare (proteinele vegetale sunt mai bine asimilate și se aleg cele ce produc mai puțin aminoacizi aromatici și metionină);
- combaterea constipației și asigurarea unui tranzit intestinal normal;
- inhibarea activității florei bacteriene producătoare de amoniac (neomicină 3-6 g/24 ore timp de 2-3 zile, apoi 1-2 g/24 ore încă 7-8 zile, metronidazol 0,25 g la fiecare 8 ore). Dizaharidele sintetice (lactuloza, lactitolul) prin degradarea lor în colon scad

pH-ul fecal de la 7 la 5, inhibând bacteriile amoniogene și producând acizi grași cu lanț scurt suprimă absorbția amoniacului neionizat. De asemenea, grație acțiunii laxative osmotice dizaharidele sintetice scad timpul de tranzit intestinal, micșorând astfel timpul disponibil pentru producerea și absorbția amoniacului. Este justificată asocierea dizaharidelor sintetice cu neomicina.

- repopularea intestinului cu specii bacteriene ce nu produc urează: *Lactobacillus acidophilus* sau *Enterococcus faecium*;

- administrarea amoniofixatoarelor (acidul glutamic, acidul aspartic, combinații arginină-glutamat, ornitin-alfa-cetoglutarat, ornitin-aspartat).

Măsurile terapeutice care derivă din ipoteza falșilor neurotransmițători presupun administrarea de aminoacizi cu lanț ramificat (leucină, valină, izoleucină).

Administrarea de antagoniști benzodiazepinici (flumazenil câte 1 mg i.v. în bolus fiecare 2-4 ore), este în conformitate cu ipoteza GABA-benzodiazepinică și își manifestă efectul prin scăderea tonusului GABA-ergic, GABA fiind principalul neurotransmițător inhibitor implicat în patogeniza encefalopatiei hepatice.

Tratamentul hipersplenismului constă în administrarea nucleinatului de sodiu (0,3 g de 3-4 ori/zi, de la 2 săptămâni până la 3 luni), pentoxilului (0,2 g de 3 ori/zi, 2-3 săptămâni), eritropoietinei - 4 mii UI/zi, 7-10 zile, trombopoetinei (stimulează dezvoltarea megacariocitelor și producerea de trombocite), masei eritrocitare, masei trombocitare, corticoizilor (prednisolon 0,5-1,0 mg/kg masă corp cu mișorarea ulterioară a dozei).

Se consideră că tratamentul menționat poate ameliora gradul hipersplenismului, iar splenectomia îl rezolvă definitiv. Embolizarea splenică, șunturile chirurgicale, TIPS-ul reduc gradul hipersplenismului, iar transplantul hepatic reprezintă tratamentul cel mai eficace pentru hipersplenismul asociat cirozei hepatice.

Transplantul hepatic este unica metodă de vindecare a cirozei prin îndepărtarea ficatului cirotic și rămâne a fi soluția ideală de tratament.

De reținut

Ciroza hepatică definește morfologic restructurarea arhitectonicii hepatice normale prin fibroză cicatricială extinsă, regenerare nodulară și necroză hepatocitară.

Cauzele cirozei hepatice sunt multiple. Cele mai întâlnite sunt virusurile hepatice (în special B și C) și alcoolul. Alți factori etiologici pot fi: boli metabolice (hemocromatoza, boala Wilson, deficitul de α_1 -antitripsină, galactozemia), toxine sau medicamente (rifampicină, metotrexat, amiodarona), afecțiuni autoimune, afecțiuni biliare.

Diagnosticul cirozei se bazează pe semne clinice (icter, steluțe vasculare, ascită, hepatosplenomegalie), modificări în testele biochimice (bilirubina, albumina, protrombina), teste imagistice (ecografia, ecografia-doppler, laparoscopia, puncția biopsie hepatică).

Complicațiile principale ale cirozei sunt icterul, hemoragia variceală, ascita, encefalopatia hepatică, peritonita bacteriană spontană, cancerul hepatic.

Obiectivele tratamentului vizează: îndepărtarea agentului etiologic (alcoolul sau virusul), tratamentul și profilaxia hemoragiei variceale, tratamentul simptomatic al ascitei după excluderea peritonitei bacteriene spontane prin restricție alimentară, infuzie de albumine și terapie diuretică moderată, administrarea lactulozei în encefalopatia hepatică, *screening*-ul periodic pentru hepatocarcinom, evaluarea necesității și posibilităților transplantului hepatic.

A *Capitolul XI* FECTIUNILE DE CĂI BILIARE

DISKINEZIILE BILIARE

Diskineziile biliare reprezintă tulburări funcționale de tonus și motilitate ale căilor biliare extrahepatice.

Se clasifică în funcție de structurile musculare ale tractului biliar interesate (vezicula biliară, ductul cistic și sfincterul Oddi) și în funcție de tipul dereglării (hiperkinezie/hipokinezie, hipertonie/hipotonie).

Etiopatogenie

Predomină la sexul feminin (condiționate hormonal), în decada de vârstă 30-40 ani. Diskineziile biliare hipertone se întâlnesc frecvent la persoanele de vârstă tânără, iar cele hipotonice - la persoanele de vârstă mai avansată.

Diskinezia biliară "pură", funcțională sau primară nu are substrat anatomic; diskinezia biliară secundară se instalează pe fondalul unor modificări organice preexistente (stenoză oddiană benignă, inflamații, colecistoze).

Tulburările diskinetice ale căilor biliare se pot asocia cu afecțiuni digestive (hepatită, duodenită, ulcer gastroduodenal, pancreatită), procese inflamatorii abdominale (afecțiuni ginecologice, apendicita cronică). Parazitozele intestinale, diabetul zaharat, alte afecțiunile endocrine, spasmofilia, nevrozele evoluează frecvent cu manifestări diskinetice biliare.

Diskineziile veziculi biliare

Hipotonia veziculară

Se caracterizează prin reducerea activității contractile a veziculi biliare, cu evacuare incompletă și întârziată.

Tabloul clinic este caracterizat de dureri de intensitate mică, cu caracter surd, apăsător sau de distensie, deseori îndelungate, cu intensificări periodice și disconfort în hipocondrul drept, gust amar, grețuri, balonări, migrene. Colicile biliare lipsesc, constipația este frecventă, pe fondalul căreia uneori apar episoade diareice. Durerile se jugulează la ingerarea hrăni, administrarea preparatelor colagoge și efectuarea sondajului duodenal.

La examenul obiectiv mai frecvent bolnavii sunt apatici, ipohondrici, uneori irascibili; foarte rar mucoasele vizibile au nuanță ușor subicterică. Poate fi palpată vezicula biliară supraextinsă.

Hipertonie veziculară

Constă în tonicitatea bazală crescută, pe fondul căreia stimulările colecistokinetice produc contracții puternice ale colecistului. Se manifestă clinic prin colici biliare de intensitate variabilă, ce apar la 3-4 ore postprandial.

Între colici durerea poate lipsi; pacientul acuză senzație de greutate în hipocondrul drept, precum și intoleranță la alimentele colecistokinetice, amărăciune în gură, grețuri, vome cu conținut bilios, arsuri epigastrice, constipație sau diaree, migrenă.

Tabloul clinic poate fi ușor confundat cu litiaza biliară.

Examenul obiectiv este normal sau, cel mult, evidențiază o sensibilitate la presiune în zona proiecției colecistului.

Hiperkinezia veziculară

Constă în hiperexcitabilitate și hipercontractilitate veziculară, cu golire la impulsuri colecistokinetice minimale, frecvent intraprandial ("veziculă iritabilă"). Se manifestă prin colici intraprandiale, urmate de diaree "biliară" (scaune moi, verzui), ce atenuază complet simptomatologia.

Diskineziile sfincterului Oddi

Termenul de **disfuncție a sfincterului Oddi** (SO) definește o tulburare de contractilitate a sfincterului Oddi, care se manifestă clinic prin simptomatologie de tip biliar și/sau pancreatic. Disfuncția sfincterului Oddi include stenoza papilară (organică) și diskinezia sfincterului Oddi (tulburare pur funcțională) (*tabelul 11.1*).

Hipertonia oddiană

Constă în contracția prelungită a sfincterului Oddi, care împiedică evacuarea bilei în duoden. Survine la 5-10 % dintre pacienții cu sindrom postcolecistectomic, poate apărea și în alte boli asociate (pancreatice, rezecții gastrice Bilroth II), intestin iritabil, spasmofilie.

Clinic se manifestă prin dureri postprandiale cu caracter colicativ, cu sediul în hipocondrul drept, în epigastru sau paraombilical, ce pot dura minute, rar ore, pot fi însoțite de grețuri, vărsături, rareori subicter.

Se disting două tipuri de diskinezii oddiene hipertone - biliar și pancreatic - care au în comun durerea colicativă în etajul abdominal superior, dar se deosebesc

Tabelul 11.1

ETIOLOGIA ȘI PATOGENEZA DISFUNCȚIEI SFINCTERULUI ODDI

Disfuncția	Etiologie	Patogeneză
Stenoza sfincterului Oddi	Fibroză Hiperplazie glandulară Hipertrofie musculară Hiperplazie musculară Hipertonicitate musculară (spasm)	Obstrucție luminală
Diskinezia sfincterului Oddi	Incoordonare neuromusculară	Creșterea presiunii bazale a SO Contrații fazice ale SO de mare amplitudine Răspuns paradoxal la CCK Creșterea frecvenței contrațiilor SO Creșterea numărului contrațiilor retrograde ale SO

prin creșterea enzimelor de colestază în ser cu o ușoară dilatare a căii biliare principale (tipul biliar) sau majorarea amilazelor în ser cu o ușoară dilatare a ductului Wirsung (tipul pancreatic).

În funcție de manifestări, diskinezia oddiană se clasifică în certă (tip I), probabilă (tip II) sau posibilă (tip III - singura manifestare fiind durerea).

Insuficiența (hipotonia) oddiană

Reprezintă incompetența sfincterului Oddi, care permite scurgerea interdigestivă a bilei în duoden, fără o ritmare prandială. Apare mai frecvent la vârstnici și după sfincterotomia endoscopică sau chirurgicală. Se manifestă clinic prin diaree biliară, postprandială sau fără legătură cu alimentația, care în timp, conduce la sindrom de malabsorbție.

Investigații paraclinice

Dintre explorările diagnostice, cele imagistice prezintă importanță.

Colecistografia orală - cândva standardul de aur pentru diagnosticul diskineziilor veziculare, astăzi practic s-a renunțat la această metodă.

Hipotonia veziculară

- veziculă mare, hipotonă (se deformează în raport cu poziția bolnavului), opacifiată (din cauza întârzierii mixării bilei stagnate cu cea nou venită, care conține substanță de contrast) cu fundul aplatizat;

- răspuns slab la prânzul de probă sau colecistokinină;

- substanța de contrast poate persista în colecist câteva zile.

Hipertonie veziculară

- colecist cu dimensiuni reduse, cu regiunea infundibulocistică vizibilă și evacuare redusă după prânzul gras sau administrare de colecistokinină, deseori însoțită de dureri.

Hiperkinezia veziculară

- colecist cu volum normal, cu evacuare accelerată și intensă la stimulare.

Ecografia este metoda cel mai des utilizată, având multiple avantaje (neinvazivă, cost redus, se poate repeta de câte ori este nevoie), permite utilizarea testelor dinamice (prânz standard, testul cu colecistokinină), care cuantifică fracția de ejecție a colecistului, volumul său bazal și rezidual.

Scintigrafia biliară permite cuantificarea fracției de ejecție a colecistului și a tranzitului bilei în duoden.

Manometria biliară (oddiană) - reprezintă standardul de aur în explorarea diskineziilor oddiene, dar nu se efectuează decât în centrele de excelență care dispun de aparatură și endoscopist cu experiență în efectuarea colangiopancreatografiei retrograde endoscopice.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică oferă elemente importante în favoarea diagnosticului de diskinezie oddiană:

- aspectul endoscopic normal al papilei (spre deosebire de stenoza papilară);
- dilatarea coledocului (diametrul > 12 mm) și întârzierea eliminării substanței de contrast (> 45 minute);
- dilatarea canalului Wirsung (> 5 mm) și întârzierea eliminării substanței de contrast.

Diagnosticul insuficienței oddiene este confirmat radiologic (pneumobilie și pătrunderea bariului în coledoc), colangiografic (substanța de contrast nu este reținută în coledoc) și scintigrafic (trecerea rapidă a radiotrasorului în duoden).

Diagnosticul diferențial în diskineziile biliare

Diagnosticul diferențial este laborios, tabloul clinic fiind asemănător într-un număr mare de patologii:

- *afecțiunile inflamatorii ale veziculei și căilor biliare*, tabloul clinic al cărora se caracterizează prin îngroșarea pereților veziculei biliare, schimbări ale componenței bilei; sunt prezente semnele de inflamație;
- *microlitiază*, mai ales când episoadele dureroase sunt însoțite de subicter tranzitoriu;
- *afecțiuni extraveziculare*: dispepsie neulceroasă, ulcer gastroduodenal, colopatii funcționale, parazitoză digestivă, hepatită cronică, afecțiune renală;
- *obstacol organic al căilor biliare*: oddita scleroasă, stenoza coledociană, pancreatita cronică cu compresiune coledociană, tumori ale căilor biliare.

Tratament

În *hipotonia veziculară* se indică:

- produse alimentare colecistokineticice - uleiul de măsline și floarea soarelui, unt, smântână, gălbenuș de ou;
- crenoterapia cu ape minerale bicarbonate sau clorurate este utilă la o parte din bolnavi;
- drenajul biliar medicamentos se realizează cu agenți colagog-coleretici: extracte din plante (infuzie din iarbă de iepurar, infuzie din iarbă de coada șoarecelui, tinctură din gălbenele, colosas - extract din fructe de măceș), săruri biliare sau eteri aromați;
- sondaje "oarbe" (fără sondă) biliare repetate cu folosirea substanțelor cu efect colecistokinetic (sulfat de magneziu, xilit, sorbit);
- preparatele spasmolitice sunt contraindicate.

În *diskineziile hipertone*:

- mese mici, fracționate, evitarea alimentelor colecistokineticice;

- ape minerale degazate, cu grad scăzut de mineralizare, încălzite în prealabil;
- preparate neurotrope cu acțiune sedativă (preparate de brom);
- preparate colespasmolitice (coletitice) - produc scăderea tonusului căilor biliare, jugulează sindromul dolo și facilitează eliminarea bilei. Prioritate în aceste cazuri o au spasmoliticele miotrope de tip papaverinic (papaverina, drotaverina, mebeverina, pipoxolanul) și îndeosebi cele vegetale (tinctura de arnică, tinctura de valeriană, infuzia de poșarniță). Antispasticele neurotrope, de asemenea, relaxează musculatura tubului digestiv și căilor biliare (atropina sulfat, platifilina hidrotartrat, metilscopolamina).

În *hiperkinezia veziculară* tratamentul constă în restrângerea consumului de alimente colecistokinetice și în administrarea de miorelaxante și anticolinergice, uneori tranchilizante și corectarea spasmofiliei.

Profilaxia

Profilaxia diskineziilor veziculei biliare constă în normalizarea regimului de muncă și odihnă; alimentație rațională; evitarea maximă a situațiilor de stres; tratarea la timp a dereglărilor sistemului nervos.

COLECISTITA ACUTĂ

Colecistita acută este o 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).

Afecțiunea se manifestă de regulă ca o complicație a litiazei veziculare (90% din cazuri). Incidența reală este greu de stabilit (cazuri ce nu se internează). Poate surveni la orice vârstă, dar mai frecvent și cu o gravitate mai severă la decadele de mijloc și după vârsta de 60 ani.

Etiopatogenie

Elementul principal în producerea colecistitei acute îl reprezintă *staza biliară*, care în 90-95% cazuri este secundară blocării canalului cistic de către un calcul (colecistită acută litiazică), mult mai rar patologia se dezvoltă secundar unor malformații ale cisticului, torsionări sau angulări ale colului, din cauza unei adenopatii sau cancer de vecinătate. Staza favorizează lezarea mucoasei veziculare, eliberarea unor enzime intracelulare și declanșarea unei cascade de mediatori ai inflamației. Ulterior intervine *infecția bacteriană* și *ischemia peretelui vezicular*, care predispun la necroză și perforație. Infecția poate pătrunde în colecist pe cale sangvină, biliară, limfatică (mult mai rar), speciile bacteriene mai frecvent izolate fiind *E.coli*, specii de *Klebsiella*, *Staphylococcus* și *Clostridium*.

Colecistita acută alitiatică este generată de variate condiții etiologice, prin mecanisme patogenetice diferite, dar realizând în final ischemia.

Inflamația veziculei biliare se crede a fi produsă ca urmare a deconjugării bilei, prin bacterii ce au în bagajul enzimatic glucoronidaze sau prin apariția lizolecitelinelor.

Morfopatologie

Se disting trei forme anatomoclinice, care reprezintă etapele evolutive ale colecistitei acute cu particularitățile sale de exprimare morfopatologică:

- *colecistita catarală*, care se caracterizează prin edemul peretelui veziculei biliare;

- *colecistita flegmonoasă*, exprimată printr-un perete mult îngroșat; microscopic se decelează o infiltrație leucocitară și chiar microabcese parietale;

- *colecistita gangrenoasă* cu alterare profundă a peretelui vezicular și posibila migrare transparietală a microbilor și constituirea peritonitei.

Tabloul clinic

Criza acută în *colecistita acută litiazică* este adeseori precipitată de o masă copioasă, bogată în grăsimi și se caracterizează prin instalarea relativ bruscă a unei dureri (intense, constante, uneori insuportabile), localizată în hipocondrul drept și epigastru. Durerea poate iradia tipic - în aria interscapulară, în omoplatul și umărul drept și atipic - în regiunea lombară, cecală și în hipocondrul stâng; cedează în cazuri necomplicate în 12-18 ore.

Criza dureroasă este însoțită de balonări, grețuri, vomă, care apare la 75% dintre pacienți și în jumătate din cazuri ea ameliorează simptomatologia. Icterul apare rareori în fazele precoce (persistent sau sever în litiaza coledociană).

Semnele generale sunt dominate de sindromul infecțios: febră 38-40° C, frisoane repetate, stare de rău, cefalee. Apariția frisoanelor și oscilațiilor mari febrile denotă instalarea unei complicații (empiem, gangrenă sau perforație a colecistului).

La examenul obiectiv - bolnavul stă nemișcat, evită orice atingere a regiunii prehepatice și decubitul lateral stâng. Abdomenul apare balonat cu apărare musculară în hipocondrul drept. Învingând această rezistență musculară se poate palpa vezicula biliară (o formațiune elastică dureroasă); se determină semnul Murphy (durere apărută în timpul unei inspirații profunde, cu oprirea acesteia la palparea sub rebordul costal drept). La unii pacienți se observă colorația icterică a tegumentelor. În cazuri mai severe se poate palpa un plastron colecistic.

Colecistita acută alitiatică este relativ rară (5-10%) și afectează mai frecvent bărbații peste 50 ani. Se dezvoltă mai ales după politraumatisme, arsuri majore, post-operator (după intervenții abdominale extrabiliare sau ortopedice), postpartum (în condiții de travaliu prelungit).

Tabloul clinic este asemănător formei litiazice; uneori febra poate precede durerea și apărarea musculară abdominală; în momentul diagnosticării jumătate din cazuri sunt deja complicate.

Forme clinice

Sunt în concordanță cu aspectele anatomopatologice descrise.

Colecistita catarală se manifestă evolutiv benign; se exprimă prin febră 38-39° C, care cedează la tratamentul medicamentos, uneori contribuie la cronicizare.

Colecistita purulentă debutează brusc cu febră în jur de 40° C, cu frisoane în repetiție, dureri pronunțate, vărsături, uneori diaree. Procesul inflamator nu este influențat de tratament; durerile persistă sau se agravează. Poate conduce spre abcedare (fistule externe sau interne și, mai rar, peritonită bilioasă). Pericolecistita evoluează cu un plastron dur, care se extinde.

Colecistita acută emfizematoasă sau gangrena gazoasă este forma cea mai severă, întâlnită mai frecvent la vârstnici și diabetici. Starea generală este profund alterată, datorită toxemiei septice și durerii intense. Este produsă de bacterii anaerobe (tip *Clostridium*). Semnele locale și generale se află în agravare progresivă, în ciuda tratamentului. Prognosticul nefavorabil este datorat perforării frecvente a colecistului, cu o rată înaltă a mortalității. Nu întotdeauna există o corelare între tabloul clinic și sub-

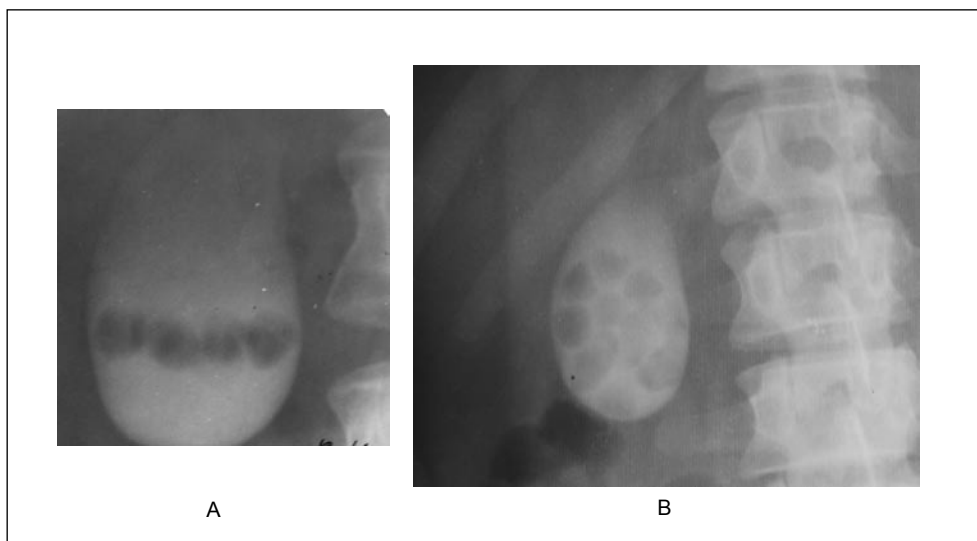


Fig. 11.1

Colecistografia intravenoasă pune în evidență:

A - calculi dispuși orizontal, radiotransparenți în formă de "gard" la fundul veziculei biliare de dimensiuni mari;

B - multipli calculi radiotransparenți ce ocupă practic toată suprafața veziculei biliare.

stratul morfofpatologic, putem avea o simptomatologie săracă într-o formă gangrenoasă și foarte zgomotoasă într-o colecistită catarală.

Explorări paraclinice

Investigațiile biologice relevă o leucocitoză cu neutrofilie marcată, VSH accelerată. Bilirubina serică este ușor crescută chiar în absența obstrucției de căi biliare. Adeseori sunt crescute aminotransferazele și fosfataza alcalină, precum și amilaza serică. Glicemia crește uneori, traducând și o afectare pancreatică.

Ecografia abdominală prezintă cea mai mare valoare diagnostică deoarece pune în evidență prezența calculilor, modificările parietale (îngroșarea peste 3 mm și dedublarea peretelui veziculei), distensia colecistului (peste 40 mm diametrul transversal), colecții periveziculare sau prezența gazelor în peretele colecistului, pneumobilia (în forma gangrenoasă).

Colecistoscintigrafia se bazează pe extracția hepatică a derivaților de acid iminodiacetic marcați cu ^{99m}Tc . În colecistita acută vezicula biliară este exclusă scintigrafic, în condițiile vizualizării căilor biliare.

Radiografia abdominală simplă se poate efectua în urgențe, evidențiind cazurile de calculi radioopaci, vezicula de porțelan sau bila calcică, imagini hidroaerice în aria veziculară în cazul colecistitei gangrenoase, iar în caz de perforație a colecistului - semiluna gazoasă subdiafragmatică.

Tomografia computerizată și RMN nu sunt explorări de rutină; se apelează la ele în cazuri atipice de colecistită acută la diabetici, formațiuni tumorale în abdomenul superior, suspjecție de colecistită gangrenoasă, abcese pericolecistice.

Diagnostic diferențial

Afecțiunile care se confundă cu colecistita acută sunt ulcerul gastric sau duodenal perforat, pancreatita acută, apendicita acută înalt situată, cancerul colonic perforat, diverticuloza flexurii colice drepte, abcesele hepatice, hepatita acută, pneumonia bazală dreaptă complicată cu pleurezie diafragmatică, cancerul veziculei biliare, sindromul Fitz-Hugh-Curtis (perihepatită ce apare la femeile cu proces infecțios al tractului genital), colică ureterală dreaptă.

Confirmarea etiologiei nelitiazice a unei colecistite ridică problema unei periarterite nodoase cu interesarea arterei cistice (entitate rar întâlnită).

Durerea de tip colicativ cu localizare epigastrică, însoțită de febră cu sau fără apărare musculară, colescintigrafie pozitivă și modificările ultrasonografice reprezintă elemente esențiale de diagnostic pozitiv pentru colecistita acută.

Complicații

Hidropsul vezicular este consecința persistenței obstrucției canalului cistic. Formarea hidropsului este precedată de un episod dureros biliar. Se însoțește de durere moderată spontană sau la palpare. Se palpează colecistul destins sub formă de masă elastică mobilă.

Piocolicistul decurge cu alterarea stării generale, accentuarea stării febrile și a durerilor în hipocondrul drept.

Perforația colecistului rezultă din formarea unui abces pericolectic.

Colangita acută este definită prin triada Charcot, care este reprezentată de colică biliară, icter și febră hectică.

Septicemia secundară unei colecistite acute sau fistulei biliodigestive este produsă de germeni Gram negativi, putându-se afla la originea sindromului de insuficiență multiorganică.

Pancreatita acută poate fi și ea o complicație a colecistitei acute.

Fistulele biliare

Fistula *biliodigestivă* (între coledoc și duoden) nu are o simptomatologie specifică, dar este sugerată de angiocolite repetate, dureri colicative în hipocondrul drept sau instalarea ileusului biliar. Confirmarea se face prin radiografia abdominală simplă (decelarea pneumobiliei), prin examenul ecografic sau prin evidențierea refluxului baritat în căile biliare la examenul radiologic baritat descendent (*fig. 7.19*).

Fistula *biliocolică* se manifestă clinic prin dureri abdominale, angiocolită și diaree; confirmarea diagnosticului se face prin scintigrafia biliară cu ^{99m}Tc (aparitia precoce a radiotrasorului în colon și lipsa acestuia în intestinul subțire proximal).

Tratament

De obicei colecistita acută cedează la tratamentul conservativ: repaus fizic și alimentar, administrarea analgezicelor (este preferată morfina - relaxează sfincterul Oddi), antispasticelor. Dintre antibiotice va fi preferată ampicilina (care se elimină pe cale biliară), asociată cu cefalosporine, gentamicină.

Indicațiile terapiei chirurgicale pot fi reduse la:

- durere intensă persistentă;
- febră de tip supurativ însoțită de tahicardie;
- agravarea apărării musculare;
- extinderea plastronului abdominal;
- apariția icterului însoțit de frison, indicând instalarea colangitei.

În situațiile de urgență majoră, în cazul complicațiilor (gangrenă sau perforație) cu instalarea peritonitei biliare difuze se realizează colecistectomia și drenarea spațiului subhepatic. De asemenea, colecistectomia se efectuează datorită riscului mare de recidivare a crizelor.

COLECISTITA CRONICĂ

Colecistita cronică este o boală cu evoluție recidivantă, care are la bază inflamația cronică a peretelui colecistului (de regulă în legătură cu colelitiaza) cu dereglarea secundară a funcțiilor secretorii și motorii. Durata bolii este mai mare de șase luni.

Se întâlnește mai frecvent la femeile de vârstă medie.

Etiopatogenie

Este provocată mai frecvent de microflora condiționat-patogenă (*E.coli*, *Proteus spp.*, stafilococi, enterococi) și mai rar de flora patogenă (*Shigella*, bacilul tifosului abdominal), virusuri sau protozoare. Microbii pătrund în vezicula biliară pe cale hematogenă (cea mai frecventă), sursa de infecție fiind patologia nazofaringelui și a sinusurilor paranazale, afecțiunile cavității bucale, organelor urogenitale, leziunile virale ale ficatului. În cazul afecțiunilor tractului digestiv calea de pătrundere poate fi limfogenă (infecție ascendentă) sau din căile biliare intrahepatice (infecție descendentă).

Uneori colecistita cronică se datorează invaziei de paraziți: giardiază, opistorhoză, ascaridoză ș.a. Inflamației parazitare a veziculei biliare de obicei se asociază complicații multiple - colangita, hepatita, ciroza hepatică biliară, pancreatita.

Morfopatologie

La pacienții care nu au suferit niciodată de colecistită acută modificările histologice ale peretelui veziculei se exprimă prin fibroză, infiltrare cu celule rotunde și îngroșare minimă; mucoasa este de obicei intactă.

Colecistita cronică se prezintă prin îngroșarea pereților veziculari, mucoasă netedă și albicioasă - veziculă sclero-hipertrofică. Ulterior se dezvoltă localizat sau difuz țesutul conjunctiv - veziculă sclero-atrofică. În cazurile litiazei biliare se constată leziuni ulcerative, uneori supurații circumscrise și flegmonoase ale peretelui veziculei cu calcificări ale acesteia.

Clasificarea colecistitei cronice

În funcție de prezența calculilor:

- colecistită cronică litiazică;
- colecistită cronică alitiazică;

În funcție de evoluție:

- colecistită cronică recidivantă;
- colecistită cronică permanentă fără acutizări (monotonă);
- colecistită cronică permanentă cu acutizări periodice (intermitentă);

În funcție de gravitate:

- forma ușoară (acutizări 1-2 /an, cu durata de 2-3 săptămâni);
- forma medie (acutizări 5-6 /an, cu durata de 1 lună);
- forma gravă (acutizări 1-2 ori pe lună, complicații);

În funcție de fazele bolii:

- faza de acutizare;
- faza de remisiune incompletă;
- faza de remisiune;

În funcție de complicații:

- pericolecistită;
- colangită;
- tiflită;
- coledocolitiază.

Tablou clinic

Tabloul clinic este nespecific și variat și se manifestă prin *dureri* moderate cu caracter colicativ (ce amintesc colica biliară) sau de jenă în hipocondrul drept sau epigastru, care iradiază în omoplat, claviculă, gât, mâna și umărul drept, rareori în hipocondrul stâng. Durerea, însoțită de *sindromul dispeptic*, este produsă adesea de prânzuri grase (bucate prăjite, ouă, vinuri, bere, aperitive picante), stresuri, suprarăcire, sedentarism; durează câteva zile, mai rar săptămâni.

În perioada de acutizare apare febra, pot fi grețuri, vome, eructații, diaree, senzații de plenitudine în hipocondrul drept, tulburări neurologice (insomnie, irascibilitate). Simptomul caracteristic este regurgitația cu gust amar.

Dintre *simptomele generale* pot fi nervozitatea, fatigabilitatea, scăderea ponderală, astenia, insomnia, tulburări cardiovasculare (extrasistole, crize anginoase).

Icterusul nu este caracteristic; poate apărea la asocierea colangitei.

La percuția abdomenului se poate determina un meteorism moderat. La palparea superficială a abdomenului se determină o sensibilitate ușoară în regiunea veziculei biliare, care uneori se prezintă ca o formațiune netedă, mobilă; alteori, din cauza proceselor cronice inflamatorii - cu indurație locală. Rareori se poate observa o rezistență ușoară a mușchilor peretelui abdominal.

Frecvent se determină următoarele semne:

- Ortner - durere apărută în proiecția veziculei biliare la percuția ușoară cu marginea mâinii pe rebordul costal drept;
- Murphy - durere apărută în timpul unei inspirații profunde la palparea sub rebordul costal drept, soldată cu oprirea respirației;
- Murssy (frenicus simptom) - durere apărută la palparea între piciorușele mușchiului sternocleidomastoideus pe dreapta.

Explorări paraclinice

Hemograma și urograma sunt de obicei normale. La acutizarea procesului apare leucocitoza cu deviere spre stânga, eozinofilie în cazul prezenței paraziților, VSH accelerat. Analiza biochimică a sângelui evidențiază proteina C reactivă pozitivă, sunt majorate transaminazele și amilaza.

Ecografia evidențiază deformația și neomogenitatea colecistului, permite depistarea îngroșării pereților veziculei biliare și precizarea lipsei calculilor.

Colecistografia (rar utilizată) depistează litiaza biliară, relevă schimbarea formei veziculei biliare; frecvent imaginea este neclară din cauza dereglării funcției de concentrare a mucoasei. După administrarea excitantului se observă insuficiența contractilității colecistului. Se pot depista anomalii de formă, poziție, contur, mobilitate; vezicula se menține opacifiată tardiv.

La *sondajul duodenal* deseori nu se poate obține porția B (veziculară) din cauza dereglării funcției de concentrare a veziculei biliare și a refluxului vezicular sau această porție are culoare puțin mai întunecată și frecvent este turbure. În sedimentul bilei se decelează leucocite în cantitate mare, celule epiteliale descuamate, cristale de colesterol și o cantitate mare de mucozități. Se efectuează și examenul bacteriologic al bilei.



Fig. 11.2
CT în colecistita cronică alitiazică relevă dimensiuni majorate ale veziculei biliare cu îngroșarea pereților.

Diagnostic diferențial

În colecistita cronică diagnosticul diferențial se efectuează cu colelitiiza, diskinezia căilor biliare și colangita cronică; de asemenea cu boala ulceroasă, gastrita, duodenita, hepatita, bolile inflamatorii ale intestinului gros, pancreatita cronică, tumori maligne ale tubului digestiv, bolile aparatului uroexcretor. Pentru aceasta se face endoscopia și radioscopia esofagului, stomacului și duodenului, irigoscopia, ecografia ficatului și pancreasului, laparoscopia, urografia excretoare.

Exemple de formulare a diagnosticului

1. Colecistită cronică alitiatică în faza de acutizare, evoluție recidivantă, gravitate medie cu predominarea sindromului dispeptic.

2. Colecistită cronică alitiatică, faza de acutizare, evoluție intermitentă, forma gravă, complicată cu pericolecistită. Sindrom alergic, dispeptic. Giardiază a căilor biliare.

Tratament

Respectarea dietei este importantă atât în acutizare, cât și în remisiune. Se recomandă alimentare frecventă cu porții mici, la ore stabilite, ce contribuie la evacuarea optimă a bilei. Se exclud alimentele prăjite, sărate, afumate, berea, vinul, siropurile, băuturile acidulate, bulioanele concentrate de carne și pește, nucile, cremele. Se recomandă uleiurile vegetale, cașcavalul, brânza de vaci, fasolea, mazărea.

Jugularea sindromului dolor în faza de acutizare.

Se vor administra antispasticele neurotrope (atropina sulfat, platifilina hidrotartrat), antispasticele miotrope (papaverina, drotaverina, mebeverina). Dacă durerea este foarte pronunțată se va recurge la administrarea analgezicelor (promedol), antispasticelor combinate, ce posedă acțiune analgezică și spasmolitică prin influența directă și parasimpatolitică (baralgină, spasmalgon).

Preparatele cu efect spasmolitic se vor administra în cazurile cu predominarea diskineziilor biliare hipertone. În diskineziile hipotone sunt indicate remediile colecistokinetice (contribuie la contracția colecistului și eliminarea bilei) - uleiurile de măsline, cocos și floarea soarelui, sulfat de magneziu, xilit, sorbit.

În acest context (pentru ameliorarea fluxului biliar) se vor indica *sondaje "oarbe"* în care pe nemâncate în poziție culcat pe dreapta bolnavul bea timp de 30 minute cu înghițituri mici 200 ml soluție caldă 10% sulfat de magneziu, după care pe rebordul costal drept se amplasează un termofor pe 1-2 ore. Acest sondaj se recomandă o dată la 5-7 zile, iar pentru profilaxia acutizării - o dată în 2-3 săptămâni. Procedura se va indica în perioada de acalmie a procesului inflamator.

Este necesar de reținut, că preparatele cu efect colecistokinetic și *sondajele "oarbe"* sunt contraindicate în colecistitele litiatice.

Un efect reglator asupra tonusului muscular vezicular îl are metoclopramida (efect prokinetic), care se administrează în diferite tipuri de diskinezii ale căilor biliare.

Terapia antibacteriană se indică când se presupune natura bacteriană a bolii cu date clinice și de laborator ce susțin activitatea procesului inflamator în vezicula biliară. Alegerea antibioticului se face în funcție de agentul patogen depistat în bilă și sensibilitatea lui, excreția biliară și hepatotoxicitatea antibioticului.

Vor fi indicate ampicilina (0,5 g de 4-6 ori/zi), oxacilina (0,25-0,5 g de 4-6 ori/zi înainte de masă), cefoxitim, metronidazol, tetraciclina, aminoglicozide.

Preparatele antibacteriene pot fi folosite în combinație cu colereticele.

În cazul depistării paraziților în bilă se vor administra preparate antiparazitare: în giardioză - metronidazol 0,25 g de 3 ori/zi 5-7 zile.

Anterior se indicau preparate combinate, care conțin bilă și extracte vegetale cu un mecanism de acțiune complex. Dintre acestea pot fi menționate aloholul cu efect coleretic și colespasmolitic, cholenzimul și cholagogul.

În cazurile când tratamentul medicamentos este ineficient și acutizările sunt frecvente se indică tratamentul chirurgical.

LITIAZA BILIARĂ

Litiata biliară este o maladie caracterizată prin formarea de calculi în căile biliare, preponderent în sistemul extrahepatic: veziculă (colelitiata), coledoc (coledocolitiata) și intrahepatic (litiata biliară intrahepatică), boala fiind frecvent asimptomatică și diagnosticată întâmplător la examenul radiologic, în timpul intervențiilor chirurgicale sau cu ocazia unor complicații.

Este o afecțiune relativ frecventă, incidența calculilor crescând cu vârsta (paralel cu creșterea nivelului de trai și duratei medii de viață) și interesând cu predilecție sexul feminin.

Etiopatogenie

Factorii de risc implicați în dezvoltarea litiarei biliare sunt multipli.

Incidența calculilor crește odată cu *vârsta* și *sexul*, fapt ce se explică prin:

- stază veziculară favorizată de sedentarism, reducerea contractilității diafragmului (obezitate, emfizem pulmonar), reducerea aportului alimentar, scăderea secreției de colecistokinină;

- creșterea colesterolemiei și vâscozității bilei;

- alterarea compoziției fizico-chimice și biochimice a bilei;

- factorul hormonal intervine prin acțiunea estrogenilor de a diminua *pool-ul* acizilor biliari și de a majora sinteza hepatică de colesterol, ce determină o frecvență mai mare a bolii la femei; sarcinile multiple favorizează litogeneza (crește colesterolemia, stază în colecist și căile biliare, crește presiunea intraabdominală).

Influența *factorului genetic* este sugerată de aglomerarea familială prin identificarea genelor implicate în predispoziție ereditară de a forma calculi colesterolici.

Unele *boli de nutriție* ca hiperlipoproteinemie, obezitatea favorizează formarea calculilor prin excreția hepatică excesivă de colesterol. Scăderea rapidă a greutateii la persoanele obeze mărește ricul litogen prin mobilizarea accentuată a lipidelor din depozite și excreție biliară sporită a colesterolului.

Diabetul zaharat este incriminat ca și factor predispozant al litogenezei prin favorizarea stazei veziculare secundară unei neuropatii viscerale (diminuarea tonusului colinergic), afectarea pancreasului și prin hiperlipoproteinemie.

O serie de *medicamente* pot avea rol litogen:

- hipocolesterolemiantele (clofibrat), care contribuie la sporirea concentrației colesterolului în bilă cu micșorarea concomitentă a sintezei acizilor biliari;

- estrogenii și anticoncepționalele orale dereglează funcția motorie a colecistului și sinteza acizilor biliari, contribuind la stază biliară, sporesc cristalizarea colesterolului din bilă;

- cefalosporinele, în special ceftriaxona, duc la precipitarea moleculelor de calciu, astfel favorizând litogeneza biliară.

Alimentația; este demonstrat rolul favorizant al regimurilor unilaterale și hiper-calorice cu exces de grăsimi și îndeosebi de glucide rafinate, ce provoacă perturbări ale metabolismului lipidic.

Suferințele tubului digestiv, în special ale ileonului terminal (ex. rezecciónia ileală extinsă), sunt însoțite de creșterea riscului litogen prin dereglarea circuitului entero-hepatic al acizilor biliari.

Afecțiuni ale căilor biliare de origine infecțioasă; bacteriile sunt capabile să transforme bilirubina conjugată hidrofilă în bilirubina neconjugată, care este hidrofobă și se depune sub formă de sediment, legându-se cu ionii de calciu cu formarea ulterioară a calculilor pigmentari.

Formarea calculilor biliari necesită anumite condiții litogene și un interval variabil de timp. Calculii biliari se formează prin sedimentarea constituenților biliari normali sau anormali.

Procesul de formare a *calculilor colesterolici* (reprezintă 80% din totalul calculilor biliari) evoluează în etape:

- formarea bilei litogene;
- nucleația cu precipitarea cristalelor de colesterol;
- creșterea calculilor în dimensiuni.

Sunt cunoscute câteva mecanisme în *formarea bilei litogene*:

- creșterea secreției biliare de colesterol, care survine în asociere cu obezitatea, dietele hipercalorice, consumul medicamentelor litogene; la fel poate fi rezultatul activității sporite a hidroximetilglutaril-coenzimei A (HMG-CoA) - enzimă reglatoare a sintezei hepatice de colesterol;

- perturbarea conversiei hepatice a colesterolului în acizi biliari cu creșterea raportului colesterol litogen/acizi biliari;

- diminuarea secreției hepatice a sărurilor biliare și fosfolipidelor din afecțiuni rare metabolice congenitale (xantomatoza cerebrotendinoasă) sau afecțiuni cu alterarea circulației enterohepatice a acizilor biliari.

Un alt mecanism în formarea calculilor biliari este *nucleația cristalelor de colesterol* monohidrat, care este mult accelerată în bila litogenă. Acest proces poate fi datorat fie excesului de factori pronucleari (glicoproteinele non-mucinice și mucinice și lizin-fosfatidilcolina), fie deficienței factorilor antinucleari (apoproteina A I și A II). Nucleația și creșterea dimensiunilor cristalelor are loc probabil în stratul gelului de mucină.

Creșterea continuă a cristalelor are loc datorită nucleației directe a moleculelor de colesterol din veziculele suprasaturate din bilă.

În procesul de formare a calculilor biliari colesterolici are importanță *prezența sedimentului biliar*, rezultat al dereglării echilibrului normal dintre secreția și eliminarea de mucină de la nivelul veziculei biliare și nucleației constituenților biliari.

Calculii pigmentari acoperă restul 20% din totalul calculilor biliari. Ei sunt compuși din bilirubinat de calciu și conțin mai puțin de 10% colesterol. Prezența unor cantități crescute de bilirubină neconjugată insolubilă în bilă are ca rezultat precipitarea bilirubinei, care poate forma prin agregare calculi pigmentari sau prin fuzionare - nucleul pentru creșterea calculilor colesterolici *micști*. Afecțiunile hemolitice cronice, hepatopatiile alcoolice, infecțiile căilor biliare sunt asociate cu o incidență crescută a calculilor pigmentari.

Tablou clinic

În formele asimptomatice ale litiazei biliare diagnosticul se stabilește cu ocazia unei explorări imagistice. Formele latentă și dispeptică aparțin unei litiaze necomplicate și se caracterizează prin jenă dureroasă în hipocondrul drept, intoleranță la alimente colecistokinetice, gust amar, eructații, flatulență, grețuri, vărsături. Fenomenele se intensifică postprandial, având o evoluție ondulatorie cu perioade de acalmie.

Colica biliară litiazică este cea mai caracteristică manifestare a litiazei biliare. Este o durere paroxistică cu sediu obișnuit în hipocondrul drept sau epigastru, datorată creșterii brutale a presiunii în căile biliare și stimulării fibrelor senzitive ale nervului splanhnic. Uneori durerea iradiază sub rebordul costal drept și în zona interscapulovertebrală dreaptă sau la vârful omoplatului.

Colica biliară cu durată de minute, ore sau zile, survine frecvent noaptea la 3-4 ore după un prânz gras. Uneori cauza colicii este surmenajul psihic, zdruncinăturile.

Durerea nu se atenuază în poziții antalgice; este maximă în cursul inspirului profund.

Rareori criza este anunțată de o durere slabă dar persistentă în epigastru, care încet și progresiv crește în intensitate, ajungând insuportabilă, asemănătoare cu durerea din infarctul miocardic.

După ce durerea a atins pragul superior, evoluează în platou fără oscilații. Durata depinde de tratamentul aplicat și de complicații. Majoritatea crizelor cedează după 1-4 ore în urma injectării unui opiaceu.

Ca fenomene de însoțire pot fi întâlnite tulburări dispeptice percepute ca intoleranță la alimente grase, grețuri, gust amar, balonări postprandiale, disconfort epigastric, eructații, pirozis și flatulență. Voma este mai frecventă când calculii sunt localizați în regiunea gâtului veziculei, în cistic și mai ales în coledoc. Febra până la 38°C în afara unei complicații este de obicei tranzitorie.

Colica biliară poate îmbrăca alură atipică, fie după sediul și iradierea durerii (hipocondrul stâng și regiunea vertebrală), fie prin apariția unor manifestări puțin obișnuite, înșelătoare, care expun la confuzii. Astfel, se poate întâlni ileusul paralytic și colapsul circulator reversibil, în special la bătrâni.

Intensitatea, sediul, iradierea și manifestările însoțitoare ale durerii în colica biliară depind de natura și de localizarea calculilor și de prezența sau absența complicațiilor.

Examenul obiectiv deseori relevă o pondere exagerată, iar uneori obezitate pronunțată; imobilitatea pacientului, poziția antalgică și inhibiția respiratorie. La inspecția abdomenului se remarcă hipomotilitatea inspiratorie a epigastriului și a hipocondriului drept.

La palparea abdomenului se evidențiază sensibilitate marcată, tensiune crescută și uneori chiar ușoară apărare musculară în această zonă. Vezicula biliară este rareori palpabilă (trebuie diferențiată de rinichi).

În afara crizelor pacientul se comportă normal, zona veziculei este liniștită, poate fi pozitiv numai *semnul Murphy* (durere apărută în timpul unei inspirații profunde cu oprirea acesteia la palparea sub rebordul costal drept).

Uneori se palpează marginea ficatului puțin mărit și moderat dureros.

Forme clinice speciale ale litiazei biliare

Litiaza biliară asimptomatică reunește 80-82% din totalitatea cazurilor de litiază; prezența calculilor nu se însoțește de o simptomatologie clinică dureroasă sau fenomene clinice relevante ale unei complicații. Sunt excluse din această formă și cazurile, în care calculii coexistă uneori numai cu manifestări dispeptice biliodigestive. Evidențierea acestei forme se face întâmplător (prin examen ultrasonor sau intervenții chirurgicale). De obicei, este asimptomatică litiaza biliară cu calcul unic.

Litiaza biliară coledociană este mai frecventă la femei. Calculii coledocieni sunt fie migrați din colecist sau căile biliare intrahepatice, fie generați la nivelul coledocului. Dacă nu s-a realizat trecerea calculilor în duoden, se produce obstrucția completă sau

parțială a coledocului cu stază și dilatare, deseori cu suprainfecția ulterioară a căilor biliare.

Simptomatologia poate lipsi în 30-40% cazuri. Manifestarea clinică clasică o reprezintă *triada Charcot* - colică biliară, icter colestatic, febră hectică. Examenul fizic constată colorația icterică a tegumentelor, abdomenul sensibil la palpare în hipocondrul drept, mai ales în zona pancreatocoledociană. Ficatul mărit în volum este elastic și dureros. Vezicula biliară nu se palpează.

Colestaza se traduce biologic prin creșterea bilirubinei preponderent pe contul fracției directe și a enzimelor de colestază (fosfataza alcalină, GGTP). Examenul ecografic evidențiază dilatarea coledocului (peste 7 mm). Colangiografia percutană se asociază explorării ecografice și permite determinarea localizării calculilor, prezența sau absența dilatării căilor biliare.

Litiază biliară intrahepatică include calculi prezenți în sistemul biliar situați între canalele biliare extralobulare și convergența celor două canale hepatice. În etiologia litiazei intrahepatice este implicată migrarea ascendentă a unor calculi veziculari și din coledoc. Este posibilă formarea *in situ*, pe fondalul unor displazii (boala Caroli), stenoze intrahepatice de căi biliare sau în interiorul unei cavități restante intrahepatice (chist hidatic hepatic deschis în căile biliare). Infecția și paraziții din căile biliare în asociere cu staza biliară favorizează formarea calculilor preponderent de tip pigmentar. Simptomatologia clinică este relativ săracă. Migrarea descendentă a calculilor în coledoc determină dureri colicative, iar apariția colangitei se însoțește de febră și frisoane. Explorările paraclinice - ecografia, CT, RMN și scintigrafia biliară cu ^{99m}Tc - sunt practicate preoperatoriu și permit evidențierea calculilor și a dilatațiilor căilor biliare intrahepatice.

Explorări paraclinice

Ecografia, fiind indicată ca prim examen de urgență (în colică), precum și la pacienții cu litiază biliară puțin simptomatică, permite evidențierea calculilor, ce întrunesc următoarele caracteristici:

- hiperecogenitate;
- con de umbră acustică posterioară;
- mobilizarea lui în dependență de poziția pacientului.

Se identifică cu ușurință calculii cu diametru peste 2-3 mm, cei mai mici își semnalează prezența numai prin hiperecogenitate și deplasare gravitațională spre zonele declive veziculare. Noroiul biliar este ecogen, dar fără umbră acustică posterioară. Calculii flotanți apar sub formă de linii orizontale în plină arie veziculară, se evidențiază mai bine în poziție de decubitus. În cazul calculilor multipli conurile de umbră pot fi paralele ca tuburile de orgă. Dacă vezicula biliară este plină cu calculi și contractată

poate da imagine de dublu arc datorită faptului, că peretele vezicular îngroșat cicatricial este hiperreflectiv.

Examenul radiologic

Radiografia abdominală pe gol are utilitate diagnostică limitată, permite identificarea doar a calculilor radioopaci cu conținut sporit de calciu. Aceștia apar ca opacități omogene sau ca opacități cu aspect dublu (inel opac periferic și radiotransparent central). Prezența pneumobiliei în colecist sau coledoc relevă colecistita emfizematoasă sau fistula biliodigestivă.

Colecistografia orală folosește substanțele triiodate, care se elimină în bilă și se concentrează în vezicula biliară. Permite evidențierea calculilor radiotransparenți, care apar sub formă de lacune dispuse în masa de substanță opacă. Decelarea calculilor mici intracolecistici este favorizată de efectuarea radiografiilor în ortostatism sau după prânzul colecistokinetic.

Colangiografia endoscopică retrogradă și colangiografia percutană transhepatică permit decelarea calculilor din căile biliare intra- și extrahepatice, însoțite sau nu de dilatare ductală. Metoda *este indicată* în diagnosticul litiazei coledociene fără dilatarea căilor biliare și în litiaza biliară, care produce obstrucție înaltă cu dilatarea



Fig. 11.3
Examenul ecografic relevă colecistul dilatat, cu pereții îngroșați, în interior o formațiune hiperecogenă cu diametrul de 17 mm, cu con de umbră posterior (calcul).

căilor biliare intrahepatice. *Este contraindicată* la pacienții cu infarct miocardic acut și pancreatită acută de origine nebiliară, de asemenea în colangită, ascită și tulburări de coagulabilitate. Efectuarea investigației se poate complica (în 3% cazuri) cu o pancreatită acută, perforație coledociană sau hemoragie; în mai puțin de 2% - peritonită biliară și hemoragie intraperitoneală.

Scintigrafiya biliară de eliminare utilizează derivați marcați cu ^{99m}Tc ; permite vizualizarea colecistului și a căilor biliare. Lipsa vizualizării veziculei biliare vorbește despre o "veziculă exclusă" cu șanse de peste 90% de a fi locuită de calculi. În litiaza biliară intra- și extrahepatică permite stabilirea nivelului obstrucției.

Tomografia computerizată nu poate întotdeauna evidenția calculii de colesterol, densitatea acestora fiind apropiată de cea a veziculei biliare.

Colangiografia prin RMN este o metodă neinvazivă cu foarte bune performanțe în vizualizarea ducturilor biliare și a calculilor, fiind însă foarte costisitoare și în multe spitale inaccesibilă.

Diagnostic diferențial

Durerea colicativă din litiaza biliară trebuie diferențiată cu durerea produsă de

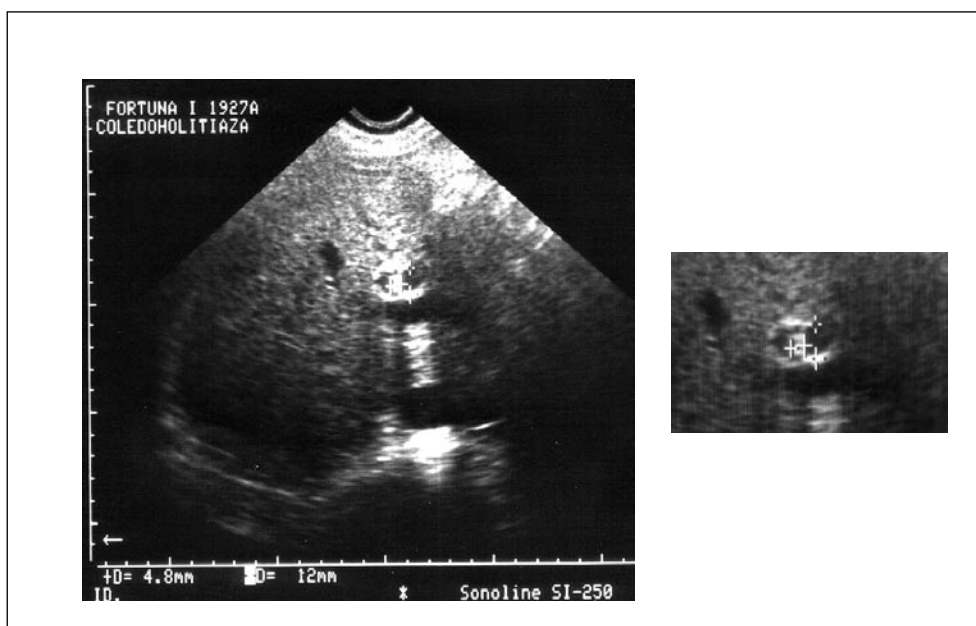


Fig. 11.4
Aspect ultrasonografic al coledocului dilatat (12 mm) din cauza unui calcul cu dimensiuni de 4,8 mm.

afecțiuni ale unor organe intraabdominale, retroperitoneale și pleuropulmonare.

Ulcerul gastroduodenal - durerea are sediul în regiunea epigastrică, se jugulează la administrarea antiacidelor și antisecretoarelor.

Pancreatita acută - debutul este acut, durerea iradiază în hipocondrul stâng, până la stare de șoc.

Apendicita acută - durerile se localizează în fosa iliacă dreaptă, sunt pozitive semnele de iritație a peritoneului, leucocitoză.

Colica renală dreaptă - durerile sunt localizate în regiunea lombară, iradiază pe traiectul ureterului.

Infarctul miocardic acut posteroinferior - anamnezic de suferință coronariană, modificări enzimatică și ECG.

Complicații

Complicațiile veziculare includ *colecistita acută*, care poate fi urmată de necroza peretelui vezicular cu perforație și peritonită acută generalizată sau abces perivezicular, formarea de fistule biliodigestive.

Hidropsul vezicular apare în urma inclavării unui calcul în zona infundibulocistică,

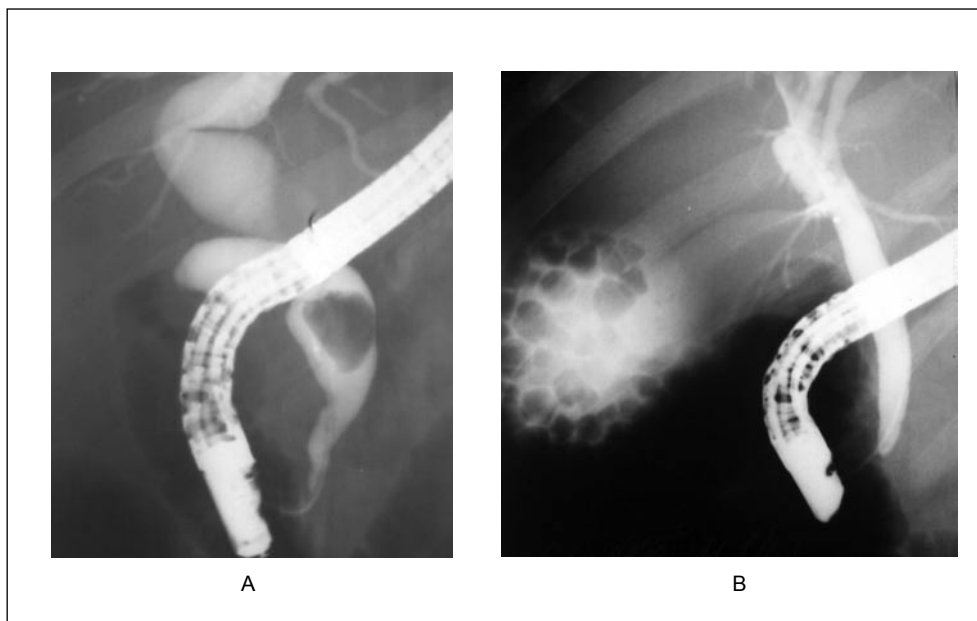


Fig. 11.5

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică.

A - coledocul dilatat cu calcul mare în interior (22 x 16 mm); B - Calculi multipli în vezicula biliară. (Colecția doctor Istrate V.)

cu blocarea drenajului vezicular și distensia concomitentă a colecistului. Debutul este brusc, cu o colică biliară, urmat de palparea colecistului "tumoral". În lipsa infecției conținutul devine clar sau se îmbogățește cu mucus.

Litiiza coledociană este o complicație relativ frecventă a litiazei veziculare. Prezența de durată a calculilor în calea biliară principală poate determina stricturi cicatriciale postinflamatorii. Pasajul calculilor se realizează prin canalul cistic sau printr-o fistulă biliobiliară.

Angiocolita acută apare pe fondul obstrucției ductale. În funcție de gravitatea procesului infecțios se poate ajunge la stare septică cu șoc endotoxic, insuficiență renală acută sau abcese hepatice.

Tratament

Tratamentul litiazei biliare se face în funcție de stadiile procesului patologic. Astfel, în stadiul cu schimbări fizico-chimice ale bilei în care lipsește simptomatologia clinică, radiologică și ecografică vor fi recomandate:

- mod activ de viață, exerciții fizice, normalizarea masei corporale, care vor contribui la lichidarea stazei bilei și micșorarea hipercolesterolemiei;
- corijarea tulburărilor endocrine: hipotiroidie, diabet zaharat, dereglarea metabolismului estrogenilor;
- tratamentul afecțiunilor căilor biliare de origine infecțioasă;



Fig. 11.6
Litiază colecisto-coledociană evidențiată prin colangiocolicistografie transvezicală.

- tratamentul cirozei hepatice și a anemiilor hemolitice, situații în care crește concentrația bilirubinei neconjugate;
- respectarea regimului alimentar rațional (alimentație frecventă, în cantități mici) cu excluderea alimentelor grase, cu conținut bogat de colesterol;
- tratamentul adecvat al afecțiunilor intestinale (micșorarea pierderii acizilor biliari cu scaunul);
- stimularea sintezei și secreției acizilor biliari;
- înlăturarea devierilor fizico-chimice ale componenței bilei prin administrarea de *liobil*, care micșorează litogeneza bilei prin scăderea concentrației de colesterol și creșterea conținutului acizilor biliari și a fosfolipidelor (0,4-0,6 g de trei ori/zi după masă).

În **litiaza biliară veziculară asimptomatică** purtătorii de calculi biliari pot fi diagnosticați doar prin examen imagistic; se va întreprinde concomitent cu măsurile anterioare și:

- **disoluția medicamentoasă orală a calculilor veziculari** prin administrarea preparatelor, ce conțin acizi biliari (acidul chenodeoxicolic și ursodeoxicolic) cu respectarea următoarelor condiții: prezența calculilor colesterolici, dimensiunile cărora nu trebuie să depășească 1-5 mm, vezicula biliară să fie funcțională, canalul cistic permeabil și lipsa calculilor în canalul biliar comun.

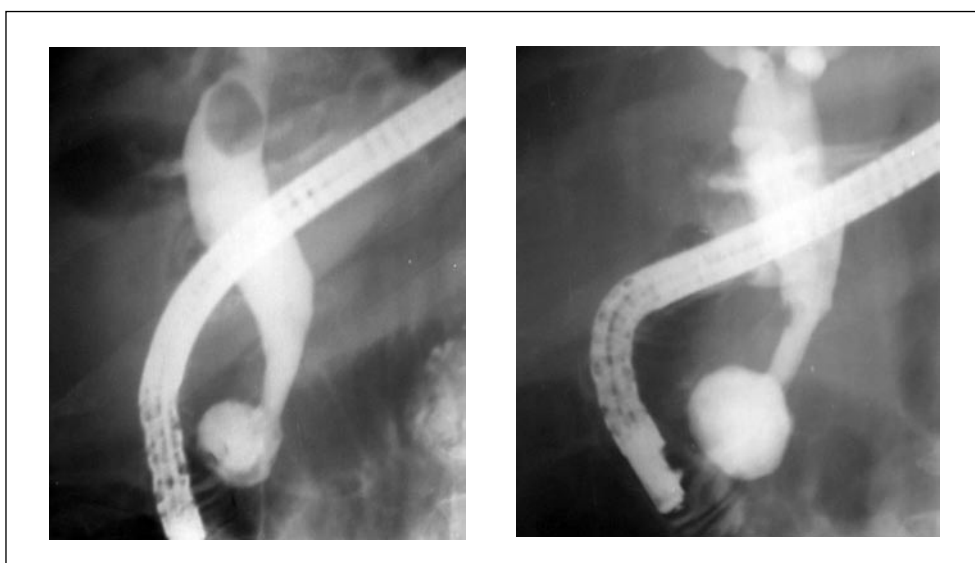


Fig. 11.7
Diverticul parapapilar, stenoză papilară distală, coledocolitiază. Caz rezolvat prin papilosfinc-
terotomie, litextracție. (Colecția doctor Istrate V.)

Contraindicații:

- veziculă biliară nefuncțională; vezicula "de porțelan";
- calculi de dimensiuni mari (peste 20 mm), radioopaci;
- colici frecvente, deoarece tratamentul este de lungă durată;
- afecțiuni inflamatorii acute ale veziculei și căilor biliare;
- diabetul zaharat, afecțiunile hepatice, sarcina.

Acizii biliari inhibă absorbția colesterolului în intestin și sinteza colesterolului în ficat (prin inhibarea activității HMG-CoA reductazei) cu reducerea colesterolului în bilă.

Acidul chenodeoxicolic, de asemenea, trece în bilă cu majorarea cantității totale de acizi biliari cu solubilizarea ulterioară a colesterolului; se administrează înainte de somn câte 750-1250 mg în dependență de masa corporală, timp de 3 luni - 2-3 ani. De obicei dizolvarea calculilor survine peste 12 luni. Sunt posibile reacții adverse ca diareea și majorarea temporară a transaminazelor (datorită transformării în acid litolic este posibilă hepatotoxicitatea).

Acidul ursodeoxicolic se administrează în doze de 500-750 mg/zi seara înainte de culcare. Efectul apare peste 6 luni, iar tratamentul se efectuează încă 6-10 luni. Pot fi folosite și combinațiile de acid chenodeoxicolic (inhibă nuclearea cristalelor de colesterol) și acid ursodeoxicolic (inhibă activitatea HMG-CoA reductazei).

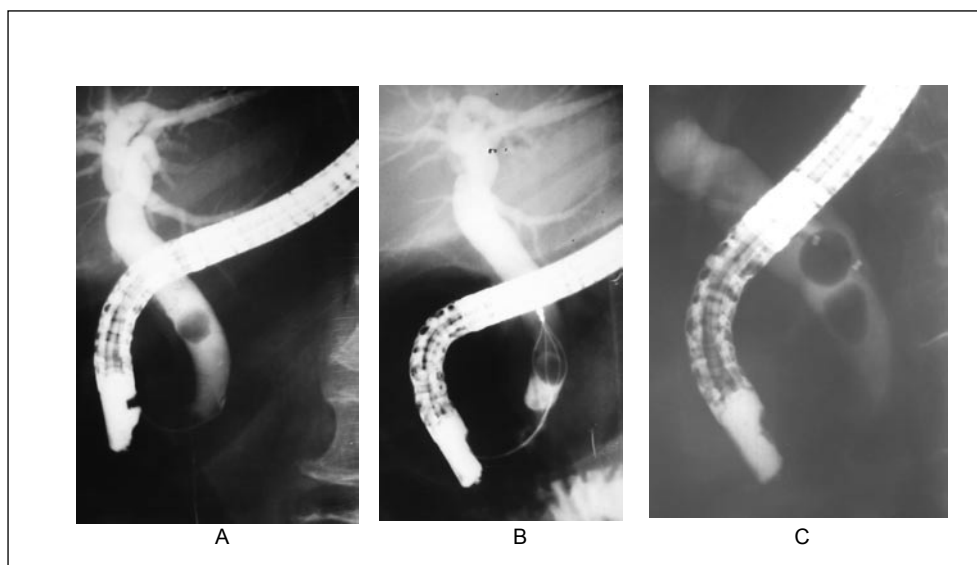


Fig. 11.8

A,B - litextracție prin sonda Dormia; C - litextracție cu sondă cu balon.
(Colecția doctor Istrate V.)

Pentru fragmentarea calculilor mari în particule mai mici se efectuează **litotripsia extracorporeală** a calculilor veziculari, prin aplicarea de energie dintr-o sursă externă (prin unde de șoc), indicată în următoarele situații clinice:

- veziculă biliară funcțională cu contractilitate bună;
- calculi radiotransparenți (colesterolici);
- pacient simptomatic, fără complicații.

Contraindicațiile litotripsiei sunt:

- veziculă biliară afuncțională;
- prezența calculilor de dimensiuni mari, multipli, radioopaci;
- tulburări ale coagulabilității.

În **litiiza biliară veziculară simptomatică** se indică:

- jugularea durerilor colicative biliare: spasmolitice, analgezice, anticolinergice;

- tratamentul antibacterian se efectuează la necesitate (vezi tratamentul colecistitei cronice);

- tratamentul chirurgical - colecistectomia planificată (până la primul acces de colică biliară sau îndată după el). În cazurile cu calculi giganți (peste 3 cm) sau mici (sub 5 mm) colecistectomia urmează să fie efectuată chiar în absența manifestărilor clinice evidente (pericol de coledocolitiază, perforație a veziculei biliare).

Colecistectomia laparoscopică este procedura de elecție (cu traumatism minimal, perioadă scurtă de spitalizare, rată mică a mortalității).

T *Capitolul XII* **UBERCULOZA** **ABDOMINALĂ**

Tuberculoza extrapulmonară este întâlnită la circa 15% din toți bolnavii de tuberculoză care nu sunt HIV-pozitivi și la 50-70% dintre bolnavii de SIDA, la care deseori progresează foarte rapid.

Tuberculoza abdominală mai des este percepută ca:

1. peritoneală;
2. ileocecală;
3. anorectală;
4. infecție ganglionară mezenterică;

deoarece celelalte determinări (esofagiene, gastrice, duodenale, alte porțiuni ale intestinului) sunt extrem de rare.

Tuberculoza peritoneală ocupă locul șase după frecvența apariției tuberculozei extrapulmonare, fiind situată după tuberculoza ganglionilor limfatici, a tractului genito-urinar, a sistemului osteoarticular, miliara tuberculoasă și tuberculoza meningelui.

Tuberculoza nonperitoneală abdominală primară este mai frecvent întâlnită decât tuberculoza gastrointestinală *secundară* tuberculozei pulmonare. Incidența are un vârf la tineri și unul la vârstnici.

În prezent frecvența tuberculozei abdominale a scăzut datorită eradicării tuberculozei bovine și a aplicării precoce a tratamentului cu tuberculostatice în tuberculoza pulmonară.

Mecanismele patogenetice implicate în apariția tuberculozei abdominale sunt:

- înghițirea sputei infectate cu BAAR (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.

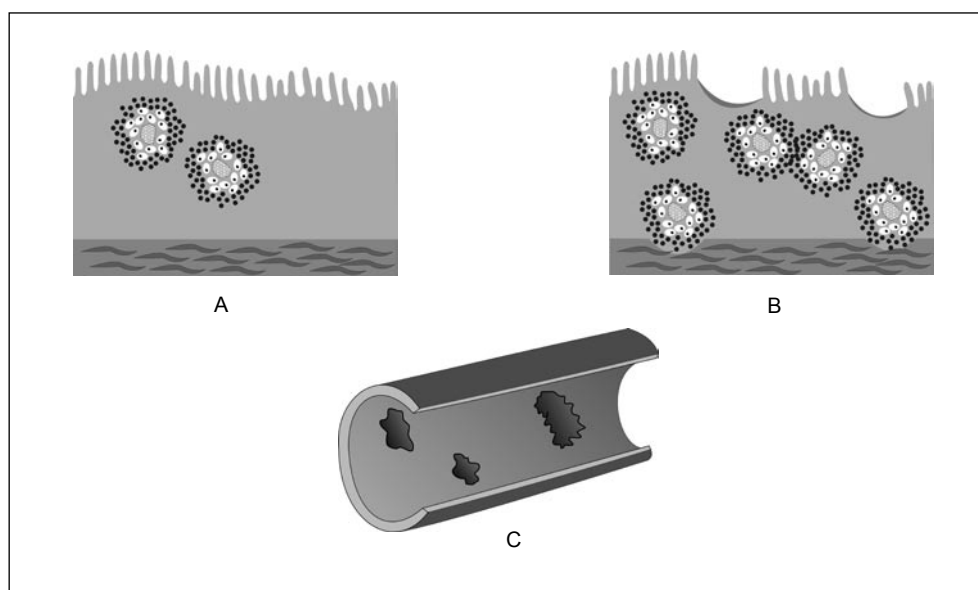


Fig. 12.1

Enterita tuberculoasă (schemă).

A - granuloame tuberculoase cu cazeificare localizate în mucoasa și submucoasa intestinală; B - granuloamele tuberculoase extinse pe toate straturile peretelui intestinal; ulcerații mici cu marginile festonate; C - prin confluarea ulcerațiilor mici se formează ulcerații extinse circumferențiale.

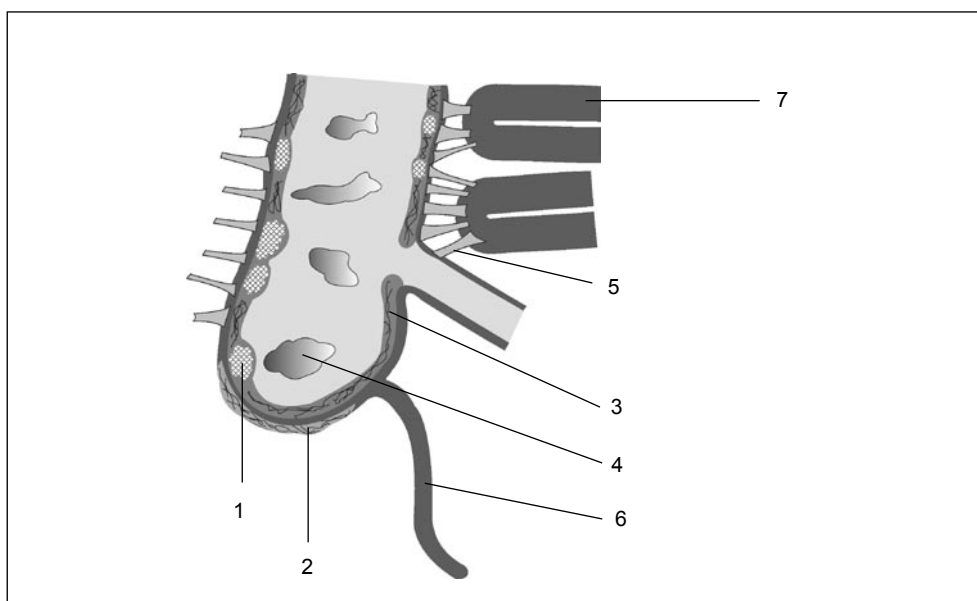


Fig. 12.2

Tuberculoză ileocecală hipertrofică (schemă).

1 - cazeificare; 2 - fibrozarea peritoneului; 3 - peretele intestinal îngroșat prin fibroză;
4 - ulcerări pe mucoasa colonului; 5 - aderențe; 6 - apendicele; 7 - anse intestinale.

TUBERCULOZA GASTROINTESTINALĂ

Tuberculoza gastrointestinală se poate localiza în orice segment al tractului digestiv, dar cel mai des (până la 90% dintre cazuri) în zona *ileocecală*. Factorii favorizanți ai acestei localizări sunt staza fiziologică a conținutului intestinal, abundența foliculilor limfatici și plăcilor Payer, digestia și absorbția intensă la acest nivel.

Leziunile intestinale pot avea aspectul următoarelor *forme macroscopice*:

- *ulcerativă* (în 60% cazuri) caracterizată prin ulcere superficiale multiple și mortalitatea cea mai înaltă;
- *ulcerohipertrofică* (în 30% cazuri) caracterizată prin inflamația perivalvulară a valvei ileocecale și pereți intestinali îngroșați și ulcerati;
- *hipertrofică* (10% cazuri) caracterizată prin cicatrizare, fibroză și leziuni pseudotumorale.

Manifestările clinice sunt vagi și nespecifice. Cea mai obișnuită manifestare a tuberculozei intestinale este durerea abdominală cronică, fiind prezentă la 80-90% dintre pacienți. Mai rar se pot semna inapetență, slăbiciune generală, febră, scădere ponderală, diaree sau constipație, sânge în scaun.

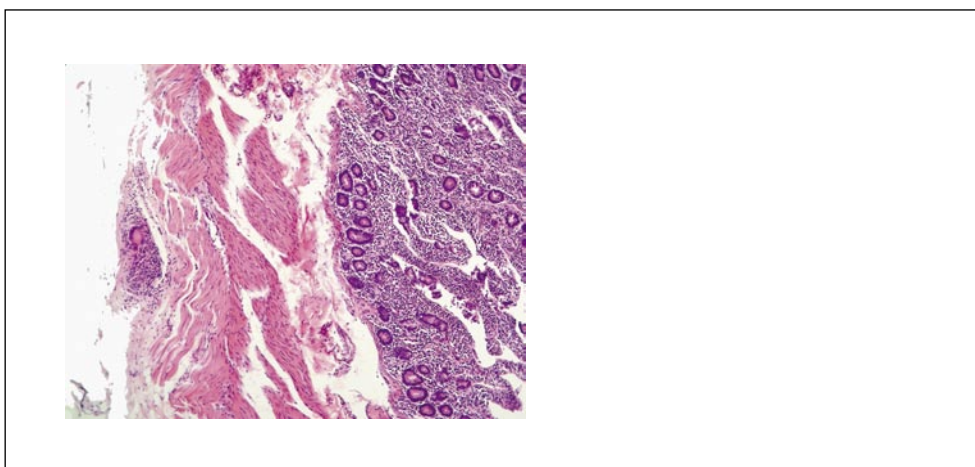


Fig. 12.3

Tuberculoză intestinală.

Granulom tuberculos cu celulă gigantă polinucleată Langhans în membrana seroasă a intestinului gros. (Colecția profesor Vtaman V.)

La 25-50% (2/3) dintre pacienți poate fi palpată o masă abdominală densă în cadranul drept inferior, care uneori poate fi confundată cu cancerul. Prezența ascitei poate ajuta în diferențierea tuberculozei ileocecale de boala Crohn, pentru care ascita nu este caracteristică.

Tuberculoza anorectală se manifestă prin ulcerații, abcese sau fistule anale. Această localizare trebuie luată în considerare la pacienții cu risc înalt, ea fiind cel mai adesea concomitentă la o tuberculoză pulmonară activă.

Tuberculoza uneori afectează *segmente mici ale intestinului cu stenoză și fistulizare*. Ganglionii mezenteriali calcificați și o radiografie toracică modificată sunt semne ce vorbesc în favoarea diagnosticului de tuberculoză.

Testele de laborator de rutină relevă o anemie ușoară și creșterea VSH la 50-80% dintre pacienți, formula leucocitară este, de regulă, normală.

Testul cutanat la tuberculină este pozitiv la majoritatea pacienților cu tuberculoză intestinală, dar are valoare diagnostică redusă deoarece nu diferențiază boala activă de sensibilizarea anterioară prin contact sau vaccinare. În plus, testul poate fi negativ la vârstnici și la imunodeprimați.

Manifestările radiologice sunt nespecifice. Examenul baritat poate determina ulcerații și stricturi, deformarea cecului și incompetența valvei ileocecale. Pacienții la care examenul baritat nu a determinat modificări ale tractului digestiv superior și inferior, puțin probabil că suportă tuberculoză gastrointestinală. O atenție deosebită

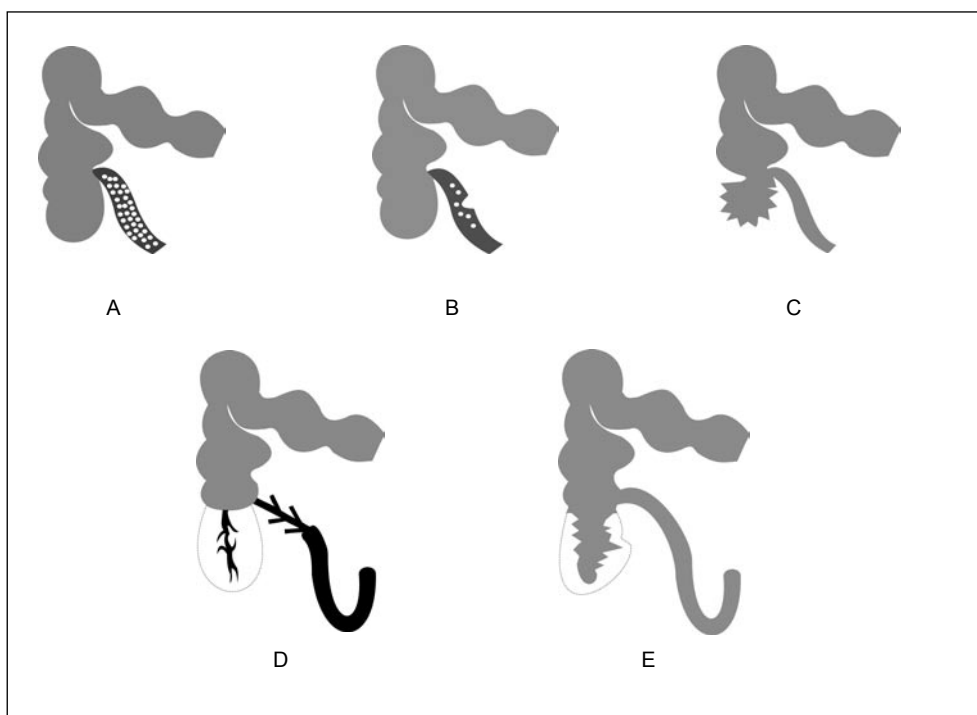


Fig. 12.4

Tuberculoză ileocecală (schemă).

A - aspect ciuruit al mucoasei, cauzat de hipertrofia foliculilor limfatici; B - hipertrofia plăcii Peyer, tradusă prin pierdere de substanță pe marginea liberă a ileonului; C - incizura și retracția cecului; D - semnul Stierlin; E - tuberculoza cecală hipertrofică.

trebuie acordată semnelor de motilitate deteriorată, așa ca tranzitul accelerat sau hipersegmentarea, deoarece acestea pot fi primele semne radiologice. Examenul radiologic capătă o valoare deosebită pe măsura apariției leziunilor avansate și morfologic constituite.

Leziunile specifice încep în submucoasă prin hipertrofia foliculilor limfatici și a plăcilor Peyer, manifestate radiologic prin imagini lacunare de diferite mărimi, care realizează aspectul ciuruit al mucoasei. Imaginea plăcilor Peyer se traduce prin pierdere de substanță la marginea liberă a ileonului, la câțiva centimetri de cecum. Cecul prezintă conturul intern neregulat și imprecis. Pe partea opusă valvei ileocecale se poate observa o incizură, iar fundul cecului este retractat spasmodic.

Apariția ulcerățiilor pe ileonul terminal, ca expresie a zonelor de necroză a formațiunilor limfatice intraparietale, se traduce prin întreruperea și dispariția reliefului mucoasei la nivelul lor, prin nișe persistente de față, prin dințături ale conturului din profil.

Tranzitul intestinal este accelerat la nivelul ansei intestinale bolnave, în timp ce în amonte este încetinit. Când leziunile ulcerative se extind și la cec, apare semnul lui Stierlin, care constă în lipsa de umplere a segmentului ileocecal bolnav, ce nu tolerează bariul, se contractă puternic și evacuează imediat, în timp ce segmentul precedent și cel următor (colonul ascendent) sunt umplute cu substanță de contrast.

Într-un stadiu mai avansat, ileonul terminal ia aspect rigid, este fixat, are traiectul rectiliniu sau angular, se scurtează și are lumenul îngustat.

În tuberculoza ileocecală hipertrofică, defectul de umplere nu este datorat semnelui Stierlin, ci masele de țesut patologic, sclerolipomatozic, care îngroașă peretele intestinal până la 3-4 cm și care îngustează lumenul intestinal, realizând aspect pseudotumoral lacunar sau pierderi de substanță marginale.

După vindecare pot rămâne modificări stenozante.

Diagnosticul diferențial se face cu boala Crohn, limfomul sau carcinom localizat pe cec.

Tomografia (prin RMN sau CT) este utilă în evaluarea afectării intraluminale/extraluminale și a extinderii afecțiunii. Modificarea cea mai frecventă descoperită la CT și RMN este îngroșarea murală concentrică a regiunii ileocecale cu sau fără dilatare intestinală proximală. Mai poate fi prezentă limfadenopatia caracteristică în mezenterul adiacent, cu centre hipodense, reprezentând necroza cazeoasă.

La pacienții suspecți de tuberculoză intestinală, *colonoscopia* cu biopsie ghidată este de ales pentru diagnostic. Aspectele endoscopice ale tuberculozei ileocecale sunt diverse: ulcerații, mase, stricturi, noduli, fistule, benzi fibroase, deformarea valvei ileocecale. Pentru a identifica granulomul tuberculos trebuie efectuat examenul histologic al materialului biptic din leziunile nodulare sau din marginile ulcerațiilor. În circa 80% cazuri suspecte de tuberculoză, biopsiile relevă modificări sugestive, însă doar în 45% ele sunt cu adevărat diagnostice, determinând granulom cazeificat sau BAAR.

Diagnosticul diferențial de bază în cadrul endoscopiei îl reprezintă boala Crohn, deoarece utilizarea CS, în caz de eroare de diagnostic, poate avea consecințe dezastruoase pentru pacienții cu tuberculoză (de exemplu: cauzează miliara tuberculoasă). Ulcerațiile aftoase pe fondul mucoasei normale și aspectul în "pietre de pavaj" favorizează diagnosticul de boală Crohn. În contrast, ulcerațiile tuberculoase tind a fi circumferențiale și sunt, de obicei, înconjurate de mucoasă inflamată, iar valva ileocecală este deformată sau distrusă.

Este rezonabil să se obțină *culturi din fecale* la persoanele cu ileocecită (ileotiflită), dacă sunt pozitive pentru *M.tuberculosis* sugerează foarte posibil o etiologie micobacteriană.

Diagnosticul diferențial al tuberculozei ileocecale mai include limfomul și adenocarcinomul, *Yersinia enterocolitica*, actinomicoza, amebiaza. Limfoamele intestinale au aspect histologic caracteristic; în cancerul de colon, colonoscopia și irigografia în dublu contrast precizează diagnosticul; enterocolitele cu *Yersinia* evoluează

cu diaree, dureri abdominale și alterarea stării generale, dar aspectul morfologic și examenul bacteriologic infirmă tuberculoza intestinală.

Uneori diagnosticul de tuberculoză rămâne neclar, în ciuda eforturilor diagnostice expuse mai sus. Mulți autori recomandă inițierea terapiei antituberculoase dacă există un grad înalt de suspiciune de tuberculoză ileocecală, bazat pe manifestările clinice, radiologice și endoscopice, dar neconfirmată histologic și/sau bacteriologic la evaluarea materialului biptic. Dacă răspunsul la tratament nu apare timp de două săptămâni, trebuie reconsiderată *laparotomia*. Alții sugerează prompt laparotomia diagnostică în absența unui diagnostic nonoperator cert, care oferă șansa obținerii unui material biptic cu caracteristici histologice specifice și/sau culturi pozitive.

TUBERCULOZA PERITONEULUI

Boala poate fi întâlnită la orice vârstă, dar este mai frecventă la 25-45 ani.

Peritonita tuberculoasă apare ca rezultat al răspândirii directe a bK prin ruptura ganglionilor limfatici și a organelor intraabdominale (mai frecvent intestinul subțire și gros) sau prin colonizarea hematogenă a peritoneului.

Peritonita tuberculoasă se prezintă clinic sub două aspecte:

1. *Peritonita bacilară ascitică*, nedureroasă. Este frecventă la copii și tineri, iar la vârstnici are o evoluție mai gravă. Se manifestă clinic prin inapetență, balonări postprandiale, dureri difuze în abdomen, subfebrilitate, rareori constipație sau diaree. Examenul obiectiv evidențiază un abdomen meteorizat și mărit în volum, cu aspect "batracian".

Triada febră, ascită, testul la tuberculină pozitiv poate sugera afectarea specifică a peritoneului.

2. *Peritonita cronică adezivă*. Evoluează cu subfebrilități, astenie, transpirații, inapetență, scădere ponderală, durere abdominală subcolică și constipații. Palparea abdomenului determină mase tumorale - conglomerate ganglionare, împăstare dureroasă, retracția abdomenului.

Circa 70% dintre pacienții cu tbc peritoneal au testul la tuberculină pozitiv, iar radiografia toracică poate ghida diagnosticul către o tuberculoză pulmonară sau pleurală.

Paracenteza diagnostică este recomandată ca prima intenție în cazul prezenței ascitei. Se evidențiază un exsudat gălbui, cu nivelul proteinelor peste 3 g/dl, numărul leucocitelor 50-10 000 /mm³, cu predominarea limfocitelor.

Microscopia directă pentru BAAR este negativă, dar culturile sunt pozitive în aproximativ 15-20% cazuri, însă utilitatea acestora este redusă din cauza timpului necesar pentru investigație (4-8 săptămâni).

De reținut că tuberculoza peritoneală destul de frecvent se dezvoltă la pacienții cu ciroză hepatică și ascită, însă ciroza nu evoluează cu febră, lipsesc semne inflamatorii, iar conținutul proteic al lichidului ascitic este mai mic decât cel așteptat.

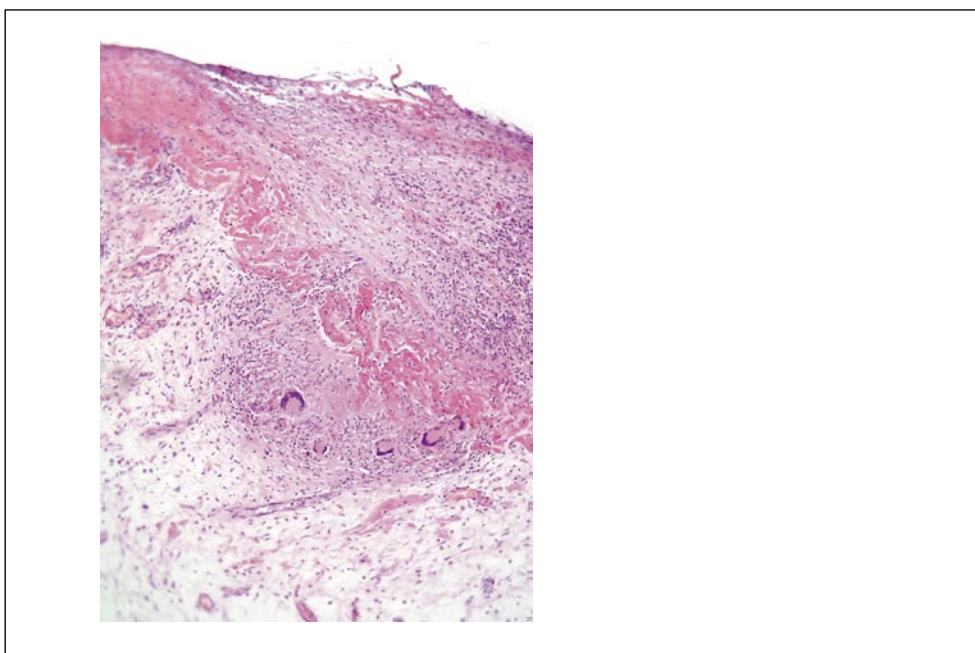


Fig. 12.5

Peritonită tuberculoasă.

Granuloame tuberculoase cu necroză cazeoasă și multiple celule Langhans, depozite de fibrină și țesut de granulație în peritoneu.

(Colecția profesor Vtaman V.)

Modificările ecografice și ale CT sunt nespecifice, dar demonstrează ascita localizată (închistată), adenopatia și îngroșarea omentală sau mezenterică.

Laparoscopia cu biopsie ghidată este o metodă excelentă de diagnostic al tuberculozei peritoneale și trebuie luată în considerare la pacienții cu ascită inexplicabilă. Laparoscopia permite accesul către lichidul peritoneal cât și posibilitatea vizuală a inspectării cavității abdominale și a biopsierii zonelor suspecte. Dacă este puțin lichid, laparoscopia nu este indicată și se va practica o laparotomie limitată, care este mai sigură și poate stabili diagnosticul.

Aspectul laparoscopic al cavității peritoneale permite stabilirea diagnosticului prezumptiv la 90% dintre pacienți; se determină noduli gălbui-albicioși (mai mici de 5 mm) răspândiți pe peritoneul visceral și parietal; aderențele peritoneului cu organele abdominale sunt obișnuite, uneori peritoneul este îngroșat cu exsudat vizibil.

Biopsiile ghidate laparoscopic depistează granuloame cazeificate în circa 90% cazuri.

MANAGEMENT

Regimul standard de tratament trebuie inițiat cât mai curând în cazurile dovedite sau cu suspiciune crescută. Tratamentul este, în general, similar cu cel al tuberculozei pulmonare. Complanța la tratament este determinanta principală a efectului terapeutic.

Tratamentul chirurgical este rezervat, în primul rând, complicațiilor: perforații, abcese, fistule, hemoragii masive, obstrucție intestinală completă sau obstrucție ce nu răspunde managementului medical (chimioterapiei).

GLOSAR

Acanthosis nigricans - îngroșarea papilomatoasă a pielii și o pigmentație exagerată, mai ales la nivelul plicilor. Leziunile papilomatoase se pot întâlni și la nivelul mucoasei bucale, pe gingii, buză și limbă. Forma malignă a bolii, cu aspect hiperacantozic este legată în majoritatea cazurilor de existența unui neoplasm visceral, de cele mai multe ori gastric, putând fi generalizată. Forma benignă prezintă o pigmentație mai redusă, este congenitală, întâlnită la adolescenți.

Aclorhidria - lipsa HCl liber în secreția gastrică.

Aerofagia - înghițirea aerului atmosferic, în mod involuntar, ceea ce produce eructație zgomotoasă și pirozis; întâlnită în psihoneuroze.

Acalazia - afecțiune neuromusculară caracterizată prin tonicitatea sporită și lipsa relaxării sfincterului esofagian inferior (SEI), însoțită de lipsa contracțiilor și dilatarea esofagului proximal; este cauzată de lipsa celulelor ganglionare în plexul mienteric al SEI, celule ce produc VIP cu rol de relaxare a SEI.

Addison (boala) - insuficiență suprarenaliană cronică; se manifestă prin anemie, astenie, hipotensiune, tulburări gastrice și colorație închisă a tegumentelor (melanodermie) ce amintește bronzarea solară ("maladia bronzată"); mai des se datorează distrugerii complete sau parțiale a ambelor glande suprarenale prin leziune tuberculoasă

Alotriofagia - necesitatea bolnavului de a consuma substanțe degustătoare ca excremente *etc.*; apare în afecțiuni psihice.

Angiodisplazia - reprezintă dilatarea vaselor submucoasei tractului digestiv și este o cauză a hemoragiei (deseori masive) gastrointestinale la vârstnici; cel mai des dilatăriile sunt localizate în cec și în colonul ascendent; există o asociere inexplicabilă cu stenoza aortică și cu boala von Willebrand; se află pe al doilea loc (după diverticuloză) printre cauzele hematocheziei masive; cel mai bine se depistează prin angiografie mezenterică.

Anorexia - scăderea până la dispariție a apetitului.

Ansă oarbă (sindromul de) - suferință a stomacului operat, care presupune prezența anatomică a unei anse excluse din circuitul digestiv, cu stază și proliferarea microbiană la acest nivel.

Asialia - scăderea până la dispariție totală a secreției salivare.

Asterixis (*flapping tremor*) - producerea unor mișcări de flexie-extensie, evidențiabile în articulațiile metacarpofalangiene și ale pumnului, asincrone, ce apar în pusee de 1-2 secunde; este caracteristic encefalopatiei hepatice.

Barrett - (esofagul Barrett, sindromul Barrett) - sindromul definește metaplazia intestinală a epiteliului esofagian; riscul adenocarcinomului atinge 5-10%.

Behçet (sindromul) - boală multisistemică, caracterizată prin ulcerații orale și genitale recurente și afectare oculară.

Bernstein (testul) - test de provocare ce evaluează sensibilitatea mucoasei gastrice la acid prin instilarea pe sondă nazofaringiană a unei soluții de acid clorhidric.

Biermer (anemia) - (*sinonime*: anemie pernicioasă, boala Biermer) anemie de tip macrocitar-megaloblastic datorată unei malabsorbții a vitaminei B₁₂ prin lipsa factorului gastric intrinsec (atrofia mucoasei, rezecția gastrică); se asociază cu tulburări nervoase (poli-neuropatie);

- Bilirubina delta** - tip de bilirubină conjugată, fixată ireversibil de albumina serică; apare după un episod de colestază și nu se însoțește de bilirubinurie.
- Blumberg** (semnul) - semn de iritație peritoneală; apariția sau accentuarea durerii la decompresia bruscă în timpul palpării abdomenului.
- Blumer** (semnul) - masă tumorală palpabilă în fundul de sac Douglas, apărută prin metastazarea cancerului gastric.
- Boerhaave** (sindromul) - ruptură spontană a esofagului; este o complicație excepțional de rară, dar foarte gravă a vărsăturilor.
- Borborisme** - zgomotele produse de gazele intestinale ce trec prin conținutul lichidian sau prin zone de stenoză.
- Budd-Chiarri** (sindromul) - tromboza venelor hepatice; produce hepatomegalie dureroasă, hipertensiune portală și ascită; cel mai des este întâlnită în policitemia adevărată (mai rar la folosirea contraceptivelor orale și în hemoglobinuria paroxistică nocturnă).
- Bulimia** - exagerarea senzației de foame (*hiperorexia*) cu lipsa senzației de sațietate.
- Carcinoid** (sindromul) - cuprinde *flush*-ul, diareea și valvulopatii ale inimii drepte; apare prin elaborarea de compuși neuroendocrini de către tumoarea carcinoidă, care a metastazat în ficat; se poate determina majorarea nivelului de acid 5-hidroxiindolacetic în urină.
- Carcinoide** (tumori) - reprezintă tumori neuroendocrine maligne (intestinale sau gastrice), al căror potențial de metastazare este dependent de dimensiuni (>2 cm) și de adâncimea invadării intraluminale; se observă ceva mai frecvent în apendice (vârful apendicelui, metastazează rar) decât în ileonul terminal (metastazează frecvent).
- Caroli** (boala) - (*sinonim*: colangita Caroli) dilatarea chistică a canalelor biliare segmentare intrahepatice caracterizată clinic prin colangită recurentă, abcese hepatice, litiază pigmentară intrahepatică.
- Celiachia** (boala) - (*sinonime*: boala celiacă, sprue non-tropical, steatoree idiopatică) afecțiune autoimună (predispoziție HLA B₈, DR₃, DQ₂), care începe în copilărie odată cu expunerea la glutenul făinii de cereale; se formează anticorpi contra gliadinei (o fracție a glutenului), care produc distrucția imună (atrofia) vililor din jejun și din ileonul proximal și hipertrofia criptelor intestinale; copiii prezintă încetinirea creșterii, distensie abdominală și diaree; la adult se manifestă prin scădere ponderală, diaree, malnutriție (mai există și un risc sporit de T-limfom al intestinului subțire); momentul esențial în tratament este dieta fără gluten.
- Charcot** (triada) - reprezentată de colica biliară, icter și febră hectică - semne de colangită acută.
- Chilaiditi** (sindromul) - interpoziție colonică hepatodiafragmatică.
- Citokine** - molecule solubile, care pot afecta proprietățile și comportamentul celulelor, în special în timpul proceselor inflamatorii.
- Colagenul** - proteina principală a țesutului conjunctiv.
- Colecistozele** - afecțiuni cronice neinflamatorii benigne ale veziculei biliare, apărute din cauza leziunilor degenerative ale mucoasei: proliferarea structurilor tisulare normale (adenomiomatoza, diverticuloza intramurală, polipozele), depuneri parietale de esteri de colesterol (colesteroloză).
- Colecistul "de porțelan"** - constituie o stare preneoplazică; se caracterizează prin depunerea de calciu în pereții colecistului, cu infiltrarea totală sau parțială a acestora; aspectul

ecografic este reprezentat de îngroșarea pereților, care realizează un "con de umbră" posterior, foarte intens.

Colesteroloza - anomalie histologică dobândită, care constă în depuneri anormale de lipide (esteri ai colesterolului, acizi grași, trigliceride) în celulele epiteliale sau în macrofagele din *lamina propria* a veziculei biliare; reprezintă 10% din colecistopatii și se asociază cu litiaza biliară în 50%.

Colonoscopie - metodă endoscopică de examinare a colonului, necesară în suferințele colonice cu date normale la rectosigmoidoscopie și irigografie.

Complementul - o serie (cascadă) de proteine, declanșate prin infecție sau inflamație și care produc în țesuturi inflamație și distrucție. C₄ este componentă a căii alternative a complementului. C₃ este componentă a căii clasice a complementului și scade la activarea complementului atât pe calea clasică, cât și pe calea alternativă.

Constipație - încetinire anormală a tranzitului intestinal.

Councilman (corpusculii) - corpusculii apoptotici.

Courvoisier (semnul; semnul Courvoisier-Terrier) - la obstrucția coledociană neinflamatorie, de regulă prin cancer al capului de pancreas, vezicula biliară se palpează ca o formațiune moale, rotunjită, indoloră.

Cowden (boala) - (*sinonim*: sindromul hamartoamelor multiple) afecțiune ereditară cu transmitere autozomal dominantă, caracterizată prin prezența a multiple hamartoame digestive, leziuni cutanate caracteristice și tumori benigne extraintestinale.

Crenoterapia - utilizarea terapeutică a apelor minerale.

Crigger-Najjar (sindromul) - icter congenital nehemolitic cauzat de absența sau deficitul de bilirubin-glucuronil-transferază. Tipul I este icter congenital nehemolitic cu transmitere autozomal-recesivă, determinat de absența activității glucuronoziltransferazei, survenită prin mutații ale genei UGT1A1, caracterizat prin icter cu bilirubină neconjugată și encefalopatie hiperbilirubinemică. Tipul II reprezintă o hiperbilirubinemie neconjugată ereditară, în absența altor cauze decelabile, care se datorează reducerii marcate a activității bilirubin-glucuronil-transferazei, datorită unei mutații a genei UGT1A1.

Cronkhite-Canada (sindromul) - afecțiune non-ereditară caracterizată prin polipoză gastrointestinală generalizată, hiperpigmentare cutanată, alopecie și distrofia/atrofia unghiilor; afectează preponderent sexul masculin.

Cullen (semnul) - echimoze periombicale spontane; sugestiv pentru hemoragiile intraperitoneale (sarcină extrauterină, pancreatită acută *etc.*).

Crohn (boala) - (*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) și segmentară (discontinuuă), care afectează diferite părți ale tractului gastrointestinal, dar preponderent intestinul subțire și gros.

Dane (particula) - particula virală completă de virus hepatic B.

Dermatită herpetiformă - dermatită polimorfă cronică cu pusee succesive de erupțiuni de vezicule și bule subepidermice grupate herpetiform pe un fond eritemato-edematos urticarian, însoțite de prurit rebel și o eozinofilie sanguină și a fundului bulei constantă; întâlnită în boli de sânge, cancere primitive intestinale sau carcinoid, în enteropatia glutenică.

Diareea - accelerarea tranzitului intestinal, cu eliminarea de scaun incomplet digerat, de consistență scăzută.

Diareea falsă - eliminarea unui scaun de consistență lichidă, după expulzia unui bol fecal indurat (materile fecale stagnate în spatele bolului); apare în constipația cronică.

Dieulafoy (ulcerul; sindromul)- hemoragie gastrică masivă, cauzată de eroziunea arterelor submucoasei gastrice.

Dipsofobia - repulsia față de lichide, mai ales apă; criza de furie la vederea/auzul curgerii apei este tipică pentru turbare (*acvafobie, hidrofobie*).

Disfagia - dificultate la deglutiție.

Disgeuzia - alterarea gustului.

Dispepsia - termen utilizat în gastroenterologie pentru definirea unui grup de simptome, reunite cel mai des în sindroame, care se referă la tubul digestiv superior și pot avea cauze extrem de variate. Cel mai adesea pacienții prezintă dureri sau disconfort în etajul abdominal superior, sațietate precoce, balonări postprandiale, arsuri retrosternale, regurgități, disfagie, eructații, grețuri, vărsături. Dispepsiile cu o cauză clar definită sunt denumite **organice**, iar în dispepsiile **funcționale** nu se evidențiază cauze organice sau biochimice prin examinare clinică și explorări de laborator. Principalele sindroame *dispeptice organice* sunt: sindromul esofagian, sindromul dispeptic ulceros, sindromul dispeptic biliar și sindromul dispeptic pancreatic. Principalele sindroame *dispeptice funcționale* sunt: dispepsia de tip ulceros (*ulcer-like*), dispepsia de tip dismotilitate (*dysmotility-like*) și dispepsia nespecifică.

Diverticuloza - termen ce indică prezența diverticulilor simptomatici sau asimptomatici (structuri sacciforme de dimensiuni variabile, alcătuite din mucoasă și seroasă, proiectate în afara lumenului intestinal).

Dubin-Johnson (sindromul) - icterul cronic idiopatic, boală ereditară, autozomal recesivă, caracterizată prin tulburarea excreției bilirubinei conjugate la polul biliar al hepatocitului.

Dupuytren (contractura) - maladie de etiologie necunoscută, caracterizată prin scleroza cu retracția aponevrozei palmare, care debutează prin apariția unor noduli palmari și flexia progresivă a unuia sau mai multor degete (mai des degetele 4 sau 5), sunt afectate de obicei ambele mâini. Apare în etilism cronic, după traumatism, în diabet zaharat, SIDA sau fără cauză aparentă.

Enteroclima - (*sinonime: enterocлиза, enteroclysis*) introducerea substanței de contrast direct în jejunul proximal printr-o sondă nasojejunală poziționată cu capătul distal dincolo de flexura duodenojejunală; cea mai valoroasă metodă de investigare radiologică a intestinului subțire.

Enterocлиза - *vezi* enteroclima.

Enteropatia glutenică - (*sinonime: boala celiacă, sprue netropical, steatoreea idiopatică*) afecțiune autoimună declanșată de proteinele făinii de cereale (în special gliadina), ce provoacă atrofia mucoasei intestinale tradusă prin malabsorbție. La excluderea glutenului din alimentație evoluția bolii și tabloul morfologic se ameliorează.

Eructații - eliminarea de gaze pe gură (popular - "râgâieli").

Fagofobia - teama de a consuma alimente la bolnavii, care vor cu orice preț să slăbească.

- Fitz-Hugh-Curtis** - perihepatită ce apare la femeile cu proces inflamator infecțios al tractului genital (gonococ/chlamidii), exprimată clinic prin febră, dureri în hipochondrul drept, apoi peritonită cronică cu ascită (uneori aderențe diafragmatice "în coardă de vioară").
- Flatulența** - eliminarea într-un mod mai mult sau mai puțin controlat a gazelor din intestin prin anus; este asociată adesea meteorismului abdominal, colitei de fermentație, colonului iritabil, sindromului de constipație.
- Gardner** (sindromul) - boală autozomal dominantă, manifestată prin asocierea polipozei intestinale cu tumori ale țesuturilor moi și osoase, cu rată mare de malignizare.
- Gastropatie** - leziunea mucoasei gastrice, epitelială și/sau vasculară, cu componentă inflamatorie minimă sau absentă.
- Geofagia** - variantă de parorexie (pervertire a apetitului) caracterizată prin dorința de a ingera pământ.
- Gilbert** (sindromul) - boală autozomal dominantă, manifestată prin hiperbilirubinemie neconjugată discretă/moderată, lipsa simptomelor clinice hepatobiliare și normalitatea testelor hepatice.
- Glisson** (capsula) - capsula conjunctivă a ficatului, care trimite prelungiri în interiorul parenchimului - tecile glissoniene, care înconjoară pediculii vasculo-bilio-portali.
- Glosodinie** - (sinonim: *glosalgie*) durere și senzație de arsură la nivelul limbii.
- Glutenul** - fracțiunea proteică a făinii de cereale (grâu, orz, ovăz, secară), capabilă să producă *enteropatia glutenică*. Glutenul la rândul său constă din glutenină (fracțiune insolubilă în alcool) și gliadină (fracțiune solubilă în alcool), care este nocivă pentru subiecții cu enteropatie glutenică.
- Greața** - senzația unei vărsături iminente.
- Grey Turner** (semnul) - echimoza flancurilor, mai ales a celui stâng; se întâlnește în hemoragiile retroperitoneale.
- Halena** - modificarea mirosului aerului expirat.
- Hematemeza** - eliminarea pe gură de sânge provenit din tubul digestiv.
- Hematochezia** - (sinonim: *rectoragie*) pierderea de sânge (puțin sau deloc modificat) pe cale rectală; datorată unei leziuni de TGI distal de ligamentul Treitz sau unei sângerări masive din leziune proximală.
- Hemobilia** - sângerarea din arborele biliar cu exteriorizare digestivă (de regulă prin melenă) și este urmarea unei comunicări între tractul biliar și vasele sanguine.
- Hemocromatoza** - stare patologică caracterizată printr-o supraîncărcare difuză cu fier a diverselor țesuturi și organe, având drept consecință fibroza și insuficiența funcțională a organelor respective. Forma idiopatică - boală genetică de metabolism, transmisă autozomal-recesiv, caracterizată prin absorbție excesivă, prin acumulare și distribuție tisulară crescută a fierului în organism; acumularea progresivă de fier în ficat, rinichi, cord, pancreas și alte organe poate duce la fibroză, ciroză, diabet zaharat și cardiomiopatie. Forma secundară - poate apărea în anemii hemolitice cronice (mai ales în talasemia majoră), în anemia sideroblastică, sau poate fi de cauză iatrogenă: aport excesiv de fier, per os sau prin transfuzii.
- Hemoptizia** - eliminarea pe gură de sânge provenit din căile respiratorii.

Hemoroizii - dilatări ale plexurilor venoase derivate din vena hemoroidală superioară (hemoroizii interni) sau din vena hemoroidală inferioară (hemoroizii externi).

Hemosuccus pancreaticus - hemoragia, provenind din vasele peripancreatice, exteriorizată în ductul pancreatic.

Hepatopulmonar (sindromul) - afectare hepatică cronică avansată, însoțită de scăderea SaO_2 (gradient O_2 alveolo-arterial crescut la respirația cu aer de cameră) și ortodeoxie, cauzate de șunturi intrapulmonare dreapta-stânga prin dilatări vasculare intrapulmonare secundar incapacității ficatului de a metaboliza substanțele vasodilatatorii din circulație.

Hepatorenal (sindromul) - insuficiență renală funcțională la cironici în absența afectării renale intrinseci. Apare atunci când la retenția de sodiu și apă se adaugă vasoconstricția renală, determinând scăderea fluxului renal și a filtrației glomerulare cu apariția azotemiei.

Hidrops vezicular - vezicula biliară distinsă prin duct cistic blocat.

Hiperfagia - (*sinonim*: polifagie) hiperorexie și comportament aberant cu nevoia ingestiei unei cantități mari de alimente; sațietatea se obține după ingestia unor cantități mari de alimente.

Hiperorexia - exagerarea senzației de foame.

Hirschprung (boala) - (*sinonim*: megacolon congenital) este produsă de deficiența celulelor ganglionare în plexul mienteric al colonului, cel mai frecvent în partea distală a colonului sigmoid și la rect; intestinul proximal de leziune este dilatat (celulele ganglionare prezente) deoarece peristaltismul nu poate deplasa fecalele dincolo de segmentul aganglionar contractat.

His (unghiul) - unghi format de fundul gastric și marginea stângă a esofagului.

Howell-Jolly (corpusculi) - particule mici de nucleu reminescent în unele eritrocite.

Ileus - ocluzie intestinală.

Ileus paralytic - oprirea tranzitului intestinal datorită unei obstrucții dinamice (paralizie neuromusculară a anselor intestinale).

Invaginația - reprezintă deplasarea unui segment al intestinului proximal (de obicei, ileonul terminal) în interiorul intestinului distal (de obicei, cecul); se întâlnește de regulă la copii, care prezintă semne de obstrucție (dureri colicative) și hemoragie rectală (*currant jelly stool*) datorată infarctului intestinal; la maturi se observă de regulă în afecțiunile organice: un polip sau un cancer servește drept sursă.

Irigoscopia - examen radiologic cu sulfat de bariu al colonului; instalarea rectală a suspensiei baritate cu examinarea în faza de umplere și în dublu contrast după insuflația gazoasă.

Israel (boala) - boală rară cu transmitere ereditară, produsă prin eritropoieza ineficace, caracterizată prin hiperbilirubinemie neconjugată moderată, cu icter, fără anemie.

Kayser-Fleicher (inelul) - depunerea de cupru în membrane Descemet, la nivelul zonei limbice a corneei; este relativ caracteristic pentru boala Wilson.

Kerkring (pliurile) - pliuri circulare înalte pe duoden și jejun vizualizate radiologic, care reprezintă valvulele conivente.

Konig (sindrom subocluziv) - durere intensă colicativă, care se calmează după emisie de gaze, scaun sau apariția unui zgomot hidroaeric intens; se întâlnește în obstrucția intestinală parțială.

Koplik (semnul) - puncte albicioase sau albe-albăstrui înconjurate de o zonă roșietică, situate pe mucoasa obrazilor și în șanțul gingivobucal în dreptul molarilor superiori, ce apar în rujeolă.

Krukenberg (tumora) - metastazarea ovariană a adenocarcinomului gastric.

Kwashiorkor - ansamblul unor tulburări grave, consecutive malnutriției protein-calorice, apărute la copilul mic după ab lactare (mai ales în Africa), manifestat printr-o creștere insuficientă, edeme, hipoalbuminemie, apatie, alterarea pigmentării cutanate (discromie), încălcarea grasă a ficatului și conservarea grăsimii subcutanate.

Leser-Trelat (semnul) - keratoza seboreică, apărută recent sau brusc acutizată, la pacienții cu afectarea malignă a organelor interne, în majoritatea cazurilor adenocarcinoame. Cel mai frecvent sunt afectate stomacul și colonul, rareori intestinul subțire.

Linia Z - zona de demarcație dintre mucoasa esofagiană pluristratificată de culoare roz-albicioasă și mucoasa gastrică columnară de culoare roșie, care este bine vizibilă la endoscopie.

Linia plastică - (*linitis plastica*) stomac neextensibil cu absența pliurilor și lumen îngustat, mai des ca urmare a infiltrării pereților cu celule tumorale în adenocarcinomul gastric difuz (excepțional în metastazele gastrice ale cancerului de sân sau de colon) sau în limfomul gastric; mai poate fi cauzată și de alte afecțiuni, precum tuberculoza, sifilisul sau amiloidoza.

Lucey-Driscoll (sindromul) - icterul nou-născuților prin inhibiția glucuronil-transferazei, manifestat clinic prin astenie, prurit, tulburări neurologice, iar paraclinic prin hiperbilirubinemie indirectă, anemie; are evoluție scurtă și prognostic sever.

Ludwig (angina) - o formă severă de celulită bucală, cu originea la nivelul unui molar infectat, cu afectarea spațiului submandibular, extinderea la nivelul întregului planșeu bucal (flegmon al cavității bucale), cu ridicarea limbii, disfagie și dispnee; poate surveni edemul glotic, făcând necesară traheostomia de urgență.

Lundt (testul) - metodă indirectă de stimulare a pancreasului exocrin; prevede administrarea unui prânz lichid, conținând proteine, glucide și lipide, care produce eliberarea CCK și, respectiv, creșterea secreției tripsinei în sucul duodenal.

Lynch (sindromul) - cancer colorectal ereditar non-polipozic, cu transmitere autozomal dominată; este cea mai frecventă formă de cancer ereditar. Prezența sau absența fenotipului extracolonic determină clasificarea: Lynch I (localizarea exclusiv la colon și rect) și Lynch II (cancer colorectal și variate alte localizări extracolonic).

Malacia - variantă de parorexie (pervertire a apetitului) caracterizată prin foamea de alimente acide și excitante (condimentate).

Mallory (corpusulii) - granule eozinofile dispuse intracelular, care constau din filamente proteice intermediare alterate; se întâlnesc în hepatita alcoolică.

Mallory-Weiss (sindromul) - prezența de fisuri longitudinale la nivelul joncțiunii esocardiale, produse prin vărsături foarte puternice și abundente.

Marfan (sindromul) - boală ereditară a țesutului conjunctiv; în forma severă se caracterizează prin extremități lungi, subțiri și alte modificări scheletice (arahnodactilie, palat

ogival etc.), scăderea vederii prin dislocarea cristalinului, anevrism aortic și modificări cardiace (prolaps, mai des de valvă mitrală).

Meckel (diverticulul) - reprezintă persistența ductului vitelin; simptomul de prezentare cel mai frecvent este hemoragia (datorită prezenței rezidurilor heterotopice de mucoasă gastrică sau țesut pancreatic).

Megacolon - dilatație anormală a intestinului gros, totală sau segmentară.

Megacolon congenital - (*sinonim*: boala Hirschprung) apare prin deficiența celulelor ganglionare în plexul mienteric al colonului, cel mai frecvent în partea distală a colonului sigmoid și la rect; intestinul proximal de leziune este dilatat (celulele ganglionare prezente) deoarece peristaltismul nu poate deplasa fecalele dincolo de segmentul aganglionar contractat.

Megacolon toxic - leziune câștigată a plexului mienteric, caracterizată prin reducerea populației de celule ganglionare, leziuni degenerative ale neuronilor, dispariția conținutului de neurotransmițători, iar clinic prin constipație; apare la pacienți cu consum îndelungat de purgative antrachinonice și difenolice, tranchilizante și citostatice.

Meigs (sindromul) - tumoare ovariană benignă cu ascită și hidrotorax drept.

Melena - eliminarea de scaun negru ("ca păcura"), determinat de sângele digerat dintr-o hemoragie digestivă superioară.

Mellet-Guy (semnul) - sensibilitate la palparea hipocondrului stâng; întâlnit în pancreatită cronică.

Menetrier (gastropatia) - gastropatie cu pliuri gigante ale mucoasei; se asociază cu aclorhidrie și hipoalbuminemie prin pierderi de proteine (enteropatie cu pierdere de proteine).

Meteorism abdominal - creșterea conținutului gazos intestinal, care se manifestă prin senzație de distensie abdominală, colici în hipocondrul stâng și în hipogastru, borborisme și flatulență.

Mericism - (*sinonim*: ruminație) readucerea, de obicei involuntară, a alimentelor din stomac în cavitatea bucală, masticăția și apoi înghițirea lor. Este obișnuită la copii și patologică la maturi (mai des din tulburări psihice).

Mirizzi (sindromul) - sindrom clinic ce include colecistita și icterul, care apare prin compresiunea extrinsecă a ductului hepatic de un calcul localizat la nivelul canalului cistic sau în infundibul. Se descriu două variante de sindrom Merizzi: tipul I, în care calculul este intraluminal, și tipul II, cu fistulă colecisto-biliară.

Murphy (semnul) - durere apărută în timpul unei inspirații profunde la palparea sub rebordul costal drept; este pozitiv în colecistită.

Murssy (semnul) - (*sinonim*: frenicus simptom) durere apărută la palparea între piciorușele mușchiului sternocleidomastoidian pe dreapta; este pozitiv în afecțiunile colecistului.

Odinofagia - deglutiție dureroasă.

Oligodipsia - consum redus de lichide.

Ortner (semnul) - durere apărută la percuția ușoară cu marginea mâinii pe rebordul costal drept (de obicei, se compară cu senzația apărută la percuția pe rebordul costal stâng); este pozitiv în afecțiunile colecistului și hepatice.

Ortodeoxia - dispnee și deoxigenare arterială în poziție verticală, care

se ameliorează în poziție orizontală. Este caracteristică sindromului hepatopulmonar, care reprezintă șunturi intrapulmonare dreapta-stânga prin dilatări vasculare intrapulmonare secundar incapacității ficatului de a metaboliza substanțele vasodilatatorii din circulație.

Pagofagia - variantă de parorexie (pervertire a apetitului) caracterizată prin dorința de a ingera gheață.

Parorexia - pervertirea apetitului.

Pentagastrina - produs sintetic ce conține cei patru aminoacizi terminali ai gastrinei naturale aminoacidul alanina. Exerciță toate efectele fiziologice ale gastrinei, motiv pentru care este utilizată în clinică.

Peutz-Jeghers (sindromul) - boală autozomal dominantă manifestată prin polipi hiperplastici (hamartoame) în intestinul subțire, mai rar stomac și colon (în ordinea descrescândă a frecvenței) și pigmentare peribucală/bucală, mai rar perioculară și pe membre.

Pica - variantă de parorexie (pervertire a apetitului) caracterizată prin dorința de a ingera var, nisip.

Pirozis - durerea cu caracter de arsură în regiunea superioară epigastrică și retrosternal, care se răspândește înspre extremitatea cefalică; este accentuat de mesele voluminoase sau bogate în grăsimi, decubit sau anteflexia corpului și diminuează după ingestia de lapte și antiacide.

Pit (celulele) - celulele killeri naturali din spațiul Disse

Pituitele matinale - bolnavul constată perna udă dimineața (din salivă, suc gastric, mucus, mai rar bilă sau alimente); apar în diverse afecțiuni: nevroze, alcoolism, aerofagii, boli esofagiene sau gastroduodenale.

Plummer-Vinson (sindromul) - (*sinonim*: disfagia sideropenică) un sindrom asociat cu deficiența de fier. Se manifestă prin disfagie pentru alimentele solide, glosită, leucoplachie, coilonihie și aclorhidrie. În porțiunea inițială a esofagului se evidențiază membrane fine de țesut conjunctiv.

Polidipsia - creșterea exagerată a necesității de a ingera lichide.

Polifagia - (*sinonim*: hiperfagie) hiperorexie și comportament aberrant cu nevoia ingestiei unei cantități mari de alimente; sațietatea se obține după ingestia unor cantități mari de alimente.

Prostaglandine - grup de acizi grași nesaturați cu distribuție ubicuitară și acțiune strict locală la locul eliberării. Mucoasa gastrică produce cea mai mare cantitate de PG din organism cu important rol citoprotector (antiulceros).

Pseudoacalazia - afecțiune cu manifestări clinice și manometrice similare cu cele din acalazie, dar determinată de tumori, care interesează joncțiunea esogastrică, fornixul gastric sau cardia.

Pseudopolipi - (*sinonim*: polipi inflamatori) formațiuni protruzive în colon (mai rar alte organe ale TGI), având ca substrat țesutul de granulație reparator.

Ptialism - salivare abundentă.

Puestow (operația, procedeul) - (*sinonime*: pancreaticojejunostomie longitudinală, wirsungojejunostomie) este o operație de drenaj a canalului pancreatic dilatat (prezent în special în PC calcifiantă), indicată pentru ameliorarea sindromului dureros; constă în deschiderea anterioară a canalului Wirsung pe toată lungimea lui, ulterior realizând o anastomoză latero-laterală cu o ansă jejunală montată a la Roux.

Pyoderma gangrenosum - dermatoză neutrofilă, care începe cu pustule aseptice cu extensie centrifugă rapidă în placarde unice sau multiple reliefate la periferie, urmate de ulcerare și gangrenă în centrul lor. Asociază de multe ori anemie și hipogamaglobulinemie. Întâlnită în diverse afecțiuni organice, mai frecvent BII, artrite, stări de imunosupresie (SIDA, leucemii *etc.*).

Quincke (edemul Quincke) - (*sinonim*: edem angioneurotic) apariția bruscă de infiltrate edematoase ferme, bine delimitate și proeminente, localizate mai ales la față, uneori cu atingerea de căi respiratorii superioare; se poate asocia cu alte manifestări de alergii: urticaria cronică, astmul bronșic *etc.*

Rectoragie - (*sinonim*: hematochezie) pierderea de sânge (puțin sau deloc modificat) pe cale rectală; datorată unei leziuni de TGI distal de ligamentul Treitz sau unei sângerări masive din leziune proximală.

Regurgitație - refluarea conținutului gastric/esofagian în faringe și cavitatea bucală, fără efort, fără greață sau contracție abdominală.

Rendu-Osler-Weber (sindromul) - malformații vasculare musculocutanate și viscerale, congenitale, transmise prin mecanism autozomal dominant. Pot coexista toate cele trei forme de prezentare: teleangiectazia, malformațiile arteriovenoase și anevrismele.

Riedel (lobul) - lobul linguliform, insulă de țesut hepatic extinsă din lobul drept, lateral de vezica biliară, către inferior; o formațiune similară se poate desprinde și din lobul stâng, deși mult mai rar.

Rokitansky-Aschoff - (*sinonim*: adenomiomatoza colecistului) reprezintă o colecistoză hiperplazică rară, caracterizată prin hiperplazia benignă a mucoasei și musculareii vezicii biliare, cu creșterea secundară în înălțime și în număr a pliurilor.

Rotor (sindromul) - hiperilirubinemie ereditară (moștenire autozomal recisivă) cu majorarea bilirubinei conjugate în sânge și a excreției urinare de coproporfirină, în lipsa altor modificări hepatice.

Rovsing (manevra) - exercitând presiune în punctul apendicular, se roagă bolnavul să ridice membrul inferior drept; contracția consecutivă a mușchiului psoas accentuează durerea din apendicită.

Ruminație - (*sinonim*: mericism) readucerea, de obicei involuntară, a alimentelor din stomac în cavitatea bucală, masticăția și apoi înghițirea lor. Este obișnuită la copii și patologică la maturi (mai des din tulburări psihice).

Saturnism - intoxicația cu plumb; se manifestă prin cefalee, paralizii flasce ale extremităților, nefrită, anemie, colici abdominale, constipație spastică, lizereu cenușiu gingival.

Shilling (testul) - evidențiază malabsorbția intestinală pentru vitamina B₁₂, în prezența sau lipsa factorului intrinsec.

Sialoreea - exagerarea secreției salivare (uneori până la 12 l/24 ore).

Sindromul de intestin scurt - manifestări clinice și biologice datorate malabsorbției nutrienților, apărute ca o consecință a rezecțiilor intestinale extinse sau/și specifice.

Sister Marry Joseph (nodulul) - la nivelul ombilicului se poate observa (sau palpa) un nodul metastatic al unui cancer visceral.

Sitofobia - teama de alimentație în condițiile de apetit normal - pentru a nu produce dureri (în stomatita aftoasă, cancer esofagian, cancer gastric, pancreatită *etc.*).

- Steatoreea** - definește scaunele abundente, lipicioase, flotante, care mai des apar în rezultatul maldigestiei lipidelor de către lipaza pancreatică și neasimilării grăsimilor în intestinul subțire.
- Sughitul** - contracție spastică repetitivă a diafragmului.
- Sumerkill** (sindromul) - colestaza familială recurentă benignă, afecțiune manifestată prin pusee de icter însoțit de prurit.
- Talasemia** - anemie hemolitică ereditară foarte gravă la homozigoti (maladia Cooley, beta-talasemia majoră) caracterizată prin hemoliză intensă cu anemie severă microcitară cu hematii "în țintă", cantități crescute de Hb F, hipersideremie și evoluție severă datorită hemosiderozei miocardice, care determină insuficiență cardiacă congestivă. Talasemia-minor (forma heterozigotă) are manifestări mai discrete.
- Tamm-Horsfall** (proteina) - (*sinonim*: uromodulina) proteina Tamm-Horsfall este o componentă fiziologică a lichidului tubular apărută prin secreție constantă de către epiteliul tubular (în special în porțiunea ascendentă a ansei Henle). Alcătuiește scheletul cilindrilor, care se pot forma în tubii renali.
- Teleangiectazia** - mici dilatații vasculare liniare și sinuoase.
- Tenesme** - durere resimțită ca senzație de tensiune și constricție în regiunea anală și necesitatea imperioasă de a avea scaun, care nu se produce sau se elimină o cantitate mică de mucus.
- Tiflită** - inflamația cecului.
- Toxicoinfecții alimentare** - afecțiuni gastrointestinale prin acțiunea toxinelor unor bacterii, care au fost produse în cursul păstrării (în condiții improprie) alimentelor infectate la preparare.
- Trismus** - contractura spastică a mușchilor masticatori cu imposibilitate de deschiderea gurii; are proveniență locală (abces dentar, artrită temporomandibulară) sau din tetanos, rabie, intoxicație cu stricnină *etc.*
- Trousseau** (semnul) - tromboflebită superficială migratorie ca manifestare paraneoplazică.
- Turcot** (sindromul) - asocierea dintre polipoza adenomatoasă familială și tumorile malingne ale sistemului nervos central (glioame cu malignitate înaltă).
- Tylosis** - afecțiune autozomal-dominantă caracterizată prin hiperkeratoză palmo-plantară și leucoplachie orală.
- Ureea** - product rezidual al catabolismului proteic sintetizat hepatic. În rinichi ureea este filtrată, secretată și reabsorbită.
- Vărsătura** - expulzarea cu forță pe cale bucală a conținutului gastro-intestinal.
- Verner-Morrisson** (sindromul) - diaree apoasă însoțită de pierdere de potasiu și hipoclorhidrie, fenomene ce apar prin efectele secreției de VIP de către tumoarea celulelor D₁ din insulele pancreatice.
- VIP** - peptidul intestinal vasoactiv (*vasoactive intestinal peptide*).
- Virchow** (nodulul) - mărirea ganglionilor limfatici supraclaviculari pe stânga din metastazarea cancerului gastric.
- Vitamina D** - hormon steroidian care în rinichi este transformat prin a doua hidroxilare în forma activă: 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-(OH)₂D₃). Forma activă

stimulează absorbția intestinală a calciului și fosforului.

Volvulus intestinal - răsucirea intestinului (de obicei, colonul sigmoid) în jurul mezenterului cu instalarea obstrucției intestinale și dezvoltarea infarctului intestinal.

Von Recklinghausen (boala) - neurofibromatoza intestinală tip I; caracterizată prin proliferarea structurilor nervoase la nivelul mucoasei intestinale; intestinul subțire fiind segmentul cel mai afectat.

Werner (sindromul) - tipul I de adenomatoză endocrină multiplă (sindrom MEN I - *multiple endocrine neoplasia I*); include gastrinom, insulinom, adenom de paratiroidă.

Whipple (boala) - afecțiune sistemică de origine bacteriană - infecție cu *Tropheryma whipplei* - întâlnită rar (cu predilecție la bărbații de vârstă medie); se dezvoltă atrofia parțială a vililor din jejun și ileon, însoțită de infiltrate masive cu macrofage spongioase (conținând microorganismele, care se pot vedea în microscopia electronică) în *lamina propria* și care blochează trecerea lipidelor în limfatice (implicit, malabsorbția); pacienții prezintă febră, diaree, atralgii, adenopatie generalizată și erupții cutanate de culoare gri-brun.

Wilson (boala) - degenerescența hepatolenticulară; afecțiune ereditară autozomal-recesivă, datorată tulburării metabolismului cuprului; boala afectează întotdeauna ficatul, dar produce și afectări extrahepatice.

Xerostomia - scăderea secreției salivare.

Xantomatoză - tulburări ale metabolismului lipidic cu formarea depozitelor de colesterol în diferite puncte ale organismului: la nivelul țesutului lax al pleoapelor (xantelasme), pielii și tendoanelor (xantoame), corneei (arcul corneian).

Xantomatoză cerebrotendinoasă - boală genetică caracterizată prin sinteză deficitară a acizilor biliari primari cu o sinteză hepatică crescută de colesterol, care se acumulează în creier, tendoane *etc.* și ataxie progresivă cerebeloasă, demență și pareză spinală, xantoame tendinoase, cataractă și ateroscleroză precoce.

Zenker (diverticul) - diverticul pe fața posterioară a joncțiunii faringoesofagiene (la nivelul vertebrei cervicale C₇), caracterizat prin protruzia mucoasei între fibrele mușchiului cricoesofagian și constrictorul inferior al faringelui. Apare în urma creșterii de presiune în timpul faringian al deglutiției (consecință a lipsei de coordonare între contracția mușchiului faringian și relaxarea sfincterului esofagian superior). Se manifestă prin disfagie (alimentele stagnate în punga diverticulară comprimă esofagul), regurgitații și hipersalivații. Uneori apar disfonie și tusea bitonală (prin compresia recurentului), accese nocturne de tuse (inhalarea bronșică a conținutului diverticular).

Zieve (sindromul) - determinat la pacienți cu ficat gras alcoolic, manifestat prin hipertrigliceridemie, anemie hemolitică, icter și dureri abdominale.

Zollinger-Ellison (sindromul) - asocierea ulcerului duodenal multiplu și recidivant cu tumori pancreatice insulare de celule non-beta secretoare de gastrină.

MEDICAȚIA DE BAZĂ PENTRU AFECȚIUNILE APARATULUI DIGESTIV

<u>Denumirea internațională</u>	<u>Denumirea comercială</u>
Aciclovir	<i>Aciklovir, Acyclovir, Aklovir, Cyclovax, Cargosil, Euvirox, Herpesin, Lisavyr, Lovir, Medovir, Supraviran, Virolex, Zovirax</i>
Acidul ursodezoxicolic	<i>Ursofalk, Ursosan</i>
Amoxicilină	<i>Amoclen, Amospin, Amoxil, Apo-amoxi, Bactox, E-mox, Ephamox, Flemoxin, Grunamox, Hiconcil, Ibiamox, Moxylan, Moxypen, Moxyvīt, Ospamox, Ranoxyl</i>
Azatioprină	<i>Azamun, Imuprin, Imuran, Imurel</i>
Bisacodil	<i>Bisakodils, Bisacodyl, Dulcolax, Laxatol, Wescolax</i>
Budesonid	<i>Apulein, Budenofalk</i>
Butilscopolamină	<i>Buscopan, Hyoscine butylbromide, Scobutil, Spasmobru</i>
Ciclofosfamidă	<i>Cyclophosphan, Cytoxan, Endoxan</i>
Ciclosporină	<i>Consupren, Cyclosporine A, Cyclosporine, Sandimun</i>
Cimetidină	<i>Cimedīn, Cimetidins, Histodil, Neutronorm, Primamet</i>
Ciprofloxacina	<i>Afenoxin, Cebect, Cefan, Ceflox, Ciflox, Cifloxinal, Cifran, Ciprinol, Ciprobay, Ciprobid, Ciprocynal, Ciprodac, Ciprolet, Ciproxol, Cipromed, Cipromex, Ciprosun, Ciprova, Ciprowin, Ciprox, Citeral, Euciprin, Ificipro, Medociprin, Microflox, Quintor, Quipro, Recipro, Siprogut, Tacip, Ultraflox, Zindolin</i>
Cisaprid	<i>Lirebin</i>
Claritromicină	<i>Biaxin, Clabax, Claricide, Claricin, Clarithro-250, Clarithrocin, Fromilid, Klacid</i>
Colesteramin	<i>Divistyramine, Holestan, Ipocol, Questran</i>
Dexametazonă	<i>Demson, Dexa-Allvoran, Dexacort, Dexason, Dexaven, Dexona, Oftan Dexamethason, Prednisolon F</i>
Domperidon	<i>Motilium</i>
Doxiciclină	<i>Doryx, Doxybene, Doxychel, Doxylan, Flemoxin solutab, Medomycine, Monodox, Tetradox, Unidox, Vibramicine, Wesco-Doxy</i>
Drotaverină	<i>Nos-Bra, Nos-spa, Ple-Spa</i>
Eritromicină	<i>Aithrocis-S, E-Mycin, Ery-Tab, Eramycin, Ermyced, Eryc, Eryhexal, Erythran, Erythrocin, Erythromycin, Etomit, Gluceptate, Grunamycin, Ilotycin, Ilozone, Robimicin</i>
Famciclovir	<i>Famvir</i>
Famotidină	<i>Antodine, Famosan, Famotak, Famotidin, Gasterogen, Quamatel, Ulceran, Ulfamid</i>
Ganciclovir	<i>Cymevene, Cymevan, Cytovene</i>
Hidrocortizon	<i>Hydrocort von CT, Solu-Cortef, Sopolcort-N</i>
Interferon alfa	<i>Alfaferone, Interferon leucocitar uman liofilizat, Pegasys, Realdiron, Refergen, Roferon-A, Viaferon, Wellferon</i>
Interferon beta	<i>Betaferon, Frone, Rebif</i>
Lactuloză	<i>Duphalac, Portalac</i>
Lamivudină	<i>Epivir, Zeffix</i>
Lansoprazol	<i>Aprazol Capsule</i>
Loperamid	<i>Imodium, Lopedium, Loperamide, Loptil, Neo-Enteroseptol</i>
Mebeverină	<i>Duspatalin</i>
6-Mercaptopurina	<i>Puri-Nethol</i>

* *Întocmită de către: Cuzminih Gleb*

Mesalazina	<i>Salofalk, Salozinal</i>
Metilprednisolon	<i>Depo-Medrol, Medrate, Medrol, Metypred, Prednol, Solu-Medrol, Urbason</i>
Metoclopramid	<i>Cerucal, Gastrobid continus, Reglan</i>
Metotrexat	<i>Amethopterin, Antifolan, Canceren, Ledertrexat, Metotrexate-Ebewe</i>
Metronidazol	<i>Deflamon, Efloran, Emigil, Flagyl, Klion, Medazol, Metris, Metrogyl, Nidazol, Orvagil, Orichopol, Suplin, Trichazol, Trihobrol, Trichopol, Zoacid</i>
Misoprostol	<i>Cytotec</i>
Nizatidină	<i>Axid, Nizotin</i>
Olsalazină	<i>Dipentum</i>
Omeprazol	<i>Bioprazol, Glaveral, Moprazol, Olit, Omax, Omefez, Omep, Omepren, Omes, Omezol, Omerak, Omeran, Pleom, Risek, Romesec, Rucid, Ultop</i>
Otiloniu	<i>Spasmomen</i>
Pantoprazol	<i>Kontrolok</i>
Penicilamină	<i>Artamin</i>
Picosulfat de sodiu	<i>Guttalax, Laxygal</i>
Pirenzepin	<i>Gastrozem, Gastrozepin</i>
Prednisolon	<i>Antisolon, Cordex, Dehydrocortisol, Metacortalon, Norsol, Prednisolone, Sterolone, Ultracorten</i>
Prednison	<i>Ancortone, Cortisid, Decortin, Metacorten, Paracort, Prednisone, Ultracorten</i>
Rabeprazol	<i>Pariet</i>
Ranitidină	<i>Aciloc, Aciran, Epadoren, Gertocalm, Histac EVT, Ranital, Ranitak, Ranitidins, Rantac, Rutac, Specinor, Ulcerex, Ulcoran, Zantac</i>
Ribavirină	<i>Copegus</i>
Rimantadină	<i>Remantadin, Rimantadine, Roflual</i>
Roxatidină	<i>Roxane</i>
Silimarină	<i>Carsil, Heparsil, Silegon, Silibor, Silymarin instant</i>
Subcitrăt de bismut	<i>De-Nol, Plenol, Ventrisol</i>
Sucralfat	<i>Alusulin, Venter</i>
Sulfasalazină	<i>Sulfasalazin EN</i>
Trimebutină	<i>Trimebutine</i>
Zidovudin	<i>Retrovir</i>

**DENUMIRI COMERCIALE DE MEDICAMENTE FOLOSITE
PENTRU TRATAMENTUL BOLILOR APARATULUI DIGESTIV**

Denumirea comercială

Aciklovir
Aciloc
Aciran
Acyclovir
Afenoxin
Aklovir
Alfaferone
Althrocis-S
Alusulin
Amantadine
Amethopterin
Amoclen
Amospen
Amoxil
Ancortone
Ancotil
Antifolan
Antisolon
Antodine
Apo-amoxi
Aprazol Capsule
Apulein
Artamin
Axid
Azamun
Bactox
Betaferon
Betnesol
Biaxin
Bioprazol
Bisakodils
Bisacodyl
Budenofalk
Buscopan
Canceren
Cargosil
Carsil
Cebect
Cefan
Ceflox
Cerucal
Ciflox
Cifloxinal
Cifran

Denumirea internațională

Aciclovir
Ranitidină
Ranitidină
Aciclovir
Ciprofloxacină
Aciclovir
Interferon alfa
Eritromicină
Sucralfat
Amantadină
Metotrexat
Amoxicilină
Amoxicilină
Amoxicilină
Prednison
Flucitozină
Metotrexat
Prednisolon
Famotidină
Amoxicilină
Lansoprazol
Budesonid
Penicilinamina
Nizatidină
Azatioprină
Amoxicilină
Interferon beta
Betametazonă
Claritromicină
Omeprazol
Bisacodil
Bisacodil
Budesonid
Butilscolpalamina
Metotrexat
Aciclovir
Silimarină
Ciprofloxacină
Ciprofloxacină
Ciprofloxacină
Metoclopramid
Ciprofloxacină
Ciprofloxacină
Ciprofloxacină

* Întocmită de către: Cuzminîh Gleb

<i>Cimedin</i>	Cimetidină
<i>Cimetidins</i>	Cimetidină
<i>Ciprinol</i>	Ciprofloxacină
<i>Ciprobay</i>	Ciprofloxacină
<i>Ciprobid</i>	Ciprofloxacină
<i>Ciprocynal</i>	Ciprofloxacină
<i>Ciprodac</i>	Ciprofloxacină
<i>Ciprolet</i>	Ciprofloxacină
<i>Ciprolox</i>	Ciprofloxacină
<i>Cipromed</i>	Ciprofloxacină
<i>Cipromex</i>	Ciprofloxacină
<i>Ciprosun</i>	Ciprofloxacină
<i>Ciprova</i>	Ciprofloxacină
<i>Ciprowin</i>	Ciprofloxacină
<i>Ciprox</i>	Ciprofloxacină
<i>Citeral</i>	Ciprofloxacină
<i>Clabax</i>	Claritromicină
<i>Claricide</i>	Claritromicină
<i>Claricin</i>	Claritromicină
<i>Clarithro-250</i>	Claritromicină
<i>Clarithrocin</i>	Claritromicină
<i>Consupren</i>	Ciclosporină
<i>Copegus</i>	Ribavirina
<i>Cordex</i>	Prednisolon
<i>Cortisid</i>	Prednison
<i>Cutivate</i>	Fluticazonă propionat
<i>Cyclophosphan</i>	Ciclofosfamidă
<i>Cyclosporine</i>	Ciclosporină
<i>Cyclosporine A</i>	Ciclosporină
<i>Cyclovax</i>	Aciclovir
<i>Cymevan</i>	Ganciclovir
<i>Cymevene</i>	Ganciclovir
<i>Cytotec</i>	Misoprostol
<i>Cytovene</i>	Ganciclovir
<i>Cytoxan</i>	Ciclofosfamidă
<i>Decortin</i>	Prednison
<i>Deflamon</i>	Metronidazol
<i>Dehydrocortisol</i>	Prednisolon
<i>Demson</i>	Dexametazonă
<i>De-Nol</i>	Subcitratul de bismut
<i>Depo-Medrol</i>	Metilprednisolon
<i>Dexa-Allvoran</i>	Dexametazonă
<i>Dexacort</i>	Dexametazonă
<i>Dexason</i>	Dexametazonă
<i>Dexaven</i>	Dexametazonă
<i>Dexona</i>	Dexametazonă
<i>Dipentum</i>	Olsalazină
<i>Divistyramine</i>	Colesteramin
<i>Doryx</i>	Doxiciclină
<i>Doxybene</i>	Doxiciclină
<i>Doxychel</i>	Doxiciclină
<i>Doxylan</i>	Doxiciclină
<i>Dulcolax</i>	Bisacodil
<i>Duphalac</i>	Lactuloză
<i>Duspatalin</i>	Mebeverină

<i>Efloran</i>	Metronidazol
<i>Emigil</i>	Metronidazol
<i>E-mox</i>	Amoxicilină
<i>E-Mycin</i>	Eritromicină
<i>Endoxan</i>	Ciclofosfamidă
<i>Epadoren</i>	Ranitidină
<i>Ephamox</i>	Amoxicilină
<i>Epivir</i>	Lamivudină
<i>Eramycin</i>	Eritromicină
<i>Ermyced</i>	Eritromicină
<i>Eryc</i>	Eritromicină
<i>Eryhexal</i>	Eritromicină
<i>Ery-Tab</i>	Eritromicină
<i>Etomit</i>	Eritromicină
<i>Euciprin</i>	Ciprofloxacina
<i>Euvirox</i>	Aciclovir
<i>Famosan</i>	Famotidină
<i>Famotak</i>	Famotidină
<i>Famotidin</i>	Famotidină
<i>Famvir</i>	Famciclovir
<i>Flagyl</i>	Metronidazol
<i>Flemoxin</i>	Amoxicilină
<i>Flemoxin solutab</i>	Doxiciclină
<i>Fromilid</i>	Claritromicină
<i>Frone</i>	Interferon beta
<i>Gasterogen</i>	Famotidină
<i>Gastrobid continus</i>	Metoclopramid
<i>Gastrozem</i>	Pirenzepin
<i>Gastrozepin</i>	Pirenzepin
<i>Glaveral</i>	Omeprazol
<i>Gertocalm</i>	Ranitidină
<i>Gluceptate</i>	Eritromicină
<i>Grunamox</i>	Amoxicilină
<i>Grunamycin</i>	Eritromicină
<i>Guttalax</i>	Picosulfat de sodiu
<i>Heparsil</i>	Silimarină
<i>Herpesin</i>	Aciclovir
<i>Hiconcil</i>	Amoxicilină
<i>Histac EVT</i>	Ranitidină
<i>Histodil</i>	Cimetidină
<i>Holestan</i>	Colesteramin
<i>Hydrocort von CT</i>	Hidrocortizon
<i>Hyoscine butylbromide</i>	Butilscolopamină
<i>Ibiamox</i>	Amoxicilină
<i>Ificipro</i>	Ciprofloxacina
<i>Ilotycin</i>	Eritromicină
<i>Ilozone</i>	Eritromicină
<i>Imodium</i>	Loperamid
<i>Imuprin</i>	Azatioprină
<i>Imuran</i>	Azatioprină
<i>Imurel</i>	Azatioprină
<i>Inhacort</i>	Flunisolidă
<i>Interferon leucocitar uman liofilizat</i>	Interferon alfa
<i>Ipocol</i>	Colesteramin
<i>Klacid</i>	Claritromicină

<i>Klion</i>	Metronidazol
<i>Kontrolok</i>	Pantoprazol
<i>Laxatol</i>	Bisacodil
<i>Laxygal</i>	Picosulfat de sodiu
<i>Ledertrexat</i>	Metotrexat
<i>Lirebin</i>	Cisaprid
<i>Lisavyr</i>	Aciclovir
<i>Lopedium</i>	Loperamid
<i>Loperamide</i>	Loperamid
<i>Loptil</i>	Loperamid
<i>Lovir</i>	Aciclovir
<i>Mantadix</i>	Amantadină
<i>Marcillin</i>	Ampicilină
<i>Medazol</i>	Metronidazol
<i>Medociprin</i>	Ciprofloxacină
<i>Medomycine</i>	Doxiciclină
<i>Medovir</i>	Aciclovir
<i>Medrate</i>	Metilprednisolon
<i>Medrol</i>	Metilprednisolon
<i>Metacortalon</i>	Prednisolon
<i>Metacorten</i>	Prednison
<i>Metipred</i>	Metilprednisolon
<i>Metotrexate-Ebewe</i>	Metotrexat
<i>Metris</i>	Metronidazol
<i>Metrogyl</i>	Metronidazol
<i>Metypred</i>	Metilprednisolon
<i>Microflox</i>	Ciprofloxacină
<i>Midantan</i>	Amantadină
<i>Monodox</i>	Doxiciclină
<i>Moprazol</i>	Omeprazol
<i>Motilium</i>	Domperidon
<i>Moxlyen</i>	Amoxicilină
<i>Moxyphen</i>	Amoxicilină
<i>Moxyvit</i>	Amoxicilina
<i>Neo-Enteroseptol</i>	Loperamid
<i>Neutronorm</i>	Cimetidină
<i>Nidazol</i>	Metronidazol
<i>Nizotin</i>	Nizatidină
<i>Norsol</i>	Prednisolon
<i>Nos-Bra</i>	Drotaverină
<i>Nos-spa</i>	Drotaverină
<i>Ofan Dexamethason</i>	Dexametazonă
<i>Olit</i>	Omeprazol
<i>Omax</i>	Omeprazol
<i>Omepez</i>	Omeprazol
<i>Omepe</i>	Omeprazol
<i>Omepren</i>	Omeprazol
<i>Omes</i>	Omeprazol
<i>Omezol</i>	Omeprazol
<i>Omerak</i>	Omeprazol
<i>Omeran</i>	Omeprazol
<i>Orvagil</i>	Metronidazol
<i>Orichopol</i>	Metronidazol
<i>Ospamox</i>	Amoxicilină
<i>Quamatel</i>	Famotidină
<i>Quintor</i>	Ciprofloxacină

Quipro
Paracort
Pariet
Pegasys
Plenol
Pleom
Ple-Spa
Portalac
Prednisolone
Prednisolon F
Prednisone
Prednol
Primamet
Puri-Nethol
Questran
Quintor
Quipro
Ranital
Ranitak
Ranitidins
Ranoxyl
Rantac
Realdiron
Rebif
Recipro
Refergen
Reglan
Remantadin
Retafyl
Retrovir
Rimantadine
Risek
Robimicin
Roferon-A
Roflual
Romesec
Roxane
Rucid
Rutac
Salofalk
Salozinal
Sandimun
Scobutil
Siprogut
Silegon
Silibor
Silymarin instant
Solu-Cortef
Solu-Medrol
Sopolcort-N
Spasmobru
Spasmomen
Specinor
Sterolone
Sulfasalazin EN

Ciprofloxacina
Prednison
Rabeprazol
Interferon alfa
Subcitrato de bismuto
Omeprazol
Drotaverina
Lactuloza
Prednisolon
Dexametazona
Prednison
Metilprednisolon
Cimetidina
6-Mercaptopurina
Colesteramin
Ciprofloxacina
Ciprofloxacina
Ranitidina
Ranitidina
Ranitidina
Amoxicilina
Ranitidina
Interferon alfa
Interferon beta
Ciprofloxacina
Interferon alfa
Metoclopramid
Rimantadina
Teofilina
Zidovudin
Rimantadina
Omeprazol
Eritromicina
Interferon alfa
Rimantadina
Omeprazol
Roxatidina
Omeprazol
Ranitidina
Mesalazina
Mesalazina
Ciclosporina
Butilscopolamina
Ciprofloxacina
Silimarina
Silimarina
Silimarina
Hidroclorizo
Metilprednisolon
Hidroclorizo
Butilscopolamina
Otilonio
Ranitidina
Prednisolon
Sulfasalazina

<i>Suplin</i>	Metronidazol
<i>Supraviran</i>	Aciclovir
<i>Symmetrel</i>	Amantadină
<i>Tacip</i>	Ciprofloxacină
<i>Tetradox</i>	Doxiciclină
<i>Trichazol</i>	Metronidazol
<i>Trihobrol</i>	Metronidazol
<i>Trichopol</i>	Metronidazol
<i>Trimebutine</i>	Trimebutină
<i>Trivaline</i>	Amantadină
<i>Truphylline</i>	Aminofilină
<i>Ulceran</i>	Famotidină
<i>Ulcerex</i>	Ranitidină
<i>Ulcoran</i>	Ranitidină
<i>Ulfamid</i>	Famotidină
<i>Ultop</i>	Omeprazol
<i>Ultracorten</i>	Prednisolon
<i>Ultracorten</i>	Prednison
<i>Ultraflox</i>	Ciprofloxacină
<i>Unidox</i>	Doxiciclină
<i>Ursofalk</i>	Acidul ursodezoxicolic
<i>Ursosan</i>	Acidul ursodezoxicolic
<i>Urbason</i>	Metilprednisolon
<i>Venter</i>	Sucralfat
<i>Ventrisol</i>	Subcitrăt de bismut
<i>Vibramicine</i>	Doxiciclină
<i>Viregyt</i>	Amantadină
<i>Virolex</i>	Aciclovir
<i>Wesco-Doxy</i>	Doxiciclină
<i>Wescolax</i>	Bisacodil
<i>Zantac</i>	Ranitidină
<i>Zeffix</i>	Lamivudină
<i>Zindolin</i>	Ciprofloxacină
<i>Zoacid</i>	Metronidazol
<i>Zovirax</i>	Aciclovir